

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

На правах рукописи

ЧУЕВА
Ксения Андреевна

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ИДИОПАТИЧЕСКИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ 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	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Идиопатические желудочковые аритмии в педиатрической популяции	15
1.2 Диагностические методы в поиске этиологии желудочковых аритмий у детей	22
1.3 Тахииндуцированная кардиомиопатия у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями	32
1.4 Лечение идиопатических желудочковых аритмий у детей	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	60
3.1 Клиническая характеристика детей различных возрастных групп с идиопатическими желудочковыми аритмиями	60
3.2 Сравнительная характеристика результатов инструментальных методов исследования	70
3.3 Особенности и характер течения идиопатических желудочковых аритмий у детей	91
3.3.1 Факторы, ассоциированные со спонтанным разрешением идиопатических желудочковых аритмий у детей	97
3.3.2 Факторы, ассоциированные с развитием тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями	111
3.4 Оценка эффективности медикаментозного и хирургического лечения у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями	126
3.5 Разработка персонифицированной программы ведения детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями	146
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	154
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	164

ВЫВОДЫ	165
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	167
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	168
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	169
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	171

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В структуре нарушений ритма сердца у детей одну из ведущих позиций занимают желудочковые аритмии (ЖА), распространенность которых составляет около 20% [5]. Причинами возникновения ЖА у пациентов детского возраста могут быть воспалительные заболевания миокарда, генетически детерминированные кардиомиопатии, врожденные пороки сердца, первичные электрические заболевания сердца, а также экстракардиальная патология. Тем не менее, у 50% детей после обследования этиология ЖА остается неизвестной. Данные нарушения ритма сердца традиционно считаются «идиопатическими» [70, 181].

Общепринято, что идиопатические ЖА у детей характеризуются доброкачественным течением, имеют тенденцию к спонтанному разрешению [109, 142] и редко приводят к дисфункции желудочков сердца [46, 125, 160, 205, 211]. Потенциальными факторами, ассоциированными со спонтанным разрешением желудочковых аритмий, являются возраст ребенка, локализация эктопического очага, плотность аритмии. При этом результаты опубликованных исследований противоречивы, что делает невозможным внедрение их в клиническую практику [38, 46, 68, 127]. В то же время у ряда пациентов частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) и желудочковая тахикардия (ЖТ) могут приводить к возникновению дилатации полостей сердца и снижению сократительной способности миокарда. Предполагается, что развитие тахииндуцированной кардиомиопатии (ТКМП) взаимосвязано с длительностью существования ЖА, локализацией очага аритмии, количеством эктопических желудочковых комплексов и других факторов, что было продемонстрировано в исследованиях среди взрослых пациентов [179]. Однако, в настоящий момент отсутствуют общепринятые факторы риска развития ТКМП при желудочковых нарушениях ритма в педиатрической популяции [46].

Следует отметить, что по данным исследований до 7,1% детей с ЖА, которые расценивались как идиопатические, в ходе динамического наблюдения перенесли

неблагоприятные события, такие как внезапная остановка кровообращения (ВОК) или внезапная сердечная смерть (ВСС) [69, 70]. Это может свидетельствовать о необходимости проведения более тщательного диагностического поиска этиологии у детей с ЖА и структурно нормальным сердцем по данным эхокардиографии, а также при отсутствии достоверных критериев наличия каналопатии по данным стандартного обследования. В спорных и неоднозначных случаях для верификации диагноза прибегают к современным высокотехнологичным методам диагностики, таким как магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и молекулярно-генетическое тестирование [109, 190]. В то же время выявление неспецифических нарушений структуры миокарда при выполнении МРТ сердца, а также генетических вариантов неопределенной клинической значимости, может привести к еще большему непониманию генеза ЖА.

На сегодняшний день не существует единой стратегии медикаментозного и хирургического лечения желудочковых нарушений ритма сердца у детей. Антиаритмические препараты способны эффективно подавлять желудочковую эктопию и являются приоритетным методом лечения у детей раннего возраста. В то же время, ЖА могут демонстрировать рефрактерность к медикаментозной терапии, что требует назначения комбинированной антиаритмической терапии, которая увеличивает риск развития побочных эффектов [197]. В последнее время на первый план устранения эктопических очагов в миокарде выходит радиочастотная катетерная абляция. Данный метод лечения является радикальным, достигая эффективности 90% при некоторых локализациях эктопического очага в желудочках сердца. В то же время, катетерные методы лечения ассоциированы с риском возникновения интраоперационных осложнений, в первую очередь у пациентов раннего возраста [101].

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

клинических проявлений, анатомических и электрофизиологических характеристиках желудочковых нарушений ритма сердца.

Степень разработанности темы исследования

В литературе имеются единичные работы, посвященные оценке клинических особенностей течения идиопатических желудочковых нарушений ритма сердца у детей [68, 219, 220]. Отсутствуют данные о физическом развитии, особенностях анамнеза, коморбидной патологии у педиатрических пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями. По данным наблюдений данный вид аритмии у детей имеет высокую вероятность спонтанного разрешения, достигая 50% [120, 135, 147, 214, 220]. Тем не менее, в настоящий момент не установлены независимые предикторы спонтанного разрешения идиопатических желудочковых нарушений ритма сердца у детей.

Несмотря на доброкачественное течение, идиопатические желудочковые аритмии могут приводить к развитию дилатации и снижению сократительной способности желудочков сердца. Большинство исследований, посвященных поиску предикторов развития тахииндуцированной кардиомиопатии проводились среди популяции взрослых пациентов [179]. Учитывая различный характер течения и генез аритмии, факторы, ассоциированные с формированием тахииндуцированной кардиомиопатии, полученные на выборке взрослых пациентов, не могут быть интерполированы на детскую группу. А единичные исследования, выполненные среди педиатрической популяции, демонстрируют противоречивые результаты, что требует проведения глубокого анализа данных и выявления независимых предикторов развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей [120, 125, 160, 211].

Несмотря на внедрение высокотехнологичных методов диагностики, таких как магнитно-резонансная томография сердца и молекулярно-генетическое тестирование, их роль в поиске этиологии «идиопатических» желудочковых аритмий остается неоднозначной. По данным небольших исследований магнитно-

резонансная томография сердца позволила выявить критерии аритмогенной кардиомиопатии у детей с желудочковыми аритмиями, которые расценивались как идиопатические [52, 104]. Тем не менее, данные результаты представлены единичными случаями на маленьких выборках пациентов.

Следует отметить, что в настоящий момент нет единого подхода к ведению пациентов детского возраста с идиопатическими желудочковыми аритмиями. Рядом исследований была продемонстрирована неэффективность классической схемы антиаритмической терапии, предложенной в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях [27, 67, 77, 120, 128, 147, 204]. Также отсутствуют четкие критерии отбора детей с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца для проведения катетерной аблации как первой линии лечения и не разработаны схемы динамического наблюдения.

Разработка вышеизложенных тем стала основой настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Представить клинико-anamnestическую характеристику детей с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца.
2. Оценить физическое развитие и преморбидный фон пациентов различных возрастных групп с желудочковыми нарушениями ритма сердца.
3. Оценить результаты стандартных кардиологических методов исследования, магнитно-резонансной томографии сердца и молекулярно-

генетического исследования в диагностическом поиске этиологии идиопатических желудочковых аритмий.

4. Изучить особенности и характер течения и выявить предикторы спонтанного разрешения идиопатических желудочковых аритмий у детей.

5. Определить предикторы возникновения тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями.

6. Оценить эффективность медикаментозной терапии и катетерной аблации в лечении идиопатических желудочковых аритмий у детей и определить факторы, влияющие на результаты лечения.

Научная новизна

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

Выявлены возрастные электрокардиографические особенности желудочковых нарушений ритма сердца у детей, а также установлена диагностическая ценность метода магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием и молекулярно-генетического исследования в верификации этиологии «идиопатических» желудочковых аритмий.

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость

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

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

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

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

Внедрение в клиническую практику врача педиатра и детского кардиолога предложенной персонализированной программы диагностики, лечения и

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

Методология и методы исследования

Исследование было проведено в рамках одноцентрового наблюдательного нерандомизированного ретроспективного и проспективного наблюдения. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» 18.10.2021 г (протокол заседания № 10-21-01-С). На первом этапе были выбраны истории болезней всех детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями, которые проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» с 2011 по 2023 гг. и соответствовали критериям включения.

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

Для обработки данных использовались современные методы статистического анализа данных. При построении прогностических моделей использовались методы многофакторного анализа. Полученные методом

многофакторного анализа предикторы спонтанного разрешения желудочковой аритмии и предикторы формирования тахииндуцированной кардиомиопатии легли в основу алгоритма диагностики, лечения и амбулаторного наблюдения детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями.

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования представлены в качестве докладов на Российских и зарубежных научных конференциях, съездах и конгрессах: XIII Международный конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2018» (Санкт-Петербург, Россия, 2018), ECR 2019 (Вена, Австрия, 2019), V Санкт-Петербургский аритмологический форум (Санкт-Петербург, Россия, 2024), XII Санкт-Петербургская Школа аритмологии-2024 (Санкт-Петербург, Россия, 2024), Междисциплинарная конференция с международным участием «Неизвестные и редкие заболевания», VIII Конференция «Орфанные заболевания. Диагностика. Лечение. Реабилитация» (Санкт-Петербург, Россия, 2024), XIII Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2024» (Москва, Россия, 2024).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 73», СПбГБУЗ «Детская городская больница №2 святой Марии Магдалины», СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации, педиатрии и медицинской реабилитации для детей № 1 детского лечебно-

реабилитационного комплекса, а также отделения сердечно-сосудистой хирургии для детей Клиники материнства и детства ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; внедрены в учебный процесс и лекционный процесс на кафедре перинатологии и педиатрии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором выполнена разработка дизайна исследования, обзора литературы по теме диссертационного исследования, сбор материала, анализ полученных данных и проведена их статистическая обработка. Соискателем подготовлены устные выступления и опубликованы статьи по результатам диссертационного исследования.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 работ. Из них 7 статей опубликовано в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации и 6 статей, входящих в базу данных Scopus. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации Базы Данных №2023620461 от 02.02.2023 «Регистр пациентов детского возраста с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца» и №2022620959 от 04.05.2022 «Регистр пациентов детского возраста с аритмогенной кардиомиопатией».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 195 страницах машинописного текста и включает в себя введение, 4 главы: обзор литературы, материалы и методы, результаты

собственных исследований, обсуждение, а также заключение, выводы диссертационного исследования, практические рекомендации, список сокращений и использованной литературы. Текст диссертации дополнен 29 таблицами и 49 рисунками. В списке литературы указаны 221 источник, из них 27 отечественных и 194 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Идиопатические желудочковые аритмии в педиатрической популяции

Понятие ЖА включает в себя все нарушения ритма сердца, при которых зона эктопической активности или петли ре-ентри располагается в проводящей системе сердца ниже пучка Гиса или непосредственно в миокарде желудочков [8]. Как у взрослых, так и у детей, ЖА представлены ЖЭ, желудочковой тахикардией ЖТ и фибрилляцией желудочков. Этиология ЖА разнообразна. Они могут быть ассоциированы с врожденными структурными аномалиями сердца, кардиомиопатиями (КМП), воспалительным повреждением миокарда, первичными электрическими заболеваниями сердца, а также быть обусловлены экстракардиальными причинами. К основным экстракардиальным причинам ЖА относятся электролитные и метаболические нарушения, гипертиреоз и токсическое повреждение миокарда. Также ЖА могут развиваться вследствие приема ряда антиаритмических препаратов (ААП), трициклических антидепрессантов, фенотиазина, антибактериальных препаратов группы макролидов и др. [119]. Отдельную категорию составляют ЖА, этиология которых остается неуточненной даже после проведения комплексного обследования. Такие ЖА относят к группе идиопатических и регистрируются во всех возрастных группах [8, 14].

Считается, что идиопатические мономорфные ЖА, которые не сопровождаются жалобами и подавляются на физической нагрузке (ФН), у пациентов без структурной патологии сердца имеют доброкачественное течение. В то время как ЖА, обусловленные структурным заболеванием сердца или каналопатией, ассоциированные с синкопальными состояниями и семейным анамнезом по ВСС, а также имеющие сложную морфологию: полиморфные ЖЭ и ЖТ, индуцированные ФН, ЖЭ с коротким интервалом сцепления и интерполированные ЖЭ, относят к категории злокачественных [47, 70, 142, 144]. В то время, как доброкачественные аритмии имеют тенденцию к спонтанному

разрешению и часто не требуют лечения, злокачественные аритмии требуют агрессивного подхода в лечении ввиду риска развития ВСС [70, 182].

В основе возникновения ЖА, в том числе идиопатических, лежит один из следующих патогенетических механизмов: аномальный автоматизм, триггерная активность и ре-ентри (повторный вход волны возбуждения) [12, 162]. Большинство ЖА из выводных отделов желудочков обусловлены триггерной активностью [43, 177]. При данном механизме ЖА развиваются при учащении синусового ритма, что в случае идиопатических нарушений ритма наиболее часто возникает вследствие повышения бета-адренергической стимуляции при физической или эмоциональной активности [43, 70, 142, 147]. Механизм ре-ентри лежит в основе фасцикулярной левожелудочковой (ЛЖ) тахикардии [117]. Как правило пароксизмы фасцикулярной ЖТ возникают в состоянии покоя, однако, также могут быть спровоцированы физической нагрузкой и эмоциональным стрессом [43]. Аномальный автоматизм обусловлен увеличением скорости спонтанной деполяризации и лежит в основе возникновения как парасистолических типов ЖА, так и симптомозависимых, чувствительных к бета-адреноблокаторам [11, 12, 43, 117]. Развитие ЖА у детей может быть обусловлено всеми тремя вышеперечисленными механизмами. По результатам одноцентрового исследования механизма развития ЖТ у детей в 43,6% случаев была зарегистрирована триггерная активность, в 30,8% – ре-ентри и в 25,6% – аномальный автоматизм. При этом при ЖТ с локализацией в правом желудочке (ПЖ) наиболее частым механизмом были аномальный автоматизм (40,9%) и триггерная активность (36,4%), а при левосторонней локализации ЖТ – триггерная активность (52,9%) и ре-ентри (41,2%) [94]. Также следует отметить важную роль вегетативной нервной системы в индукции, поддержании и купирования ЖА. В большинстве случаев как идиопатическая, так и ассоциированная со структурными заболеваниями сердца ЖА, индуцируется и поддерживается повышением тонуса симпатической и/или снижением тонуса парасимпатической нервной системы [42, 88, 174, 183]. С другой стороны, возникновение идиопатических ЖА, наоборот, может быть ассоциировано с повышением тонуса блуждающего нерва [174].

Подтверждением этой гипотезы свидетельствует тот факт, что автономная модификация ганглионарных сплетений левого предсердия снижала частоту ЖЭ у ряда пациентов [200].

В педиатрической популяции большинство ЖА являются идиопатическими. По результатам различных исследований в 46-65,9% случаев ЖТ у детей носит идиопатический характер и имеет доброкачественное течение [68, 69, 70]. Согласно данным Roggen A. и соавторов частота возникновения спонтанной ЖТ у детей составляет 1,1 на 100 000 детей-год, при этом в 48% случаев ЖТ была идиопатической [182]. Единичная ЖЭ является частой находкой при проведении электрокардиографии (ЭКГ) и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) у детей и подростков. В ходе проведения ЭКГ скрининга детей спортсменов единичная ЖЭ была выявлена в 3,9% случаев [104]. По данным ХМ-ЭКГ у здоровых детей единичная ЖЭ регистрируется в 10-18% случаев в периоде новорожденности, снижаясь до 6-8% в возрасте 1-6 лет. Второй пик ЖЭ отмечается у подростков. Частота регистрации ЖЭ достигает 57% у детей данной возрастной группы [14, 38]. Для идиопатической ЖТ также характерно 2 пика дебюта: в периоде новорожденности и с наибольшей представленностью в подростковом возрасте [70, 136]. При этом у детей до 1 года в отличие от детей более старшего возраста чаще регистрируется короткие пароксизмы ЖТ [197].

Идиопатические ЖА у детей представлены ЖТ и ЖЭ, как изолированной, так и в сочетании с неустойчивыми пароксизмами ЖТ. При этом в подавляющем большинстве случаев у детей регистрируется изолированная ЖЭ. По данным различных исследований доля изолированной ЖЭ в структуре идиопатических ЖА в педиатрической популяции составляет 58,3-91,3%, ЖЭ в сочетании с неустойчивой ЖТ – 8,7-41,7%, а устойчивая пароксизмальная или постоянно-возвратная ЖТ – 1,3-13,0% [26, 46, 48, 64, 128, 214, 220]. При этом парная ЖЭ регистрировалась у 20,4-58,3 % детей [26, 128, 214].

Наиболее часто идиопатические ЖА имеют локализацию в выводных трактах желудочков, области синусов Вальсальвы и области дистальных разветвлений левой ножки пучка Гиса [43]. Ввиду схожести патогенеза, индукции и

эффективности лечения тахикардии из выводного тракта ПЖ и выводного тракта ЛЖ предлагают классифицировать как «тахикардии из выводных отделов желудочков» [177]. По данным исследований в 51,9-78,4% случаев у детей ЖА имеют локализацию в ПЖ [24, 26, 64, 69, 94, 104, 111, 125, 127, 128, 147, 167, 211]. При этом наиболее часто эктопия определялась в зоне выводного тракта ПЖ [24, 119]. Tsuji A. и соавторами было продемонстрировано, что для левосторонней локализации очага более характерно наличие одиночных ЖЭ, чем парных ЖЭ и ЖТ, а при правосторонней локализации различий не отмечалось [128]. Для разных возрастных периодов характерно доминирование ЖА определенной локализации. У детей в возрасте до 1 года преобладает правосторонняя ЖТ (80%), а у детей ≥ 10 лет – левосторонняя ЖТ (88,2%) [197]. Фасцикулярная ЛЖ тахикардия дебютирует преимущественно после достижения 15-тилетнего возраста [119].

Как правило идиопатические ЖЭ и ЖТ являются мономорфными. Однако, в ряде случаев, пациенты с полиморфной ЖЭ и ЖТ не имеют структурных заболеваний сердца и критериев каналопатии. Среди детей с идиопатической ЖЭ множественные эктопические очаги регистрировались у 2-26% [26, 46, 48, 64, 104, 128, 220]. В то время как в некоторых исследованиях среди идиопатических аритмий полиморфная ЖТ встречалась в 0-4,7% случаев [69, 70], другие исследования демонстрировали достаточно высокую представленность полиморфной ЖТ (25% случаев) у пациентов со структурно нормальным сердцем [65, 94, 128, 220].

Одним из факторов, определяющим тактику ведения детей с идиопатическими ЖА, является наличие симптомов. Только 8,3% детей, у которых ЖА были выявлены в ходе скринингового обследования, имели жалобы, ассоциированные с аритмией [104, 127]. В то же время у детей с ЖА, которые обращались за медицинской помощью в лечебные учреждения, симптомы, вызванные аритмией, регистрировались значительно чаще. Наличие различных жалоб и симптомов было характерно для 18,2-51% детей с ЖЭ и 36,7-75,7% детей с ЖТ [26, 48, 69, 70, 111, 125, 147, 167, 206, 214, 220]. Ведущими были жалобы на сердцебиения и перебои в работе сердца, повышенную утомляемость, слабость,

снижение толерантности к ФН, кардиалгии, затрудненное дыхание, пресинкопальные и синкопальные состояния [26, 48, 65, 68, 69, 90, 120, 127, 147, 194, 214, 220]. До 45% детей с ЖТ имели синкопальные и пресинкопальные состояния в анамнезе [65, 69, 70, 147, 167]. Как правило наличие симптомов, ассоциированных с ЖТ, отмечалось у детей старше 6 месяцев [68]. Среди детей с идиопатической ЖТ наличие жалоб ассоциировалось с наличием устойчивых пароксизмов, индукцией ЖТ при ФН, частотой сердечных сокращений (ЧСС) в залпе ЖТ более 150 уд. в мин и левосторонней локализацией [90, 128]. Также следует отметить, что у 13% детей с левосторонней ЖТ пароксизмы сопровождаются быстрым развитием острой недостаточности кровообращения, что не характерно для ЖТ правосторонней локализации [77]. По результатам исследования Kunigeliene R. и соавторов 8,3% детей с идиопатическими ЖЭ имели депрессивное расстройство средней степени тяжести, а 5% – тяжелой. При этом наибольший уровень депрессии демонстрировали дети с ЖЭ, у которых также отмечались жалобы на сердцебиение, кардиалгии, диспноэ и снижение толерантности к ФН [206].

Реакция ЖА в ответ на ФН является важным показателем в прогнозировании течения ЖА и риске развития ВСС. Клиническим проявлением большинства первичных электрических заболеваний сердца является ЖА, индуцированная физической или эмоциональной нагрузкой [114]. При этом идиопатическая ЖТ у детей и молодых взрослых тоже часто носит симпатозависимый характер и ассоциируется с ФН [117]. По данным литературы у 50-72,9% детей с идиопатическими ЖА в ходе ФН индуцировались пароксизмы ЖТ, однако, в большинстве случаев пароксизмы были неустойчивыми [65, 127, 128]. Некоторые исследования демонстрируют взаимосвязь нагрузочного типа ЖА и локализации эктопического очага. У взрослых пациентов симпатозависимая идиопатическая ЖТ имела наиболее часто имела локализацию в выводном тракте ЛЖ [177]. По данным исследования педиатрической группы пациентов идиопатическая ЖТ индуцировалась ФН у 68% детей с локализацией эктопии в ПЖ и у 41% детей с локализацией эктопии в ЛЖ [94]. Следует отметить, что пароксизмальная форма

ЖТ с локализацией из выводных отделов желудочков как правило ассоциирована с ФН, а постоянно-возвратная ЖТ той же локализации наиболее часто подавляется на ФН [43]. В то же время идиопатическая ЖЭ, как изолированная, так и в сочетании с неустойчивой ЖТ реже имеет симпатозависимый характер. По данным многочисленных исследований у детей идиопатическая ЖЭ подавлялась на максимуме ФН в 79-94,5% случаев, в 1-7,6% случаев отмечалось нарастание эктопии в ходе увеличения нагрузки и в 4,8-30,5% случаев ЖЭ регистрировалась в течение всей пробы без тенденции к прогрессированию [46, 48, 64, 104, 174, 201, 214, 219, 220]. Robinson В. и коллеги проводили поиск факторов, которые могут предсказывать тип реакции ЖА в ответ на ФН у детей с ЖЭ. Предикторами отсутствия полного подавления ЖЭ на максимуме ФН были наличие пароксизмов ЖТ по данным ХМ-ЭКГ и семейный анамнез нарушений ритма сердца и/или ВСС [150]. А такие показатели как наличие полиморфных и парных ЖЭ, количество ЖЭ в сутки не имели ассоциации с типом реакции ЖЭ в ходе проведения теста с дозированной ФН. Обращает на себя внимание, что тип реакции ЖЭ на максимуме нагрузки при проведении ХМ-ЭКГ и теста с дозированной ФН не коррелировали друг с другом [219].

Результаты многочисленных исследований демонстрируют тенденцию к спонтанному разрешению идиопатических ЖА в педиатрической популяции. При длительном катамнезе регистрировалось значимое снижение или полное исчезновение желудочковой эктопии. В целом полное купирование ЖА отмечалось у 40-43% детей. При этом исчезновение ЖТ отмечалось у 54,2-65% детей, а исчезновение ЖЭ – у 22-22,5%. С учетом случаев, когда отмечалось снижение суточного количества ЖЭ более чем на 50%, частота спонтанного купирования ЖЭ достигает 77%. Среднее время наблюдения пациентов в данных исследованиях составило от 1,1 до 9,5 лет [104, 120, 127, 128, 147, 214, 220]. Важную роль для выбора тактики ведения детей с идиопатическими ЖА является выявление предикторов спонтанного разрешения аритмии, что в некоторых случаях позволит избежать назначения медикаментозной терапии или проведения радиочастотной катетерной аблации (РЧА).

Среди пациентов с дебютом идиопатических ЖА в неонатальном и раннем возрасте имеется большая вероятность их самопроизвольного разрешения. По данным ряда наблюдений у 83-100% детей с дебютом ЖТ в периоде новорожденности и раннем возрасте отмечалось исчезновение аритмии в течение в среднем 1,0-1,4 лет наблюдения [68, 69, 70, 147]. И если у детей с дебютом ЖТ до 1 года спонтанное купирование отмечалось в 80% случаев, то у детей старше 1 года только в 5,6-8,8% [197].

Также по мере взросления ребенка отмечается снижение плотности ЖЭ. По данным Beaufort-Krol G. С. М. и коллег у детей в возрасте от 1 до 3 лет плотность ЖЭ составляла $14,3 \pm 13,7\%$, снижаясь до $4,8 \pm 7,2\%$ у детей ≥ 16 лет [46]. По результатам исследования, проведенного среди пациентов в возрасте от 10 до 21 года, снижение плотности эктопии более чем на 50% наблюдалось у 58% исследуемых за время наблюдения в среднем за 3,6 лет. При этом предикторами отсутствия снижения плотности более чем на 50% были более старший возраст на момент выявления ЖА и наличие парных ЖЭ [38].

В серии исследований была выявлена ассоциация локализации эктопического очага со снижением плотности, либо полным подавлением аритмии. По данным Iwamoto М. и соавторов спонтанное разрешение ЖТ отмечалось в 60% случаев при правосторонней локализации и только в 38% – при левосторонней локализации очага эктопии [127]. В тоже время по результатам другого исследования было выявлено снижение плотности ЖЭ по мере увеличения возраста пациентов при левосторонней локализации очага, а при правосторонней локализации отсутствовала значимая динамика количества ЖЭ [46].

Спонтанное разрешение наиболее часто отмечалось у детей с мономорфной ЖА. Полное исчезновение аритмии отмечалось в 70,3–80% случаев при мономорфной ЖТ и не превышало 44,4% при полиморфной ЖТ [69, 127]. По результатам исследования, проведенного среди детей-спортсменов с идиопатической ЖЭ, была установлена взаимосвязь подавления ЖЭ с исходным количеством эктопии. С увеличением плотности ЖЭ возрастала вероятность спонтанного разрешения в динамике. И у всех детей с суточной плотностью

эктопии, превышающей 30%, отмечалось полное исчезновение ЖЭ в динамике [104]. По данным Tsuji A. и соавторов такие факторы как ночной тип ЖА и наличие симптомов ассоциировались с большей вероятностью спонтанного разрешения или значимым снижением плотности ЖА [128].

В то же время в ряде других исследованиях не было выявлено взаимосвязи локализации эктопического очага, морфологии эктопического комплекса [104, 128, 214] и плотности ЖЭ [220] со спонтанным купированием ЖА.

Несмотря на потенциально доброкачественное течение и высокую вероятность спонтанного купирования ЖА, которые расцениваются как идиопатические, стоит помнить о вероятности развития неблагоприятных событий. От 3,3% до 7,1% детей с идиопатической ЖТ в ходе динамического наблюдения перенесли внезапную остановку кровообращения [69, 70], а в 2,7% случаях отмечалась ВСС [70].

1.2 Диагностические методы в поиске этиологии желудочковых аритмий у детей

Согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям всем детям с ЖА или подозрением на наличие ЖА проводят тщательный сбор анамнеза заболевания, анамнеза жизни и семейного анамнеза, физикальное обследование. Выполняется общий и биохимический анализ крови, определяются уровни электролитов, тиреоидный и метаболический статус, при подозрении на ишемическое и воспалительное повреждение миокарда – анализируется уровень кардиоспецифических ферментов. Всем пациентам регистрируется поверхностная 12-тиканальная ЭКГ, проводится ХМ-ЭКГ, также рекомендуется при возможности выполнение теста с дозированной ФН, в особенности при подозрении на симпатозависимый характер ЖА. Для исключения структурной патологии сердца и оценке систолической функции ЛЖ всем пациентам выполняется эхокардиография (ЭХО-КГ).

В некоторых спорных случаях, когда не удастся выявить этиологическую причину, но в то же время идиопатический характер ЖА вызывает сомнения, рекомендовано использовать дополнительные методы диагностики, такие как МРТ сердца и молекулярно-генетическое тестирование [8].

Магнитно-резонансная томография сердца у детей

ЭХО-КГ остается первой линией диагностики структурных заболеваний сердца. В некоторых случаях для подтверждения диагноза, более точной визуализации анатомических структур сердца, а также для оценки структуры миокарда используются дополнительные методы диагностики, такие как компьютерная, магнитно-резонансная, позитронно-эмиссионная томография сердца и эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). В последние 2 десятилетия МРТ сердца все чаще используется в диагностике КМП, ишемического и воспалительного повреждения миокарда, врожденных пороков сердца и опухолей [112].

В настоящий момент МРТ является «золотым стандартом» в определении объемов, фракции выброса желудочков сердца и массы миокарда, а также прижизненного неинвазивного выявления фиброзных изменений миокарда [44, 112, 135]. В особенности данный метод актуален при оценке размеров и функции ПЖ, так как его визуализация методом ЭХО-КГ затруднена ввиду особенностей расположения и узкого ультразвукового окна. МРТ сердца обладает большей чувствительностью и специфичностью в диагностике аритмогенной КМП по сравнению с ЭХО-КГ [41]. Также МРТ является первой линией в диагностике этиологии впервые возникшей сердечной недостаточности [135].

Немаловажным является то, что в отличие от других методов МРТ не обладает лучевой нагрузкой, а также является неинвазивным методом исследования. К недостаткам МРТ можно отнести необходимость проведения медикаментозной седации или общей анестезии у детей раннего возраста, а также введения контрастного вещества, что может быть ассоциировано с возникновением

аллергических реакций и повреждением почек. Однако, по данным литературы развитие осложнений, ассоциированных с анестезией и контрастированием при МРТ у детей минимально. Если анестезиологическое пособие в ходе исследования обеспечивается опытной командой специалистов, то частота осложнений при проведении седации или общей анестезии не превышает 3% [185, 191]. По данным многоцентрового проспективного исследования GARDIAN, в ходе которого были проанализированы данные 1142 детей, развитие побочных эффектов при введении гадолиний-содержащего контрастного вещества при проведении МРТ, таких как аллергические реакции, тошнота и рвота, были зарегистрированы в 0,17% случаев [189]. В отдельных исследованиях среди детей, которым выполнялось МРТ различных органов, в том числе сердца, не было зарегистрировано ни одного побочного явления связанного с введением контрастного вещества [186, 188].

Основной возможностью, выделяющей МРТ перед другими методиками, является визуализация структуры миокарда. Ранее для определения структуры миокарда преимущественно использовалась ЭМБ. Однако, этот инвазивный метод сопряжен с высокой долей осложнений, в особенности у детей первого года жизни [75, 95]. Учитывая технические особенности проведения ЭМБ, результаты данного исследования могут быть малоинформативными при недостаточном заборе материала, а также не позволяют оценить структуру миокарда ЛЖ [116]. Несомненно, ЭМБ остается главным методом диагностики таких состояний, как отторжение трансплантированного сердца [28]. С развитием технологии МРТ, этому исследованию отдается предпочтение в диагностике миокардита и КМП перед ЭМБ. Проведение ЭМБ у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца неуточненной этиологии и при подозрении на аритмогенную КМП относится к IIb классу рекомендаций с уровнем доказательности C. При этом у многих пациентов данной группы выявляются неспецифические изменения по данным ЭМБ, которые не приводят к верификации диагноза [207].

В контексте диагностики миокардита МРТ позволяет визуализировать отек, гиперемию, некроз и фиброз миокарда. Для определения отека ткани оцениваются T2-взвешенные изображения. Гиперемия и повышенная проницаемость

капилляров определяется как раннее накопление гадолиний-содержащего контрастного вещества, зоны некроза и фиброза миокарда определяются как позднее накопление гадолиний-содержащего контрастного вещества. Согласно критериям Lake Luise 2009 года для диагностики миокардита достаточно двух из трех указанных маркеров повреждения миокарда [57]. По результатам двух мета-анализов и систематических обзоров данные критерии имели чувствительность 78-80% и специфичность 87-88% в выявлении миокардита у взрослых пациентов [81, 121], а в диагностике миокардита у детей чувствительность критериев составила 82% [59]. Несмотря на высокую диагностическую точность, в 2018 году была проведена модификация Lake Luise критериев, в которые были включены показатели времени расслабления миокарда при T1 и T2-картировании, а также оценка внеклеточного объема [58]. Использование дополнительных критериев позволяет увеличить диагностическую точность МРТ при миокардите. У взрослых пациентов чувствительность модифицированных критериев достигает 87,5-95,3%, специфичность – 86,7-96,2% [73, 133], а у детей – 83-87% и 93-96% соответственно [84]. Согласно клиническим рекомендациям у детей при подозрении на миокардит целесообразно проведение МРТ сердца с использованием оригинальных критериев Lake Luise, а при технической возможности использовать модифицированные критерии 2018 года [9, 196]. Разработка Lake Luise критериев привела к увеличению частоты проведения МРТ сердца у детей с подозрением на миокардит на 19% в год, что позволило снизить частоту проведения ЭМБ на 15% в год [131].

Фиброзные изменения миокарда характерны не только для миокардита, но могут возникать почти при любой патологии сердца [126]. Вне зависимости от этиологической причины можно выделить основные звенья патогенеза образования фиброза миокарда. При повреждении кардиомиоцитов, вызванным механическим, токсическим воздействием, аутоиммунным или инфекционным воспалением, происходит активация сердечных фибробластов. Под воздействием воспалительных факторов и нейрогормонов они дифференцируются в миофибробласты и мигрируют в область повреждения миокарда, формируя рубцовые зоны [135]. Миокардиальный фиброз делится на заместительный,

который характерен для воспалительного и ишемического повреждения миокарда, аритмогенной, гипертрофической и некоторых случаев дилатационной КМП, и интерстициальный, которые встречается при дилатационной КМП, амилоидозе сердца, болезни Фабри [126, 135].

Для разных патологий сердца характерен определенный паттерн фиброза миокарда, который визуализируется при помощи МРТ. Фиброз ишемического генеза имеет субэндокардиальную локализацию с возможным трансмуральным распространением и захватывает бассейн поврежденной коронарной артерии. Для неишемического паттерна фиброза характерна субэпикардиальная или интрамиокардиальная локализация. При этом для миокардита наиболее характерен субэпикардиальный и интрамиокардиальный фиброз в свободной стенке ЛЖ, для дилатационной КМП – интрамиокардиальный фиброз в стенке ЛЖ и межжелудочковой перегородке (МЖП), для гипертрофической КМП – интрамуральные очаги в МЖП. Однако, при тяжелом миокардите фиброз миокарда может иметь и трансмуральное распространение [85, 132, 139].

Наличие фиброза миокарда по данным МРТ не только позволяет верифицировать диагноз, но и используется для прогнозирования течения заболевания, стратификации риска развития неблагоприятных событий и выбора метода лечения [135]. Например, у пациентов с дилатационной КМП наличие фиброза по данным МРТ является фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом [36].

Принимая во внимание, что желудочковые нарушения ритма могут быть одним из проявлений гипертрофической, аритмогенной, дилатационной КМП, ишемического, токсического и воспалительного повреждения миокарда, проведение МРТ сердца у данной категории пациентов очень актуально.

По данным различных исследований, проведенных среди пациентов с ЖА неуточненной этиологии, структурная патология сердца методом МРТ выявлялась в 29-49% случаев. Частота встречаемости структурной патологии сердца по данным МРТ у пациентов с ЖЭ и/или неустойчивой ЖТ составляла 11-40%, увеличиваясь до 25-83% у пациентов с устойчивой ЖТ. Результаты МРТ сердца

повлияли на изменение диагноза у 21-66% пациентов [50]. А у пациентов, которые перенесли внезапную остановку кровообращения, МРТ сердца позволило верифицировать диагноз в 13-50% случаев [56].

По данным МРТ у пациентов с ЖА наиболее часто выявлялись изменения, характерные для миокардита, ишемического повреждения, а также неишемических форм кардиомиопатий [50, 54, 56]. Следует обратить внимание на то, что в 19,7% случаев были выявлены неспецифические изменения, которые не соответствовали критериям определенного заболевания [71].

В опубликованных работах представлены противоречивые данные о частоте выявления дилатации и снижения фракции выброса (ФВ) желудочков у пациентов с ЖА. По данным исследования Aquaro G. D. и соавторов и Muser D. и соавторов у всех пациентов с изолированной идиопатической ЖЭ отмечались нормальные размеры и ФВ ЛЖ по данным МРТ [53, 181]. По данным Sestito и коллег, которые анализировали результаты МРТ детей и молодых взрослых до 21 года, в 73,4% случаев была выявлена дилатация ПЖ или бивентрикулярная дилатация, а в 21,7% случаев отмечалось снижение ФВ ПЖ [52]. Среди пациентов, перенесших устойчивый пароксизм ЖТ или эпизод фибрилляции желудочков, у 68% отмечалось снижение ФВ ПЖ и у 86% – снижение ФВ ЛЖ. И только у 4,7% пациентов отмечалась сохранная ФВ обоих желудочков по данным МРТ [49].

Обращает на себя внимание, что в подавляющем большинстве исследований среди пациентов ЖА неуточненной этиологии, были выявлены зоны фиброза миокарда. Фиброзные изменения миокарда выявлялись у 11-30,5% пациентов с ЖА, которые расценивались как идиопатические [71, 87, 154, 181] и у 66,4-71,9% пациентов, которые перенесли внезапную остановку кровообращения и у которых ранее не были диагностированы какие либо заболевания сердца [49, 56]. В данной группе пациентов наиболее часто визуализировался неишемический паттерн фиброза: интрамиокардиальный или субэпикардиальный с локализацией в нижней, нижне-боковой, передне-боковой стенками ЛЖ и МЖП [71, 161, 180, 181]. Некоторые исследования демонстрируют высокую степень (до 90%) соответствия локализации желудочковой эктопии и зоны фиброза и зоны желудочковой эктопии

[130, 180]. В то же время в исследовании Penela D. и соавторов зона эктопии совпадала с зоной фиброза только в 48% случаев [113].

Структурные изменения миокарда, в том числе фиброз миокарда, наиболее часто выявлялись у пациентов старшего возраста [87, 161, 180, 190] и лиц мужского пола [87, 161, 180, 181]. В ряде исследований была выявлена взаимосвязь между наличием фиброза миокарда и отягощенным семейным анамнезом по ВСС или КМП [161, 181, 190].

Более того, были определены ЭКГ показатели, которые продемонстрировали высокую степень ассоциации с фиброзом миокарда. Наличие инверсии зубца Т в отведениях V2-V4 [152] и V4-V6 [137], снижения вольтажа комплекса QRS $\leq 0,5$ мВ в отведениях от конечностей [137], парной ЖЭ [154] и нагрузочной эктопии [152, 154] у профессиональных спортсменов с ЖА ассоциировалось с наличием миокардиального фиброза по данным МРТ. В ряде исследований, которые проводились как среди спортсменов, так и в общей популяции пациентов с ЖА, такие показатели как наличие ≥ 2 эктопических очагов [51, 152, 154, 181] и неустойчивой или устойчивой ЖТ [71, 83, 137, 152, 154] являются статистически значимыми предикторами выявления фиброза миокарда.

По данным большинства исследований наиболее часто дисфункция желудочков и фиброз миокарда ассоциировались с левосторонней локализацией ЖА. У пациентов с миокардиальным фиброзом эктопический очаг в ЛЖ отмечался в 85-89% случаев [137, 154, 161, 181, 190].

В подавляющем большинстве исследований не было установлено взаимосвязи между количеством желудочковых эктопических комплексов за сутки и вероятностью выявления фиброза миокарда [51, 53, 55, 71, 130, 152, 161]. Лишь в одном исследовании, которое было проведено в группе профессиональных спортсменов, была продемонстрирована эта корреляция и показано, что наличие ЖЭ в количестве 3300 в сутки являлось предиктором выявления фиброза по данным МРТ с чувствительностью 68% и специфичностью 73% [154].

Ряд исследований, проведенных среди когорты пациентов старше 18 лет, был посвящен ассоциации фиброза миокарда с течением ЖА. По результатам данных

исследований фиброз являлся независимым фактором риска развития неблагоприятных событий у пациентов с ЖТ и ЖЭ [51, 83, 163, 180]. При этом в ходе динамического наблюдения, несмотря на проведение медикаментозного лечения, неблагоприятные аритмические события развивались у 22,2-38% пациентов с ЖА и фиброзом миокарда [83, 137, 163, 181, 190]. Среди пациентов, перенесших внезапную остановку кровообращения, фиброз был независимым предиктором развития повторных жизнеугрожающих событий, таких как ЖТ и фибрилляция желудочков [78].

По данным исследования среди взрослых пациентов с ЖЭ результаты РЧА в остром периоде не зависели от наличия или отсутствия фиброза миокарда по данным МРТ, однако, фиброз был фактором риска развития устойчивой ЖТ в отдаленном периоде после успешной аблации [113, 180].

В настоящий момент опубликованы единичные работы, посвящённые роли МРТ сердца в выявлении патологических изменений у детей с ЖА и структурно нормальным сердцем по данным ЭХО-КГ, а имеющиеся исследования ограничены небольшим количеством пациентов. Среди 22 подростков с частой ЖЭ, занимающихся профессиональным спортом, у 1 была выявлена гипокинезия стенки ПЖ, в последствии данному пациенту был поставлен диагноз аритмогенной КМП [104]. По данным Sestito A. и соавторов среди 23 детей и молодых взрослых с ЖЭ и неустойчивой ЖТ в 52,2% случаев отмечалось изолированное увеличение ПЖ, в 21,7% – увеличение обоих желудочков, а в 26,1% – нормальные размеры желудочков. Также в 21,7% случаев отмечалось снижение ФВ ПЖ, при этом не было ни одного случая снижения ФВ ЛЖ. У 1 пациента было зарегистрировано жировое замещение миокарда в стенке ПЖ [52]. В настоящий момент нет опубликованных исследований о роли фиброза миокарда, выявленным посредством МРТ, в прогрессировании ЖА и возникновении жизнеугрожающих состояний у детей.

Молекулярно-генетическое тестирование у детей с желудочковыми аритмиями

По данным популяционных исследований ВСС возникает у 3-х человек на 100 000 в возрасте до 35 лет [173]. Риск ВСС увеличивается с 1,3:100 000 человек в детском возрасте достигая 8,5:100 000 человек к 40 годам [192]. Частота развития ВСС или эпизода внезапной остановки кровообращения при физических нагрузках у детей и взрослых до 50 лет составляет 0,4 на 100 000 человеко-год [31, 100]. И если в более старшем возрасте основными причинами ВСС является патология коронарных артерий, то у детей и молодых взрослых в 79% случаев ВСС ассоциирована с наличием КМП и каналопатии [108, 115]. В структуре этиологии ВСС у людей младше 40 лет в 10-15% случаев выявляется гипертрофическая КМП, в 1-10% случаев – аритмогенная КМП, в 15-20% случаев – синдром удлинённого интервала QT, в 10-15% случаев – катехоламинергическая полиморфная ЖТ, в 5-25% случаев – синдром Бругада и в 5% случаев – другие первичные электрические заболевания миокарда [192]. При этом частота выявления каналопатий уменьшалась с увеличением возраста. Только у 58,7% детей старше 9 лет, перенесших эпизод ВОК, был верифицирован диагноз первичного электрического заболевания сердца. В то время как у детей в возрасте до 9 лет каналопатия была диагностирована в 90% случаев по результатам комплексного. У взрослых пациентов после эпизода ВОК, частота выявления каналопатии не превышала 28,1% [106]. Ведущим методом диагностики этиологической причины ВСС или эпизода ВОК было молекулярно-генетическое тестирование. По данным различных исследований среди детей и взрослых, перенесших эпизод ВОК, в 55%-85% случаев были выявлены мутации в генах, ассоциированных с каналопатиями и КМП [19, 66, 106].

Несмотря на то, что для каждого типа КМП или каналопатии разработаны клинические, морфологические и электрокардиографические критерии постановки диагноза [79, 80, 82, 109, 164, 192], молекулярно-генетическое тестирование играет важную роль в постановке окончательного диагноза.

В ряде случаев могут отсутствовать четкие критерии постановки диагноза генетически-обусловленных заболеваний сердца [99]. Например, при катехоламинергической полиморфной ЖТ ведущим диагностическим критерием является возникновение полиморфной двунаправленной ЖТ или ЖЭ при физической и эмоциональной нагрузке [192]. В то же время, у половины пациентов с данной патологией ЖА не индуцируется в ходе проведения теста с ФН [219]. А у 40% детей с катехоламинергической полиморфной ЖТ нарушения ритма подавляются на максимуме ФН [77]. В рамках течения синдрома удлиненного интервала QT может наблюдаться период с нормальными длиной интервала QT [76]. У таких пациентов возникающая ЖА может неверно расцениваться как идиопатическая, ввиду отсутствия четких критериев постановки диагноза той или иной каналопатии.

Верификация диагноза аритмогенной КМП вызывает еще больше сложностей в педиатрической популяции. Несмотря на то, что обновление критериев постановки диагноза аритмогенной КМП позволило увеличить выявление данной КМП более чем на 50% [40], молекулярно-генетическое тестирование является одним из основных диагностических приемов в постановке диагноза [29].

В 2022 году был опубликован Консенсус Европейского, Северо-Американского, Латиноамериканского и Азиатского общества аритмологов по проведению генетического тестирования у пациентов с заболеваниями сердца. Согласно данному положению всем пациентам с подозрением на каналопатию и риском развития злокачественной ЖА рекомендовано, проведение молекулярно-генетического тестирования [98]. Также все полученные генетические варианты должны быть классифицированы на уровень патогенности в соответствии с критериями, разработанными Американским колледжем медицинской генетики и Ассоциацией молекулярной патологии в 2015 году [109, 199]. Однако, в настоящий момент около 36% всех генетических вариантов, загруженных в международную генетическую базу данных ClinVAR, имеют варианты неопределенной клинической значимости [102]. По данным исследований среди пациентов, в том

числе детей, перенесших эпизод внезапной остановки кровообращения и у которых были выявлены генетические мутации, в 98% случаев выявлялись варианты с неопределенной клинической значимости [106]. Можно сделать предположение, что варианты с неопределённой клинической значимостью, ассоциируются с нетипичными клиническими, электрокардиографическими и эхокардиографическими критериями заболевания, что приводит к низкой выявляемости патологии и отсутствию необходимого лечения.

1.3. Тахииндуцированная кардиомиопатия у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

Под ТКМП подразумевается в первую очередь формирование дилатации и/или снижения систолической функции ЛЖ на фоне нарушений ритма сердца, с последующим восстановлением после купирования аритмии. Впервые ТКМП была описана в 1913 году Gossage A. M. и соавторами у пациента с фибрилляцией предсердий [201]. Случаи развития ТКМП описаны как при суправентрикулярных, так и желудочковых нарушениях ритма сердца [210]. При этом в литературе чаще описываются случаи развития ТКМП при суправентрикулярных, чем при ЖА, что, наиболее вероятно, обусловлено большей распространенностью первых в общей популяции [39]. В ходе эксперимента, моделирующего хроническую предсердную и желудочковую тахикардию, было продемонстрировано, что ТКМП развивается как при предсердной, так и при ЖТ. На фоне постоянной предсердной или желудочковой стимуляции с частотой импульсов 180 в минуту у собак в течение 3 недель отмечалось увеличение размеров и снижение ФВ ЛЖ. При этом на фоне желудочковой стимуляции отмечалась статистически значимо большая дилатация ЛЖ, чем при предсердной стимуляции. Различий по снижению систолической функции ЛЖ между двумя группами выявлено не было, в среднем ФВ ЛЖ снижалась на 30% от исходной в обеих группах [202]. Одной из разновидностей ТКМП является КМП, обусловленная частой ЖЭ. Впервые понятие о ТКМП, ассоциированной с ЖЭ, ввел Duffee D. F. и соавторы в 1998 г [86]. Ими было

отмечено, что у взрослых пациентов с ЖЭ более 20 000 в сутки, которые также имели снижение ФВ ЛЖ, отмечалось восстановление функции ЛЖ на фоне проводимого медикаментозного лечения. При этом для полного восстановления ФВ ЛЖ необходимо было достижение снижения плотности ЖЭ более чем на 75% от исходной.

Патофизиология развития ТКМП обусловлена множеством сложных механизмов. На сегодняшний день к основным потенциальным механизмам развития ТКМП при ЖА относят изменение содержания внутриклеточного кальция и трансмембранных ионных токов, снижение гемодинамических показателей во время желудочковой эктопии, увеличение частоты сердечного ритма, нарушение регуляции автономной нервной системы миокарда и периферических сосудов, повышенная потребность миокарда в кислороде и возникновение желудочковой диссинхронии [128, 158].

Если у взрослых пациентов с ЖА развитие ТКМП возникает в 9%-34% случаев [39, 124, 169, 170, 175, 176, 208], то у детей ЖА реже приводят к возникновению ТКМП. По результатам исследований у детей и молодых взрослых до 21 года с идиопатическими ЖА частота развития ТКМП составляет до 19,4% [46, 64, 90, 120, 125, 147, 160, 197, 198, 205, 211].

С целью выявления предикторов развития ТКМП у детей с идиопатическими ЖА в различных исследованиях анализировались как клинические, так и электрокардиографические показатели. В исследовании Przybylski R. и соавторов было продемонстрировано, что ТКМП, вызванная ЖА, наиболее часто развивается у детей старшего возраста. У пациентов с наличием ТКМП медиана возраста составила 17,6 [16,2; 17,6] лет, а у пациентов без ТКМП – 12,1 [7,8; 15,6] лет. При увеличении возраста на каждые 5 лет шансы возникновения ТКМП увеличивались в 4,5 раза [160].

В то время как в одних исследованиях не было выявлено различий по представленности жалоб у детей с ЖА в зависимости от наличия ТКМП [125], в других исследованиях до 100% пациентов с ТКМП были симптомными [120, 147]. Обращает на себя внимание, что среди взрослых пациентов с ЖА, наоборот,

наличие симптомов ассоциировалось с низким риском выявления ТКМП [89, 122, 157, 170]. В то же время у взрослых симптомных пациентов развитием ТКМП ассоциировалось с длительностью существования жалоб. Так, наличие симптомов в течение 2,5-5,0 лет, повышало риск развития ТКМП в 4 раза, а в течение 5 лет и более – более чем в 20 раз [170].

В серии исследований, проведенных у взрослых с ЖА, была выявлена ассоциация между развитием ТКМП и мужским полом [170, 178]. В то время как в исследованиях среди педиатрической популяции значимых различий по полу в зависимости от наличия ТКМП выявлено не было.

В ходе поиска предикторов развития ТКМП большое внимание уделяется электрокардиографическим показателям. В ряде работ была описана ассоциация наличия парных ЖЭ и пароксизмов ЖТ с развитием ТКМП. При этом у педиатрических пациентов с ТКМП в 100% случаев регистрировались парные ЖЭ, а у пациентов без ТКМП парные ЖЭ регистрировались только в 33-52% случаев. Пароксизмы ЖТ в свою очередь регистрировались у 71-83% детей с ТКМП и у 7-41% детей без ТКМП [125, 160]. Наличие ЖТ увеличивало шансы развития ТКМП у детей в 21,8 раза по сравнению с наличием изолированной ЖЭ [160]. По результатам исследования среди взрослых пациентов регистрация пароксизмов ЖТ также ассоциировалось с развитием ТКМП [103, 153] и повышала шансы выявления ТКМП в 5,26 раза [153].

В единичных работах у детей с ЖА была продемонстрирована взаимосвязь развития ТКМП с правожелудочковой локализацией эктопического очага [198] и полиморфными ЖЭ [160, 198]. В то же время во многих других исследованиях не было выявлено ассоциации развития ТКМП с локализацией желудочковой эктопии и наличия множественных очагов [64, 125, 156]. У взрослых пациентов с ЖА развитие ТКМП, наоборот, было более характерно для левожелудочковой локализации эктопии [33, 159, 178].

Кроме того, были опубликованы работы, подчёркивающие связь развития ТКМП с длительностью предэктопического интервала (ПЭИ). У детей с наличием ТКМП регистрировались меньшие средние значения ПЭИ ЖЭ [64, 160]. Также

была выявлена корреляционная связь между ФВ ЛЖ и длительностью ПЭИ ЖЭ. С уменьшением длительности среднего значения ПЭИ ЖЭ уменьшалась ФВ ЛЖ [64, 205]. Abadir S. и соавторы продемонстрировали, что длительность ПЭИ ЖЭ менее 365 мс. ассоциировалась с риском возникновения ТКМП. Чувствительность и специфичность метода составили 85,7% и 86,5% соответственно [64]. Наоборот, в исследовании среди взрослых пациентов наличие ПЭИ более 500 мс было независимым предиктором развития ТКМП [159].

Как у детей, так и у взрослых пациентов длительность QRS желудочкового эктопического комплекса статистически значимо различалась у пациентов с наличием и отсутствием ТКМП [33, 63, 89, 160, 178, 215]. Среди взрослых пациентов ширина желудочкового эктопического комплекса $QRS \geq 140$ -156 мс. ассоциировалось с наличием ТКМП [63, 178, 215]. В педиатрической популяции шансы развития ТКМП увеличивались в 4 раза при увеличении длительности эктопического комплекса QRS на 25 мс. [160]. Также была выявлена прямая взаимосвязь длительности комплекса QRS ЖЭ с конечно-диастолическим размером (КДР) ЛЖ [205].

Большой интерес вызывает изучение влияния плотности желудочковой эктопии на формирование ТКМП. По данным различных исследований среди взрослых пациентов при количестве ЖЭ свыше 10-20 тысяч в сутки или суточной плотности ЖЭ более 10-37% можно ожидать развитие дисфункции ЛЖ [39, 158]. В работе Vaman T. и соавторов продемонстрировано, что плотность ЖЭ ≥ 24 % ассоциировалась с развитием ТКМП с чувствительностью 79% и специфичностью 78% [171]. По результатам двух других исследований была выявлена взаимосвязь возникновения ТКМП при плотности ЖЭ более 26%. При данном пороговом значении чувствительность составила 63% и 70% и специфичность 90% и 78% [92, 178]. В другом исследовании методом многофакторного анализа была выявлена сильная ассоциация плотности ЖЭ $\geq 10\%$ с дисфункцией ЛЖ. При этом плотность ЖЭ от 10 до 20% увеличивала шансы развития ТКМП в 3,5 раза, а плотность ЖЭ $> 20\%$ увеличивала шансы развития ТКМП в 4,4 раза [153].

В то же время имеются очень ограниченные данные о взаимосвязи развития ТКМП с плотностью желудочковой эктопии в педиатрической популяции. В то время как в одних исследованиях результаты сопоставимы с результатами исследований, проведенных среди взрослых пациентов с ЖА, в другие исследования развитие ТКМП ассоциировалось с большим количеством эктопических комплексов сутки. По результатам исследования Przybylski R. и соавторов у детей и молодых взрослых до 21 лет количество желудочковых эктопических комплексов $\geq 15\%$ прогнозирует развитие ТКМП. Чувствительность и специфичность метода составили 100% и 76% соответственно [160]. По другим данным ТКМП у детей с ЖЭ возникала при плотности более чем 26-30% [120, 125, 198].

В ряде исследований, проведенных как среди взрослых, так и среди детей, была продемонстрирована корреляционная взаимосвязь между плотностью ЖА и ФВ ЛЖ и/или КДР ЛЖ. С увеличением плотности ЖА отмечалось снижение ФВ ЛЖ [64, 166, 171] или увеличение КДР ЛЖ [166, 176].

В соответствии с определением ТКМП после купирования аритмии должно произойти восстановление размеров и ФВ ЛЖ. В литературе имеется недостаточно данных о том, в течение какого срока после купирования аритмии и какие факторы могут повлиять на восстановление показателей ЛЖ. В экспериментальной модели было продемонстрировано, что во всех случаях 3-недельной хронической высокочастотной стимуляции желудочков у собак, через 4 недели после прекращения эксперимента отмечалась нормализация размеров и ФВ ЛЖ [202].

У детей с ТКМП, развившей на фоне суправентрикулярной или ЖТ, такие показатели как младший возраст, высокая ЧСС во время тахикардии, отсутствие инотропной поддержки, но использование механической поддержки кровообращения способствовали более быстрому восстановлению функции сердца [32, 156]. Медиана времени нормализации ФВ ЛЖ составила от 51 дня до 6 месяцев [93, 156], а КДР ЛЖ – 71 день [32].

Большое количество исследований, отражающих время восстановления функции и размеров сердца после купирования ЖА представлено среди взрослой

категории пациентов. После проведения эффективного лечения у 49-100% пациентов отмечается полное восстановление функции ЛЖ в течение в среднем 3-6 месяцев [88, 158, 166, 169, 171, 172, 175, 176].

В настоящий момент имеется небольшое количество публикаций, посвященное срокам восстановления размеров и ФВ ЛЖ после успешного лечения ЖА у детей. У всех детей с ТКМП, развившей на фоне ЖЭ, восстановление ФВ ЛЖ отмечалось через 2-4 месяца [120].

По данным литературы, основным условием, обеспечивающим восстановление функции ЛЖ является снижение плотности ЖЭ более чем на 80% [158, 159, 171, 176]. Несмотря на то, что такое снижение плотности ЖА можно достичь как при помощи РЧА, так и при помощи медикаментозной терапии, лучшее восстановление функции ЛЖ наблюдается после проведения аблации. После проведения РЧА восстановление ФВ ЛЖ наблюдалось у 47,1% пациентов, в то время как при назначении антиаритмической терапии (ААТ) и достижения подавления ЖЭ более чем на 80% – только у 20,6% пациентов, средняя длительность наблюдения в данном исследовании составила 6,5 месяцев [172]. В то же время в случае неэффективной РЧА желудочковой эктопии у взрослых пациентов продолжалось снижение ФВ ЛЖ в отдаленном периоде после операции [166, 171]. По результатам исследования среди детей с идиопатической ЖЭ после успешного выполнения РЧА статистически значимо снизились размеры и увеличилась ФВ как ЛЖ, так и ПЖ [25].

Кроме снижения плотности более чем на 80% и РЧА как выбор метода лечения были выявлены и другие факторы, способствующие восстановлению функции и размеров ЛЖ у пациентов с ТКМП. К ним относятся женский пол, исходно не сильно выраженные дилатация и снижение ФВ ЛЖ, наличие неустойчивой ЖТ, длительность ПЭИ более 450 мс, исходная плотность ЖА более 10 000 в сутки [172]. Yokokawa M. и соавторы выявили предикторы ранней и отсроченной нормализации функции ЛЖ. Раннее восстановление (в течение 4 месяцев) после лечения наблюдалось у 68% пациентов, а позднее восстановление (в течение 12 месяцев) – у 32%. При этом к показателям позднего восстановления

относились большее значение ширины эктопического QRS комплекса (170 ± 21 мс. vs 159 ± 16 мс.), большая плотность ЖЭ ($30,0 \pm 13,0\%$ vs $25,0 \pm 10,0\%$), левосторонняя и эпикардальная локализация эктопического очага, а к показателям раннего восстановления – локализация очага эктопии в ВТПЖ [169].

Также одним из факторов, который может способствовать недостаточному восстановлению ЛЖ является формирование больших зон повреждения при многократных РЧА и больших зон воздействия [125].

1.4 Лечение идиопатических желудочковых аритмий у детей

Согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям, у детей могут использоваться как медикаментозное, так и хирургическое лечение аритмий. Основными показаниями к проведению лечения идиопатических ЖА следует у детей являются наличие симптомной ЖА, сложных форм эктопии, при наличии признаков ТКМП по данным ЭХО-КГ, а также при наличии риска развития ТКМП [4, 5, 8, 30, 142, 143].

Протекторная антиаритмическая терапия идиопатических желудочковых аритмий у детей

У педиатрически пациентов как для острого купирования пароксизма ЖТ, так и в качестве протекторной терапии используются все классы антиаритмических препаратов (ААП) согласно классификации Vaughan-Williams E. M. Данная классификация впервые была предложена в 1969 году и в последующем была модифицирована [212, 213]. Согласно данной классификации, все ААП разделены на 4 группы в соответствии с их электрофизиологическим и фармакологическим эффектом [11]. ААП I класса являются блокаторами быстрых натриевых каналов мембраны клеток. Среди них в качестве протекторной медикаментозной терапии при ЖА чаще всего используются препараты подкласса IC, механизм действия которых обусловлен выраженным подавлением фазы 0 потенциала действия с минимальным влиянием на длительность реполяризации и потенциала действия. В

настоящий момент наиболее часто в лечении у детей используют Пропафенон, Флекаинид, Лаппаконитина гидробромид и Диэтил аминопропионил этоксикарбонил аминофенотиазин. Препараты II класса являются блокаторами бета-адренергических рецепторов. У детей используются как неселективные (блокирующие бета1- и бета2-адренергические рецепторы) бета-адреноблокаторы – Пропранолол и Надолол, так и кардиоселективные (блокирующие преимущественно бета1- адренорецепторы): Атенолол, Метапролол и Бисопролол. ААП III класса являются блокаторами калиевых каналов. У детей применяются Амиодарон и Соталол, который также обладает бета-адреноблокирующими свойствами. Среди ААП IV класса, которые являются блокаторами кальциевых каналов, у детей используется Верапамил.

В педиатрической практике доза ААП рассчитывается исходя из массы или площади поверхности тела (ППТ) пациента, причем она не должна превышать максимально допустимую дозу, рекомендованную для лечения взрослых пациентов. Почти все ААП назначаются с минимально рекомендованной дозы с постепенной титрации до достижения оптимального эффекта, не превышая максимально допустимую дозу. Титрация ААП происходит под контролем показателей гемодинамики и развития побочных эффектов. Единственным исключением является ААП Амиодарон. Учитывая низкую биодоступность и соответственно большую длительность достижения эффекта по сравнению с другими препаратами, терапию начинают с высоких нагрузочных доз в течение 5-10 дней, с последующим переходом на поддерживающую дозу [2, 13]. При назначении ААП следует учитывать, что ребенок не только отличается размерами и массой тела от взрослого. У детей в особенности в первые 3 года жизни значительно отличается фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных препаратов [22]. Скорость метаболизма и соответственно период полувыведения большинства ААП значительно отличаются у детей раннего возраста и взрослых. Также у новорожденных более выражено лекарственное взаимодействие, чем у взрослых пациентов [149].

Почти все препараты для лечения сердечной недостаточности и нарушений ритма согласно инструкции не разрешены к использованию у детей в связи с отсутствием крупных исследований об эффективности и безопасности у лиц до 18 лет, а также отсутствием детских лекарственных форм [16]. В Италии до 85% препаратов для лечения кардиальной патологии у детей на амбулаторном этапе назначаются не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению off-label [140]. В США в условиях стационарного лечения в 77-100% случаев АПП назначались off-label [141].

По данным зарубежных клинических рекомендации первой линией терапии у детей с идиопатическими ЖА являются ААП II класса и при фасцикулярной ЖТ у детей старше 1 года – Верапамил. Препараты I и III классов могут быть рассмотрены при неэффективности терапии 1-ой линии или РЧА [142]. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов 2022 года также Флекаинид может быть рассмотрен в терапии идиопатических ЖА у детей наряду с ААП II класса и Верапамилом [30].

По данным отечественных клинических рекомендации в лечение идиопатических ЖА могут быть использованы ААП всех 4 классов, однако, предпочтение следует отдавать бета-адреноблокаторам как самым безопасным [4, 5, 8].

Общая эффективность ААТ у детей с идиопатическими ЖА по результатам различных исследований варьирует от 35 до 77% [43, 68, 70, 77, 101, 127, 147, 218]. В качестве ААП выбора наиболее часто отдавалось предпочтение бета-адреноблокаторам [120, 128, 147, 201, 204]. При этом при сравнении результатов терапии отдельных ААП наибольшее результаты продемонстрировал Амиодарон, эффективность которого достигала 92% [77, 147]. Также высокая эффективность (79,0%) наблюдалась при лечении фасцикулярной ЖТ Верапамилом [77, 101, 120, 128, 147]. Несмотря на то, что ААП II класса рекомендуются как препараты 1-ой линии в лечении идиопатических ЖА у детей, они продемонстрировали наименьшую эффективность во многих исследованиях, которая составляла в среднем 51% [26, 77, 128, 147]. Схожие результаты (53,0%) были получены и при

терапии Соталолом [77, 147]. Препараты IC класса Пропафенон и Флекаинид были более эффективны. Лечение расценивалось как эффективное при их использовании в 66% и 75% случаев соответственно [27, 67, 77, 120, 128, 147]. В исследовании Bertels R. и соавторов проводился сравнительный анализ снижения плотности ЖА на фоне терапии различными ААП и у пациентов без терапии. Только ААП Флекаинид продемонстрировал статистически значимое снижение плотности ЖЭ по сравнению с группой контроля без ААТ [204].

Все ААП могут вызвать побочные эффекты со стороны органов и систем, а также ухудшить течение аритмии. Увеличение тяжести течения, появление более сложных форм имеющихся нарушений ритма сердца, а также возникновение новых типов аритмии на фоне приема ААП называется проаритмией. Проаритмогенным эффектом обладают АПП препараты I, III и IV классов. Частота развития неблагоприятных эффектов ААТ в педиатрической популяции не известна. Результаты единичных исследований демонстрируют низкий риск развития осложнений у детей [21, 37, 146].

Радиочастотная катетерная абляция идиопатических желудочковых аритмий у детей

РЧА может использоваться не только при неэффективности медикаментозной терапии, но и как в первую линию лечения детям старших возрастных групп. Поведение РЧА у детей младше 5 лет и весом менее 15 кг может быть рассмотрено только в случае гемодинамически значимой ЖТ и неэффективности медикаментозной терапии [4, 5, 8, 30, 142, 143]. Ввиду накопления опыта и повышения эффективности РЧА за последние десятилетия все чаще отдается предпочтение этому методу лечения перед медикаментозным лечением ЖА как у взрослых, так и у детей [209].

Несмотря на разные критерии оценки эффективности РЧА, можно сделать вывод о высокой эффективности данного метода лечения у детей с ЖА. По данным исследований острая эффективность РЧА у детей с ЖА различной этиологии

составляет от 67,2% до 100%, а отдаленная – от 70,6% до 87% [24, 25, 62, 74, 90, 110, 147, 167, 197, 216], что сопоставимо с результатами РЧА у взрослых пациентов [169, 170, 171, 172, 217].

Помимо эффективности РЧА является безопасной процедурой в детском возрасте. Использование современных протоколов со сниженной лучевой нагрузкой, а также системы электро-анатомического картирования, позволяет минимизировать риск развития онкологических заболеваний [129, 165]. Если ранее приводились данные об увеличении риска развития злокачественного новообразования на 0,2% в течение всей жизни по сравнению с общей популяцией, то при современном подходе к проведению эндокардиального электрофизиологического исследования (эндо-ЭФИ) и РЧА, он снизился до 0,02% [129]. Также следует отметить, что использование общей анестезии ассоциировалось с меньшей лучевой нагрузкой, но с большей длительностью времени операции, чем при анестезиологическом сопровождении [74].

Большой интерес вызывает влияние радиочастотного воздействия на миокард детей. По данным экспериментальных исследований, проведенных на детенышах животных, масса которых была сопоставима с детьми раннего возраста и составляла в среднем 8,8-10,0 кг, было выявлено, что с ростом животного увеличивалась и область повреждения миокарда желудочков в результате нанесения радиочастотного воздействия [96, 123]. Зона повреждения в желудочках сердца увеличивалась в 2,2 раза через 12 месяцев после РЧА [96]. Можно предположить, что увеличение зоны повреждения обусловлено ростом фиброзного ядра, что характерно для термических повреждений [96], либо особенностью воспалительного ответа у детей и непосредственно ростом сердца [123]. Это подтверждает тот факт, что у животных, которым воздействия наносились в периоде новорожденности, в последствии имелись более глубокие рубцовые изменения, чем у тех, которым РЧА проводилась в более старшем возрасте [123].

У 75% детей школьного возраста, которым выполнялась РЧА по поводу различных нарушений ритма сердца, были выявлены зоны субэндокардиального фиброза по данным МРТ, совпадавшие с областью нанесения воздействия. У всех

пациентов зоны фиброза составляли не более 1% от общей массы миокарда и не приводили к нарушениям сократимости и дисфункции миокарда. Так же по данным компьютерной томографии-ангиографии сердца ни у одного пациента не были выявлены признаки повреждения коронарных артерий, стеноз или кальцификация [134].

По данным международных регистров и многоцентровых исследований общее количество осложнений, связанных с выполнением эндо-ЭФИ и РЧА всех типов нарушений ритма сердца у детей составляет 0,7-2,7%, а тяжелых осложнений – 0,1-0,6% [74, 145, 203]. По результатам отдельных исследований в 1,5-4,7% случаев наблюдались осложнения, ассоциированных с аблацией ЖА у детей [24, 60, 90, 197].

Среди осложнений можно выделить те, которые непосредственно ассоциированы с радиочастотным воздействием, к ним относятся блокады ножек пучка Гиса, атриовентрикулярные блокады, недостаточность аортального клапана, повреждение коронарных артерий, перфорация стенок сердца с развитием тампонады, реактивный перикардит. К осложнением связанным с обеспечением сосудистого доступа относятся артериально-венозные фистулы, псевдоаневризма, тромбоз и окклюзия сосудов, кровотечения из места пункции, локальная инфекция [24, 61, 74, 90, 145, 167, 197, 203].

Неэффективность РЧА и рецидив ЖА как в раннем, так и в отдаленном периоде может быть обусловлен интраоперационными сложностями, которые не позволяют в полной мере воздействовать на очаг эктопии, так и факторами не связанными непосредственно с процедурой РЧА. Как продемонстрировано в исследовании Grant E. K. и коллег для получения стойкого эффекта РЧА необходимо достаточное повреждение зоны эктопии. Среди 10 детей, которым выполнялась РЧА субстрата ЖА, у 9 в течение 30-60 минут после воздействия по данным МРТ были обнаружены зоны позднего контрастного накопления. У всех этих детей РЧА была эффективна как в остром, так и в отдаленном периоде. Медиана времени наблюдения в исследовании составила 7 месяцев. У 1 пациента,

у которого не визуализировались зоны отсроченного контрастного накопления, отмечался рецидив ЖА в раннем послеоперационном периоде [35].

По данным ряда исследований локализация эктопического очага может определять эффективность РЧА. Так, ПЖ локализация у детей ассоциировалась с более низкой эффективностью по сравнению с левосторонней локализацией [24, 25, 147, 167]. Эффективность РЧА при локализации очага в ЛЖ достигала 83%, а в ПЖ – 57% [167]. Эффективность РЧА при воздействии в зоне выводного и базального отделов ЛЖ составляла 80,0%, а при фасцикулярной ЖТ и локализации эктопии в области СВ – 96,1-100%. В то же время эффективность в ВТПЖ варьировалась от 59,0% до 88,9%, а в области боковой стенки ПЖ составляла 70,2% [24, 25]. Исследования, проведенные среди взрослых пациентов с ЖА, демонстрируют обратные результаты. При левосторонней локализации очага отмечалась наименьшая эффективность, а наилучшие результаты РЧА наблюдались при локализации в ВТПЖ [155, 209]. Также неэффективная РЧА часто наблюдается при редких локализациях ЖА и локализациях, ассоциированных с высоким риском развития осложнений, таких как парагиссиальная, эпикардальная, апикальная и близкое расположение очага к устью коронарной артерии [3, 24, 167]. По результатам многих других исследований, проведенных среди педиатрических пациентов, не было выявлено различий в эффективности РЧА в зависимости от локализации эктопического очага [62, 90, 97, 111, 216].

Не только расположение, но и количество эктопических очагов влияет на результаты РЧА. Наличие ≥ 2 морфологий желудочковой эктопии ассоциировалась с неэффективной РЧА как в остром периоде, так и частотой рецидивов [3, 24, 167, 171].

Одним из важных факторов, показавших взаимосвязь с неэффективностью РЧА как у детей, так и у взрослых пациентов является отсутствие или сложности индукции ЖА [3, 97, 111, 167, 217]. В исследовании Miszczak-Knech М. и соавторов показано, что отсутствие индукции ЖА является предиктором неэффективной РЧА, в особенности при правосторонней локализации [111]. В двух исследованиях

у детей отсутствие спонтанной индукции ЖА ассоциировалось с риском неэффективности РЧА [97, 111]. В то время как в других исследованиях не было различий между наличием спонтанной индукции ЖА или индукции вследствие введения адреномиметиков либо проведения электростимуляции и эффективностью РЧА [167, 217].

По результатам многоцентрового исследования, в котором оценивались результаты РЧА 426 детей с ЖА, было выявлено, что тип анестезии влиял на индукцию аритмии в ходе проведения эндо-ЭФИ и соответственно эффективность РЧА. При общей анестезии индуцировать ЖА не удалось у 34% пациентов, а при анестезиологическом сопровождении у 14%. Это стало причиной снижения общей эффективности процедуры до 50% и 66% соответственно [74]. В то же время в некоторых исследованиях не было продемонстрировано взаимосвязи типа анестезии и результатов РЧА [111, 167].

Еще одним фактором, влияющим на индукцию нарушений ритма сердца, является возраст. При увеличении возраста ребенка повышались шансы на индукцию аритмии в ходе проведения эндо-ЭФИ и РЧА [74]. Однако, это может объясняться более частым использованием общей анестезии у детей младшей возрастной группы.

К другим интраоперационным предикторам неэффективной РЧА можно отнести неудовлетворительные критерии картирования, плохую стабильность катетера, широкую зону эктопии и интрамуральное залегание очага [3, 24, 25].

Возраст и антропометрические данные пациента также играют немаловажную роль в результативности РЧА. Среди детей весом до 10 кг не было статистически значимых различий в острой эффективности РЧА при всех видах нарушений ритма сердца по сравнению с более старшей возрастной группой. Однако, в группе детей до 10 кг отмечалось большее число рецидивов тахиаритмии (15%) по сравнению с группой детей более 10 кг (7,2%) [187]. Схожие результаты были продемонстрированы в исследовании среди детей с ЖТ. Среди 3-х пациентов с весом до 15 кг, которым была выполнена РЧА фасцикулярной ЖТ, у 2-х отмечался рецидив ЖТ в течение 3-х месяцев после аблации [62]. В тоже время

дети старше 5 лет, у которых РЧА идиопатической ЖА была неэффективна, имели более старший возраст, чем в группе детей с эффективной РЧА [25].

Наличие структурной патологии сердца увеличивает риск неэффективной РЧА ЖА [97, 217]. Исследование, проведенное среди взрослых пациентов, демонстрирует высокую частоту рецидивов ЖТ у пациентов с КМП различной этиологии. Рецидив ЖТ в течение 1 года наблюдения после РЧА отмечался у 24,3% пациентов, и в течение 3 лет – у 41,1% [217]. Наличие дилатации ЛЖ и/или снижение ФВ ЛЖ является фактором неэффективности РЧА [209, 217], а по данным Vergara P. и соавторов ФВ ЛЖ менее 30% является независимым предиктором рецидива ЖТ [151].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования и характеристика пациентов

Настоящее одноцентровое наблюдательное нерандомизированное ретроспективное и проспективное исследование включает в себя группу детей с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца, которые проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с июня 2011 по май 2023 гг. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» от 18.10.2021 г (протокол заседания № 10-21-01-С).

Критерии включения:

1. Пациенты с желудочковыми нарушениями ритма сердца, расцененные как идиопатические после первичного комплексного кардиологического обследования.
2. Возраст на момент первичного обследования от 1 до 18 лет.

Критерии невключения:

1. Наличие структурной патологии миокарда по данным ЭХО-КГ;
2. Наличие верифицированных первичных электрических заболеваний сердца;
3. Наличие данных, подтверждающих течение острого воспалительного процесса в миокарде;
4. Наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

На первоначальном этапе в исследовании было включено 447 пациентов, которым был поставлен диагноз идиопатической ЖА на основании стандартного кардиологического обследования, включающее в себя сбор анамнеза, жалоб, результатов лабораторных методов обследования, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, теста с ФН на тредмиле и ЭХО-КГ. За время наблюдения 136 пациентам была выполнена МРТ сердца, по результатам которой у 39 были выявлены изменения структуры миокарда. 27 пациентам, было проведено молекулярно-генетическое тестирование, патогенные мутации были выявлены у 17 детей, у одного из них также были

обнаружены структурные изменения миокарда методом МРТ. Таким образом, 55 человек со структурной и генетической патологией были исключены из дальнейшего анализа данных.

На втором этапе у 392 пациентов был проведен анализ клинических, анамнестических данных, результатов инструментальных исследований с идиопатическими ЖА. Проведена оценка результатов медикаментозного лечения и РЧА в остром и отдаленном периоде (через 2 и 6 месяцев) и естественного течения ЖА.

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



Рисунок 1 – Дизайн исследования

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

Клиническая характеристика пациентов

Среди обследуемых детей в 48,5% (n=190/392) случаев желудочковые аритмии были выявлены в ходе проведения профилактических медицинских осмотров в соответствии с приказами №1346н от 21.12.2012 г. и № 514н от 10.08.2017 г. У 32,1% (n=126) детей нарушения ритма сердца были выявлены врачом-педиатром при осмотре во время обращений по причинам, не связанным с аритмией и 19,4% (n=76) пациентов обращались к врачу-педиатру или детскому кардиологу в связи с жалобами, ассоциированными с аритмией. Возраст пациентов на момент первичного обследования составил 13,0 [9,0; 15,0] лет, рост – 159,0 [139,5; 172,0] см, вес – 49,0 [32,0; 62,0] кг, 56,6% (n=222) были мальчики. Изолированная ЖЭ регистрировалась у 178 (45,4%) детей, сочетание ЖЭ и неустойчивых пароксизмов ЖТ – у 130 (33,2%) детей, ЖТ – у 84 (21,4%) детей. В соответствии с классификациями возрастных периодов по Воронцову И.М., Мазурину А.В., 2009; Кильдияровой Р. Р., 2018 [7, 23] было сформировано 4 группы. В 1 группу вошли дети от 1 до 3 лет (n=23; 5,9%), в группу 2 – пациенты от 4 до 6 лет (n=28; 7,1%), в группу 3 – пациенты от 7 до 11 лет (n=97; 24,7%) и в группу 4 – пациенты от 12 лет (n=244; 62,2%). Дилатация и/или снижение сократительной способности ЛЖ были выявлены у 35 (8,9%) пациентов. Симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) соответствовали 1-2 функциональному классу (ФК).

Лечение проводилось у 313 пациентов (79,8%). Из них 231 (73,8%) пациента за время наблюдения получали только ААТ, 123 (39,3%) пациенту после курса ААТ ввиду сохраняющейся ЖА была проведена РЧА, у 41 (13,1%) пациентов РЧА была первой линией лечения. Длительность наблюдения после первичного обследования составила 10,0 [6,0-20,0] месяцев.

Методы обследования

Оценка результатов общеклинического обследования

Общеклиническое обследование включало в себя изучение данных анамнеза, жалоб, данных клинического осмотра. При анализе данных анамнеза жизни оценивались особенности течения беременности у матери, срок гестации, антропометрические показатели при рождении и количество баллов при оценке по шкале Апгар, наличие сопутствующей патологии. При анализе данных анамнеза заболевания особое внимание уделялось характеру жалоб, срокам первичной диагностики заболевания, связи дебюта с перенесенной инфекцией, наличию заболеваний сердца и случаев внезапной сердечной смерти у родственников первой линии родства. Площадь поверхности тела определялась по формуле Хейкока: $ППТ = 0.024265 \times \text{вес (кг)}^{0.5378} \times \text{рост (см)}^{0.3964}$. Физическое развитие детей оценивалось методом сигмальных отклонений с расчетом z-score. У детей младше 5 лет оценивались вес и рост/длина тела по возрасту, у детей ≥ 5 лет оценивался индекс массы тела (ИМТ) по возрасту. Задержка физического развития определялась при z-score от -2,0 и менее. Избыток массы тела (при оценке ИМТ и веса) и опережения роста/высокорослость (при оценке роста/длины тела) определялись при z-score от +2,0 и более. Расчет и оценка показателей z-score проводились в соответствии с Международными стандартами Всемирной Организации Здравоохранения [221]. Изучались клинические проявления сердечной недостаточности. Для определения функционального класса ХСН у детей до 7 лет использовалась классификация по R.D. Ross (1987г.), у детей старше 7 лет использовалась классификация New York Heart Association (NYHA) [10].

Оценка показателей электрокардиографии

Всем пациентам проводился анализ показателей нативной электрокардиографии (ЭКГ), выполненной до назначения ААТ или проведения РЧА. Оценивались длительности интервалов PQ, QT, QTс, ширина и морфология

комплексов QRS, ЧСС синусового ритма, основываясь возрастных нормах [20]. Интервал QTc рассчитывался по формуле Базетта = QT/\sqrt{RR} на ЭКГ покоя [45]. Оценивалась ширина и морфология желудочковых эктопических комплексов, ЧСС в залпе ЖТ. Для определения локализации источника ЖА использовалось векторное правило Розенбаума [184], а также алгоритмы топической ЭКГ-диагностики, предложенные Ревитшвили А.Ш. и соавторами [18] и Елисеевой О.В. и соавторами [1].

Оценка результатов холтеровского мониторингирования электрокардиографии

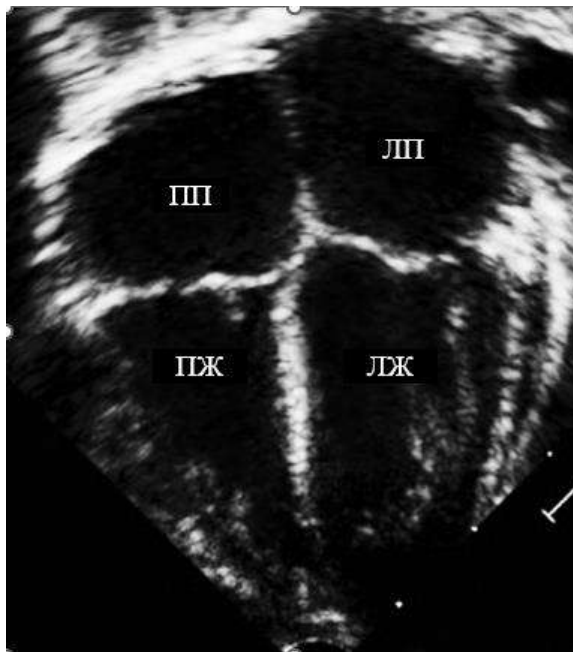
Определялось максимальные, средние и минимальные показатели ЧСС в дневное и ночное время, вариант ЖА, количество эктопических комплексов и плотность ЖА в течение суток. Плотность ЖА рассчитывалась по формуле (количество желудочковых эктопических комплексов / (количество желудочковых эктопических комплексов + количество синусовых комплексов)) $\times 100\%$. Оценивалась морфология, количество очагов, а также максимальная, средняя и минимальная длительности ПЭИ одиночных и парных ЖЭ. Проводился анализ циркадного типа ЖА, основываясь на большей (более 70%) представленности в различные периоды суток [17].

Оценка результатов пробы с физической нагрузкой на тредмиле

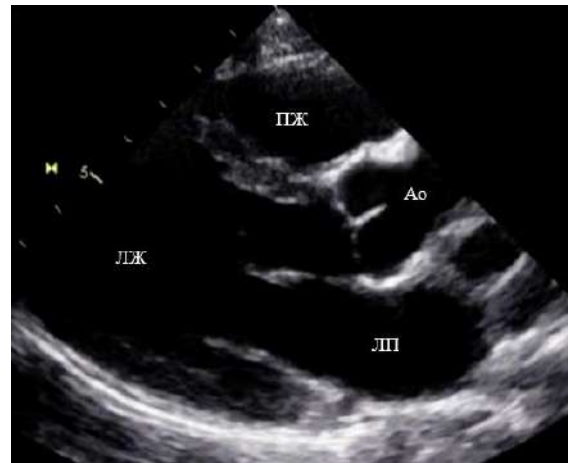
Проводилась оценка показателей теста с ФН на тредмиле, который проводился пациентам до назначения ААТ или проведения РЧА по стандартному протоколу Bruce с возрастающей нагрузкой и длительностью каждой ступени 3 минуты. Тредмил-тест прекращался при достижении максимально прогнозируемой ЧСС, а также при возникновении клинических, гемодинамических или ЭКГ-критериев прекращения пробы с физической нагрузкой [6]. Проводился анализ наличия ЖА на каждой ступени в ходе пробы, а также динамика количества ЖА на высоте ФН и в восстановительном периоде.

Оценка показателей трансторакальной эхокардиография

Проводился анализ показателей двухмерного ЭХО-КГ исследования, которое выполнялось в В-режиме и М-режиме с применением цветного доплеровского картирования. Измерение линейных и объемных размеров камер сердца, диаметров клапанов и магистральных сосудов, а также показателей внутрисердечной гемодинамики осуществлялось по общепринятой методике (рисунок 2) [107].



2а



2б

Рисунок 2 – Эхокардиография. Апикальный доступ, четырехкамерный срез (а), левый парастернальный доступ, длинная ось (б)

Примечание: Ао – аорта, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек

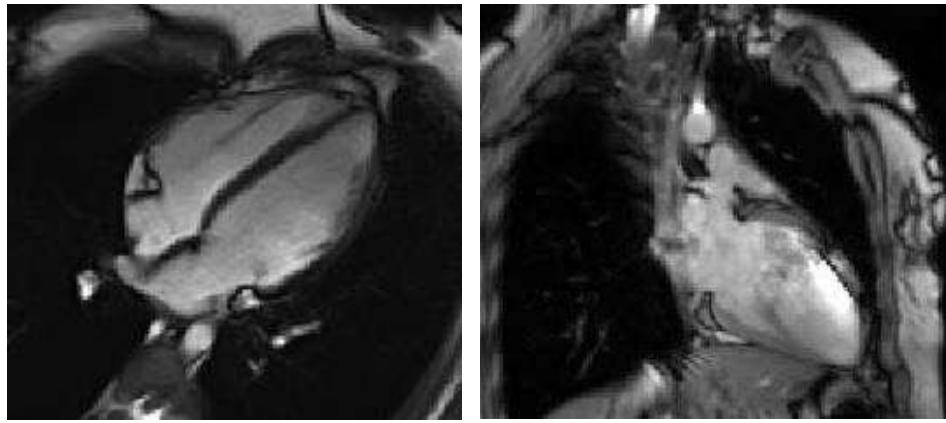
Оценивались размеры левого и правого желудочков, диаметр митрального (МК) и трикуспидального клапанов (ТК), легочной артерии (ЛА), аортального клапана (АК) и восходящего отдела аорты. Сократительная способность миокарда ЛЖ определялась методом Тейхольц и Симпсон. С целью объективизации для абсолютных значений параметров эхокардиографии рассчитывался стандартизированный показатель (z-score). Для расчета z-score использовались

формула расчета площади поверхности тела Хэйкок и калькулятор z-score Boston Children's Hospital [72, 195]. Нормальные значения показателей соответствуют z-score в диапазоне от -2,0 до +2,0. При значении z-score > +2,0 определялась дилатация полостей или клапанов сердца, магистральных сосудов [168]. Формирование дилатации и/или снижение фракции выброса ЛЖ после дебюта ЖА у пациентов с идиопатической аритмией расценивалось как ТКМП [201].

Оценка результатов магнитно-резонансной томография сердца

Проводилась оценка результатов МРТ сердца с контрастированием, которое выполнялось на МР-томографе MAGNETOM Trio A Tim, Siemens (Германия) с индукцией магнитного поля 3,0 Тл. Изображения выполнялись в двухкамерной плоскости по длинной и короткой осям, в ортогональной и четырехкамерной плоскостях (рисунок 3). Для оценки полостей сердца в разные фазы сердечного цикла применялся кино-МРТ по методике True FISP (Trufi). В качестве контрастного вещества использовался гадолиний-содержащий препарат в дозировке 0,2 мг/кг.

Проводилась оценка объемных и функциональных показателей желудочков сердца: конечно-диастолический и конечно-систолический объемы, ФВ, ударный объем и сердечный выброс. Все показатели индексировались по площади поверхности тела пациента. Нормальные значения показателей определялись как $M \pm 2SD$ [138]. Структурные изменения миокарда оценивались на T1 и T2-взвешенных изображениях в режиме TIRM. Оценивалось наличие и характер структурных изменений миокарда, таких как отек, гиперемия, фиброз, а также определялось наличие зон гипо- и акинезии. Под фиброзными изменениями миокарда неишемического характера понималось наличие субэпикардиальных и интрамиокардиальных зон позднего контрастного накопления на T1-взвешенных изображениях [193].



3а

3б

Рисунок 3 – Магнитно-резонансная томография сердца. Стандартные плоскости сканирования: четырехкамерное сечение по длинной оси левого желудочка (3а), двухкамерное сечение по длинной оси левого желудочка (3б)

Оценка результатов молекулярно-генетического тестирования

Проводился анализ результатов молекулярно-генетического тестирования, который выполнялся методом полноэкзомного секвенирования у двух пациентов и методом секвенирования нового поколения с применением целевой панели обогащения на приборе Illumina MiSeq (США) с последующей верификацией результата методом секвенирования по Сэнгеру у 25 пациентов.

Список исследуемых генов при использовании метода секвенирования нового поколения: ABCC9, ACADVL, ACTA1, ACTC1, ACTN2, ACVR2B, AGK, AKAP9, ALPK3, ANK2, ANKRD1, ANO5, BAG3, BRAF, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CALM2, CALM3, CALR3, CASQ2, CAV3, CBL, CDH2, CMYA5, CRELD1, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, DES, DMD, DMPK, DNAAF1, DNAAF3, DPP6, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, DYSF, EMD, EYA4, FHL1, FHL2, FHOD3, FKRP, FKTN, FLNA, FLNC, FXN, GAA, GATA4, GATA5, GATA6, GATAD1, GDF1, GJA1, GJA5, GLA, GPD1L, HAND1, HCN4, HFE, HRAS, ILK, ISPD, JPH2, JUP, KCNA5, KCND3, KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8, KCNQ1, KRAS, LAMA4, LAMP2, LDB3, LEFTY2, LMNA, LMOD3, LRRC10, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MIB1, MMP21, MRAS, MYBPC3, MYBPHL, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYL4, MYLK2, MYOF, MYOM1, MYOT, MYOZ2, MYPN,

NEBL, NEXN, NF1, NKX2-5, NKX2-6, NOS1AP, NPPA, NRAS, NUP155, PDLIM3, PKD1L1, PKP2, PLEC, PLEKHM2, PLN, PPA2, PPP1CB, PRDM16, PRKAG2, PSEN1, PSEN2, PTPN11, RAF1, RANGRF, RBM20, RIT1, RRAS, RYR2, SALL4, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SCNN1G, SDHA, SGCD, SHOC2, SLMAP, SNTA1, SOS1, SOS2, SPEG, SPRED1, SYNE1, SYNM, SYNPO2L, TAZ, TBX20, TBX5, TCAP, TECRL, TGFB3, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNT3, TNNT3K, TNNT2, TPM1, TRDN, TRPM4, TTN, TTR, VCL, ZIC3.

Частота встречаемости выявленных вариантов генетических мутаций определялась в базе GnomAD. Предполагаемый функциональный эффект варианта мутации определялся в соответствии с критериями ACMG [199].

Антиаритмическая терапия

В качестве медикаментозной терапии у пациентов использовались препараты IC, II, III и IV классов ААП по классификации Vaughan-Williams E. M. (1969), либо комбинации из 2 препаратов. Доза для каждого конкретного препарата рассчитывалась исходя из веса пациента в соответствии с существующими рекомендациями [148], не превышая максимально допустимую дозировку препарата согласно инструкции. Старт ААТ, за исключением Амиодарона, производился с минимальной дозы с постепенным увеличением до максимально допустимой, либо максимально переносимой дозы антиаритмического препарата. При ААТ амиодароном в течение 10 дней проводилось насыщение в дозе 10 мг/кг/сутки с переходом на поддерживающую дозу 5 мг/кг/сутки. В случае неэффективности ААП, назначение следующего АПП проводилось не ранее чем через 5 периодов полувыведения после полной отмены предыдущего ААП. Оценка эффективности, а также наличие проаритмогенного эффекта ААП проводилась после достижения целевой дозы ААП, через 2 и 6 месяцев по результатам ХМ-ЭКГ.

Критерии эффективности ААП [8]:

- Снижение общего количества ЖЭ более, чем на 50%;
- Уменьшение количества парных ЖЭ в 10 и более раз;

- Отсутствие пароксизмов ЖТ.

К проаритмогенному эффекту ААП у пациентов с ЖА относятся [15]:

- Увеличение числа ЖЭ при ХМ-ЭКГ более чем в 4 раза;
- Увеличение частоты парных ЖЭ и неустойчивых пароксизмов ЖТ в 10 и более раз;
- Впервые возникшая устойчивая ЖТ;
- Тахикардия «пируэт» или фибрилляция желудочков.

Эндокардиальное электрофизиологическое исследование и радиочастотная катетерная абляция

Проводилась оценка показателей, полученных в ходе проведения эндо-ЭФИ, а также эффективность РЧА. Перед проведением эндо-ЭФИ и РЧА всем пациентам, получавшим ААТ, препараты отменялись не менее чем за 5 периодов полувыведения. При приеме Амиодарона препарат отменялся не менее, чем за 3 недели до планируемого вмешательства. Операция выполнялась в условиях рентгеноперационной под местной либо сочетанной анестезией, выбор типа анестезии основывался на возрасте ребенка и циркадности ЖА. Для введения электрода-катетера в правой желудочек применялась пункция v. femoralis dextra по методике Сельдингера, при необходимости доступа в левый желудочек выполнялась пункция a. femoralis dextra. При отсутствии спонтанной индукции ЖА проводился протокол эндо-ЭФИ с программированной стимуляцией с одним, двумя и тремя экстрастимулами и сверхчастой стимуляцией в зоне ВППЖ и верхушки ПЖ. В случаях отсутствия индукции протокол стимуляции повторялся на фоне инфузии бета-адреномиметиков. После индукции тахиаритмии оценивались электрофизиологические параметры ЖА: интервал сцепления ЖЭ, при индукции ЖТ определялась длительность цикла, соотношение предсердных и желудочковых ЭГ. При наличии ЖА для выявления зоны эктопии применялось активационное и стимуляционное картирование. При недостаточной индукции ЖА использовалось стимуляционное картирование, локализация очага определялась

при совпадении морфологии стимулированного и нативного желудочкового эктопического комплекса в 12 отведениях поверхностной ЭКГ. Под недостаточной индукцией понималось появление единичных ЖЭ или неустойчивых ЖТ, которые не позволяли адекватно провести активационное картирование. Во всех случаях использовалась система трехмерного навигационного картирования (Carto 3, Biosense Webster Inc, Diamond Bar, США). Картирование и абляция выполнялась орошаемыми электродами NaviStar ThermoCool, ThermoCool SmartTouch (Biosense Webster Inc, США). После последнего эффективного воздействия осуществлялось наблюдение в операционной в течение не менее 30 минут, у пациентов с ЖТ – повторение протокола эндо-ЭФИ с программированной стимуляцией. Оценивалась острая и отдаленная эффективность РЧА.

Критерии острой эффективности РЧА:

- Отсутствие индукции ЖТ после последнего эффективного воздействия и отсутствие желудочковой эктопии исходной морфологии в течение времени наблюдения в операционной.

Критерии отдаленной эффективности РЧА:

- Отсутствие желудочковой эктопии исходной морфологии по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ через 6 месяцев после РЧА;
- Отсутствие документально подтвержденного рецидива ЖТ в течение 6 месяцев после РЧА.

Статистическая обработка данных

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Создание базы данных пациентов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению критериями Шапиро-Уилка или Колмогорова-

Смирнова. При описании номинальных показателей указывались абсолютные значения и процентные доли. Средние величины при нормальном распределении совокупностей количественных данных рассчитывались с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения совокупностей количественных данных для сравнительного анализа использовался U-критерий Манна-Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Выбор метода был обусловлен количеством категорий у сравниваемых показателей и минимального предполагаемого числа в ячейках. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. В качестве количественной меры эффекта при сравнении номинальных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ) и вычислялись границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для установки корреляционных связей между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона, а имеющими распределение отличное от нормального, использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для описания зависимости одного количественного показателя от другого использовался метод парной линейной регрессии.

Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для

рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика детей различных возрастных групп с идиопатическими желудочковыми аритмиями

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

Таблица 1 – Распределение пациентов с желудочковыми аритмиями по возрасту на момент проведения комплексного кардиологического обследования и длительности анамнеза аритмии

Показатель	Группа 1 ($n=23$)	Группа 2 ($n=28$)	Группа 3 ($n=97$)	Группа 4 ($n=244$)	p
Возраст, лет min-max	1-3	4-6	7-11	12-17	-
Возраст, лет Me [IQR]	2,0 [1,0; 2,5]	5,0 [4,0; 6,0]	9,0 [8,0; 10,0]	15,0 [13,0; 16,0]	-
Мужской пол, n (%)	15 (62,5)	13 (46,4)	48 (49,5)	146 (59,8)	0,178
Длительность анамнеза ЖА, мес. Me [IQR]	5,0 [3,0; 13,5]	14,5 [6,5; 30,5]	22,0 [7,0; 48,0]	16,0 [6,0; 45,5]	0,004 $p_{1-3}=0,002$ $p_{1-4}=0,003$

Примечание: ЖА – желудочковые аритмии, Me – медиана, IQR – интерквартильный размах,
p – уровень статистической значимости

Медиана возраста на момент выполнения комплексного кардиологического обследования в группе детей от 1 до 3 лет составила 2,0 [1,0; 2,5] года, в группе детей 4-6 лет – 5,0 [4,0; 6,0] лет, в группе детей 7-11 лет – 9,0 [8,0; 10,0] лет и в группе детей 12-17 лет – 15,0 [13,0; 16,0] лет. Длительность анамнеза аритмии от момента первичной диагностики ЖА до проведения комплексного обследования была наименьшей в группе детей раннего возраста и составила 5,0 [3,0; 13,5] месяцев, по сравнению с длительностью анамнеза в группе детей от 7 до 11 лет, которая составила 22,0 [7,0; 48,0] месяца и в группе детей ≥ 12 лет – 16,0 [6,0; 45,5] месяцев ($p=0,004$). Межгрупповых различий по полу выявлено не было ($p=0,178$).

Нарушения ритма сердца у детей преимущественно были выявлены в рамках проведения профилактических осмотров ($n=190$; 48,5%). В 66,3% ($n=126/190$) случаев аритмия была выявлена врачом-педиатром во время профилактического осмотра и в 33,7% ($n=64/190$) случаев зарегистрирована на ЭКГ. У 32,1% ($n=126$) детей нарушения ритма сердца были зафиксированы врачом-педиатром при обращениях по другим причинам. Таким образом, в 64,3% ($n=252$) случаев нарушения ритма были случайной находкой при визите к врачу-педиатру и в 19,4% ($n=76$) случаев ЖА были выявлены при активном обращении с жалобами к врачу-педиатру или детскому кардиологу. Пути выявления желудочковых нарушений ритма сердца у детей представлены на рисунке 4.

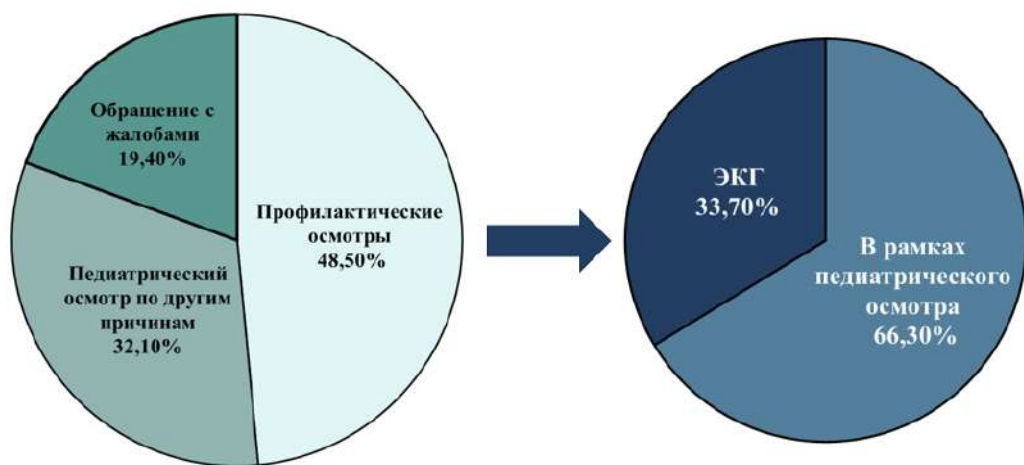


Рисунок 4 – Пути выявления желудочковых аритмий у детей

Примечание: ЭКГ – электрокардиография

Следует отметить, что различий по выявляемости аритмии на профилактических осмотрах у детей разных возрастных групп получено не было ($p=0,224$). В то же время у детей раннего и дошкольного возрастов ЖА выявлялись при осмотре педиатра не в рамках диспансеризации статистически значимо чаще, чем у школьников ($p<0,001$). А при активном обращении пациента к педиатру или детскому кардиологу ЖА наиболее часто выявлялись у детей старше 12 лет по сравнению с другими возрастными группами ($p<0,001$) (рисунок 5).

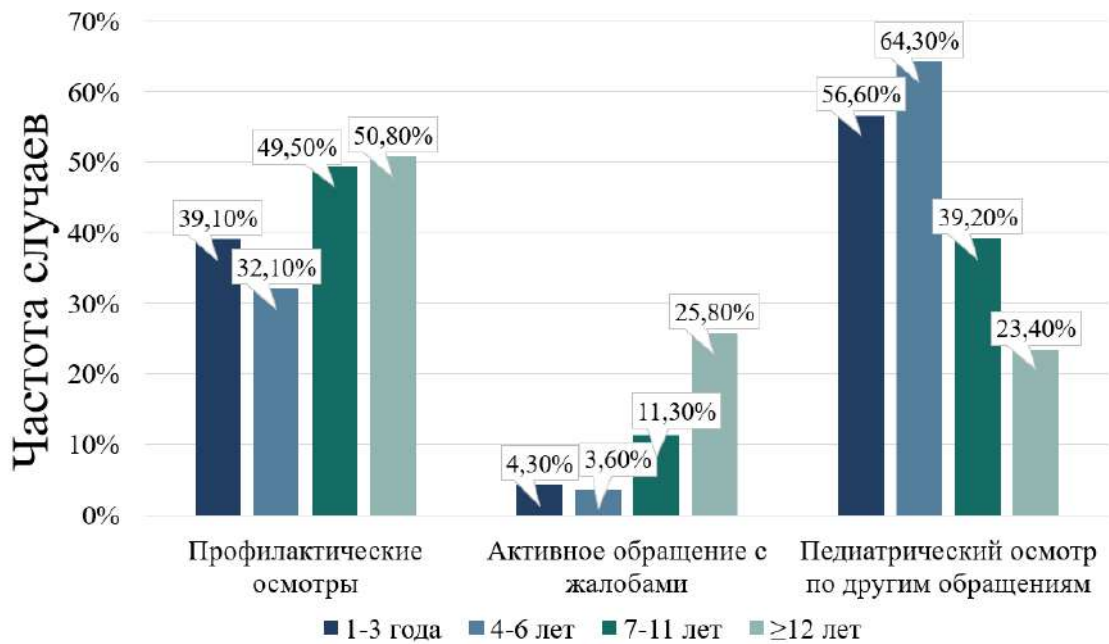


Рисунок 5 – Сравнительная характеристика пути выявления желудочковых аритмий у детей разных возрастных групп

Сравнительная характеристика особенностей выявления ЖА у детей разных возрастных групп представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика пути выявления желудочковых аритмий у детей разных возрастных групп

Показатель, n (%)	Группа 1 1-3 года n=23	Группа 2 4-6 лет n=28	Группа 3 7-11 лет n=97	Группа 4 ≥ 12 лет n=244	p
При проведении профилактических осмотров	9 (39,1)	9 (32,1)	48 (49,5)	124 (50,8)	0,224
- при осмотре педиатра	7/9 (77,8)	7/9 (77,8)	30/48 (62,5)	82/124 (65,3)	0,777
- при регистрации ЭКГ	2/9 (22,2)	2/9 (22,2)	18/48 (37,5)	42/124 (33,9)	
Активное обращение с жалобами	1 (4,3)	1 (3,6)	11 (11,3)	63 (25,8)	<0,001 p ₁₋₄ =0,042 p ₂₋₄ =0,026 p ₃₋₄ =0,021
При обращении к педиатру по другим причинам	13 (56,6)	18 (64,3)	38 (39,2)	57 (23,4)	<0,001 p ₁₋₄ =0,002 p ₂₋₃ =0,028 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,007
Примечание: ЭКГ – электрокардиография, p – уровень статистической значимости					

Перинатальный анамнез детей различных возрастных групп с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца

Патологические состояния, сопутствующие беременности матери, наиболее часто встречались в группе детей до 3 лет (n=19; 82,6%) (p=0,009). Сравнительная характеристика частоты патологии беременности у пациентов разных возрастных групп представлена на рисунке 6. При сопоставлении частоты встречаемости такой патологии как гестоз, угроза прерывания беременности и анемия беременных статистически значимых различий между группами получено не было (p=0,325; p=0,178 и p=0,466 соответственно). В группе детей раннего возраста статистически

значимо чаще встречалась перенесенная острая респираторная инфекция во время беременности ($n=12$; 52,2%) по сравнению с другими группами ($p<0,001$). Были получены статистически значимые различия по частоте выявления урогенитальной инфекции во время беременности с наибольшими показателями в группе детей до 3 лет ($n=6$; 26,1%) и детей 4-6 лет ($n=6$; 21,4%) ($p=0,027$). При этом следует отметить, что при сопоставлении частоты диагностики внутриутробной инфекции с поражением легких у пациентов разных возрастных групп статистически значимых различий получено не было ($p=0,429$).

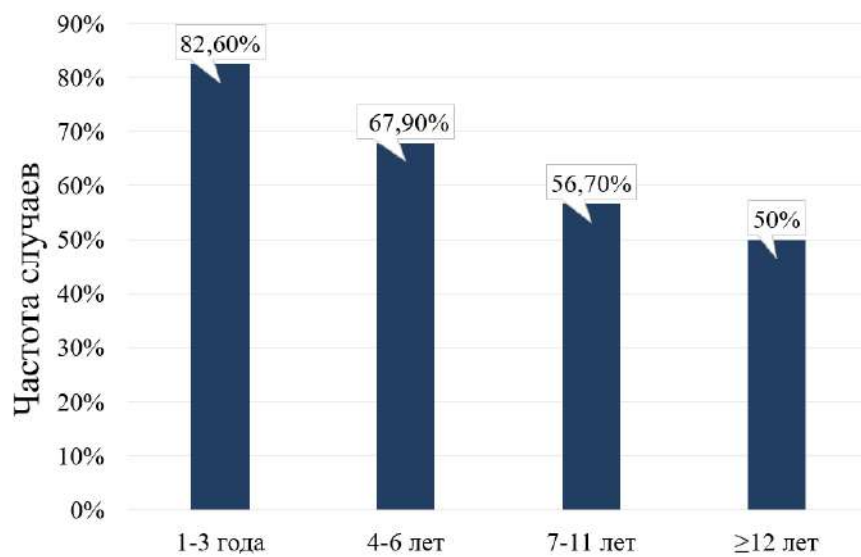


Рисунок 6 – Сравнительный анализ частоты регистрации патологической беременности у пациентов различных возрастных групп

При сравнительном анализе номера беременности и родов, частоты преждевременных родов, а также антропометрически данных детей при рождении статистически значимых различий выявлено не было. Были получены различия возрастных групп по частоте выявления перинатального поражения центральной нервной системы ($p=0,021$). Наиболее редко перинатальное поражение центральной нервной системы встречалось у детей в группе 3 ($n=17$; 17,5%). Сравнительный анализ течения беременности матери и неонатального периода у детей разных возрастных групп представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика течения беременности матери и неонатального периода у детей разных возрастных групп

Показатель	Группа 1 1-3 года n=23	Группа 2 4-6 лет n=28	Группа 3 7-11 лет n=97	Группа 4 ≥ 12 лет n=244	p
Патология во время беременности, n (%)	19 (82,6)	19 (67,9)	55 (56,7)	122 (50,0)	0,009 p ₁₋₄ =0,016
Гестоз, n (%)	9 (39,1)	8 (28,6)	31 (32,0)	61 (25,6)	0,325
Угроза прерывания беременности, n (%)	8 (34,8)	7 (25,0)	16 (16,5)	63 (25,8)	0,178
Урогенитальная инфекция, n (%)	6 (26,1)	6 (21,4)	8 (8,2)	24 (9,8)	0,027
Острая респираторная инфекция, n (%)	12 (52,2)	3 (10,7)	11 (11,3)	23 (9,4)	<0,001 p ₁₋₂ =0,002 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001
Анемия, n (%)	4 (17,4)	5 (17,9)	17 (17,5)	30 (12,3)	0,466
№ беременности Me [IQR]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,148
№ родов Me [IQR]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,380
Преждевременные роды, n (%)	2 (8,7)	4 (14,3)	13 (13,4)	16 (6,6)	0,119
Вес при рождении, г Me [IQR]	3400,0 [3000,0; 3940,0]	3435,0 [2930,0; 3655,0]	3500,0 [3176,0; 3750,0]	3400,0 [3100,0; 3700,0]	0,708
Длина при рождении, см Me [IQR]	51,5 [50,0; 54,0]	52,0 [50,0; 53,0]	52,0 [50,0; 54,0]	52,0 [50,0; 53,0]	0,939
ПП ЦНС, n (%)	10 (43,5)	10 (35,7)	17 (17,5)	76 (31,1)	0,021 p ₁₋₃ =0,032
ВУИ с поражением легких, n (%)	1 (4,3)	2 (7,1)	2 (2,1)	11 (4,5)	0,429

Продолжение таблицы 3

Примечание: ВУИ – внутриутробная инфекция, ПП ЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы, Ме – медиана, IQR – интерквартильный размах, p – уровень статистической значимости

Симптомы у детей различных возрастных групп с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца

При сравнении жалоб пациентов в зависимости от возрастной группы были получены следующие результаты. Наиболее часто жалобы предъявляли пациенты подросткового возраста (группа 4) ($n=167$; 68,4%) по сравнению с детьми других возрастов ($p<0,001$). В этой группе статистически значимо чаще были жалобы на сердцебиения ($n=107$; 43,9%) и пресинкопальные и/или синкопальные состояния ($n=77$; 31,6%) по сравнению с детьми остальных возрастных групп ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). Различий по частоте жалоб на повышенную утомляемость, снижение толерантности к ФН и кардиалгии выявлено не было ($p=0,585$; $p=0,614$ и $p=0,288$ соответственно). Среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью ($n=35$), у 31 (88,6%) клинические проявления соответствовали I ФК, у 4 (11,4%) – II ФК. Сравнительная характеристика жалоб и симптомов пациентов с идиопатическими ЖА представлена в таблице 4 и на рисунке 7.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика жалоб и симптомов у пациентов различных возрастных групп

Показатель, n (%)	Группа 1 1-3 года $n=23$	Группа 2 4-6 лет $n=28$	Группа 3 7-11 лет $n=97$	Группа 4 ≥ 12 лет $n=244$	p
Жалобы	5 (21,7)	8 (28,6)	39 (40,2)	167 (68,4)	$<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$

Продолжение таблицы 4

Показатель, n (%)	Группа 1 1-3 года n=23	Группа 2 4-6 лет n=28	Группа 3 7-11 лет n=97	Группа 4 ≥ 12 лет n=244	p
Сердцебиения	3 (13,0)	2 (7,1)	14 (14,4)	107 (43,9)	<0,001 p ₁₋₄ =0,008 p ₂₋₄ =0,001 p ₃₋₄ <0,001
Повышенная утомляемость	2 (8,7)	4 (14,3)	10 (10,3)	38 (15,6)	0,585
Снижение толерантности к физической нагрузке	1 (4,3)	3 (10,7)	14 (14,4)	36 (14,8)	0,614
Кардиалгии	1 (4,3)	3 (10,7)	14 (14,4)	45 (18,4)	0,288
Пресинкопе/синкопе	1 (4,3)	2 (7,1)	8 (8,2)	77 (31,6)	<0,001 p ₁₋₄ =0,014 p ₂₋₄ =0,014 p ₃₋₄ <0,001
Клинические проявления хронической сердечной недостаточности					-
I ФК	1 (4,3)	0 (0,0)	4 (4,1)	26 (10,7)	
II ФК	1 (4,3)	0 (0,0)	0	3 (1,2)	
Примечание: ФК – функциональный класс, p – уровень статистической значимости					

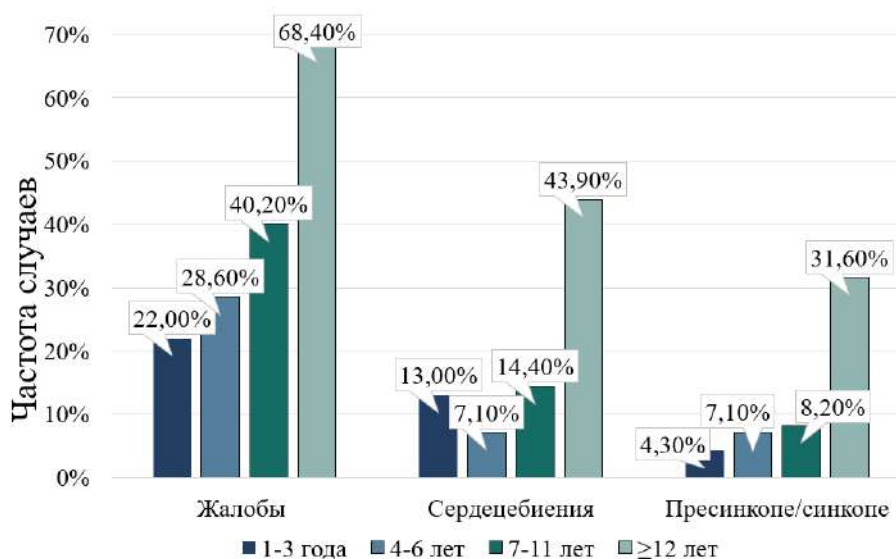


Рисунок 7 – Сравнительный анализ частоты жалоб у пациентов различных возрастных групп

Физическое развитие и сопутствующие заболевания у детей различных возрастных групп с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца

При оценке антропометрических показателей детей с идиопатическими ЖА задержка физического развития наблюдалась у 19 (4,9%) пациентов. При сопоставлении частоты наличия задержки физического развития у пациентов различных возрастных групп статистически значимых различий получено не было ($p=0,547$). В общей когорте пациентов избыток массы тела наблюдался в 24,7% ($n=97$) случаев. При этом наибольшее количество пациентов с избытком массы тела отмечалось у детей 7-11 лет ($n=37$; 38,1%) по сравнению с другими возрастными группами ($p<0,001$). Сравнительный анализ частоты случаев задержки физического развития и избытка массы тела или ожирения у пациентов различных возрастных групп представлены на рисунке 8.

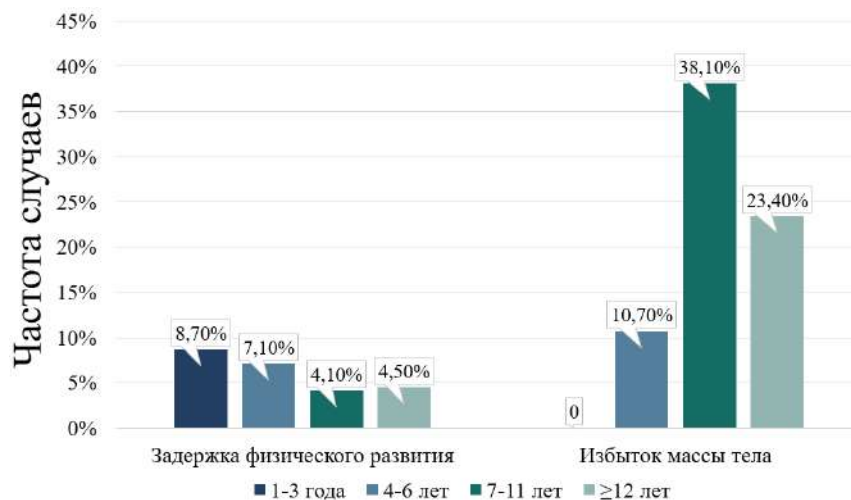


Рисунок 8 – Сравнительный анализ частоты случаев задержки физического развития и избытка массы тела или ожирения у пациентов различных возрастных групп

Был проведен анализ наличия сопутствующей патологии у пациентов с идиопатическими ЖА. Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта наблюдались у 14,8% ($n=58$), наличие очагов хронической оториноларингологической инфекции – у 20,2% ($n=79$), патология опорно-

двигательного аппарата – у 18,1 % (n=71), неврологическая патология – у 15,3% (n=60), эндокринные заболевания – у 7,1% (n=28) пациентов. При сравнении частоты встречаемости сопутствующей патологии между пациентами различных возрастных групп статистически значимых различий получено не было. Сравнительный анализ сопутствующей патологии и данных физического развития у пациентов различных возрастных групп представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительный анализ сопутствующей патологии и данных физического развития у пациентов различных возрастных групп

Показатель, n (%)	Группа 1 1-3 года n=23	Группа 2 4-6 лет n=28	Группа 3 7-11 лет n=97	Группа 4 ≥ 12 лет n=244	p
Задержка физического развития	2 (8,7)	2 (7,1)	4 (4,1)	11 (4,5)	0,547
Избыток массы тела	0 (0,0)	3 (10,7)	37 (38,1)	57 (23,4)	<0,001 p ₁₋₃ =0,019 p ₁₋₄ =0,064 p ₂₋₃ =0,009 p ₃₋₄ =0,009
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	1 (4,3)	2 (7,1)	10 (10,3)	45 (18,4)	0,079
Очаги хронической инфекции	4 (17,6)	8 (28,6)	19 (19,6)	48 (19,7)	0,706
Патология опорно-двигательного аппарата	3 (13,0)	6 (21,4)	16 (16,5)	46 (18,9)	0,833
Неврологическая патология	2 (8,7)	3 (10,7)	14 (14,4)	41 (16,8)	0,748
Эндокринные заболевания	2 (8,7)	2 (8,7)	4 (4,1)	20 (8,2)	0,575
Примечание: p – уровень статистической значимости					

3.2 Сравнительная характеристика результатов инструментальных методов исследования

Электрокардиографическая оценка желудочковых аритмий у детей различных возрастных групп

В целом по группе наиболее часто регистрировалась ПЖ локализация эктопии ($n=266$; 67,9%), ЛЖ локализация наблюдалась у 126 (32,1%) детей. У 49 (12,5%) детей регистрировалась полифокусная желудочковая эктопия по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ. Количество эктопических очагов в данной группе не превышало 3. При сравнении локализации эктопического очага и наличии множественных очагов ЖА между пациентами разных возрастных групп статистически значимых различий получено не было ($p=0,097$ и $p=0,593$ соответственно).

Были получены статистически значимые различия по ЧСС в пароксизме ЖТ. Медиана ЧСС ЖТ у пациентов в группе детей 1-3 лет составила 205,0 [165,0; 232,0] уд/мин, в группе детей 4-6 лет – 173,0 [156,5; 196,0] уд/мин, в группе детей 7-11 лет – 151,5 [135,0; 174,5] уд/мин и в группе детей старше 12 лет – 157,0 [136,0; 184,0] уд/мин ($p=0,011$). Медиана значения ширины желудочкового эктопического комплекса увеличивалась от группы детей раннего возраста, где составила 120,0 [110,0; 130,0] мс., до группы детей подросткового возраста, где составила 140,0 [130,0; 160,0] мс. ($p<0,001$). Для всей выборки пациентов наиболее характерными были дневной ($n=148$; 37,8%) и смешанный ($n=173$; 44,1%) тип циркадности ЖА. Ночной тип ЖА встречался у 18,1% ($n=71$) пациентов. При сравнении суточной представленности ЖА у пациентов различных групп были выявлены статистически значимые различия ($p=0,005$). Дневной тип ЖА был ведущим среди пациентов старше 12 лет ($n=106$; 43,4%). Смешанный тип ЖА преобладал у пациентов 1-3 лет ($n=16$; 69,6%), 4-6 лет ($n=14$; 50,0%) и 7-11 лет ($n=41$; 42,3%). Наибольшая доля пациентов с ночным типом ЖА была представлена у детей 7-11 лет и составила 28,9% ($n=28$). Медиана плотности желудочковой эктопии у пациентов всей

выборки составила 26,0 [16,2; 37,7] %. Не было получено достоверных различий в плотности ЖА у детей различных возрастных групп ($p=0,100$).

Для оценки ПЭИ одиночных и парных ЖЭ была сформирована группа из 308 пациентов с изолированной ЖЭ и ЖЭ в сочетании с неустойчивой ЖТ. Минимальный ПЭИ одиночной ЖЭ увеличивался с 276,9 [232,0; 324,0] мс. у детей раннего возраста до 350,0 [232,0; 386,0] мс. у подростков ($p<0,001$). Средняя и максимальная длительности ПЭИ были наименьшими у детей 1-3 лет по сравнению со значениями других групп ($p<0,001$ и $p=0,002$ соответственно). Следует отметить, что наибольшие значения среднего и максимального ПЭИ были зарегистрированы у детей 7-11 лет и составили 472,0 [424,0; 524,0] и 740,0 [612,0; 856,0] мс. соответственно. Парные ЖЭ были выявлены у 46,8% ($n=144/308$) пациентов с ЖЭ. Были получены статистически значимые различия при сопоставлении средней и максимальной длительностей ПЭИ парных ЖЭ в зависимости от возрастной группы пациентов ($p=0,001$ и $p=0,043$ соответственно). Наибольшие значения среднего ПЭИ парной ЖЭ регистрировались у пациентов 7-11 лет и составили 528,0 [434,5; 613,5] мс., а наибольшие значения максимального ПЭИ – в группе детей старше 12 лет и составили 648,0 [514,0; 817,0] мс. Полная характеристика электрокардиографических показателей, сравниваемых в зависимости от возрастной группы пациента, представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительный анализ электрокардиографических показателей у пациентов разных возрастных групп

Показатель	Группа 1 1-3 года ($n=23$)	Группа 2 4-6 лет ($n=28$)	Группа 3 7-11 лет ($n=97$)	Группа 4 ≥ 12 лет ($n=244$)	p
Локализация в ПЖ, n (%)	16 (69,6)	20 (71,4)	66 (68,0)	164 (67,2)	0,970
Полифокусная ЖА, n (%)	4 (17,4)	5 (17,9)	12 (12,4)	28 (11,5)	0,593

Продолжение таблицы 6

Показатель	Группа 1 1-3 года (n=23)	Группа 2 4-6 лет (n=28)	Группа 3 7-11 лет (n=97)	Группа 4 ≥ 12 лет (n=244)	p
Ширина эктопического QRS, мс. Me [IQR]	120,0 [110,0; 130,0]	125,0 [120,0; 140,0]	140,0 [120,0; 140,0]	140,0 [130,0; 160,0]	<0,001 p ₁₋₃ =0,002 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ =0,005 p ₃₋₄ =0,014
АВБ 1 степени, n (%)	2 (8,7)	0 (0,0)	2 (2,1)	2 (0,8)	0,062
QTс, мс. Me [IQR]	401,0 [384,5; 417,0]	404,0 [389,5; 427,0]	405,0 [389,0; 422,0]	401,0 [379,5; 421,0]	0,281
Синусовая брадикардия, n (%)	5 (21,7)	4 (14,3)	15 (15,5)	28 (11,5)	0,398
Синусовая тахикардия, n (%)	3 (13,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	7 (2,9)	0,083
Циркадный тип ЖА, n (%)					0,005
дневной	5 (21,7)	9 (32,1)	28 (28,9)	106 (43,4)	
ночной	2 (8,7)	5 (17,9)	28 (28,9)	36 (14,8)	
смешанный	16 (69,6)	14 (50,0)	41 (42,3)	102 (41,8)	
Наличие ЖТ, n (%)	11 (47,8)	11 (39,3)	44 (45,4)	148 (60,7)	0,018
Постоянно- возвратная ЖТ, n (%)	5/6 (83,3)	6/6 (100,0)	9/12 (75,0)	35/60 (58,3)	0,127
ЧСС ЖТ уд/мин Me [IQR]	205,0 [165,0; 232,0]	173,0 [156,5; 196,0]	151,5 [135,0; 174,5]	157,0 [136,0; 184,0]	0,011 p ₁₋₃ =0,008 p ₁₋₄ =0,033
Плотность ЖА, %. Me [IQR]	30,5 [18,0; 45,8]	21,0 [13,3; 27,5]	26,2 [15,0; 36,0]	26,0 [17,2; 38,0]	0,100

Продолжение таблицы 6

Показатель	Группа 1 1-3 года (n=23)	Группа 2 4-6 лет (n=28)	Группа 3 7-11 лет (n=97)	Группа 4 ≥ 12 лет (n=244)	p
Предэктопический интервал одиночной ЖЭ, мс. Me [IQR]					
минимальный	276,9 [232,0; 324,0]	322,0 [268,0; 352,0]	339,0 [308,0; 385,0]	350,0 [232,0; 386,0]	<0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ =0,035
средний	391,0 [374,0; 430,0]	449,5 [425,0; 486,0]	472,0 [424,0; 524,0]	469,0 [436,0; 537,0]	<0,001 p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001
максимальный	560,0 [532,0; 634,0]	728,0 [628,0; 780,0]	740,0 [612,0; 856,0]	706,0 [614,0; 844,0]	0,002 p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ =0,001
Парные ЖЭ, n (%)	7/17 (41,2)	8/22 (36,4)	31/85 (36,5)	98/184 (53,3)	0,048
Предэктопический интервал парной ЖЭ, мс. Me [IQR]					
минимальный	328,0 [253,0; 355,5]	284,0 [266,0; 396,0]	382,5 [324,0; 490,0]	404,5 [320,0; 646,0]	0,069
средний	393,0 [370,0; 416,0]	389,5 [365,0; 450,5]	528,0 [434,5; 613,5]	488,0 [420,0; 568,0]	0,001 p ₁₋₃ =0,013 p ₂₋₃ =0,017
максимальный	545,0 [484,0; 581,5]	496,0 [438,0; 588,5]	629,0 [552,5; 882,0]	648,0 [514,0; 817,0]	0,043
Примечание: АВБ – атриовентрикулярная блокада, ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ПЖ – правый желудочек, ЧСС – частота сердечных сокращений, Me – медиана, IQR – интерквартильный размах, p – уровень статистической значимости, QTc – скорректированный интервал QT.					

Эхокардиографическая оценка желудочковых аритмий у детей различных возрастных групп

С целью оценки морфометрических показателей сердца на фоне ЖА и подтверждения наличия ТКМП была проведена оценка эхокардиографических показателей (КДР левого желудочка, конечно-систолический (КСР) левого желудочка, ФВ ЛЖ, диаметр аорты и легочной артерии и др.).

При сопоставлении размеров камер сердца, толщины стенок ЛЖ, диаметров клапанов и магистральных сосудов были получены статистически значимые различия между группами по диаметру легочной артерии ($p=0,001$) и аортального клапана ($p=0,011$). Среди всех пациентов фракция выброса ЛЖ, измеренная по методу Тейхольц составила 67,0 [64,0 – 71,0] %, по методу Симпсон $60,2 \pm 6,23\%$. Различий фракции выброса по Тейхольц и Симпсон в зависимости от возрастной группы выявлено не было ($p=0,092$ и $p=0,158$ соответственно). При этом снижение сократительной способности ЛЖ чаще отмечалось в группе 4 ($n=25$; 10,2%) по сравнению с группой 1 ($n=12$; 8,7%) и группой 3 ($n=3$; 3,1%) ($p=0,046$). При этом различий по частоте дилатации ЛЖ в зависимости от возрастных групп получено не было ($p=0,707$). Сравнительный анализ параметров ЭХО-КГ представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнительный анализ показателей эхокардиографии у пациентов различных возрастных групп

Показатель	Группа 1 1-3 года $n=23$	Группа 2 4-6 лет $n=28$	Группа 3 7-11 лет $n=97$	Группа 4 ≥ 12 лет $n=244$	p
КДР ЛЖ, z-score Me [IQR]	-0,30 [-1,00; 0,14]	-0,02 [-0,66; 0,86]	-0,28 [-1,02; 0,14]	-0,07 [-0,89; 0,55]	0,154
Межжелудочковая перегородка, z-score, Me [IQR]	-0,80 [-1,37; -0,12]	-0,59 [-1,41; -0,25]	-1,02 [-1,48; -0,41]	-0,88 [-1,38; -0,39]	0,622
Задняя стенка ЛЖ, z-score, Me [IQR]	-0,68 [-0,85; 0,20]	-0,23 [-0,88; 0,73]	-0,64 [-0,99; 0,28]	-0,56 [-1,13; 0,00]	0,328

Продолжение таблицы 7

Показатель	Группа 1 1-3 года n=23	Группа 2 4-6 лет n=28	Группа 3 7-11 лет n=97	Группа 4 ≥ 12 лет n=244	p
Митральный клапан, z-score Me [IQR]	0,21 [-0,29; 0,61]	0,44 [-0,37; 0,77]	0,33 [-0,44; 0,79]	0,43 [-0,40; 0,84]	0,800
Трикуспидальный клапан, z-score Me [IQR]	0,40 [-0,34; 0,80]	-0,11 [-0,47; 0,55]	0,27 [-0,39; 0,66]	0,46 [-0,35; 0,66]	0,362
Легочная артерия, z-score Me [IQR]	-0,22 ± 0,62	-0,14 ± 0,67	-0,52 ± 0,75	-0,61 ± 0,58	0,001 p ₁₋₄ =0,036 p ₂₋₄ =0,006
Аортальный клапан, z-score Me [IQR]	1,15 [0,89; 1,64]	0,66 [0,26; 1,60]	0,45 [-0,53; 1,29]	0,66 [-0,13; 1,38]	0,011 p ₁₋₃ =0,018
Синусы Вальсальвы, z-score Me [IQR]	0,60 [-0,37; 0,93]	-0,12 [-0,55; 0,35]	-0,23 [-1,14; 0,88]	-0,15 [-0,88; 0,53]	0,124
ФВ Тейхольц, % Me [IQR]	69,0 [63,5; 72,7]	67,5 [64,0; 72,0]	68,0 [65,0; 72,0]	67,0 [63,0; 70,0]	0,092
ФВ Симпсон, % M±SD	58,5 ± 6,36	59,8 ± 4,53	62,4 ± 6,0	59,5 ± 6,4	0,158
Дилатация ЛЖ, n (%)	1 (4,3)	0 (0,0)	2 (2,1)	8 (3,3)	0,707
Снижение ФВ ЛЖ, n (%)	2 (8,7)	0 (0,0)	3 (3,1)	25 (10,2)	0,046
Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, М – среднее значение, Me – медиана, IQR – интерквартильный размах, p – уровень статистической значимости, SD – стандартное отклонение, z-score – стандартизированный показатель.					

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

МРТ сердца проводилась 136 (30,4%) пациентам для идентификации субстрата ЖА и у которых аритмии после стандартного кардиологического обследования и до проведения МРТ расценивались как «идиопатические». Показаниями к проведению МРТ сердца послужили наличие сложных желудочковых нарушений ритма сердца ($n=35$; 25,7%), нагрузочной ЖА ($n=22$; 16,2%), увеличение плотности эктопии при динамическом наблюдении ($n=15$; 11,0%), резистентность к медикаментозному лечению ($n=15$; 11,0%), длительный анамнез ЖА ($n=10$; 7,4%), наличие дилатации и/или снижения сократительной способности ЛЖ по данным ЭХО-КГ ($n=7$; 5,1%). У 32 пациентов (23,5%) наблюдалось сочетание нескольких вышеуказанных факторов. Причиной невыполнения исследования в остальных случаях было наличие высокой плотности ЖА.

На момент проведения МРТ сердца возраст пациентов составил 14,0 [12,0; 15,0] лет, рост – 166,0 [150,5; 175,0] см, средний вес $53,6 \pm 18,0$ кг, 61,8% ($n=84$) детей были мальчики ($n=84$). Длительность анамнеза ЖА составила 22,0 [9,0; 44,0] месяца.

Проводилась оценка размеров камер сердца и сократительной способности миокарда желудочков сердца. У 43 (31,6%) детей данные показатели были в пределах нормальных значений, в остальных 93 (68,4%) случаях были выявлены изменения в виде расширения полостей сердца и/или снижения сократительной способности. Дилатация ЛЖ без снижения сократительной способности была выявлена у 5 исследуемых (3,7%), ПЖ – в 2 случаях (1,5%) и у 1 пациента (0,7%) было выявлена дилатация обоих желудочков.

Изолированное снижение сократительной способности правого желудочка встречалось у 52 пациентов (38,2%), ЛЖ – у 3 детей (2,2%), в 21 случае (15,4%) отмечалось снижение ФВ обоих желудочков. Кроме того, у 4 пациентов (2,9%) наблюдалось сочетание дилатации ЛЖ со снижением сократительной способности

обоих желудочков, у 1 (0,7%) – сочетание дилатации ЛЖ со снижением ФВ ПЖ, у 2 пациентов (1,5%) – сочетание дилатации левого и правого желудочков со снижением ФВ ПЖ, у 1 пациента (0,7%) сочетание дилатации обоих желудочков со снижением ФВ ЛЖ и у 1 пациента (0,7%) – сочетание дилатации и снижения ФВ обоих желудочков. Ни у одного пациента не было выявлено локальных зон гипо- и акинезии желудочков, а также дилатации предсердий.

По результатам МРТ сердца ни у одного пациента не было выявлено МР-критериев гиперемии и отека миокарда. У всех пациентов толщина стенок миокарда желудочков была в пределах нормальных значений.

Однако, обращало на себя внимание, что у 28,7% пациентов с ЖА были выявлены зоны фиброза миокарда.

По данным МРТ сердца было установлено, что у 28,7% (39/136) пациентов с «идиопатическими» ЖА были выявлены зоны фиброза миокарда неишемического паттерна.

Фиброз в большинстве случаев локализовался в области МЖП (n=25; 64,1%), в 6 (15,4%) случаях – в свободной стенке миокарда ЛЖ, у 2 (5,1%) пациентов – в свободной стенке ПЖ, в остальных случаях (n=6; 15,4%) отмечалось сочетание различных локализаций. Структура локализации фиброза миокарда представлена на рисунке 9. В подавляющем большинстве случаев выявлялся изолированный интрамиокардиальный фиброз.

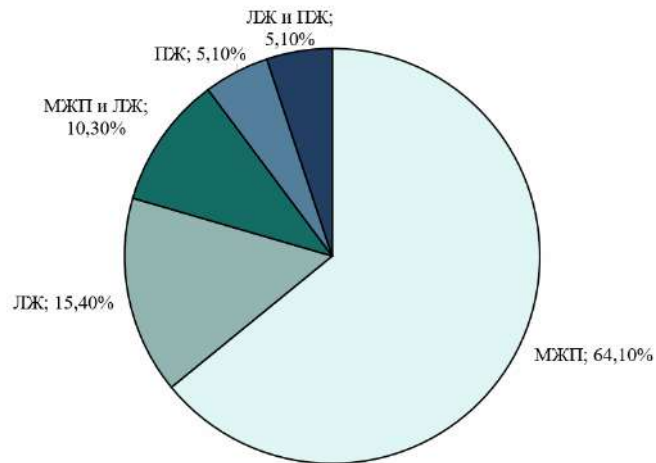


Рисунок 9 – Структура локализации фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, ПЖ – правый желудочек

С целью изучения вопроса о том, как наличие фиброза влияет клиническую картину, течение и исход ЖА было проведено сравнение двух групп пациентов с наличием ($n=39$, 28,7%) и отсутствием ($n=97$, 72,3%) фиброза по данным МРТ сердца.

В группе пациентов с фиброзом дилатация желудочков встречалась чаще ($n=9$; 23,1%), чем в группе отсутствия фиброза ($n=8$; 8,2%) ($p=0,024$). При этом при сравнении объемных показателей желудочков статистически значимых различий получено не было. В ходе сопоставления показателей, характеризующих сократительную способность миокарда желудочков, были получены различия только у показателя ФВ ПЖ. Значение ФВ ПЖ у пациентов с фиброзом миокарда было ниже, чем у пациентов без фиброза миокарда ($p=0,046$). Сравнительная характеристика количественных МР-параметров в зависимости от наличия и отсутствия фиброза миокарда представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика количественных параметров магнитно-резонансной томографии в зависимости от наличия и отсутствия фиброза миокарда

Показатель	Фиброз миокарда желудочков				p
	наличие		отсутствие		
	Me	IQR	Me	IQR	
Левый желудочек					
Индекс конечно-диастолического объема, мл/м ²	77,6	65,0; 95,4	77,3	69,9; 87,0	0,923
Индекс конечно-систолического объема, мл/м ²	32,0	27,0; 42,0	32,0	28,0; 37,0	0,597
Фракция выброса, %	58,0	52,0; 61,0	59,0	55,0; 63,0	0,134
Индекс ударного объема, мл/м ²	41,6	32,8; 49,4	43,0	38,0; 50,4	0,215
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,10	2,60; 3,88	3,30	2,80; 3,80	0,473
Правый желудочек					
Индекс конечно-диастолического объема, мл/м ²	65,3	49,6; 78,7	62,2	53,5; 73,8	0,480
Индекс конечно-систолического объема, мл/м ²	32,3	26,5; 41,5	31,9	25,4; 39,0	0,575
Фракция выброса, %	48,0	41,0; 53,0	50,0	47,0; 54,0	0,046
Индекс ударного объема, мл/м ²	30,7	22,1; 40,0	29,9	24,7; 34,4	0,765
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,0	2,6; 4,0	3,0	2,5; 3,5	0,329
Примечание: Me – медиана, IQR – интерквартильный размах, p – уровень статистической значимости					

Кроме того, в ходе исследования был проведен поиск клинических показателей, ассоциированных с наличием фиброза миокарда. Исходя из полученных результатов, пациенты в группе наличия фиброза имели большую ППТ и были старше пациентов из группы без фиброза. Медиана ППТ в группе миокардиального фиброза составила 1,78 [1,57; 1,88] м², в группе отсутствия фиброза – 1,52 [1,23; 1,74] м² (p=0,002). Сопоставление ППТ детей в зависимости от наличия фиброза по данным МРТ сердца представлено на рисунке 10.

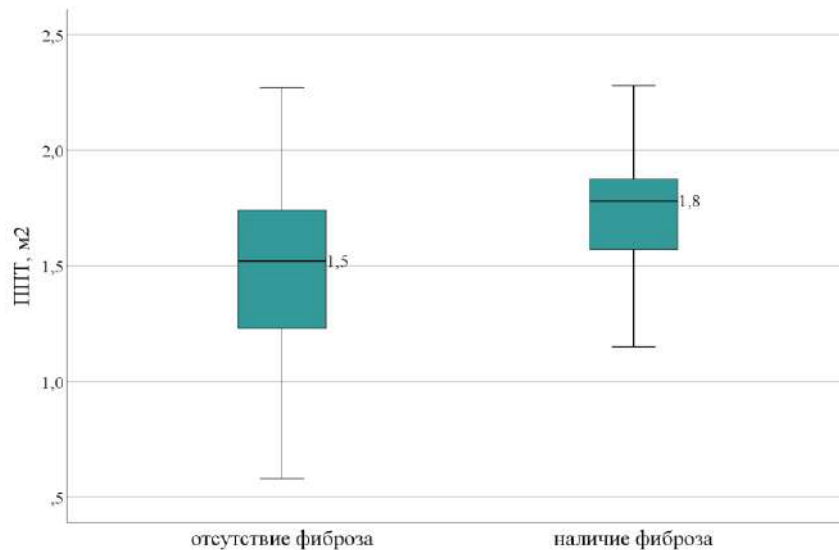


Рисунок 10 – Сопоставление площади поверхности тела детей в зависимости от наличия фиброза по данным магнитно-резонансной томографии сердца

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела

Медиана возраста пациентов с миокардиальным фиброзом составила 15,0 [14,0; 16,0] лет, в группе отсутствия фиброза – 13,0 [11,0; 15,0] лет ($p=0,008$). Сравнение возраста детей в зависимости от наличия фиброза по данным МРТ сердца представлено на рисунке 11. В группе наличия фиброза миокарда подавляющее большинство пациентов имели возраст ≥ 13 лет ($n=32$; 82,1%), в то время как в группе отсутствия фиброза миокарда доля пациентов данного возраста составила 52,6% ($n=51$). Шансы выявления фиброза миокарда по данным МРТ у пациентов 13 и более лет в 4,12 раза выше, чем у пациентов младше 13 лет (95% ДИ: 1,66-10,24), различия были статистически значимыми ($p=0,001$).

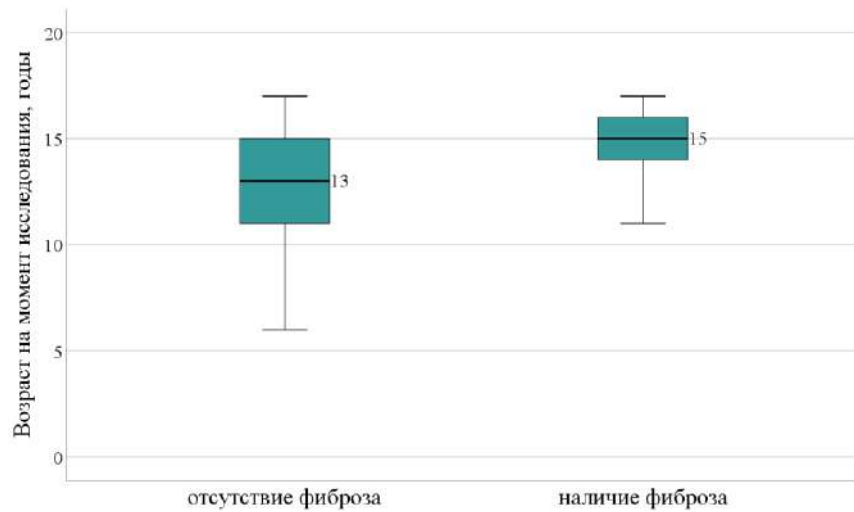


Рисунок 11– Сопоставление возраста детей в зависимости от наличия фиброза по данным магнитно-резонансной томографии сердца

При этом длительность анамнеза ЖА на момент выполнения исследования у пациентов двух групп не имела статистически значимых различий ($p=0,235$). Обращает на себя внимание большее число пациентов мужского пола в группе наличия фиброза ($n=29$ (74,4%)) по сравнению с группой отсутствия фиброза миокарда ($n=55$ (56,7%)). Несмотря на то, что различия были статистически не значимыми ($p=0,055$), можно говорить о тенденции к данной закономерности. Различия по наличию и представленности жалоб пациентов, количеству лиц, занимающихся спортом между двумя исследуемыми группами получены не были.

Выполнен сравнительный анализ электрокардиографических показателей пациентов в зависимости от наличия и отсутствия фиброза миокарда. Статистически значимых различий по длительности интервалов и ширине желудочкового комплекса на синусовом ритме между двумя исследуемыми группами получено не было. Однако, в группе отсутствия фиброза миокарда интервал QTc имеет большие значения (404,0 [380,0; 419,0] мс.) по сравнению с группой наличия фиброза (392,0 [375,5; 407,0] мс.), что можно расценивать как тенденцию ($p=0,057$). Ширина эктопического желудочкового комплекса в группе пациентов с фиброзом миокарда имела большие значения и составила 140,0 [130,5; 160,0] мс., чем в группе пациентов без фиброза миокарда – 140,0 [120,0; 140,0] мс. Таким образом, наличие фиброза ассоциировалось с большей длительностью

комплекса QRS желудочковой эктопии по сравнению с отсутствием фиброза ($p=0,035$). На рисунке 12 представлены результаты сравнения ширины желудочкового эктопического комплекса в зависимости от наличия или отсутствия фиброза миокарда.

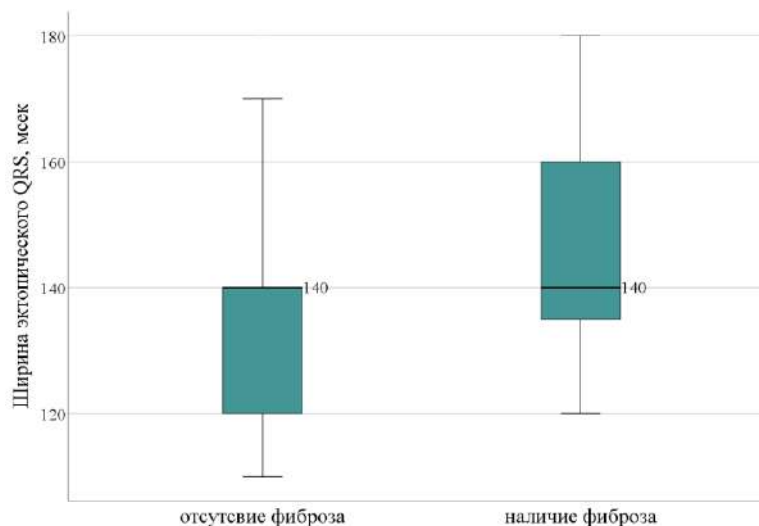


Рисунок 12 – Сравнение ширины желудочкового эктопического комплекса в зависимости от наличия или отсутствия фиброза миокарда

При сопоставлении других показателей, таких как локализация, суточная представленность, плотность ЖА, количества эктопических очагов, динамика ЖА на фоне физической нагрузки статистически значимых различий между двумя исследуемыми группами получено не было.

В таблице 9 представлена полная сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных и электрокардиографических показателей в зависимости от наличия и отсутствия фиброза миокарда.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных и электрокардиографических показателей в зависимости от наличия и отсутствия фиброза миокарда

Показатель	Фиброз миокарда желудочков		p
	наличие n=39	отсутствие n=97	
ППТ, м ² , Ме [IQR]	1,78 [1,57; 1,87]	1,52 [1,23; 1,74]	0,002
Мужской пол, n (%)	29 (74,4)	55 (56,7)	0,055

Продолжение таблицы 9

Показатель	Фиброз миокарда желудочков		p
	наличие n=39	отсутствие n=97	
Возраст, лет, Me [IQR]	15,0 [14,0; 16,0]	13,0 [11,0; 15,0]	0,008
Возраст ≥ 12 лет, n (%)	32 (82,1)	51 (52,6)	0,001
Возраст дебюта ЖА, лет, Me [IQR]	13,0 [9,5; 14,0]	11,0 [7,0; 14,0]	0,038
Длительность анамнеза ЖА, месяцев Me [IQR]	23,5 [12,0; 48,0]	22,0 [7,0; 38,0]	0,235
Наличие жалоб, n (%)	25 (64,1)	61 (62,9)	0,894
Сердцебиения, n (%)	14 (35,9)	34 (35,1)	0,926
Повышенная утомляемость, n (%)	11 (28,2)	15 (15,5)	0,097
Снижение толерантности к ФН, n (%)	4 (10,3)	11 (11,3)	1,00
Кардиалгии, n (%)	6 (15,4)	17 (17,5)	1,000
Синкопе/ пресинкопе, n (%)	13 (33,3)	27 (27,8)	0,524
Спортсмены, n (%)	11 (28,2)	35 (36,1)	0,380
Электрокардиографические показатели синусового ритма			
Интервал PQ, мс., Me [IQR]	130,0 [120,0; 160,0]	140,0 [120,0; 140,0]	1,000
Комплекс QRS, мс., Me [IQR]	100,0 [80,0; 100,0]	90,0 [80,0; 100,0]	0,602
Внутрижелудочковая блокада, n (%)	1 (2,6)	7 (7,2)	0,297
Интервал QTc, мс., Me [IQR]	392,0 [375,5; 407,0]	404,0 [380,0; 419,0]	0,057
Электрокардиографические показатели желудочковой эктопии			
Наличие ЖТ, n (%)	25 (64,1)	62 (63,9)	0,984
Устойчивая ЖТ, n (%)	5 (12,8%)	23 (23,7%)	0,155
Полифокусная ЖА, n (%)	7 (17,9)	26 (26,8)	0,377
Правосторонняя локализация, n (%)	29 (74,4)	69 (71,1)	1,0
Ширина эктопического комплекса, мс. Me [IQR]	140,0 [130,5; 160,0]	140,0 [120,0; 140,0]	0,035
Плотность ЖА, %	27,0 [20,0; 32,0]	27,3 [14,7; 37,0]	0,823
Суточная представленность, тип			0,157
Дневной, n (%)	17 (43,6)	57 (58,8)	
Ночной, n (%)	5 (12,8)	14 (14,4)	
Смешанный, n (%)	17 (43,6)	26 (26,8)	

Продолжение таблицы 9

Показатель	Фиброз миокарда желудочков		р
	наличие n=39	отсутствие n=97	
Реакция ЖА на физическую нагрузку			
Подавление, n (%)	18/27 (66,7)	44/61 (72,1)	0,620
Без динамики, n (%)	9/39 (23,1)	13/94 (13,8)	0,207
Индукция/нарастание, n (%)	3/39 (7,7)	17/94 (18,1)	0,183
Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ППТ – площадь поверхности тела, ФН – физическая нагрузка, Ме – медиана, IQR – интерквартильный размах, р – уровень статистической значимости			

Проведена оценка эффективности медикаментозного лечения и РЧА у пациентов в группах наличия и отсутствия фиброза. Количество пациентов, которым была назначена ААТ, было сопоставимо в исследуемых группах ($p=0,622$). Медикаментозная терапия проводилась у 79,5% ($n=31$) пациентов в группе наличия фиброза и у 83,5% ($n=81$) – в группе отсутствия фиброза миокарда. Межгрупповых различий по общей эффективности ААТ получено не было ($p=1,000$). Общая эффективность ААТ у пациентов с фиброзом миокарда составила 71,0% ($n=22/31$), а в группе пациентов с нормальной структурой миокарда – 72,8% ($n=59/81$). При сопоставлении эффективности классов ААП в зависимости от наличия или отсутствия фиброза следует отметить тенденцию к более низкой эффективности препаратов IC класса среди пациентов с фиброзом миокарда ($n=11/23$ (47,8%)) по сравнению с группой отсутствия фиброза ($n=45/64$ (70,3%)) ($p=0,075$). Пропафенон, как наиболее часто назначаемый ААП IC класса, был эффективен у 47,8% ($n=11/23$) пациентов в группе наличия фиброза и у 72,4% ($n=42/58$) пациентов в группе отсутствия миокардиального фиброза ($p=0,043$). Шансы достижения эффективности Пропафенона при наличии фиброза миокарда снижались в 2,86 раза (95% ДИ: 0,13 – 0,95). Обратную взаимосвязь продемонстрировала эффективность ААП III класса. ААП III класса показали большую эффективность в группе пациентов с фиброзом миокарда ($n=7/10$ (70,0%)) по сравнению с группой отсутствия фиброза (3/17 (17,6%)) ($p=0,013$). Наличие миокардиального фиброза

увеличивало шансы эффективности ААП III класса в 10,89 раз (95% ДИ: 1,73 – 68,54). Статистически значимых различий по эффективности ААП II класса между исследуемыми группами получено не было ($p=1,000$). В течение 6 месяцев от старта ААТ рецидив ЖА отмечался у 4,41% ($n=6$) пациентов всей выборки. Зависимости рецидива ЖА от наличия фиброза миокарда выявлено не было ($p=1,000$). Сопоставление эффективности ААП в зависимости от наличия фиброза миокарда по данным МРТ представлено на рисунке 13.

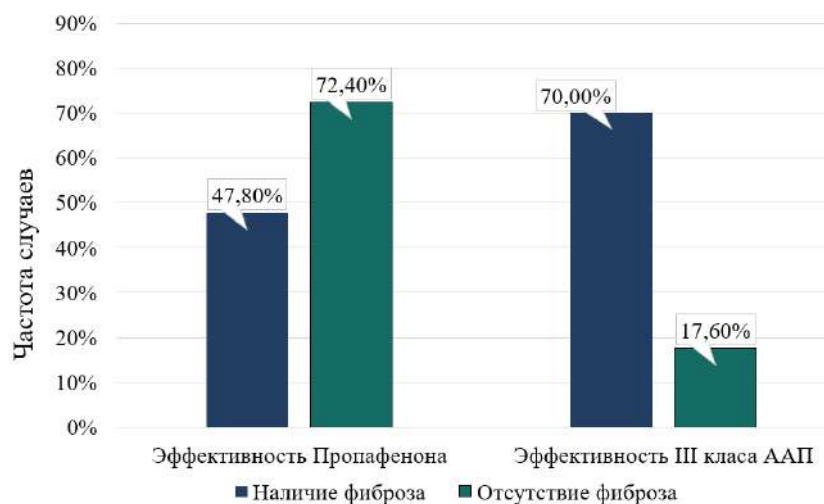


Рисунок 13 – Сопоставление эффективности антиаритмических препаратов в зависимости от наличия фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца

Примечание: ААП – антиаритмический препарат

РЧА была проведена у 48,6% ($n=18$) пациентов в группе наличия фиброза и у 37,5% ($n=36$) в группе отсутствия фиброза. В группе пациентов с фиброзом миокарда острая эффективность РЧА была достигнута в 88,9% случаев ($n=16$), а отдаленная в 77,8% ($n=14$) случаев. В группе отсутствия фиброза миокарда острая и отдаленная эффективность составила 86,1% ($n=31$) и 77,8% ($n=28$) соответственно. Различий по эффективности РЧА как в остром, так и в отдаленном периодах между исследуемыми группами выявлено не было.

Спонтанное разрешение ЖА за время наблюдения отмечалось у 20,5% ($n=8$) пациентов в группе наличия фиброза миокарда и у 19,6% ($n=19$) пациентов в группе

отсутствия фиброза миокарда. Взаимосвязи между наличием/отсутствием фиброза и частотой спонтанного разрешения ЖА получено не было ($p=1,000$).

Сравнительная характеристика показателей эффективности медикаментозного лечения, РЧА и частоты случаев спонтанного разрешения ЖА в зависимости от наличия и отсутствия фиброза миокарда представлена в таблице 10. Таблица 10 – Сравнительная характеристика показателей эффективности антиаритмической терапии, радиочастотной катетерной аблации и частоты случаев спонтанного разрешения желудочковой аритмии в зависимости от наличия и отсутствия фиброза миокарда

Показатель, n (%)	Фиброз миокарда желудочков		p
	наличие n=39	отсутствие n=97	
Назначение ААТ	31 (79,5)	81 (83,5)	0,622
Эффективность антиаритмической терапии			
Общая	22/31 (71,0)	59/81 (72,8)	1,000
IC класс	11/23 (47,8)	45/64 (70,3)	0,075
Пропафенон	11/23 (47,8)	42/58 (72,4)	0,043
II класс	4/15 (26,7)	9/39 (23,1)	1,000
III класс	7/10 (70,0)	3/17 (17,6)	0,013
Комбинация	0/0 (0,0)	2/3 (66,7)	-
Рецидив ЖА на фоне ААТ	1/22 (4,5)	5/59 (8,5)	1,000
Проведение РЧА	18 (48,6)	36 (37,5)	0,241
Эффективность радиочастотной катетерной аблации			
Острая	16/18 (88,9)	31/36 (86,1)	1,000
Отдаленная	14/18 (77,8)	28/36 (77,8)	1,000
Спонтанное разрешение ЖА	8 (20,5)	19 (19,6)	1,000
Примечание: ААТ – антиаритмическая терапия, ЖА – желудочковая аритмия, РЧА – радиочастотная катетерная аблация, Me – медиана, IQR – интерквартильный размах, p – уровень статистической значимости			

Молекулярно-генетическое исследование в поиске этиологии желудочковых аритмий у детей

Генетическое тестирование было выполнено 27 пациентам. Показанием для проведения исследования было подозрение на наличие первичных электрических заболеваний сердца и генетически-детерминированных кардиомиопатий. Основаниями для данных предположений была отрицательная динамика течения ЖА: появления множественных очагов, симпатозависимой ЖА, нагрузочных синкопе, дилатации и/или снижение ФВ желудочков сердца. У подавляющего большинства пациентов ($n=26$; 96,3%) в структуре нарушений ритма имелась ЖТ. У 1 (3,7%) регистрировалась изолированная, не нагрузочная мономорфная ЖЭ, однако, была выявлена значимая дилатация ЛЖ ($z\text{-score} +2,76$) и снижение ФВ ЛЖ до 48%.

Среди пациентов исследуемой группы генетические мутации были выявлены у 62,9% (17/27). У 3 пациентов были выявлены мутации в 2 генах, у 1 пациента – в трех генах, у 1 пациента – 2 мутации в одном гене. В одном случае предполагаемый функциональный эффект мутации в гене SCN5A, который является геном натриевых каналов, расценивался как патогенный, у другого пациента мутация в том же гене расценивалась как вероятно-патогенная. В двух случаях предсказанный эффект мутации в гене RCP2, кодирующий белок плакофилин-2, расценивался как вероятно-патогенный, обе данные мутации были обнаружены у одного пациента. Предполагаемые функциональные эффекты мутаций в оставшихся 18 генах (ANK2, MYL2, NUP155, SPEG, JUP, KCNH2, CASQ2, RYR2, CACNA1C, DSP, AKAP9, TECRL, RBM20, VCL, MIB1) имели неопределенную клиническую значимость. Список генных мутаций с указанием локализации, полиморфизма, частоты встречаемости и предполагаемого клинического эффекта представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Список генных мутаций, выявленных у пациентов с «идиопатическими» желудочковыми нарушениями ритма сердца

№	Ген	Хромосомная локализация	Rs	AF GnomAd, %	Предсказанный эффект
1	ANK2	Chr4:114279294	560480810	0,000011	н/з
2	MYL2	Chr12:111348961	727504559	-	н/з
3	NUP155	Chr5:37305239	-	-	н/з
	SPEG	Chr2:220355222	751153668	0,000025	н/з
4	JUP	Chr17:39912435	782475413	0,003897	н/з
5	SCN5A	Chr3:38592968	-	-	в/п
	KCNH2	Chr7:15064446	199473022	0,009075	н/з
	CASQ2	Chr1:116247824	141314684	0,063000	н/з
6	RYR2	-	-	-	н/з
7	CACNA1C	Chr12:2666121	760888275	0,000083	н/з
8	RYR2	-	-	-	н/з
9	KCNH2	Chr7:150655537	36210422	0,040610	н/з
10	PKP2	Chr12:32994112	-	-	в/п
	PKP2	Chr12:33049482	199601548	-	в/п
11	SCN5A	Chr3:38655272	45546039	-	п
	ANK2	Chr4:114276933	781642042	0,000798	н/з
12	DSP	Chr6:7583728	377035113	-	н/з
13	AKAP9	Chr7:91682261	-	-	н/з
14	TECRL	Chr4:65180401-65180404	1402891925	-	н/з
15	RBM20	Chr10:112581492	727503392	0,000213	н/з
16	DSP	Chr6:7579949	-	-	н/з
17	VCL	-	-	-	н/з
	MIB1	-	-	-	н/з

Примечание: rs – полиморфизм гена; AF GnomAd – частота встречаемости варианта в контрольной выборке GnomAd; н/з – вариант неопределенной клинической значимости, в/п – вероятно-патогенный вариант мутации, п – патогенный вариант мутации, оцениваемый в соответствии с критериями ACMG

Среди нарушений ритма у пациентов с выявленными генетическими мутациями преобладала частая ЖЭ в сочетании с пароксизмами ЖТ (n=10; 58,8%). У 7 (41,2%) пациентов нарушения ритма сердца были представлены ЖТ, из них у одного пациента регистрировалась постоянно-возвратная ЖТ, у 6 – пароксизмальная форма ЖТ. В 10 случаях (58,8%) желудочковая эктопия имела полифокусный характер, что характеризовалось наличием ЖЭ из ≥ 2 и более очагов или ЖТ ≥ 2 морфологий. В данной группе пациентов преобладал дневной тип (n=14; 82,4%) и нагрузочная ЖА (n=13; 76,5%). У 9 пациентов (52,9%) на момент проведения обследования были эпизоды синкопальных или пресинкопальных состояний. По данным ЭХО-КГ и/или МРТ сердца дисфункция ЛЖ в виде дилатации и/или снижения ФВ была выявлена у 2 (11,8%) пациентов, дисфункция ПЖ – у 3 (17,6%) пациентов. Среди 9 пациентов, которым выполнялось МРТ сердца, фиброз миокарда был выявлен у 1 (11,1%).

Среди 10 пациентов, которым было проведено генетическое тестирование, но мутации не были выявлены, также в структуре НРС преобладала ЖЭ в сочетании с пароксизмами ЖТ (n=5; 50,0%). ЖТ регистрировалась у 4 (40,0%) пациентов и изолированная ЖЭ у 1 (10,0%) пациента. В 50,0% случаев (n=5) была выявлена полифокусная ЖА. У 6 (60,0%) пациентов регистрировался дневной тип ЖА, у 4 (40,0%) пациентов ЖА провоцировалась на физической нагрузке. Дилатация и/или снижение ФВ ЛЖ отмечалась у 4 (40,0%), ПЖ – у 5 (50,0%) пациентов. Миокардиальный фиброз был выявлен в 28,6% (n=2/7) случаев.

При сравнении пола, возраста и клинико-инструментальных показателей пациентов в зависимости от наличия или отсутствия выявленных генетических мутаций статистически значимых различий получено не было. Однако, обращает на себя внимание большее число пациентов мужского пола, а также нагрузочной ЖА в группе наличия генетических мутаций, и в то же время более высокая частота дилатации и/или снижения ФВ левого и/или правого желудочков в группе пациентов отсутствия генетических мутаций.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов, которым было выполнено генетическое тестирование представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов, которым выполнялось генетическое тестирование

№	Возраст выявления, лет	Пол	Синкопе/ пресинкопе	Тип ЖА	Полифокусная	Циркадный тип	Нагрузочная	Дисфункция ЛЖ	Дисфункция ПЖ	Фиброз
Пациенты с выявленными генетическими мутациями										
1	13	м	-	ЖЭ+ЖТ	+	см	-	-	-	-
2	6	м	-	ЖЭ+ЖТ	-	дн	+	-	-	-
3	13	ж	+	ЖЭ+ЖТ	-	дн	+	-	+	-
4	14	ж	+	ЖЭ+ЖТ	+	см	-	-	-	-
5	12	м	+	ЖТ	-	дн	+	-	-	-
6	7	м	+	ЖЭ+ЖТ	+	дн	+	-	-	н/д
7	14	ж	+	ЖЭ+ЖТ	+	дн	-	+	+	-
8	5	м	+	ЖТ	+	дн	+	-	-	-
9	7	ж	-	ЖТ	-	дн	+	-	-	-
10	15	м	-	ЖЭ+ЖТ	-	дн	+	-	+	+
11	15	м	-	ЖЭ+ЖТ	+	дн	-	+	-	н/д
12	12	ж	+	ЖЭ+ЖТ	+	дн	+	-	-	н/д
13	6	м	-	ЖТ	+	дн	+	-	-	н/д
14	10	ж	+	ЖТ	+	дн	+	-	-	н/д
15	14	м	-	ЖЭ+ЖТ	+	дн	+	-	-	н/д
16	11	м	+	ЖТ	-	см	+	-	-	н/д
17	4	ж	-	ЖТ	-	дн	+	-	-	н/д
Пациенты без генетических мутаций										
18	8	ж	-	ЖТ	-	дн	-	+	+	-
19	15	ж	+	ЖТ	+	дн	+	+	+	-
20	11	ж	-	ЖЭ+ЖТ	-	дн	-	-	+	-
21	13	м	-	ЖЭ+ЖТ	-	дн	+	-	+	-
22	15	м	-	ЖЭ+ЖТ	+	дн	-	+	-	+
23	10	ж	-	ЖЭ	-	н	-	+	-	-
24	14	ж	-	ЖЭ+ЖТ	-	см	+	+	+	+

Продолжение таблицы 12

№	Возраст выявления, лет	Пол	Синкопе/ пресинкопе	Тип ЖА	Полифокусная	Циркадный тип	Нагрузочная	Дисфункция ЛЖ	Дисфункция ПЖ	Фиброз
25	16	ж	+	ЖЭ+ЖТ	+	дн	+	-	-	н/д
26	1	ж	+	ЖТ	+	см	-	-	-	н/д
27	1	ж	+	ЖТ	+	см	-	+	-	н/д
Примечание: дн – дневной, ж – женский, ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЛЖ – левый желудочек, м – мужской, н – ночной н/д – нет данных, ПЖ – правый желудочек, см – смешанный										

С учетом результатов генетического тестирования и данных катамнеза на момент обработки данных двум пациентам был установлен диагноз катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии (пациенты 5 и 8), одному пациенту – аритмогенная кардиомиопатия (пациент 10), одному пациенту – дилатационная кардиомиопатия (пациент 11), и одному пациенту – синдром удлиненного интервала QT 2 молекулярно-генетический вариант (пациент 9).

3.3 Особенности и характер течения идиопатических желудочковых аритмий у детей

В структуре ЖА преобладала изолированная ЖЭ (n=178; 45,4%), частая ЖЭ с неустойчивыми пароксизмами ЖТ встречалась у 33,2% пациентов (n=130) и ЖТ – у 21,4% (n=84) пациентов. У 65,5% (n=55/84) пациентов ЖТ имела постоянно-возвратный характер, у 34,5% (n=29/84) – пароксизмальный. Характеристика вариантов ЖА у детей исследуемой когорты представлена на рисунке 14.

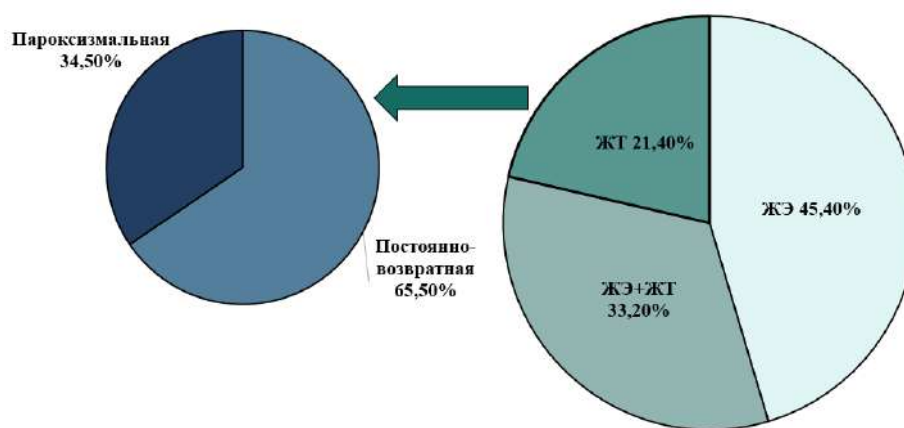


Рисунок 14 – Представленность вариантов желудочковых нарушений ритма сердца у детей, включенных в исследование

Примечание: ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

Изолированная ЖЭ статистически значимо реже встречалась в группе детей старше 12 лет ($p=0,018$). Данный вариант ЖА наблюдался у 39% ($n=96$) детей ≥ 12 лет, у 52,2% ($n=12$) – в группе 1-3 лет, 60,7% ($n=17$) – в группе 4-6 лет и 54,6% ($n=53$) – в группе 7-11 лет. Частота встречаемости других типов ЖА, таких как ЖЭ в сочетании с неустойчивыми пароксизмами ЖТ, пароксизмальной и постоянно-возвратной ЖТ у детей различных возрастных группы не отличалась. Сравнительная характеристика вариантов ЖА у детей разных возрастных групп представлена на рисунке 15.

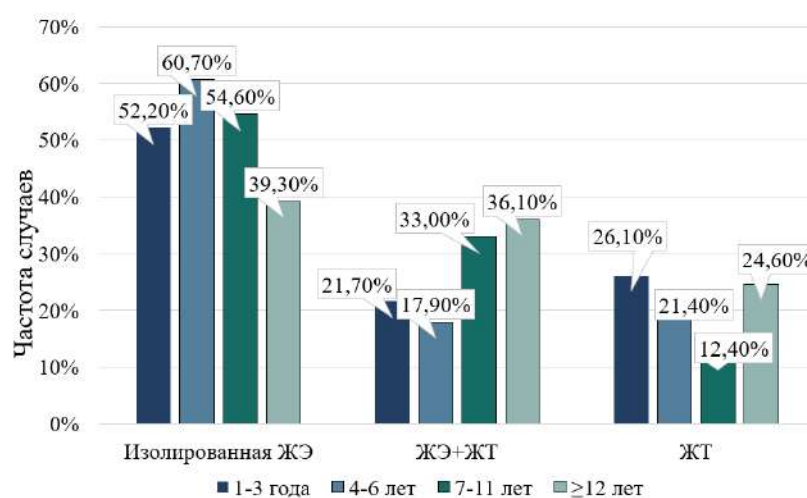


Рисунок 15 – Сравнительная характеристика вариантов желудочковых аритмий у детей разных возрастных групп

Примечание: ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

Была проведена оценка развития осложнений, таких как возникновение ТКМП, развитие эпизодов жизнеугрожающих аритмий, ВСС, у детей с идиопатическими ЖА. За время наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая ВСС. Ни у одного ребенка не было зарегистрировано ни одного эпизода полиморфной, в том числе двунаправленной или веретенообразной, ЖТ, а также фибрилляции желудочков. У 8,9% (n=35) детей отмечалось формирование ТКМП на фоне идиопатических ЖА. Наиболее часто ТКМП возникала у пациентов 12-17 лет (n=29; 11,9%). В тоже время критерии ТКМП были выявлены у 8,7% (n=2) детей раннего возраста и 4,1% (n=4) детей 7-11 лет, среди детей 4-6 лет не было ни одного пациента с ТКМП. Различия были статистически значимыми ($p=0,034$). У 24 (68,6%) детей с ТКМП отмечалось снижение ФВ ЛЖ, у 11 (31,4%) – дилатация ЛЖ и у 5 (14,3%) пациентов – сочетание дилатации и снижения ФВ ЛЖ. У пациентов с дилатацией полости ЛЖ медиана z-score конечно-диастолического диаметра ЛЖ составила 2,5 [2,3-3,1] ед. В случаях снижения сократительной способности ЛЖ ФВ, рассчитанная по методу Тейхольц, составила 53,0 [52,0-54,0] %, по методу Симпсон – 51,5 [48,0-53,0] %. В динамике дилатация и/или снижение ФВ ЛЖ через 2 месяца после начала проведения антиаритмической терапии или проведения катетерной аблации сохранялись у 20 (57,1%) пациентов, а через 6 месяцев у всех пациентов отмечалась нормализация размеров и сократительной способности ЛЖ.

В обследуемой когорте пациентов большинство получали лечение, либо им проводилась попытка подбора ААТ – 316 детей (80,6%). Только 76 (19,4%) пациентов не получали лечения, находясь под постоянным наблюдением. Из 76 пациентов наибольшая доля пациентов, которым не проводилось лечение были дети из 2 группы – 35,7% (n=10), в то время как наименьшей были дети старшей возрастной группы – 15,2% (n=37).

За время наблюдения спонтанное разрешение желудочковой аритмии было зарегистрировано у 97 (24,7%) пациентов. У детей старшей возрастной группы статистически значимо реже наблюдалось спонтанное разрешение ЖА, по сравнению с другими возрастными периодами (n=36; 14,8%) ($p<0,001$). Спонтанное

разрешение ЖА отмечалась у 34,8% (n=8) детей раннего возраста, у 50,0% (n=14) детей 4-6 лет и 40,2% (n=39) детей 7-11 лет ($p_{1-4}=0,027$, $p_{2-4}<0,001$, $p_{3-4}<0,001$).

Медиана длительности анамнеза ЖА от момента дебюта до регистрации спонтанного разрешения составила 29,0 [12,0; 61,5] месяцев. Наибольшая длительность анамнеза ЖА от момента первичного выявления до спонтанного купирования была выявлена у пациентов 4-6 лет (51,0 [29,0; 82,0] месяцев), наименьшая – у пациентов 1-3 лет (11,0 [6,0; 40,0] месяцев). Медиана длительности анамнеза ЖА до спонтанного купирования у пациентов 7-11 лет составила 32,5 [15,0; 65,0] месяцев, а детей ≥ 12 лет – 21,0 [9,5; 50,5] месяцев. Полученные различия были статистически значимыми ($p=0,008$, $p_{1-2}=0,046$, $p_{2-4}=0,016$). Сопоставление длительности анамнеза ЖА до регистрации спонтанного разрешения в зависимости от возрастной группы представлена на рисунке 16. Сравнение частоты случаев спонтанного разрешения и развития ТКМП у пациентов разных возрастных групп представлено на рисунке 17.

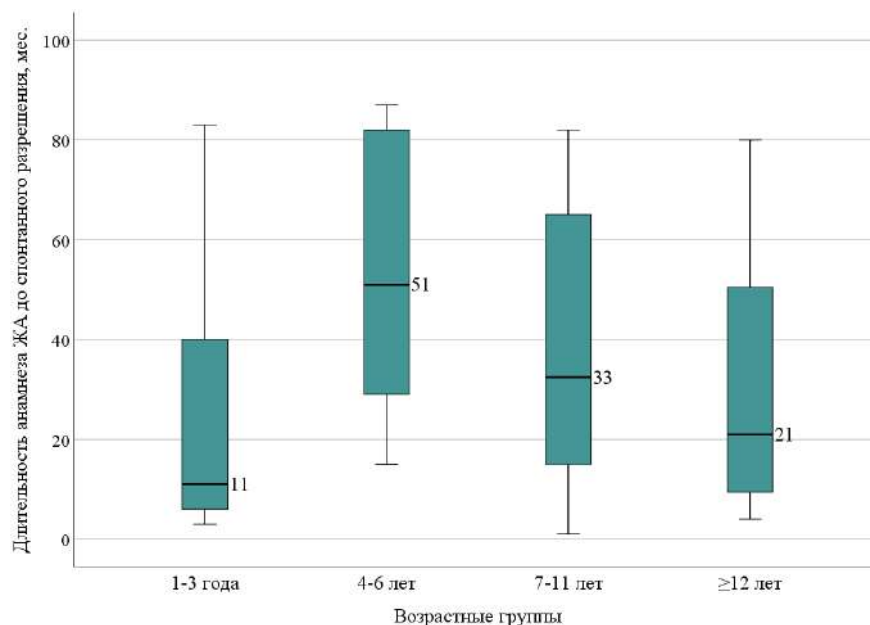


Рисунок 16 – Сравнительная характеристика длительности анамнеза желудочковой аритмии до спонтанного купирования в зависимости от возрастной группы пациентов

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия

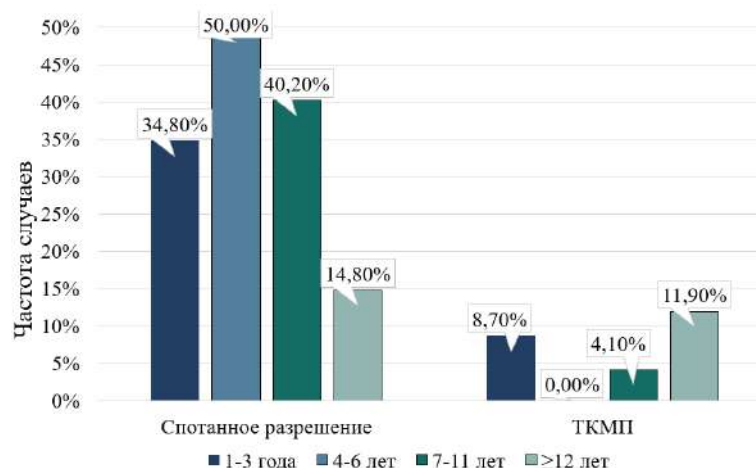


Рисунок 17 – Сравнение частоты случаев спонтанного разрешения и развития тахииндуцированной кардиомиопатии у пациентов разных возрастных групп

Примечание: ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия

Сравнительная характеристика вариантов желудочковых нарушений ритма сердца, частоты развития осложнений и спонтанного разрешения аритмии у детей различных возрастных групп представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика вариантов желудочковых нарушений ритма сердца, частоты развития тахииндуцированной кардиомиопатии и спонтанного разрешения аритмии у детей различных возрастных групп

Показатель	Группа 1 1-3 года (n=23)	Группа 2 4-6 лет (n=28)	Группа 3 7-11 лет (n=97)	Группа 4 ≥ 12 лет (n=244)	p
Тип желудочковых нарушений ритма сердца					
1. Изолированная ЖЭ, n (%)	12 (52,2)	17 (60,7)	53 (54,6)	96 (39,3)	0,018
2. ЖЭ и неустойчивая ЖТ, n (%)	5 (21,7)	5 (17,9)	32 (33,0)	88 (36,1)	0,155
3. ЖТ, n (%)	6 (26,1)	6 (21,4)	12 (12,4)	60 (24,6)	0,091
- постоянно-возвратная ЖТ, n (%)	5 (83,3)	6 (100,0)	9 (7,5)	35 (58,3)	0,127
- пароксизмальная ЖТ, n (%)	1 (16,7)	0 (0,0)	3 (25,0)	25 (41,7)	
ТКМП, n (%)	2 (8,7)	0 (0,0)	4 (4,1)	29 (11,9)	0,034

Продолжение таблицы 13

Показатель	Группа 1 1-3 года (n=23)	Группа 2 4-6 лет (n=28)	Группа 3 7-11 лет (n=97)	Группа 4 ≥ 12 лет (n=244)	p
Наблюдение без лечения, n (%)	6 (26,1)	10 (35,7)	25 (25,8)	38 (15,6)	0,020
Спонтанное разрешение, n (%)	8 (34,8)	14 (50,0)	39 (40,2)	36 (14,8)	<0,002 p ₁₋₄ =0,027 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001
Длительность анамнеза ЖА до спонтанного разрешения, мес. Me [IQR]	11,0 [6,0; 40,0]	51,0 [29,0; 82,0]	32,5 [15,0; 65,0]	21,0 [9,5; 50,5]	0,008 p ₁₋₂ =0,046 p ₂₋₄ =0,016
Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, Me – медиана, IQR – интерквартильный размах, p – уровень статистической значимости					

Для выявления взаимосвязи возраста дебюта ЖА пациентов с длительностью анамнеза ЖА до спонтанного купирования был проведен корреляционный анализ. Учитывая, что в возрастной группе 1 наименьшая длительность анамнеза ЖА, пациенты данной группы не были включены в регрессионный анализ. Полученная корреляционная связь между возрастом дебюта ЖА и длительностью анамнеза ЖА обратная, заметная (по шкале Чеддока), статистически значимая ($\rho = -0,594$; $p < 0,001$). Методом парной линейной регрессии было получено уравнение зависимости длительности анамнеза ЖА до спонтанного разрешения от возраста дебюта ЖА у детей в возрастных группах от 4 лет (1):

$$Y_1 = 66,5 - 3,42 \cdot X_1 \quad (1)$$

где Y_1 – длительность анамнеза ЖА от момента дебюта до спонтанного разрешения (месяцы);

X_1 – возраст дебюта ЖА (годы).

При увеличении возраста дебюта ЖА на 1 год следует ожидать уменьшение длительности ЖА до спонтанного разрешения на 3,42 месяца. Фактор возраст

дебюта ЖА определял 34,7% дисперсии длительности анамнеза ЖА до спонтанного разрешения у детей ≥ 4 лет. График регрессионной функции, отражающий зависимость длительности анамнеза ЖА до момента спонтанного купирования от возраста дебюта ЖА у детей ≥ 4 лет представлен на рисунке 18.

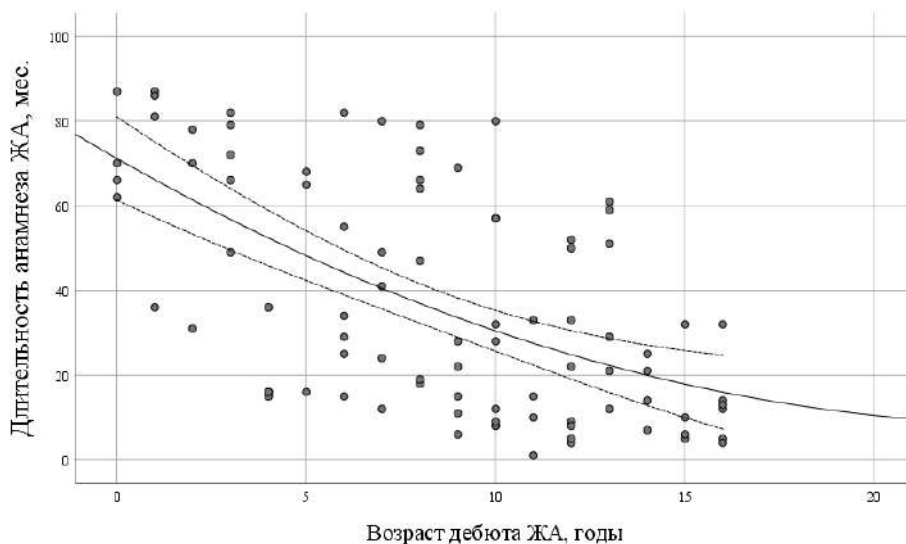


Рисунок 18 – График регрессионной функции, отражающий зависимость длительности анамнеза желудочковой аритмии до момента спонтанного купирования от возраста дебюта желудочковой аритмии у детей ≥ 4 лет

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия

3.3.1 Факторы, ассоциированные со спонтанным разрешением идиопатических желудочковых аритмий у детей

С целью поиска предикторов спонтанного разрешения ЖА были сформированы 2 группы пациентов. В группу пациентов, у которых за время наблюдения отмечалось спонтанное разрешение, вошло 97 детей, в группу отсутствия спонтанного разрешения ЖА – 295. Были проанализированы клинические и электрокардиографические данные пациентов.

Пациенты, у которых отмечалось спонтанное разрешение ЖА имели меньшую ППТ и были более младшего возраста. ППТ со спонтанным разрешением ЖА составила 1,2 [0,96; 1,59] м², в то время как в группе отсутствия спонтанного разрешения – 1,53 [1,2; 1,74] м² ($p < 0,001$) (рисунок 19). Медиана возраста на момент проведения кардиологического обследования в группе пациентов со спонтанным

разрешением составила 10 [7,0; 14,0] лет, в группе отсутствия разрешения ЖА – 13,0 [22,0-25,0] лет ($p < 0,001$) (рисунок 20). В группе спонтанного разрешения ЖА только 37,1% ($n=36$) детей были старше 12 лет, в то время как в группе отсутствия спонтанного разрешения дети ≥ 12 лет составляли 70,5% ($n=208$) ($p < 0,001$). У детей ≥ 12 лет шансы спонтанного разрешения снижаются в 4,05 раза (95% ДИ: 0,152-0,400). Среди детей со спонтанным разрешением ЖА мальчики составили 47,4% ($n=46$), среди детей с отсутствием спонтанного разрешения – 59,7% ($n=176$) ($p=0,035$). У пациентов мужского пола шансы спонтанного разрешения уменьшаются в 1,64 (95% ДИ: 0,384-0,967).

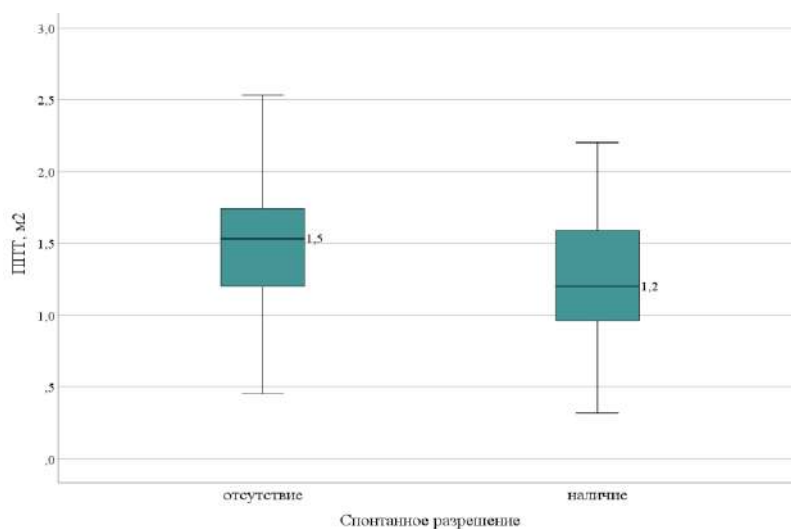


Рисунок 19 – Сопоставление площади поверхности тела пациентов в зависимости от наличия/отсутствия спонтанного разрешения желудочковой аритмии

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела

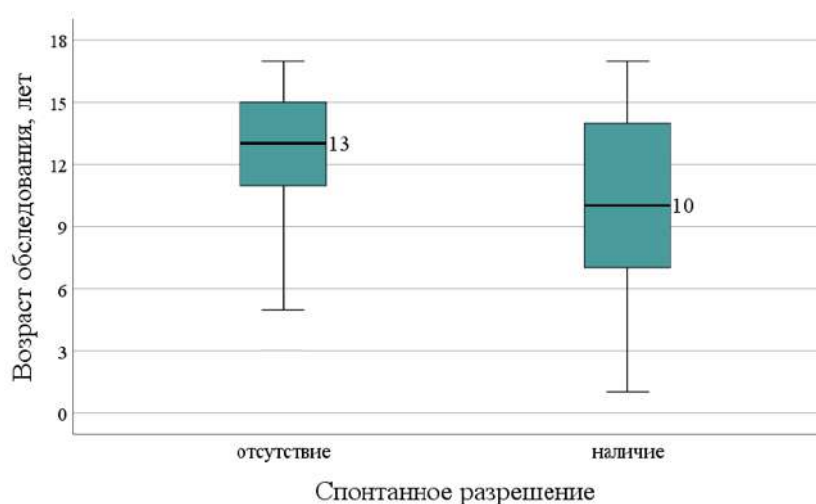


Рисунок 20 – Сопоставление возраста первичного обследования пациентов в зависимости от наличия/отсутствия спонтанного разрешения желудочковой аритмии

В группе со спонтанным разрешением ЖА реже встречались жалобы у пациентов ($n=44$; 45,4%) по сравнению с группой без спонтанного разрешения ($n=175$; 59,3%), различия были статистически значимыми ($p=0,016$). Наличие жалоб у пациента снижает шансы спонтанного разрешения в 1,76 раза (95% ДИ: 0,359 – 0,904). Частота встречаемости таких жалоб как утомляемость, кардиалгии, снижение толерантности к физической нагрузке не имела статистически значимых различий в зависимости от наличия/отсутствия спонтанного разрешения. В то же время были получены статистически значимые различия по наличию сердцебиений и пресинкопальных или синкопальных эпизодов между исследуемыми группами. Частота пациентов с жалобами на сердцебиения в группе спонтанного разрешения составила 21,6% ($n=21$), а в группе отсутствия спонтанного разрешения – 35,6% ($n=105$) ($p=0,011$). Наличие жалоб на сердцебиения снижает шансы спонтанного разрешения в 2 раза (95% ДИ: 0,292 – 0,857). Синкопальные/пресинкопальные состояния регистрировались у 14,4% ($n=14$) пациентов со спонтанным разрешением ЖА и у 25,1% ($n=74$) пациентов без спонтанного разрешения ЖА ($p=0,035$). У пациентов с синкопе/пресинкопе шансы спонтанного разрешения снижаются в 1,98 раза (95% ДИ: 0,27 – 0,941). Сравнительная характеристика

клинических показателей пациентов в зависимости от наличия/отсутствия спонтанного разрешения представлена на рисунке 21.

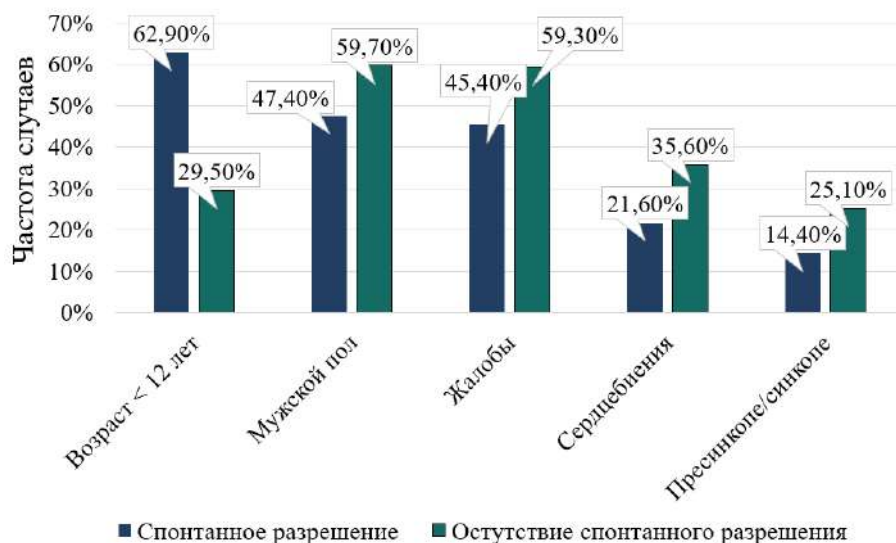


Рисунок 21 – Сравнительная характеристика клинических показателей пациентов в зависимости от наличия/отсутствия спонтанного разрешения желудочковой аритмии

При сопоставлении электрокардиографических показателей между двумя исследуемыми группами были получены статистически значимые различия. ЖТ как изолированная, так и в сочетании с ЖЭ регистрировалась в 26,8% (n=26) случаев в группе со спонтанным разрешением ЖА и в 63,7% (n=188) случаев в группе отсутствия спонтанного разрешения ($p < 0,001$). При наличии ЖТ шансы спонтанного разрешения снижаются в 4,81 (95% ДИ: 0,125 – 0,346). В группе спонтанного разрешения ЖА локализация эктопии в ПЖ отмечалась у 85,6% (n=83) пациентов, а в группе отсутствия спонтанного разрешения – у 62,0% (n=183) ($p < 0,001$). Таким образом, локализация эктопии в ПЖ увеличивает шансы спонтанного разрешения в 3,63 раза (95% ДИ: 1,965-6,699). В группе пациентов со спонтанным разрешением ЖА плотность эктопии была статистически значимо меньше, чем в группе отсутствия спонтанного купирования: 19,75 [12,75; 28,0] % против 28,0 [18,65; 39,3] % ($p < 0,001$) (рисунок 22). Наличие плотности ЖА < 20% увеличивает шансы спонтанного купирования ЖА в 2,44 раза (95% ДИ: 1,51-3,928) ($p < 0,001$). Сравнительная характеристика электрокардиографических показателей

пациентов в зависимости от наличия/отсутствия спонтанного разрешения ЖА представлена на рисунке 23.

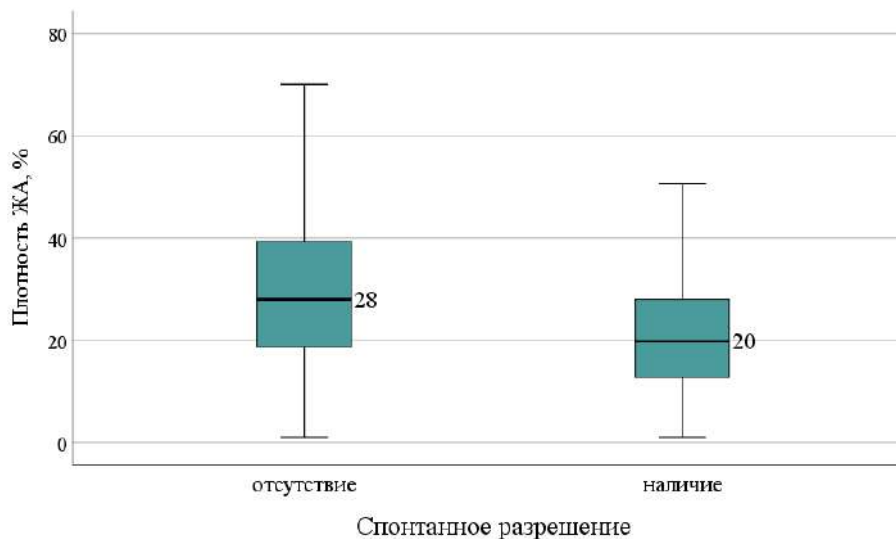


Рисунок 22 – Сопоставление плотности желудочковой эктопии в зависимости от наличия/отсутствия спонтанного разрешения желудочковой аритмии

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия



Рисунок 23 – Сравнительная характеристика электрокардиографических показателей пациентов в зависимости от наличия/отсутствия спонтанного разрешения желудочковой аритмии

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

При сопоставлении таких показателей как наличие множественных очагов желудочковой эктопии, циркадность ЖА, динамика ЖА при физической нагрузке

статистически значимых различий между пациентами двух исследуемых групп получено не было. Сравнительная характеристика клинических и электрокардиографических показателей в зависимости от наличия/отсутствия спонтанного разрешения ЖА представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика клинических и электрокардиографических показателей в зависимости от наличия/отсутствия спонтанного разрешения желудочковой аритмии

Показатель	Спонтанное разрешение		p
	Наличие (n=97)	Отсутствие (n=295)	
Клинические показатели			
Возраст, лет, Ме [IQR]	10 [7,0; 14,0]	13 [11,0; 15,0]	<0,001
Возраст < 12 лет, n (%)	61 (62,9)	87 (29,5)	<0,001
ППТ, м², Ме [IQR]	1,2 [0,96; 1,59]	1,53 [1,2; 1,74]	<0,001
Мужской пол, n (%)	46 (47,4)	176 (59,7)	0,035
Наличие жалоб, n (%)	44 (45,4)	175 (59,3)	0,016
Сердцебиения, n (%)	21 (21,6)	105 (35,6)	0,011
Повышенная утомляемость, n (%)	11 (11,3)	43 (14,6)	0,422
Снижение толерантности к ФН, n (%)	11 (11,3)	43 (14,6)	0,422
Кардиалгии, n (%)	17 (17,5)	46 (47,4)	0,653
Синкопе/пресинкопе, n (%)	14 (14,4)	74 (25,1)	0,035
Электрокардиографические показатели			
Изолированная ЖЭ, n (%)	71 (73,2)	107 (36,3)	<0,001
Полифокусная ЖА, n (%)	8 (8,2)	41 (13,9)	0,160
Правосторонняя локализация, n (%)	83 (85,6)	183 (62,0)	<0,001
Плотность ЖА, %, Ме [IQR]	19,75 [12,75; 28,0]	28,0 [18,65; 39,3]	<0,001
Плотность ЖА < 20%, n (%)	44 (45,4)	75 (25,4)	<0,001
Суточная представленность, тип			
Дневной, n (%)	37 (38,1)	111 (37,6)	0,102
Ночной, n (%)	24 (24,7)	47 (15,9)	
Смешанный, n (%)	36 (37,1)	137 (46,4)	
Нагрузочная ЖА, n (%)	20/83 (24,1)	62/235 (26,4)	0,682
Индукция/нарастание на ФН, n (%)	7/83 (8,4)	26/235 (11,1)	0,676

Продолжение таблицы 14

Показатель	Спонтанное разрешение		p
	Наличие (n=97)	Отсутствие (n=295)	
Без динамики на ФН, n (%)	14/51 (27,5)	36/153 (23,5)	0,573
Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ФН – физическая нагрузка, Ме – медиана, IQR – интерквартильный размах, p – уровень статистической значимости			

Нами была проведена оценка вероятности спонтанного разрешения ЖА у детей в зависимости от клинических и электрокардиографических факторов методом Каплана-Мейера. Зависимости оценивалась с помощью лог-ранк критерия Манталя-Кокса. Значимые различия были получены при оценке зависимости вероятности спонтанного купирования от возраста пациентов, наличия жалоб, плотности ЖА, локализации очага эктопии и наличия эпизодов ЖТ.

Зависимость вероятности спонтанного разрешения ЖА от возрастной группы пациентов была статистически значимой ($p=0,006$). При этом различия были получены при сопоставлении пациентов старше 12 лет с пациентами из группы 1 (1-3 года), группы 2 (4-6 лет) и группы 3 (7-11 лет) ($p_{1-4}=0,031$, $p_{2-4}=0,022$, $p_{3-4}=0,002$). Медиана срока спонтанного разрешения в группе 1 составила 83,0 месяца (95% ДИ: 31,18 – 134,82), в группе 2 – 78,0 месяцев (95% ДИ: 62,01 – 93,99), в группе 3 – 73,0 месяцев (95% ДИ: 63,08 – 82,92). У пациентов в группе 4 медиана срока спонтанного разрешения не была достигнута. Сопоставление значений вероятности спонтанного разрешения ЖА в зависимости от возрастных групп пациентов с помощью кривых Каплана-Мейера представлены на рисунке 24.

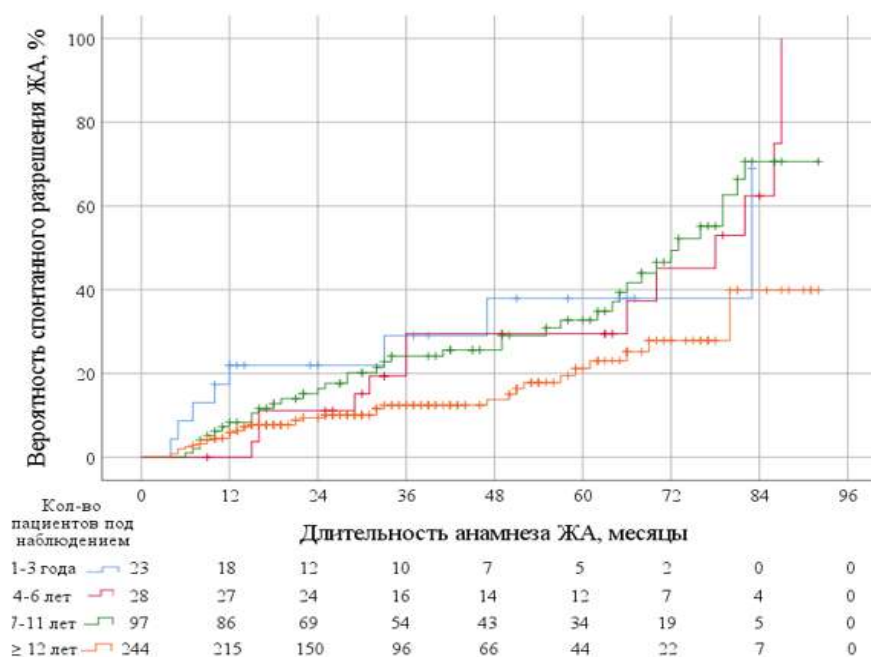


Рисунок 24 – Кривые Каплана-Мейера, характеризующие вероятность спонтанного разрешения желудочковой аритмии в зависимости от возрастных групп (синей линией показана вероятность среди пациентов в возрастной группе 1 (1-3 года), красной линией – у пациентов в возрастной группе 2 (4-6 лет), зеленой линией – возрастной группе 3 (7-11 лет), оранжевой линией – в возрастной группе 4 (от 12 лет))

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия

Зависимость вероятности спонтанного разрешения ЖА от наличия или отсутствия жалоб была статистически значимой ($p=0,003$). Медиана срока спонтанного разрешения у пациентов, которые не предъявляли жалобы, составила 76,0 месяцев (95% ДИ: 67,63– 84,38), а у пациентов с наличием жалоб не была достигнута. Сопоставление значений вероятности спонтанного разрешения ЖА в зависимости от наличия или отсутствия жалоб с помощью кривых Каплана-Мейера представлены на рисунке 25.

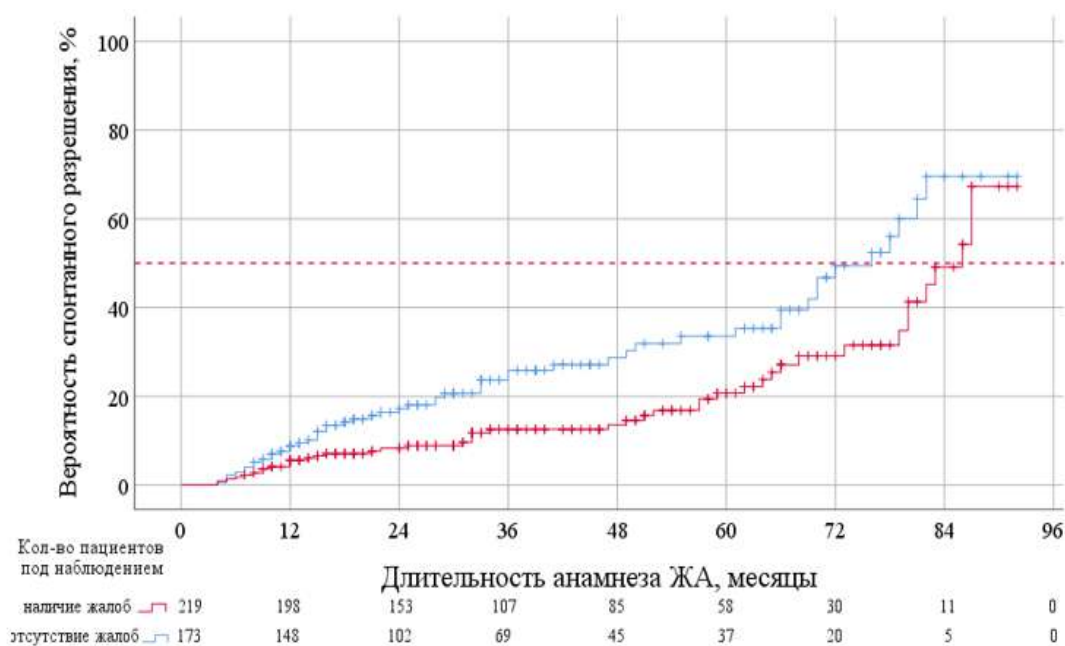


Рисунок 25 – Кривые Каплана-Мейера, характеризующие вероятность спонтанного разрешения желудочковой аритмии в зависимости от наличия жалоб (красной линией показана вероятность среди пациентов с жалобами, синей линией – у пациентов с отсутствием жалоб)

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия

Зависимость вероятности спонтанного разрешения ЖА от наличия или отсутствия эпизодов ЖТ была статистически значимой ($p < 0,001$). Медиана срока спонтанного разрешения у пациентов с изолированной ЖЭ составила 70,0 месяцев (95% ДИ: 62,99 – 77,01), а у пациентов с наличием устойчивых или неустойчивых эпизодов ЖТ не была достигнута. Сопоставление значений вероятности спонтанного разрешения ЖА в зависимости от наличия или отсутствия эпизодов ЖТ с помощью кривых Каплана-Мейера представлены на рисунке 26.

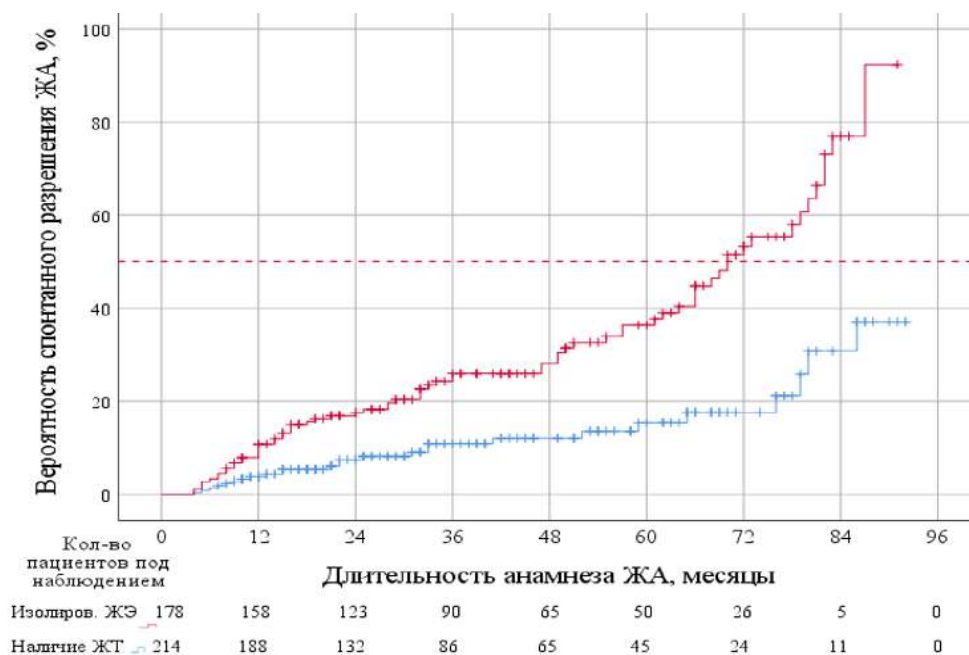


Рисунок 26 – Кривые Каплана-Мейера, характеризующие вероятность спонтанного разрешения желудочковой аритмии в зависимости от наличия устойчивых или неустойчивых эпизодов желудочковой тахикардии (красной линией показана вероятность среди пациентов с изолированной желудочковой экстрасистолией, синей линией – у пациентов с наличием желудочковой тахикардии)

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

Зависимость вероятности спонтанного разрешения ЖА от локализации эктопического была статистически значимой ($p < 0,001$). Медиана срока спонтанного разрешения у пациентов с правожелудочковой локализацией очага составила 78,0 месяцев (95% ДИ: 70,07 – 85,93). У пациентов с левосторонней локализацией очага эктопии медиана срока спонтанного разрешения составила 87,0 месяцев (95% ДИ: 77,05 – 96,95). Сопоставление значений вероятности спонтанного разрешения ЖА в зависимости от локализации эктопического очага с помощью кривых Каплана-Мейера представлены на рисунке 27.

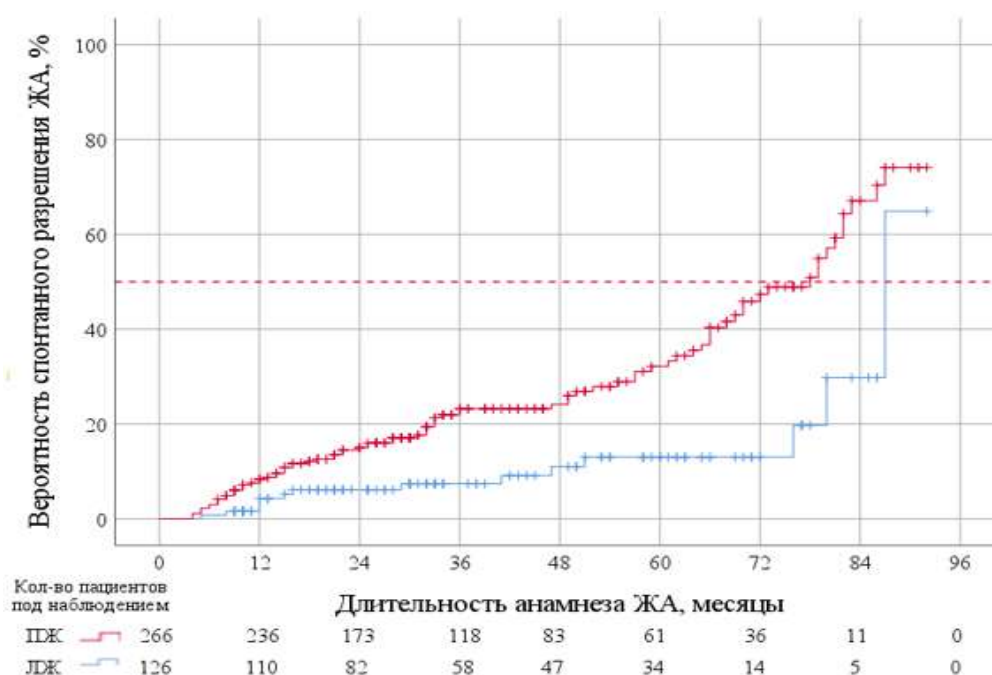


Рисунок 27 – Кривые Каплана-Мейера, характеризующие вероятность спонтанного разрешения желудочковой аритмии в зависимости от локализации эктопического очага (красной линией показана вероятность среди пациентов с локализацией очага в правом желудочке, синей линией – у пациентов с локализацией в левом желудочке)

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ПЖ -правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек

Зависимость вероятности спонтанного разрешения ЖА от плотности ЖА была статистически значимой ($p < 0,001$). Медиана срока спонтанного разрешения при плотности ЖА $< 20,0\%$ составила 70,0 месяцев (95% ДИ: 63,65 – 76,35). При плотности ЖА $\geq 20,0\%$ медиана срока спонтанного разрешения составила 86,0 месяцев. Сопоставление значений вероятности спонтанного разрешения ЖА в зависимости от плотности ЖА более или менее 20% с помощью кривых Каплана-Мейера представлены на рисунке 28.

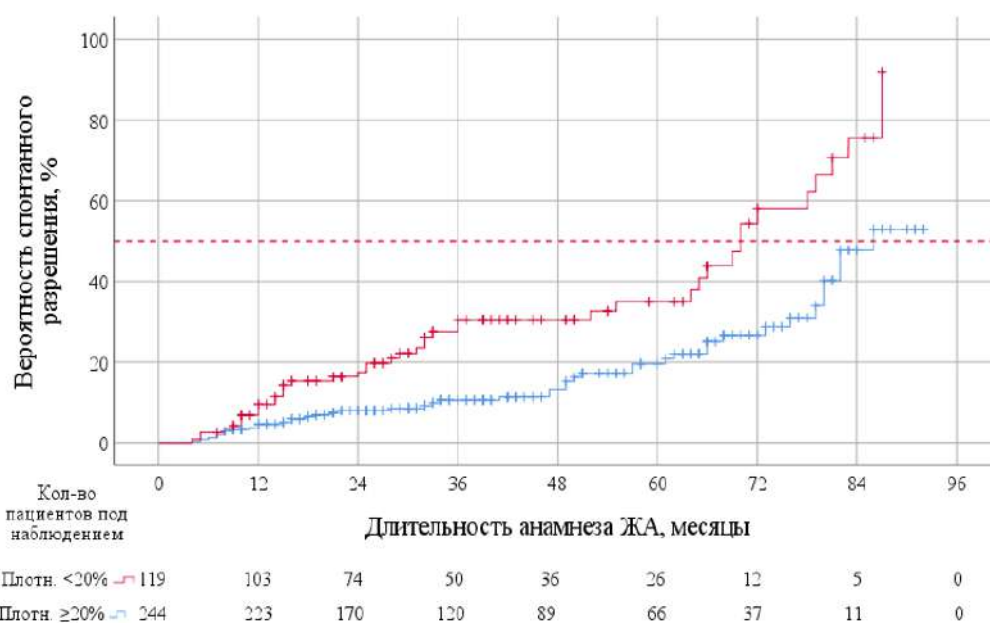


Рисунок 28 – Кривые Каплана-Мейера, характеризующие вероятность спонтанного разрешения желудочковой аритмии в зависимости от плотности аритмии более или менее 20% (красной линией показана вероятность среди пациентов с плотностью аритмии $\geq 20\%$, синей линией – у пациентов с плотностью аритмии $< 20\%$)

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия

Для оценки комплексного влияния факторов на вероятность спонтанного разрешения ЖА была проведена регрессия Кокса. Изменения вероятности спонтанного разрешения ЖА в зависимости от наличия каждого из факторов указаны в таблице 15.

Таблица 15 – Изменения вероятности спонтанного разрешения желудочковых нарушений ритма сердца в зависимости от влияния отдельных предикторов

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

Продолжение таблицы 15

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

В соответствии с полученными результатами наличие изолированной ЖЭ в отсутствии эпизодов ЖТ увеличивало вероятность спонтанного разрешения аритмии в 3,137 раза (95% ДИ: 1,812 – 5,432) ($p < 0,001$), правосторонней локализации очага эктопии увеличивало вероятность спонтанного разрешения в 1,955 раза (95% ДИ: 1,097 – 3,485) ($p = 0,023$), плотности ЖА $< 20\%$ эктопии увеличивало вероятность спонтанного разрешения в 1,762 раза (95% ДИ: 1,148 – 2,704) ($p = 0,01$), а также возраст ребенка < 12 лет увеличивал вероятность спонтанного разрешения в 1,876 раза (95% ДИ: 1,48 – 3,65) ($p = 0,007$). На рисунке 29 сопоставлены значения скорректированного отношения рисков (ОР) с 95% ДИ для изучаемых предикторов.

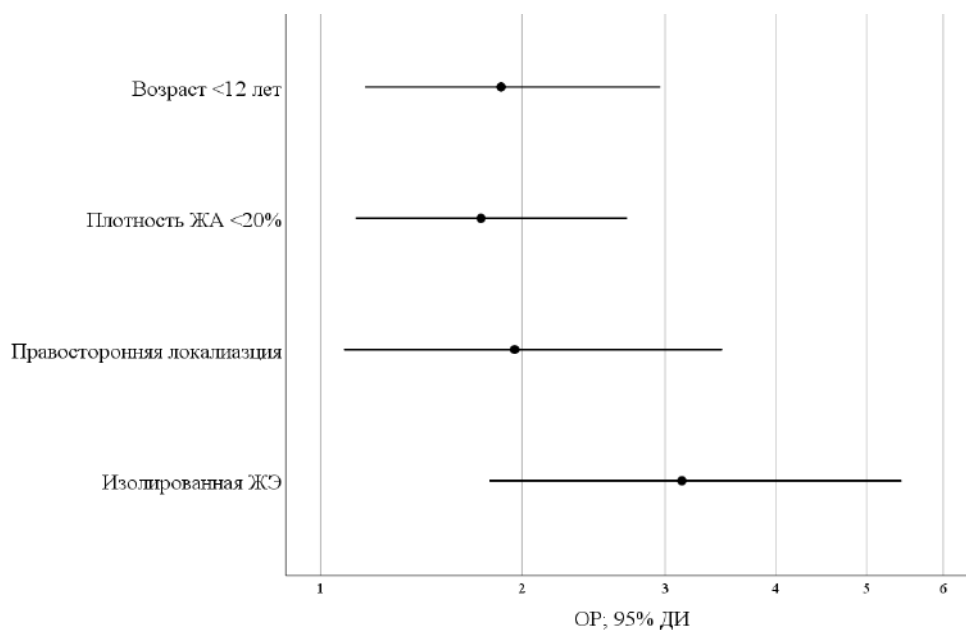


Рисунок 29 – Оценки отношения рисков с 95% доверительным интервалом для изучаемых предикторов спонтанного разрешения желудочковой аритмии

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

С целью возможности использования полученных результатов в клинической практике, была разработана балльная шкала для определения вероятности

спонтанного купирования ЖА. На основании полученных значений скорректированного ОР каждому независимому предиктору был присвоен вес, который рассчитывался путем деления значения ОР на минимальное значение ОР в модели. Методом ROC-анализа были определены пограничные значения суммы баллов, которые разделяют пациентов на группы высокой, средней и низкой вероятности спонтанного купирования (рисунок 30).

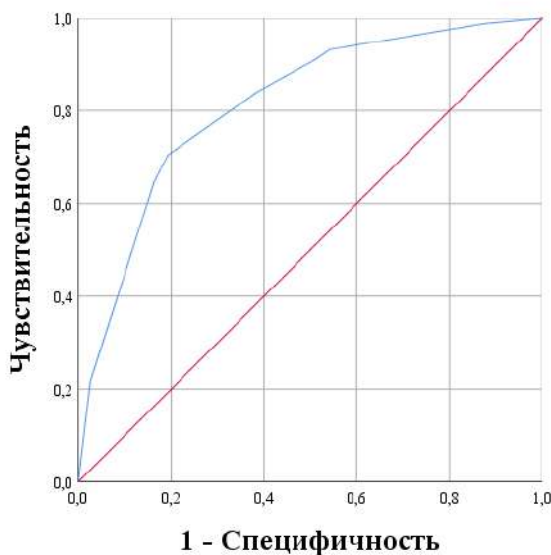


Рисунок 30 – ROC-кривая шкалы прогноза вероятности спонтанного разрешения идиопатических желудочковых аритмий у детей

Площадь под ROC-кривой шкалы прогноза спонтанного разрешения ЖА составила $0,81 \pm 0,026$ (95% ДИ: 0,76-0,86). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Определение вероятности спонтанного разрешения ЖА основывалось на специфичности оценки прогноза по предложенной шкале. Это обусловлено тем, что предиктор, имеющий высокую специфичность, демонстрирует высокую вероятность истинного результата при наличии отрицательного исхода. Соответственно, при специфичности суммы баллов менее 50% мы можем говорить о низкой вероятности спонтанного разрешения ЖА, а более 50% – о высокой вероятности спонтанного разрешения ЖА. Очень высокая вероятность спонтанного купирования будет определяться при специфичности

диагностического теста более 90%. Чувствительность и специфичность балльной шкалы прогнозирования вероятности спонтанного разрешения ЖА представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Чувствительность и специфичность балльной шкалы прогнозирования вероятности спонтанного разрешения желудочковой аритмии

Количество баллов	Чувствительность, %	Специфичность, %
0	100,0	0,0
1	96,1	29,1
1,5	92,1	47,5
2	87,5	55,3
2,5	77,3	71,1
3	67,7	82,1
3,5	43,2	90,6
4	21,6	97,5
4,5	10,8	100,0

На основании вышеизложенного, при использовании независимых предикторов вероятности спонтанного разрешения ЖА, были выделены 3 группы. Группа 1 – пациенты с низкой вероятностью спонтанного купирования ЖА (сумма баллов от 0,0 до 1,5), группа 2 – пациенты со средней вероятностью спонтанного купирования ЖА (сумма баллов от 2,0 до 3,0) и группа 3 – пациенты с высокой вероятностью спонтанного купирования ЖА (сумма баллов от 3,5 до 4,5).

3.3.2 Факторы, ассоциированные с развитием тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

Среди 392 пациентов с идиопатическими ЖА критерии ТКМП при первичном обследовании были выявлены у 35 (8,9%).

С целью поиска факторов, ассоциированных с наличием ТКМП у детей с идиопатическими ЖА, было проведено сравнение клинических и электрокардиографических показателей в группе пациентов с наличием (n=35; 8,9%) и отсутствием (n=357; 91,1%) ТКМП. Полный сравнительный анализ

факторов в зависимости от наличия или отсутствия ТКМП представлен в таблице 17.

Таблица 17 – Сравнительный анализ клинических и электрокардиографических показателей у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия тахииндуцированной кардиомиопатии

Показатель	Тахииндуцированная КМП		p
	наличие (n=35)	отсутствие (n=357)	
Возраст, лет, Me [IQR]	15,0 [12,5; 16,0]	13,0 [9,0; 15,0]	0,013
Возраст ≥ 12 лет, n (%)	29 (82,9)	215 (60,2)	0,008
Мужской пол, n (%)	25 (71,4)	197 (55,2)	0,064
ППТ, м ² , Me [IQR]	1,75 [1,42; 1,86]	1,45 [1,08; 1,70]	<0,001
ППТ $\geq 1,7$ м ² , n (%)	21 (60,0)	93 (26,1)	<0,001
Длительность анамнеза ЖА, мес. Me [IQR]	20,0 [4,5; 44,5]	16,0 [6,0; 42,0]	0,871
Наличие жалоб, n (%)	26 (74,3)	193 (54,1)	0,021
Сердцебиения, n (%)	15 (42,9)	111 (31,1)	0,155
Утомляемость, n (%)	9 (25,7)	45 (12,6)	0,040
Снижение толерантности к ФН, n (%)	8 (22,9)	46 (12,9)	0,121
Кардиалгии, n (%)	5 (14,3)	58 (16,2)	1,000
Пресинкопе/синкопе, n (%)	13 (37,1)	75 (21,0)	0,035
Электрокардиографические показатели синусового ритма			
Интервал PQ, мс. Me [IQR]	140,0 [130,0; 145,0]	130,0 [12,0; 140,0]	0,016
Комплекс QRS, мс. Me [IQR]	90,0 [80,0; 100,0]	80,0 [80,0; 100,0]	0,021
Интервал QTc, мс. Me [IQR]	402,9 \pm 29,2	397,6 \pm 29,0	0,657
Тахикардия, n (%)	3 (8,6)	9 (2,5)	0,082
Брадикардия, n (%)	3 (8,6)	49 (13,7)	0,600
Электрокардиографические показатели ЖА			
Наличие ЖТ, n (%)	28 (80,0)	186 (52,1)	0,002
Правосторонняя локализация, n (%)	21 (60,0)	245 (68,6)	0,297
Полифокусная ЖА, n (%)	7 (20,0)	42 (11,8)	0,178

Продолжение таблицы 17

Показатель	Тахиндуцированная КМП		p
	наличие (n=35)	отсутствие (n=357)	
Ширина эктопического комплекса, мс., Me [IQR]	140,0 [130,0; 160,0]	130,0 [120,0; 140,0]	0,637
Плотность ЖА, %, Me [IQR]	37,0 [30,0; 44,0]	24,5 [15,0; 35,0]	<0,001
Плотность $\geq 25\%$, n (%)	31 (88,6%)	165 (46,2%)	<0,001
Наличие парных ЖЭ, n (%)	15/20 (75,0)	129/288 (44,8)	0,010
Предэктопический интервал одиночных желудочковых экстрасистол, мс. Me [IQR]			
Минимальный	331,0 [310,0; 352,0]	343,0 [308,0; 385,0]	0,250
Средний	433,5 [414,0; 464,0]	467,0 [426,5; 529,0]	0,035
Максимальный	661,5 [570,0; 797,0]	706,0 [609,0; 836,0]	0,522
Предэктопический интервал парных желудочковых экстрасистол, мс. Me [IQR]			
Минимальный	308,0 [268,5; 369,5]	397,0 [323,0; 464,0]	0,009
Средний	439,0 [409,5; 522,0]	490,0 [410,0; 570,0]	0,425
Максимальный	620,0 [484,0; 1150,0]	640,0 [535,0; 770,0]	0,749
Реакция ЖА на физическую нагрузку			
Подавление, n (%)	11/15 (73,3)	137/189 (72,5)	1,000
Без динамики, n (%)	3/15 (20,0)	47/189 (24,9)	1,000
Индукция/ увеличение, n (%)	4/28 (14,3)	29/290 (10,0)	0,512
Масса миокарда ЛЖ, г, Me [IQR]	132,2 [96,8; 169,6]	93,3 [66,8; 122,0]	<0,001
Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, КМП – кардиомиопатия, ЛЖ – левый желудочек, ППТ – площадь поверхности тела, ФН – физическая нагрузка, Me – медиана, IQR – интерквартильный размах, p – уровень статистической значимости			

При сопоставлении антропометрических и возрастно-половых данных пациентов были получены следующие различия между пациентами двух групп. Медиана ППТ пациентов в группе наличия ТКМП составила 1,75 [1,42; 1,86] м², а в группе отсутствия ТКМП – 1,45 [1,08; 1,70] м² (p<0,001) (рисунок 31). Медиана возраста пациентов с ТКМП составила 15,0 [12,5; 16,0] лет, а в группе пациентов без ТКМП – 13,0 [9,0; 15,0] лет (p=0,013). Соответственно, ТКМП выявлялась у детей более старшего возраста и с большей ППТ. При увеличении ППТ на 0,1 м²

шансы выявления ТКМП увеличивались в 1,16 раз (95% ДИ: 1,06 – 1,28) ($p=0,002$) (рисунок 32). При увеличении возраста пациента на 1 год шансы развития ТКМП увеличивались в 1,12 раза (95% ДИ 1,02 – 1,25) ($p=0,025$). Следует отметить, что 82,9% ($n=29$) пациентов в группе наличия ТКМП были в возрасте ≥ 12 лет, а в группе отсутствия ТКМП – 60,2% ($n=215$) пациентов. Шансы развития ТКМП у детей в возрасте ≥ 12 лет в 3,19 раза выше, чем в возрасте до 12 лет (95% ДИ: 1,29-7,89). Мальчики чаще встречались в группе наличия ТКМП ($n=25$, 71,4%), чем в группе отсутствия ТКМП ($n=197$; 55,2%). Однако, различия не имели статистической значимости ($p=0,064$).

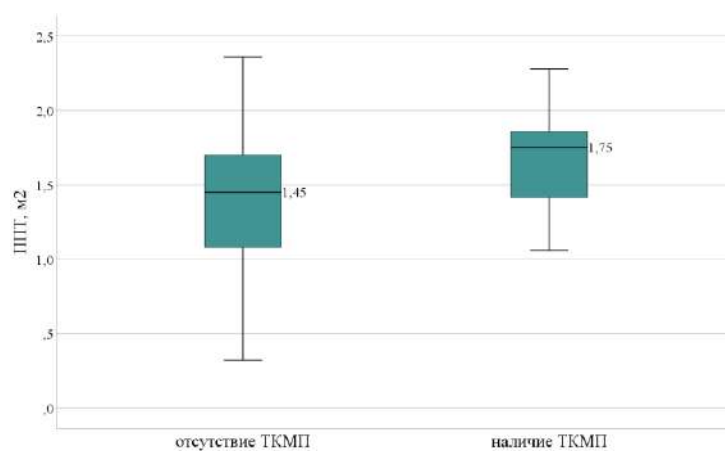


Рисунок 31 – Сопоставление площади поверхности тела пациентов в зависимости от наличия тахииндуцированной кардиомиопатии

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

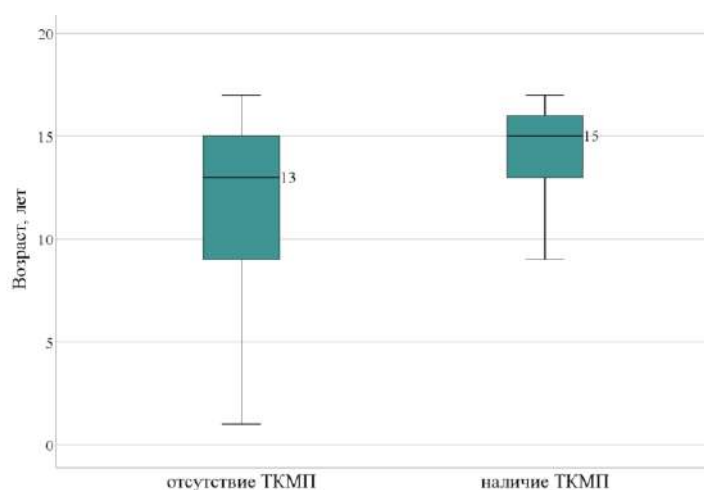


Рисунок 32 – Сопоставление возраста пациентов в зависимости от наличия тахииндуцированной кардиомиопатии

Примечание: ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия

Длительность анамнеза ЖА на момент выявления ТКМП составила 20,0 [4,5; 44,5] мес., что сопоставимо с группой пациентов без ТКМП, у которых длительность анамнеза ЖА на момент первичного обследования составила 16,0 [6,0; 42,0] мес. ($p=0,871$). Таким образом, продолжительность персистирования ЖА не влияла на развитие ТКМП.

Следует отметить, что в группе наличия ТКМП дети чаще предъявляли жалобы ($n=26$; 74,3%) по сравнению с группой отсутствия ТКМП ($n=193$; 54,1%) ($p=0,021$). Шансы выявления у пациента ТКМП при наличии жалоб увеличивались в 2,46 раза чем при отсутствии жалоб (95% ДИ: 1,12 – 5,39). При детальном анализе жалоб пациентов двух групп были получены следующие результаты. Жалобы на утомляемость предъявляли 25,7% ($n=9$) детей с ТКМП и 12,6% ($n=45$) пациентов без ТКМП ($p=0,040$). Пресинкопальные или синкопальные состояния отмечались у 37,1% ($n=13$) детей с ТКМП и у 21,0% ($n=75$) детей без ТКМП ($p=0,035$). При сопоставлении таких жалоб как наличие сердцебиений, кардиалгий, снижение толерантности к ФН между пациентами двух групп статистически значимых различий получено не было. Сопоставление клинических характеристик у пациентов в зависимости от наличия ТКМП представлено на рисунке 33.

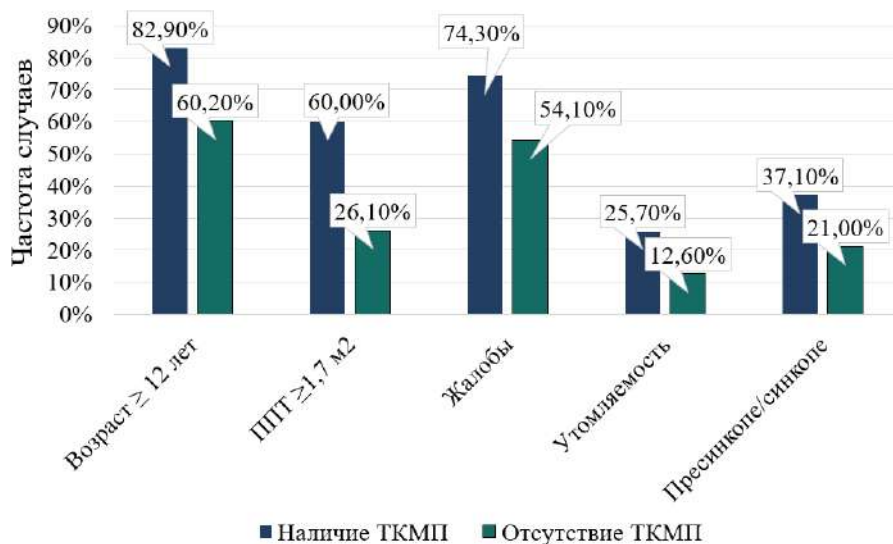


Рисунок 33 – Сопоставление клинических характеристик у пациентов в зависимости от наличия тахииндуцированной кардиомиопатии

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

При анализе электрокардиографических показателей синусового ритма были выявлены различия в длительности интервала PQ и комплекса QRS. Длительность интервала PQ в группе наличия ТКМП составила 140,0 [130,0; 145,0] мс., в группе без ТКМП – 130,0 [12,0; 140,0] мс. ($p=0,016$). Ширина комплекса QRS также имела большие значения в группе наличия ТКМП (90,0 [80,0; 100,0] мс.) по сравнению с группой без ТКМП (80,0 [80,0; 100,0] мс.) ($p=0,021$). Таким образом ТКМП ассоциировалось с большей длительностью интервала PQ и шириной комплекса QRS синусового ритма.

Следует отметить, что у пациентов с изолированной ЖЭ, включенных в исследование, только в 3,9% ($n=7/178$) случаев была выявлена ТКМП. В то время как критерии ТКМП отмечались у 10,0% ($n=13/130$) пациентов с ЖЭ в сочетании с неустойчивыми пароксизмами ЖТ и у 17,9% ($n=15/84$) пациентов с ЖТ. Соответственно, ЖТ, в том числе неустойчивая у детей с частой ЖЭ, регистрировалась у 80,0% ($n=28$) пациентов с ТКМП и только у 52,1% ($n=186$) пациентов без ТКМП ($p=0,002$). Шансы развития тахииндуцированной КМП при наличии ЖТ в 3,68 раз выше, чем при отсутствии ЖТ (95% ДИ: 1,57-8,64).

Среди пациентов с ЖЭ дополнительно оценивалась взаимосвязь длительности ПЭИ ЖЭ и наличие парных ЖЭ с развитием ТКМП. По полученным результатам парные ЖЭ статистически значимо чаще регистрировались в группе пациентов с ТКМП. У пациентов с ТКМП парные ЖЭ регистрировались в 75,0% случаев ($n=15/20$), а у пациентов без ТКМП – в 44,8% ($n=129/288$) ($p=0,010$). Шансы развития ТКМП увеличивались при наличии парных ЖЭ в 2,7 раза (95% ДИ: 1,31 – 10,45). Среди пациентов с ТКМП регистрировались ЖЭ с меньшим средним значением длительности ПЭИ одиночной ЖЭ и минимальным значением длительности ПЭИ парной ЖЭ. Средняя длительность ПЭИ одиночной ЖЭ у пациентов с ТКМП составила 433,5 [414,0; 464,0] мс., а у пациентов без ТКМП – 467,0 [426,5; 529,0] мс. ($p=0,035$) (рисунок 34). Минимальная длительность ПЭИ парной ЖЭ у пациентов с ТКМП составила 308,0 [268,5; 369,5] мс., а у пациентов без ТКМП – 397,0 [323,0; 464,0] мс. ($p=0,009$).

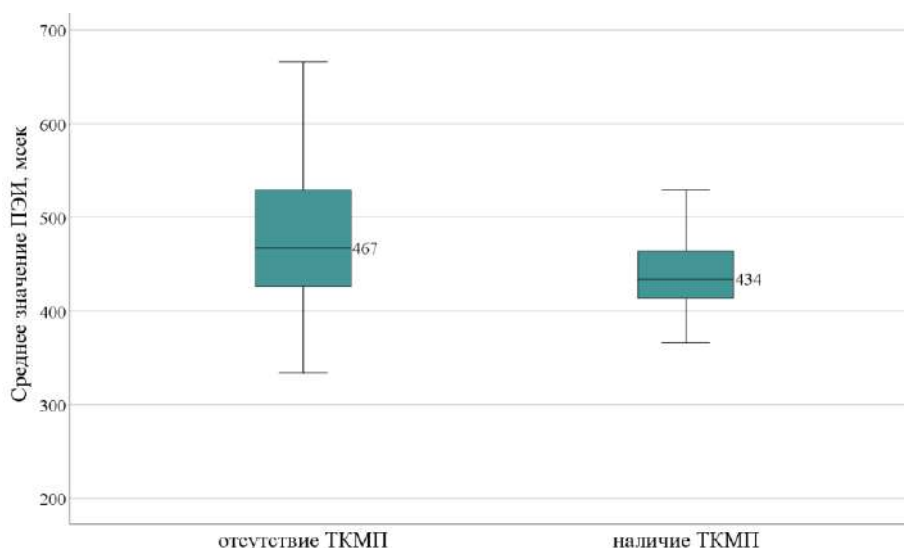


Рисунок 34 – Сопоставление среднего значения предэктопического интервала у пациентов в зависимости от наличия тахииндуцированной кардиомиопатии

Примечание: ПЭИ – предэктопический интервал, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия

При сопоставлении таких показателей как локализация желудочкового эктопического очага, наличие множественных очагов, ширина эктопического желудочкового комплекса, а также варианта реакции ЖА при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой статистически значимых различий получено не было.

В ходе исследования оценивалась роль плотности желудочковой эктопии в формировании ТКМП. Медиана плотности ЖА у пациентов с ТКМП составила 37,0 [30,0; 44,0] %, в то время как у пациентов без ТКМП – 24,5 [15,0; 35,0] % ($p < 0,001$) (рисунок 35). Плотность аритмии была более 25% у 88,6% ($n=31$) детей, у которых отмечалось формирование ТКМП и у 46,2% ($n=165$) детей без критериев ТКМП ($p < 0,001$). Шансы развития ТКМП у детей с плотностью ЖА более 25% в 9,2 раза больше, чем у детей с плотностью ЖА менее 25% (95% ДИ: 3,12 -26,08).

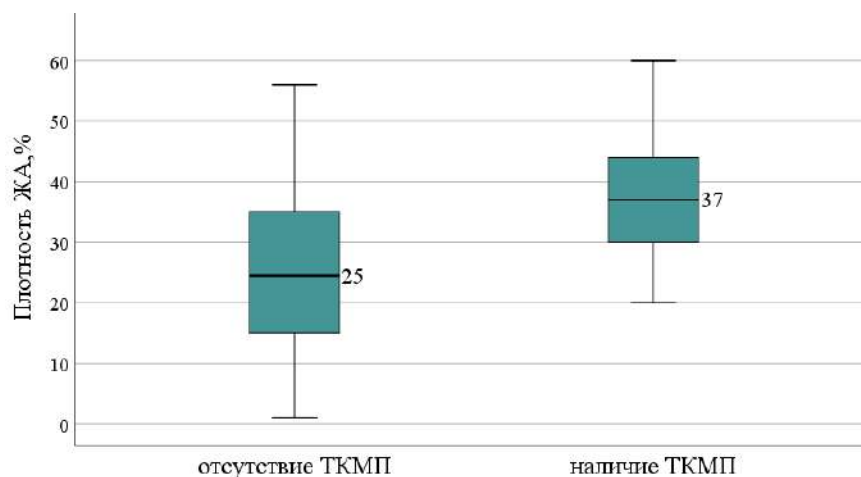


Рисунок 35 – Сопоставление плотности желудочковой аритмии у пациентов в зависимости от наличия тахииндуцированной кардиомиопатии

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия

При сопоставлении эхокардиографических показателей сердца были получены статистически значимые различия массы миокарда ЛЖ у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ТКМП ($p < 0,001$). Медиана массы миокарда ЛЖ у детей с ТКМП составила 132,2 [96,8; 169,6] г, а у детей с нормальными размерами и ФВ ЛЖ – 93,3 [66,8; 122,0] г.

Также проводилась оценка взаимосвязи ФВ ЛЖ и z-score КДР ЛЖ и электрокардиографических показателей. Нами были выявлены статистически значимые корреляционные связи значений ФВ ЛЖ, измеренных методами Симпсон и Тейхольц с плотностью желудочковой эктопии.

При оценке зависимости значения ФВ ЛЖ по методу Симпсон от плотности ЖА было получено следующее регрессионное уравнение (2):

$$Y_{\text{ФВ_Симп}} = 63,64 - 0,11 * X_{\text{Плотность_ЖА}} \quad (2)$$

где $Y_{\text{ФВ_Симп}}$ – значение ФВ ЛЖ по методу Симпсон, %;

$X_{\text{Плотность_ЖА}}$ – плотность ЖА, %.

Полученная корреляционная связь между плотностью ЖА и ФВ ЛЖ по Симпсон обратная, статистически значимая ($r_{xy} = -0,293$; $p = 0,002$). При увеличении плотности ЖА на 1% следует ожидать снижение ФВ ЛЖ по Симпсон на 0,11%. На

рисунке 36 представлен график регрессионной функции, характеризующей зависимость значения ФВ ЛЖ по Симпсон от плотности ЖА.

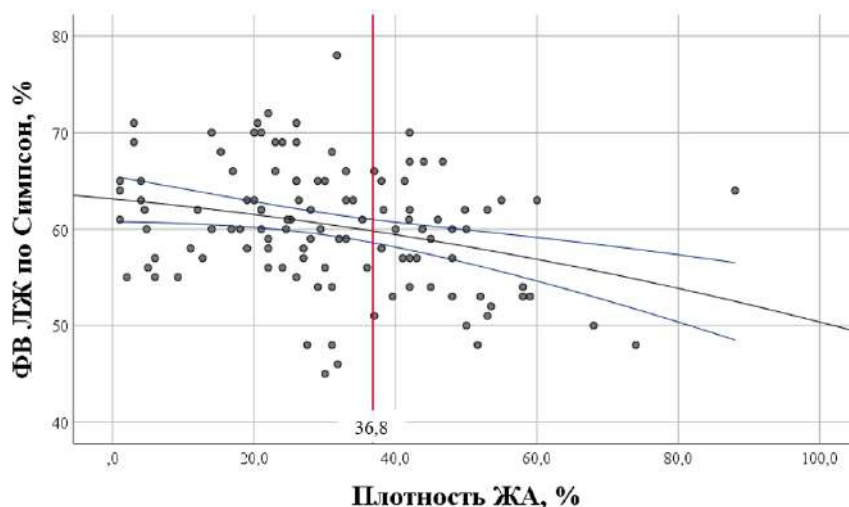


Рисунок 36 – График регрессионной функции, характеризующей зависимость значения фракции выброса левого желудочка по Симпсон от плотности желудочковой аритмии

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса

При оценке зависимости значения ФВ ЛЖ по методу Тейхольц от плотности ЖА было получено следующее регрессионное уравнение (3):

$$Y_{\text{ФВ_Тейхольц}} = 69,7 - 0,11 * X_{\text{Плотность_ЖА}} \quad (3)$$

где $Y_{\text{ФВ_Тейхольц}}$ – значение ФВ ЛЖ по методу Тейхольц, %;

$X_{\text{Плотность_ЖА}}$ – плотность желудочковой аритмии, %.

Корреляционная связь между плотностью и ФВ ЛЖ по Тейхольц обратная, статистически значимая ($\rho = -0,178$; $p < 0,001$). При увеличении Плотности ЖА на 1% следует ожидать снижение ФВ ЛЖ по Тейхольц на 0,11%. На рисунке 37 представлен график регрессионной функции, характеризующей зависимость значения ФВ ЛЖ по методу Тейхольц от плотности ЖА.

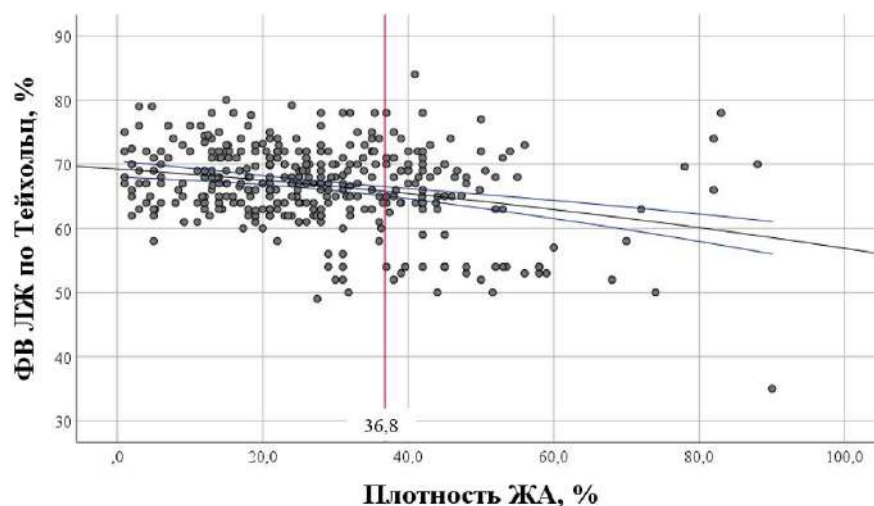


Рисунок 37 – График регрессионной функции, характеризующей зависимость значения фракции выброса левого желудочка по Тейхольц от плотности желудочковой аритмии

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса

Корреляционной связи между z-score КДР ЛЖ и плотностью ЖА выявлено не было. Также не было выявлено корреляционной связи между ФВ ЛЖ и z-score КДР ЛЖ и другими ЭКГ-показателями, такими как длительность эктопического QRS комплекса и длительности ПЭИ ЖЭ.

Разработка модели прогнозирования развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца

Для разработки прогностической модели, определяющей вероятность развития ТКМП, нами были отобраны клинические и электрокардиографические факторы, обладающие наилучшим прогностическим потенциалом ($p < 0,05$). Построение модели осуществлялось методом бинарной логистической регрессии. Изначально была построена корреляционная матрица изучаемых факторов, в результате которой было установлены корреляционные связи среди таких показателей как возраст, ППТ и масса миокарда ЛЖ. При этом наибольших прогностический потенциал отмечался у показателя ППТ. Для описания

зависимости вероятности развития ТКМП от клинических и электрокардиографических факторов нами была отобрана модель, обладающая наибольшими показателями чувствительности и специфичности. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (4):

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

$$z = -5,217 + 0,039 * X_{\text{плот}} - 0,003 * X_{\text{пэи}} + 1,748 * X_{\text{ппт}} \quad (4)$$

где P – вероятность развития ТКМП;

$X_{\text{плот}}$ – плотность ЖА, %;

$X_{\text{пэи}}$ – длительность среднего ПЭИ ЖЭ, мс.;

$X_{\text{ппт}}$ – ППТ пациента, м².

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 35,3% дисперсии вероятности развития ТКМП определяются факторами, включенными в модель (4).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, предикторы ППТ и плотность ЖА имели прямую связь с вероятностью развития ТКМП, а предиктор длительность среднего ПЭИ ЖЭ – обратную связь. Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Характеристики связи предикторов модели (4) с вероятностью развития тахииндуцированной кардиомиопатии

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	OR; 95% CI	p	OR; 95% CI	p
ППТ	4,531; 1,774 – 11,576	0,002	5,742; 2,161 – 15,254	<0,001
Возраст	1,124; 1,015 – 1,245	0,025	-	-
Наличие жалоб	2,455; 1,118 – 5,388	0,025	-	-
Утомляемость	2,40; 1,057 -5,449	0,036	-	-
Пресинкопе/синкопе	2,222; 1,069 – 4,617	0,032	-	-
Наличие ЖТ	3,677; 1,566 – 8,637	0,003	-	-
Плотность ЖА	1,049; 1,026 – 1,072	<0,001	1,04; 1,014 – 1,067	0,003

Продолжение таблицы 18

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	OR; 95% CI	p	OR; 95% CI	p
Наличие парных ЖЭ	3,698; 1,309 – 10,445	0,014	-	-
ПЭИ ЖЭ средний	0,956; 0,909 – 0,990	0,021	0,997; 0,996 – 0,999	0,006
Масса миокарда ЛЖ	1,017; 1,008 – 1,025	<0,001	-	-
Примечание: p – уровень статистической значимости, OR – скорректированное отношение шансов, 95% CI – 95% доверительный интервал, ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЛЖ – левый желудочек, ППТ – площадь поверхности тела, ПЭИ – предэктопический интервал				

Исходя из полученных результатов при увеличении ППТ на 1 м² шансы развития ТКМП увеличиваются в 5,742 раза ($p < 0,001$). При увеличении плотности ЖА на 1% шансы развития ТКМП увеличиваются в 1,04 раза ($p = 0,003$). При уменьшении длительности ПЭИ желудочковой экстрасистолы на 1 мс. шансы формирования ТКМП увеличивались в 1,003 раза ($p = 0,006$).

На рисунке 38 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (4).

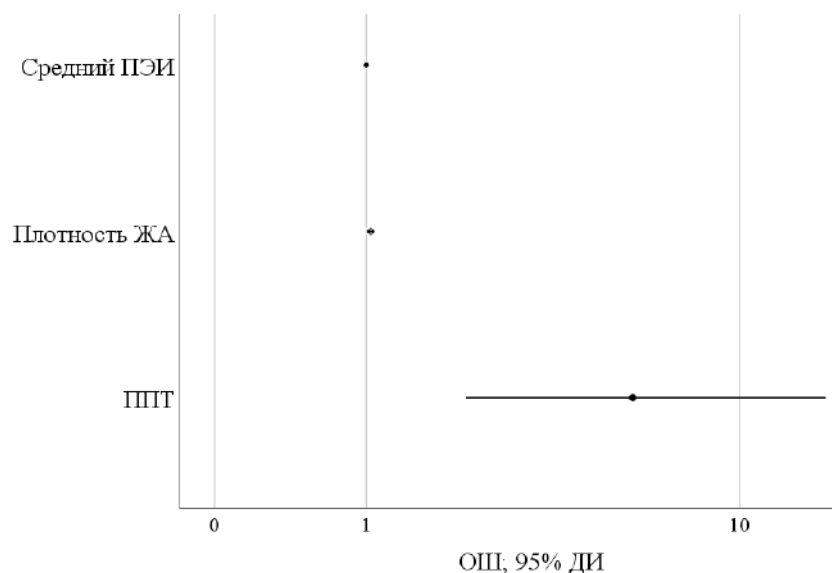


Рисунок 38 – Оценки отношения шансов с 95% доверительным интервалом для изучаемых предикторов вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии

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

Пороговое значение логистической функции P определено с помощью метода построения ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рисунке 39.

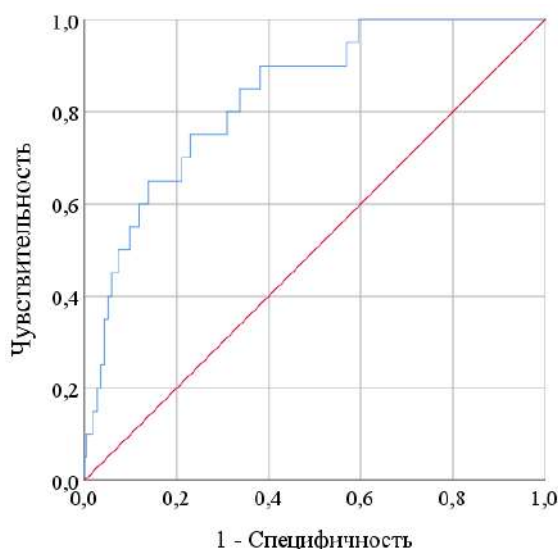


Рисунок 39 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями в зависимости от значения логистической функции (4)

Площадь под ROC-кривой составила $0,833 \pm 0,042$ (95% ДИ: 0,751 – 0,915). Пороговое значение вероятности развития ТКМП P составило 0,0655. При значениях $P \geq 0,0655$ определялся высокий риск развития ТКМП при идиопатических ЖА. При значениях $P < 0,0655$ – низкий риск развития ТКМП. Чувствительность и специфичность модели (4) при данном пороговом значении составили 75,0% и 77,1% соответственно.

Для возможности использования полученных независимых предикторов в клинической практике была разработана балльная шкала определения вероятности развития ТКМП. Количественные факторы были переведены в категориальные, основываясь на медианах и процентилях показателей. Затем для каждого категориального показателя были рассчитаны ОШ методом бинарной

логистической регрессии. Каждому фактору был присвоен балл, который рассчитывался путем деления ОШ предиктора на минимальный ОШ в модели. Рассчитанная балльная система представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Балльная шкала вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

Предиктор	Изменения вероятности при наличии предиктора		р	Балл для шкалы
	AOR	95% CI		
Плотность желудочковой аритмии				
25 – 29%	8,434	1,291 – 55,106	0,026	2
30 – 34%	11,276	1,686 – 75,416	0,012	3
≥ 35%	17,15	3,603 – 81,639	<0,001	4
Средний ПЭИ ЖЭ до 434 мс.	3,742	1,304 – 10,738	0,014	1
ППТ ≥ 1,7 м²	4,945	1,766 – 13,461	0,002	1
Примечание: ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ППТ – площадь поверхности тела, ПЭИ – предэктопический интервал, р – уровень статистической значимости, AOR – скорректированное отношение шансов, 95% CI – 95% доверительный интервал				

Пограничные значения суммы баллов, которые разделяют пациентов на группы высокой, средней и низкой вероятности развития ТКМП были определены методом ROC-анализа (рисунок 40).

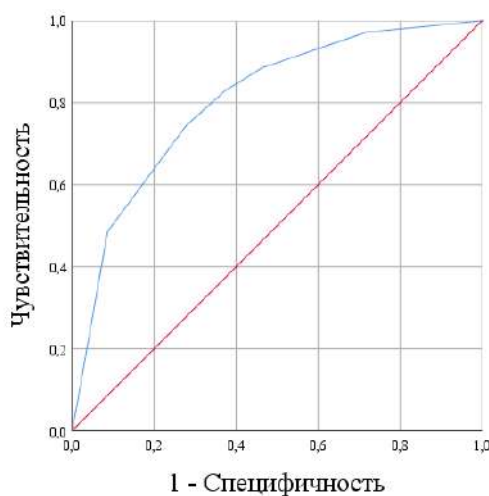


Рисунок 40 – ROC-кривая шкалы прогноза вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

Площадь под ROC-кривой шкалы прогноза возникновения ТКМП составила $0,805 \pm 0,037$ (95% ДИ: 0,732-0,878). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Оценка вероятности развития ТКМП основывалась на уровне специфичности суммы баллов, рассчитанной по предложенной шкале. Низкую вероятность развития ТКМП мы определяли при специфичности суммы баллов менее 50%, более 50% – считалась средней вероятностью, а при специфичности, более 90% – о высокой вероятности развития ТКМП. Чувствительность и специфичность балльной шкалы прогнозирования вероятности развития ТКМП представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Чувствительность и специфичность балльной шкалы прогнозирования вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии

Количество баллов	Чувствительность, %	Специфичность, %
0	100,0	0,0
1	92,8	40,9
2	85,8	48,1
3	78,6	67,5
4	61,5	81,8
5	51,5	95,1
6	3	99,5

На основании вышеизложенного, при использовании независимых предикторов вероятности возникновения ТКМП, были выделены 3 группы. Группа 1 – пациенты с низкой вероятностью развития ТКМП (сумма баллов от 0 до 2), группа 2 – пациенты со средней вероятностью спонтанного развития ТКМП (сумма баллов от 3 до 4) и группа 3 – пациенты с высокой вероятностью спонтанного купирования ЖА (сумма баллов от 5 до 6).

3.4 Оценка эффективности медикаментозного и хирургического лечения у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

Оценка эффективности антиаритмической терапии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

Из 392 пациентов 272 (69,4%) получали ААТ. Показаниями для назначения ААТ были наличие жалоб у 159 (58,5%) пациентов, ТКМП – у 30 (11,0%) и у 109 (40,1%) пациентов – вероятность развития ТКМП. В качестве терапии первой линии применялись ААП IC, II и IV классов. При неэффективности данной группы назначались ААП III класса или комбинированная терапия. Эффективность лечения была достигнута у 164 (60,3%) пациентов, через 2 месяца лечения эффективность сохранялась у 158 (58,1%), а через 6 месяцев у 148 (54,5%) пациентов. Соответственно, в течение 6 месяцев от начала терапии рецидив ЖА отмечался у 16 (9,8%) пациентов. У 112 (75,8%) пациентов отмечалось возобновление желудочковой эктопической активности после попытки отмены ААТ через 6 месяцев от начала лечения.

При подборе терапии пациентам последовательно назначалось от 1 до 4 препаратов либо комбинация из двух препаратов. Всего было выполнено 406 назначения АПП. Наиболее часто применялись препараты IC (n=219; 53,9%) и II классов (n=114; 28,1%), у 59 (14,5%) пациентов использовались препараты III класса, у 3 (0,7%) – препарат IV класса Верапамил и у 11 (2,7%) – проводилась комбинированная ААТ. Во всех случаях комбинированной ААТ применялась комбинация из препаратов IC и II классов.

В ходе исследования проводился поиск факторов, ассоциированных с достижением эффективности ААТ, рецидивом ЖА на фоне приема АПП в течение 6 месяцев от старта терапии, а также факторов, ассоциированных с возобновлением ЖА при попытке отмены ААТ. При сопоставлении данных анамнеза, антропометрических, клинических данных и данных инструментальных методов исследования показателей, ассоциированных с эффективностью ААТ, а также

возобновлением ЖА после отмены ААТ, получено не было. Однако, были получены статистически значимые различия по количеству желудочковых эктопических очагов у пациентов в зависимости от рецидива ЖА. Так, в группе пациентов с рецидивом ЖА на фоне ААТ 37,5% (n=6/16) детей имели ≥ 2 очагов желудочковой эктопии, а у пациентов без рецидива ЖА множественные очаги регистрировались в 15,5% (n=23/148) случаев (p=0,04). Таким образом шансы рецидива ЖА в течение 6 месяцев от начала ААТ увеличивались в 3,26 раза у пациентов с ≥ 2 очагами желудочковой эктопии (95% ДИ: 1,08-9,85). При сравнении других показателей между пациентами с наличием и отсутствием рецидива ЖА статистически значимых различий получено не было.

Общая эффективность всех назначений ААТ составила 40,4% (n=164/406). Эффективность ААП IC составила 57,1% (n=125/219), II класса – 21,1% (n=24/114), III класса – 15,3% (n=9/59). Среди 11 эпизодов проведения комбинированной ААТ эффективность была достигнута в 54,5% (n=6/11) случаях. Во всех 3 случаях назначения препарата Верапамил достичь эффекта не удалось. Полная характеристика применяемых ААП с указанием дозировок, эффективности и развития побочных эффектов представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Характеристика антиаритмических препаратов

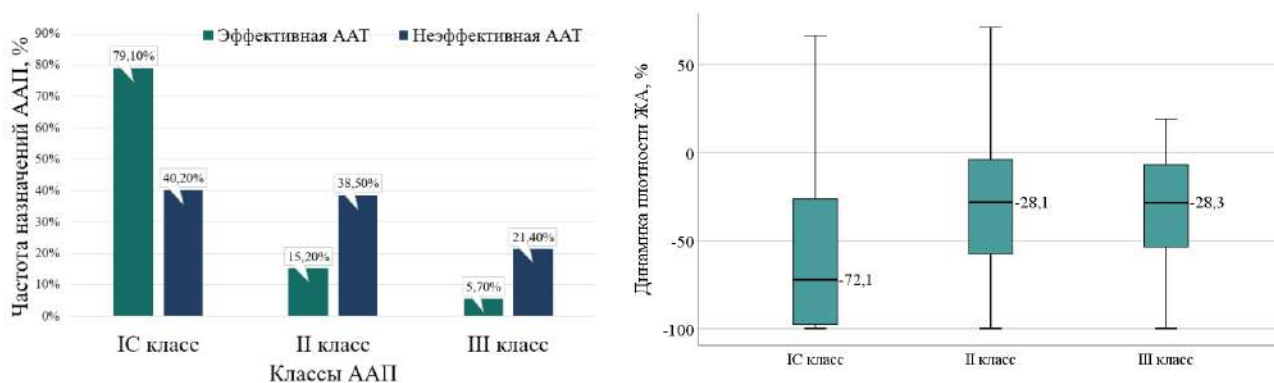
ААП	Суточная доза ААП, мг/кг Me [IQR]	Динамика плотности ЖА, % Me [IQR]	Всего назначений ААП, n	Случаи эффективности ААП, n (%)	Побочные эффекты ААП, n (%)
IC класс	-	-72,12 [-97,58; -26,32]	219	125 (57,1)	19 (8,7)
Пропафенон	10,00 [8,25; 13,00]	-78,63 [-99,56; -37,11]	184	118 (64,1)	18 (9,8)
Лаптаконитина гидробромид	1,01 [0,85; 1,60]	-25,66 [-67,88; -12,82]	26	4 (15,4)	1 (3,8)
Диэтиламино- пропионилэтокси- карбониламино- фенотиазин	2,00 [1,90; 2,30]	-16,07 [-81,55; 41,74]	9	3 (33,3)	0 (0)

Продолжение таблицы 21

ААП	Суточная доза ААП, мг/кг Me [IQR]	Динамика плотности ЖА, % Me [IQR]	Всего назначений ААП, n	Случаи эффективности ААП, n (%)	Побочные эффекты ААП, n (%)
II класс	-	-28,12 [-57,43; -3,87]	114	24 (21,1)	7 (6,1)
Пропранолол	1,00 [0,73; 1,10]	-28,42 [-59,26; -3,57]	44	11 (25,0)	1 (2,3)
Метопролола тартрат	0,80 [0,57; 1,00]	-24,53 [-42,11; -4,76]	49	9 (18,4)	3 (6,1)
Атенолол	0,90 [0,79; 1,00]	-33,79 [-70,76; 8,33]	21	4 (19,0)	3 (14,3)
III класс	-	-28,29 [-53,56; -6,74]	59	9 (15,3)	7 (11,9)
Амиодарон	5,00*	-28,95 [-64,71; -6,37]	32	5 (15,6)	4 (12,5)
Соталол	2,00 [1,80; 2,55]	-28,29 [-47,09; -10,24]	27	4 (14,8)	3 (11,1)
Верапамил	2,71 [1,41; 4,00]	-17,38 [-30,00; -4,76]	3	0 (0,0)	0 (0,0)
Комбинация	-	-61,74 [-93,01; -8,70]	11	6 (54,5)	1 (9,1)
Всего	-	-	406	164 (40,4)	34 (8,4)
Примечание: *Во всех случаях терапии Амиодароном использовалась стандартная доза насыщения 10 мг/кг/сут. в течение 10 дней с последующей поддерживающей дозировкой 5 мг/кг/сут. ААП – антиаритмический препарат, ЖА – желудочковая аритмия, Me – медиана, IQR – интерквартильный размах					

Нами был проведен сравнительный анализ эффективности 392 эпизодов назначения ААП IC, II и III классов. В группе эффективной ААТ 79,1% (n=125) случаев приходилось на ААП IC, в то время как доля ААП II класса составила 15,2% (n=24), а ААП III класса – только 5,7% (n=9). Соответственно, ААП IC класса продемонстрировали наибольшую эффективность по сравнению с ААП II и III классов ($p < 0,001$, $p_{IC-II} < 0,001$ и $p_{IC-III} < 0,001$). Помимо эффективности оценивалась динамика плотности желудочковой эктопии на фоне ААТ. При терапии ААП IC класса было достигнуто наибольшее снижение плотности желудочковой эктопии (-72,12 [-97,58; -26,32] %) по сравнению с терапией ААП II класса (-28,12 [-57,43; -3,87] %) и III класса (-28,29 [-53,56; -6,74] %) ($p < 0,001$, p_{IC-II}

$p < 0,001$ и $p_{IC-III} < 0,001$). Сравнительный анализ эффективности и динамики плотности ЖА при терапии ААП различных классов представлен на рисунке 41.



41a

41b

Рисунок 41 – Сравнительный анализ эффективности (41a) и динамики плотности желудочковой аритмии (41b) на фоне применения различных классов антиаритмических препаратов

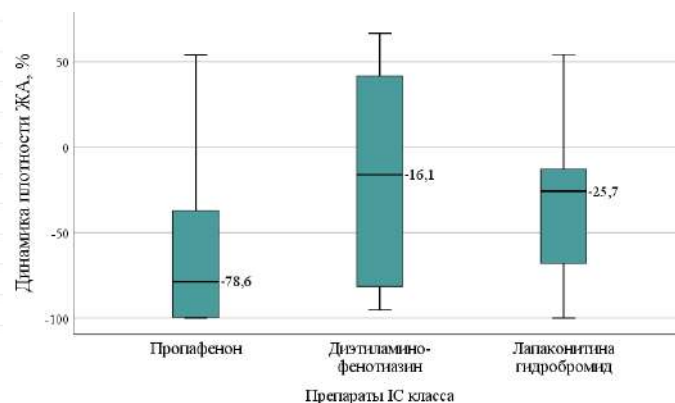
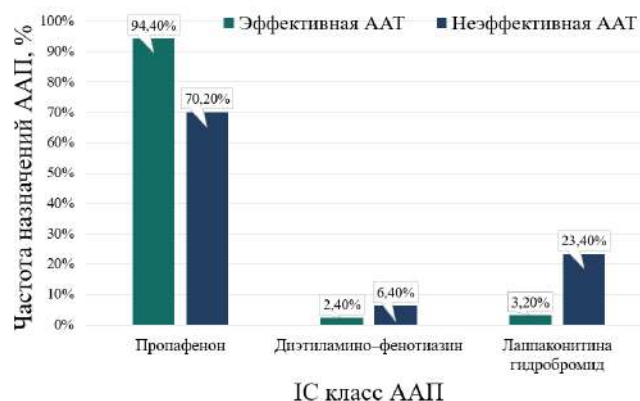
Примечание: ААП – антиаритмический препарат, ААТ – антиаритмическая терапия, ЖА – желудочковая аритмия

В ходе исследования была проведена оценка эффективности отдельных АПП каждого класса. В группе эффективной терапии ААП IC класса 94,4% ($n=118/125$) назначений приходилось на препарат Пропафенон, 2,4% ($n=3/125$) – на препарат Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин и 3,2% ($n=4/125$) – на препарат Лаппаконитина гидробромид.

В группе с неэффективной ААТ доля препарата Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин увеличивалась до 6,4% ($n=6/94$), доля Лаппаконитина гидробромидом увеличивалась до 23,4% ($n=22/94$), а доля препарата Пропафенон снижалась до 70,2% ($n=66/94$). Таким образом, среди ААП IC класса наибольшую эффективность продемонстрировал препарат Пропафенон ($p < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$).

Наибольшее снижение плотности ЖА отмечалось на фоне лечения Пропафеноном ($-78,63$ [$-99,56$; $-37,11$] %) по сравнению с Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазином ($-16,07$ [$-81,55$; $41,74$] %) и Лаппаконитина гидробромидом ($-25,66$ [$-67,88$; $-12,82$] %) ($p < 0,001$, $p_{1-2} = 0,017$,

$p_{1-3} < 0,001$). Сравнительный анализ эффективности и динамики плотности на фоне ААП IC класса представлен на рисунке 42.



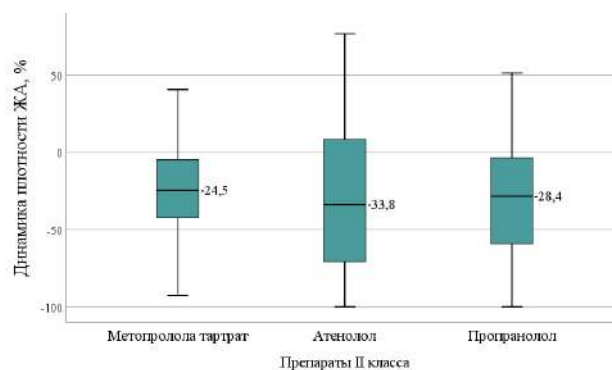
42a

42б

Рисунок 42 – Сравнительный анализ эффективности (42a) и динамики плотности желудочковой аритмии (42б) на фоне применения препаратов IC класса

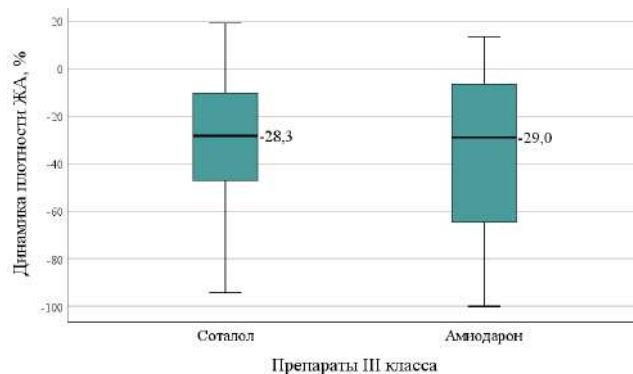
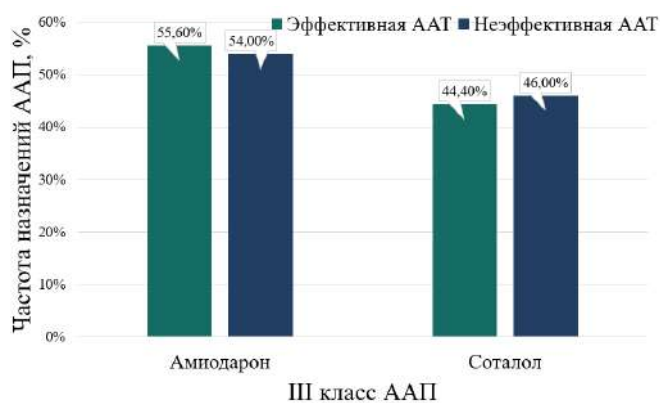
Примечание: ААП – антиаритмический препарат, ААТ – антиаритмическая терапия, ЖА – желудочковая аритмия

При сопоставлении результатов лечения II и III классов статистически значимых различий по эффективности ААП и динамики плотности желудочковой эктопии в пределах данных классов получено не было. Сравнительный анализ эффективности и динамики плотности ЖА на фоне ААП II и III классов представлен на рисунке 43.



43a

43б



43в

43г

Рисунок 43 – Сравнительный анализ эффективности (43а) и динамики плотности желудочковой аритмии (43б) на фоне применения антиаритмических препаратов II класса и эффективности (43в) и динамики плотности желудочковой аритмии (43г) на фоне применения антиаритмических препаратов III класса

Примечание: ААП – антиаритмический препарат, ААТ – антиаритмическая терапия, ЖА – желудочковая аритмия

В рамках исследования нами был проведен поиск факторов, ассоциировавшихся с эффективностью препаратов IC и II классов, которые наиболее часто используются в лечении идиопатических ЖА у детей. С данной целью был проведен сравнительный анализ клинических и электрокардиографических показателей. При сопоставлении пациентов по полу, возрасту, антропометрическим показателям в зависимости от эффективности как IC, так и II классов ААП различий получено не было. При этом были выявлены ЭКГ-показатели, продемонстрировавшие статистически значимые различия в зависимости от наличия эффективности ААП обоих классов.

В группе эффективной терапии ААП IC класса правожелудочковая локализация эктопического очага отмечалась в 75,2% (n=94) случаев, в группе отсутствия эффекта – в 58,5% (n=55) (p=0,009). При наличии эктопического очага в ПЖ шансы достижения эффективности препаратами IC класса увеличиваются в 2,15 раза (95% ДИ: 1,21 – 3,83). В группе эффективности ААП IC класса подавление ЖА на максимуме ФН в ходе проведения тредмил-теста было в 82,4% (n=70/85) случаев, а в группе неэффективной терапии – в 55,3% (n=26/46) случаев (p=0,001).

При подавлении ЖА на максимуме ФН шансы эффективности терапии ААП IC класса увеличиваются в 3,77 раза (95% ДИ: 1,69 – 8,40). В то же время регистрация ЖА на протяжении всей пробы с дозированной ФН ассоциировалось с низкой эффективностью ААП IC класса. В группе с эффективной терапией ЖА в течение всей пробы регистрировалась у 13,6% (n=15/110) пациентов, а в группе с неэффективной терапией – у 31,3% (n=21/67) (p=0,017). При наличии ЖА в течение всей пробы с дозированной ФН эффективность ААП IC класса снижается в 2,86 раза (95% ДИ: 0,16 – 0,73).

Различий по типу ЖА, суточной представленности, количеству очагов эктопии между пациентами с эффективной и неэффективной терапией ААП IC класса получено не было. Сравнительная характеристика ЭКГ-показателей пациентов в зависимости от наличия или отсутствия эффективности ААП IC класса представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Сравнение электрокардиографических показателей у пациентов с эффективной и неэффективной антиаритмической терапией препаратами IC класса

Показатель, n (%)	Эффективность ААП IC класса		p	ОШ; 95% ДИ
	Эффективна (n=125)	Неэффективна (n=94)		
Тип желудочковых нарушений ритма сердца				
ЖТ	26 (20,8)	20 (21,3)	0,665	-
ЖЭ	55 (44,0)	36 (38,3)		
ЖЭ+ЖТ	44 (35,2)	38 (40,4)		
Полифокусная ЖА	17 (13,6)	13 (13,8)	0,961	0,98; 0,45 – 2,13
ПЖ локализация	94 (75,2)	55 (58,5)	0,009	2,15; 1,21 – 3,83
Циркадный тип желудочковой эктопии				
Дневной	45 (36,0)	27 (28,7)	0,104	-
Ночной	26 (20,8)	13 (13,8)		
Смешанный	54 (43,2)	54 (57,4)		
Представленность желудочковой эктопии в ходе проведения теста с физической нагрузкой на тредмиле				
Регистрация в претесте	85/110 (77,3)	47/67 (70,1)	0,291	1,45; 0,73 – 2,29

Продолжение таблицы 22

Показатель, n (%)	Эффективность ААП II класса		p	ОШ; 95% ДИ
	Эффективна (n=125)	Неэффективна (n=94)		
Индукция/нарастание при увеличении ФН	6/110 (5,5)	7/67 (10,4)	0,244	0,50; 0,16 – 1,54
Подавление на максимуме нагрузки	70/85 (82,4)	26/46 (55,3)	0,001	3,77; 1,69 – 8,40
Регистрация в восстановительном периоде	84/110 (76,4)	44/67 (65,7)	0,161	1,61; 0,83 – 3,13
Отсутствие в течение всей пробы	19/110 (17,3)	17/67 (25,4)	0,194	0,61; 0,29 – 1,25
Наличие в течение всей пробы	15/110 (13,6)	21/67 (31,3)	0,005	0,35; 0,16 – 0,73
Примечание: ААП – антиаритмический препарат, ДИ – доверительный интервал, ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ОШ – оценка шансов, ПЖ – правый желудочек, ФН – физическая нагрузка, p – уровень статистической значимости.				

При сопоставлении типа циркадности ЖА по данным ХМ-ЭКГ и эффективности ААП II класса были получены следующие результаты. В группе эффективной терапии ААП II класса в 70,8% (n=17) случаев регистрировался дневной тип ЖА, в 29,2% (n=7) – смешанный тип и ночной тип не регистрировался ни в одном случае. В группе неэффективной терапии ААП II класса дневной тип ЖА регистрировался в 31,3% (n=28) случаев, смешанный – в 46,7 (n=42) и ночной – в 22,2% (n=20). Таким образом, ААП II класса продемонстрировали наибольшую эффективность при лечении дневного типа ЖА (p=0,001). Также были получены статистически значимые различия данных, полученных в ходе проведения пробы с дозированной ФН, в зависимости от эффективности ААП II класса. Регистрация ЖА в претесте и периоде восстановления ассоциировалось с неэффективностью II класса ААП. В группе эффективной терапии ААП II класса ЖА регистрировались в претесте у 4,8% (n=1/21) пациентов и в восстановительном периоде – у 19,0%

(n=4/21) пациентов. А в группе неэффективной ААТ препаратами II класса ЖА регистрировались в претесте у 71,4% (n=56/78) пациентов и в восстановительном периоде – у 70,5% (n=55/78) пациентов. При регистрации ЖА в претесте шансы эффективности ААП II класса снижались в 5 раз (95% ДИ: 0,02 – 0,16) ($p<0,001$), а при регистрации ЖА в восстановительном периоде шансы эффективности ААП II класса снижались в 10 раз (95% ДИ: 0,03 – 0,33) ($p<0,001$). И напротив, индукция или нарастание эктопической активности по мере увеличения ФН ассоциировались с более высокой эффективностью терапии препаратами II класса. В группе эффективной терапии ААП II класса в 57,1% (n=12/21) отмечалась индукция или увеличение эктопии на нагрузке, а в группе неэффективной терапии ААП II класса – в 11,5% (n=9/78) случаев ($p<0,001$). При возникновении или нарастании желудочковой эктопической активности по мере увеличения ФН шансы эффективности ААТ препаратами II класса увеличиваются в 10,22 раза (95% ДИ: 3,37 – 30,98).

Различий по типу ЖА, локализации и количеству очагов эктопии между пациентами с эффективной и неэффективной терапией ААП II класса получено не было. Сравнительная характеристика ЭКГ-показателей пациентов в зависимости от наличия или отсутствия эффективности ААП II класса представлена в таблице 23. Таблица 23 – Сравнение электрокардиографических показателей у пациентов с эффективной и неэффективной антиаритмической терапией препаратов II класса

Показатель, n (%)	Эффективность ААП II класса		p	ОШ; 95% ДИ
	Эффективна n=24	Неэффективна n=90		
Тип желудочковых нарушений ритма сердца				
ЖТ	8 (33,3)	26 (28,9)	0,615	-
ЖЭ	5 (20,8)	28 (31,1)		
ЖЭ+ЖТ	11 (45,8)	36 (40,0)		
Полифокусная ЖА	7 (29,2)	15 (16,7)	0,242	2,06; 0,73 – 5,83
ПЖ локализация	13 (54,2)	56 (62,2)	0,49	0,72; 0,29 – 1,78

Продолжение таблицы 23

Показатель, n (%)	Эффективность ААП II класса		p	ОШ; 95% ДИ
	Эффективна n=24	Неэффективна n=90		
Циркадный тип желудочковой эктопии				
Дневной	17 (70,8)	28 (31,3)	0,001	-
Ночной	0 (0,0)	20 (22,2)	p ₁₋₂ =0,028	
Смешанный	7 (29,2)	42 (46,7)	p ₁₋₃ =0,009	
Представленность желудочковой эктопии в ходе проведения теста с физической нагрузкой на тредмиле				
Регистрация в претесте	1/21 (4,8)	56/78 (71,4)	<0,001	0,20; 0,02 – 0,16
Индукция/увеличение при увеличении ФН	12/21 (57,1)	9/78 (11,5)	<0,001	10,22; 3,37 – 30,98
Подавление на максимуме нагрузки	0/1 (0)	36/56 (64,3)	0,368	0,91; 0,81 – 1,04
Регистрация в восстановительном периоде	4/21 (19,0)	55/78 (70,5)	<0,001	0,10; 0,03 – 0,33
Отсутствие в течение всей пробы	9/21 (42,9)	17/78 (21,8)	0,091	2,21; 0,79 – 6,20
Наличие в течение всей пробы	1/21 (4,8)	20/78 (25,6)	0,068	0,15; 0,18 -1,15
Примечание: ААП – антиаритмический препарат, ДИ – доверительный интервал, ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ОШ – оценка шансов, ПЖ – правый желудочек, ФН – физическая нагрузка, p – уровень статистической значимости.				

Также нами проводился поиск зависимости эффективности лечения от дозы ААП. При сопоставлении дозировок ААП в зависимости от достижения эффективности терапии, статистически значимых различий получено не было. Дополнительно методом корреляционного анализа оценивалась взаимосвязь дозы ААП и процента снижения плотности ЖА на фоне проводимого лечения. Статистически значимая корреляционная связь процента снижения плотности ЖА и дозы ААП была установлена только у препарата Метопролола тартрат.

При оценивании зависимости динамики плотности ЖА от дозы Метопролола тартрата было получено следующее регрессионное уравнение (5):

$$Y_{\text{ДинПлотн}} = 9,58 - 49,6 \cdot X_{\text{дозаМ}} \quad (5)$$

где $Y_{\text{ДинПлотн}}$ – динамика плотности ЖА (%);

$X_{\text{дозаМ}}$ – доза Метопролола тартрата (мг/кг).

Корреляционная связь дозы Метопролола тартрата и процента снижения плотности ЖА была обратной, умеренной силы по шкале Чеддока ($\rho = -0,379$, $p = 0,009$). 16,5% дисперсии динамики плотности ЖА объяснялась дозой Метопролола тартрата. Исходя из коэффициента регрессии, при увеличении дозы Метопролола тартрата на 0,1 мг/кг следует ожидать снижение плотности ЖА на 4,96%. На рисунке 44 представлен график регрессионной функции, характеризующий зависимость динамики плотности ЖА от дозы Метопролола тартрата.

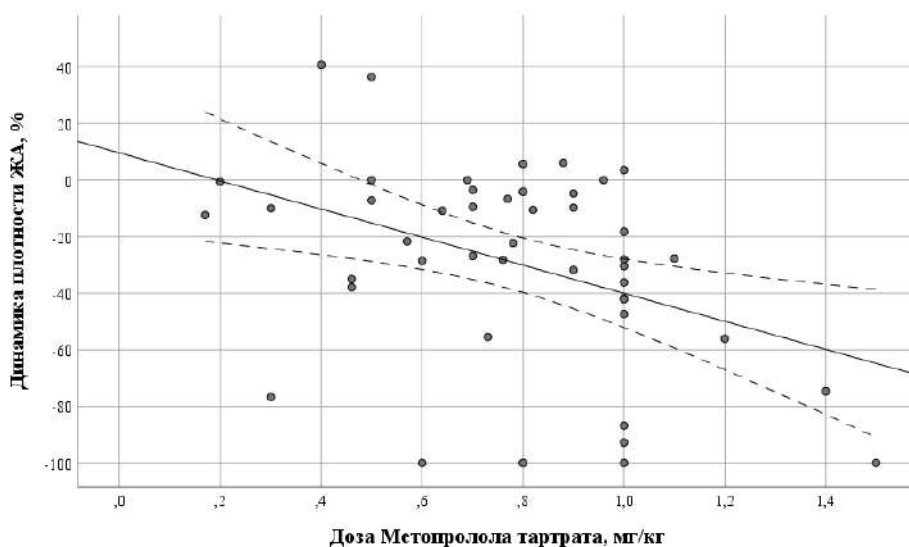


Рисунок 44 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость динамики плотности желудочковой аритмии от дозы Метопролола тартрата

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия

В 8,4% ($n=34$) случаев всех назначений ААП регистрировались нежелательные явления. Наиболее частыми побочными явлениями были пресинкопальные состояния ($n=10$) на фоне терапии всеми классами ААП. В 4 случаях отмечалось развитие проаритмогенных эффектов, в 2 – полная блокада

правой ножки пучка Гиса, в 2 – симптомная синусовая брадикардия, в 1 – удлинение интервала QTc более 500 мс. У 7 пациентов отмечалось развитие атриовентрикулярной блокады 1 степени при лечении препаратами IC класса. У 4 пациентов были зарегистрированы аллергические реакции. Среди 32 пациентов, получавших амиодарон, у 4 развился амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз.

Оценка эффективности радиочастотной катетерной аблации у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

РЧА желудочковой эктопии была выполнена 164 пациентам в возрасте от 7 до 17 полных лет. Медиана веса пациентов на момент выполнения аблации составляла 57,0 (min-max: 22,0 – 121,0) кг, роста – 167,0 (min-max: 120,0 – 191,0) см, 62,2% (n=164) пациентов были мальчики. Длительность анамнеза ЖА до проведения РЧА составила 25,5 [12,0; 53,0] месяцев. Желудочковые нарушения ритма сердца были представлены изолированной ЖЭ в 26,8% (n=44) случаев, ЖЭ в сочетании с неустойчивой ЖТ – в 42,1% (n=69) случаев и ЖТ в 31,1% (n=51) случаев. У 37 (72,5%) пациентов ЖТ имела постоянно-возвратный характер, у 14 (27,5%) – пароксизмальный. Плотность желудочковой эктопии составляла 31,0 [25,0; 42,0] %. У 27 (16,5 %) пациентов перед проведением РЧА была выявлена ТКМП по данным ЭХО-КГ.

Показаниями для проведения РЧА служили наличие ТКМП у 27 (16,5%) детей, симптомов, ассоциированных с ЖА – у 105 (64,0%) и риск развития ТКМП у несимптомных пациентов – у 53 (32,3%) детей. Перед проведением РЧА у 123 пациентов (75,0%) проводился подбор ААТ. В 48,8% (n=60) случаев не удалось достичь оптимального антиаритмического эффекта. У 63 (51,2%) пациентов был достигнут антиаритмический эффект, однако, при попытке отмены ААП отмечалось возобновление желудочковой эктопической активности в прежнем объеме.

Всем пациентам первым этапом перед проведением РЧА выполнялось эндо-ЭФИ с целью определения локализации эктопического очага. В ходе проведения

эндо-ЭФИ у 17 (10,4%) пациентов было выявлено 2 и более зон желудочковой эктопии. В 54,3% (n=89) случаев доминирующий эктопический очаг находился в ПЖ. Наиболее часто зоны эктопии располагались в выводном тракте ПЖ (n= 61; 37,2%) и в области синусов Вальсальвы (n=41; 25,0%). К наиболее редким локализациям следует отнести парагиссиальную (n=6; 3,7%), эпикардальную (n=5; 3,0%) локализацию и область МЖП (n=2; 1,2%). Локализация эктопических очагов по данным эндо-ЭФИ представлена в таблице 24 и на рисунке 45. При наличии ≥ 2 эктопических очагов указывалась зона доминирующей морфологии.

Таблица 24 – Локализация эктопического очага по данным эндокардиального электрофизиологического исследования

Локализация	N	%
Приточный отдел ПЖ	22	13,4
Выводной тракт ПЖ	61	37,2
Базальные отделы ЛЖ	8	4,9
Выводной тракт ЛЖ	19	11,6
Синусы Вальсальвы	41	25,0
Парагиссиальная	6	3,7
Эпикардальная	5	3,0
Межжелудочковая перегородка	2	1,2
Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек		

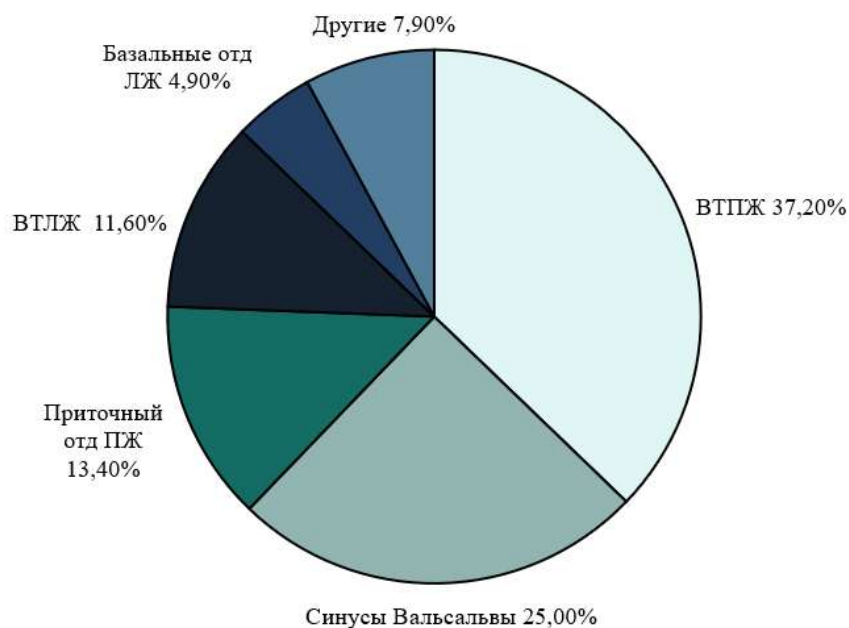


Рисунок 45 – Локализация эктопического очага по данным эндокардиального электрофизиологического исследования

Примечание: ВТЛЖ – выводной тракт левого желудочка, ВТПЖ – выводной тракт правого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек

В ходе проведения аблации у 122 (74,4%) пациентов применялась местная анестезия, в остальных случаях – сочетанная. В 15,2% (n=25) случаев на момент начала операции желудочковая эктопическая активность не регистрировалась. У 13 (7,9%) пациентов с целью индукции желудочковой эктопии использовались адреномиметики. У 10 (6,1%) пациентов не удалось индуцировать ЖА в ходе операции, в таких случаях для определения локализации зоны желудочковой эктопии использовалось стимуляционное картирование. В остальных случаях использовалось стимуляционное и активационное картирование. С целью уточнения расположения эктопического очага в области СВ относительно устьев коронарных артерий у 24 (16,4%) пациентов выполнялась неселективная коронароангиография, у 2 пациентов (1,2%) – чреспищеводная ЭХО-КГ. Медиана длительности операции составила 96,0 [70,0; 142,0] мин, времени флюороскопии 9 [5,0; 18,0] мин, мощности дозы рентгеновского излучения 1,08 [5,0; 18,0] мЗв.

У 2 (1,2%) пациентов проведение катетерной аблации осложнилось развитием полной блокады правой ножки пучка Гиса. В обоих случаях воздействие

выполнялось в парагиссальной области. У 1 пациента после операции отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения плотности желудочковой эктопии более чем в 2 раза.

Острая эффективность РЧА была достигнута у 151 (92,0%) пациента, через 2 месяца после аблации эффективность лечения сохранялась у 147 (89,6%) пациентов и через 6 месяцев – у 145 (88,4%).

В ходе исследования нами был проведен поиск факторов, ассоциированных с острой и отдаленной неэффективностью РЧА. При сопоставлении клинических, антропометрических, возрастно-половых показателей, результатов инструментального обследования, а также интраоперационных данных статистически значимых различий в зависимости от результатов РЧА в остром периоде выявлено не было. Вероятно, это обусловлено высоким уровнем эффективности (92,0%). Однако, при сравнении данных показателей пациентов в зависимости от результатов РЧА в отдаленном периоде были выявлены следующие статистически значимые различия.

У 90% (n=14/15) пациентов в группе неэффективной РЧА предшествующая ААТ расценивалась как эффективная, а в группе эффективной РЧА ААТ была эффективна только у 45,4% (n=49/108) пациентов ($p<0,001$). У 25% (n=6) пациентов с неэффективной РЧА регистрировалась эктопическая активность из ≥ 2 эктопических очагов, а в группе эффективной РЧА множественные эктопические очаги регистрировались в 8,2% (n=11) случаев ($p=0,023$). При анализе ЭКГ-показателей синусового ритма было выявлено, что длительность интервала PQ в группе пациентов с эффективной РЧА была больше (136 [120; 140] мс.), чем в группе неэффективной РЧА (122 [120; 130] мс.) ($p=0,012$). При сопоставлении других клинических, ЭКГ-показателей и данных ЭХО-КГ статистически значимых различий между пациентами двух групп выявлено не было. Сравнительная характеристика клинических и инструментальных данных пациентов в зависимости от эффективности РЧА в отдаленном периоде представлена в таблице 25.

Таблица 25 – Сравнительная характеристика клинических и инструментальных данных пациентов в зависимости от эффективности радиочастотной катетерной аблации в отдаленном периоде

Показатель	Эффективная РЧА (n=145)	Неэффективная РЧА (n=19)	p
Возраст, лет. Ме [IQR]	15 [13; 16]	15 [12; 16]	0,506
Вес, кг. Ме [IQR]	57 [49; 67]	54 [35; 70]	0,685
Рост, см. Ме [IQR]	168,0 [158,0; 177,0]	163,0 [152,5; 173,5]	0,140
ППТ, м ² . Ме [IQR]	1,64 ± 0,29	1,57 ± 0,39	0,386
Мужской пол, n (%)	92 (63,4)	10 (52,6)	0,361
Длительность ЖА до РЧА, мес. Ме [IQR]	25 [12,0; 58,0]	29,0 [15,0; 46,0]	0,892
Наличие жалоб, n (%)	94 (64,2)	11 (58,3)	0,554
Вид ЖА, n (%)			0,814
- ЖТ	45 (31,0)	6 (31,6)	
- изолированная ЖЭ	40 (27,6)	4 (21,1)	
- ЖЭ и неустойчивая ЖТ	60 (41,4)	9 (47,4)	
Характер ЖТ, n (%)			0,170
- пароксизмальный	14/45 (31,1)	0/6 (0,0)	
- постоянно-возвратный	31/45 (68,9)	6/6 (100)	
Принимаемая ААТ перед РЧА, n (%)	108 (74,5)	15 (78,9)	0,785
Эффективная ААТ, n (%)	49/108 (45,4)	14/15 (90,0)	<0,001
Электрокардиографические показатели синусового ритма			
Интервал PQ, мс. Ме [IQR]	136 [120; 140]	122 [120; 130]	0,012
Интервал QRS, мс. Ме [IQR]	90 [80; 100]	90 [80; 100]	0,975
Внутрижелудочковая блокада, n (%)	5/145 (3,4)	0/19 (0,0)	1,000
Интервал QTc, мс. M±SD	401,5 ± 33,5	406,6 ± 23,0	0,404
ЧСС, уд/мин. M±SD	73,4 ± 13,3	77,3 ± 16,0	0,240

Продолжение таблицы 25

Показатель	Эффективная РЧА (n=145)	Неэффективная РЧА (n=19)	p
Электрокардиографические показатели желудочковой аритмии			
Тип циркадности ЖА, n (%)			
- дневной	52 (35,9)	3 (15,8)	0,140
- ночной	20 (13,8)	5 (26,3)	
- смешанный	73 (50,3)	11 (57,9)	
Плотность ЖА до лечения, n (%)	31,0 [24,5; 41,9]	33,0 [25,7; 41,5]	0,499
ЧСС максимальная в залпе ЖТ, уд/мин. Ме [IQR]	157,0 [136,5; 177,0]	150,5 [124,5; 187,5]	0,502
Полифокусная ЖА, n (%)	11 (8,2)	6 (25,0)	0,023
Показатели трансторакальной ЭХО-КГ			
КРД ЛЖ, z-score, Ме [IQR]	- 0,14 [-0,85; 0,34]	-0,12 [-0,83; 0,52]	0,750
ФВ Тейхольц, %. Ме [IQR]	66,0 [63,0; 70,0]	68,0 [63,0; 70,0]	0,507
ФВ Симпсон, %. Ме [IQR]	60,0 [54,0; 63,0]	63,5 [55,5; 65,5]	0,302
ТКМП, n (%)	24/145 (16,6%)	3/19 (15,8%)	1,000
Примечание: ААТ – антиаритмическая терапия, ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ППТ – площадь поверхности тела, РЧА – радиочастотная катетерная абляция, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, ФВ – фракция выброса, Ме – медиана, IQR – интерквартильный размах, p – уровень статистической значимости			

При сопоставлении показателей, полученных в ходе выполнения РЧА, были продемонстрированы следующие результаты. Длительность операции, время флюороскопии и мощность дозы рентгеновского излучения были больше в группе пациентов с отдаленной неэффективностью РЧА, чем в группе пациентов с эффективной РЧА. Длительность операции в группе неэффективной РЧА составила 130,0 [90,0; 190,5] мин, а в группе эффективной РЧА – 90,0 [70,0; 130,0] мин (p=0,021). Время флюороскопии в группе неэффективной РЧА составило 11,5 [6,0; 26,0] мин, в группе эффективной РЧА – 9,0 [4,0; 17,5] мин (p=0,046). Мощность дозы рентгеновского излучения в группе неэффективной РЧА составила

7,4 [3,8; 8,0] мЗв, в группе эффективной РЧА – 1,0 [0,5; 1,9] мЗв ($p=0,026$). В группе неэффективной РЧА в ходе операции индуцировалась ЖТ с большей продолжительностью цикла ($459,9 \pm 82,4$ мс.), чем в группе эффективной РЧА ($388,8 \pm 73,7$ мс.) ($p=0,034$). Обращает на себя внимание, что в группе неэффективной РЧА у 15% ($n=3$) пациентов отмечалась недостаточная индукция ЖА в ходе проведения оперативного лечения, а в группе эффективной РЧА ЖА недостаточная индукция ЖА была у 4,8% ($n=7$) пациентов, однако, различия были статистически не значимыми ($p=0,094$). Следует отметить, что локализация эктопического очага, тип анестезии не ассоциировались с отдаленными результатами РЧА. Сравнительная характеристика интраоперационных показателей в зависимости от эффективности РЧА в отдаленном периоде представлена в таблице 26.

Таблица 26 – Сравнительная характеристика интраоперационных показателей в зависимости от эффективности радиочастотной катетерной аблации в отдаленном периоде

Показатель	Эффективная РЧА $n=145$	Неэффективная РЧА $n=19$	p
Правосторонняя локализация очага, n (%)	78 (53,8)	11 (57,9)	0,736
Локализация по данным эндокардиального электрофизиологического исследования			
Выводной тракт ПЖ, n (%)	56 (38,6)	5 (26,3)	0,262
Приточный отдел ПЖ, n (%)	18 (12,4)	4 (21,1)	
Синусы Вальсальвы, n (%)	38 (26,2)	3 (15,8)	
Выводной тракт ЛЖ, n (%)	17 (11,7)	2 (10,5)	
Базальные отделы ЛЖ, n (%)	6 (4,1)	2 (10,5)	
Другие, n (%)	10 (6,9)	3 (15,8)	
Длительность цикла ЖТ, мсек	$388,8 \pm 73,7$	$459,9 \pm 82,4$	0,034
Наличие исходной эктопии, n (%)	124 (85,5)	15 (78,9)	0,496
Недостаточная индукция ЖА, n (%)	7 (4,8)	3 (15,8)	0,094
Использование адреномиметиков для индукции ЖА, n (%)	12 (8,3)	1 (5,3)	1,000

Продолжение таблицы 26

Показатель	Эффективная РЧА n=145	Неэффективная РЧА n=19	p
Коронароангиография, n (%)	23 (15,9)	1 (5,3)	0,313
Сочетанная анестезия, n (%)	37 (25,5)	5 (26,3)	1,000
Длительность операции, мин. Me [IQR]	90,0 [70,0; 130,0]	130,0 [90,0; 190,5]	0,021
Время флюороскопии, мин. Me [IQR]	9,0 [4,0; 17,5]	11,5 [6,0; 26,0]	0,046
Мощность дозы рентгеновского излучения, мЗв. Me [IQR]	1,0 [0,5; 1,9]	7,4 [3,8; 8,0]	0,026
Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек p – уровень статистической значимости.			

Для выявления независимых предикторов неэффективности РЧА в отдаленном периоде был проведен многофакторный анализ. В многофакторный анализ были включены показатели, обладающие наибольшим прогностическим потенциалом ($p < 0,1$), рассчитанным методом однофакторной логистической регрессии (таблица 27).

Таблица 27 – Характеристики связи предикторов с вероятностью неэффективности радиочастотной катетерной аблации в отдаленном периоде

Факторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Полифокусная ЖА	4,351 (1,321 – 14,328)	0,016	8,814 (1,943 – 39,981)	0,005
Эффективная ААТ до РЧА	16,857 (2,140 – 132,767)	0,007	16,522 (1,959 – 139,374)	0,010
Длительность цикла ЖТ интраоперационно	1,012 (1,0 – 1,024)	0,046	-	-
Недостаточная индукция ЖА во время РЧА	3,696 (0,869 – 15,729)	0,077	9,369 (1,400 – 62,684)	0,021

Продолжение таблицы 27

Факторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Длительность операции	1,012 (1,004 – 1,021)	0,006	-	-
Доза рентгеновского излучения	1,646 (1,130 – 2,397)	0,009	-	-
Мощность дозы рентгеновского излучения, мЗв	1,012 (1,004 – 1,021)	0,006	-	-
Примечание: ААТ – антиаритмическая терапия, ДИ – доверительный интервал, ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ОШ – оценка шансов, РЧА – радиочастотная катетерная абляция, p – уровень статистической значимости.				

Методом бинарной логистической регрессии нами были выявлены независимые предикторы отдаленной неэффективности РЧА у детей с идиопатическими ЖА. Исходя из полученных значений регрессионных коэффициентов, такие факторы как наличие множественных эктопических очагов, предшествующая эффективность ААТ, недостаточная индукция ЖА в ходе РЧА имеют прямую связь с вероятностью неэффективной РЧА. Полифокусная ЖА увеличивает шансы неэффективности РЧА в 8,814 раз (95% ДИ: 1,943 – 39,981), предшествующая эффективность ААТ увеличивает шансы неэффективности РЧА в 16,522 раз (95% ДИ: 1,959 – 139,374), недостаточная индукция ЖА в ходе операции увеличивает шансы неэффективности РЧА в 9,369 раз (95% ДИ: 1,400 – 62,684).

На рисунке 46 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых независимых факторов неэффективности РЧА в отдаленном периоде.

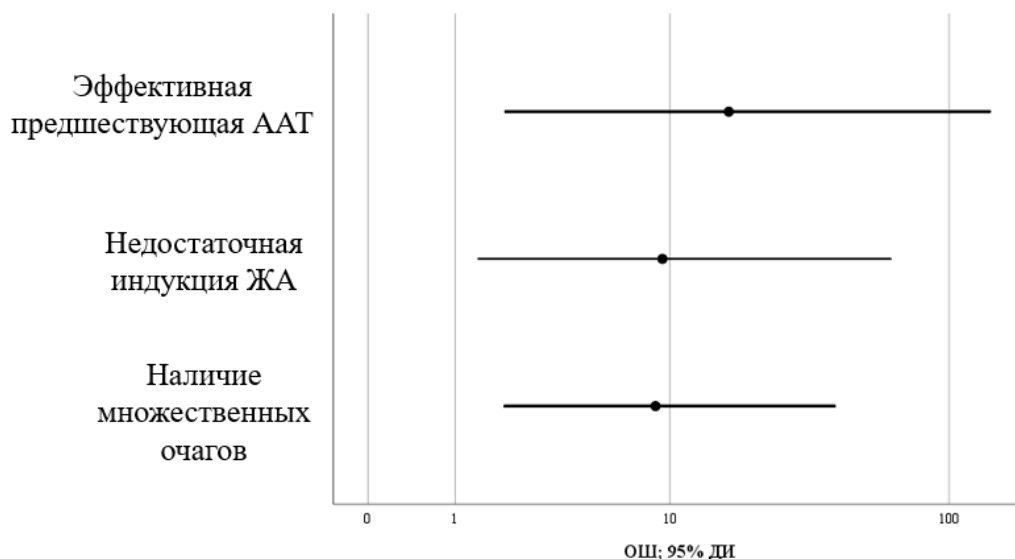


Рисунок 46 – Оценки отношения шансов с 95% доверительным интервалом для изучаемых факторов неэффективности радиочастотной катетерной аблации в отдаленном периоде

Примечание: ААТ – антиаритмическая терапия, ДИ – доверительный интервал, ЖА – желудочковая аритмия. ОШ – оценка шансов

3.5 Разработка персонифицированной программы ведения детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

Выбор стратегии ведения и лечения детей с идиопатическими ЖА определяется возрастом ребенка, клинической картиной, наличием/отсутствием тахииндуцированной КМП, а также вероятностью спонтанного разрешения аритмии в процессе наблюдения.

Согласно клиническим рекомендациям всем пациентам с впервые выявленной ЖА необходимо проведение комплексного кардиологического обследования для выявления этиологии нарушений ритма сердца. Если этиологический фактор не выявлен и ЖА расцениваются как идиопатические, необходимо оценить наличие абсолютных показаний к проведению лечения. Абсолютными показаниями к лечению идиопатических ЖА у детей является наличие симптомов и развитие ТКМП. При отсутствии абсолютных показаний рекомендовано продолжить динамическое наблюдение не реже, чем 1 раз в 6

месяцев. При потенциальном риске развития ТКМП, проведение лечения относится к относительным показаниям, то есть лечение может быть назначено по решению лечащего врача. Оценку вероятности развития ТКМП рекомендовано проводить, используя балльную шкалу оценки, разработанную в ходе настоящего исследования (таблица 28).

Таблица 28 – Балльная шкала оценки вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

Предиктор	ОШ (95% ДИ)	р	Балл
ППТ $\geq 1,7 \text{ м}^2$	4,945 (1,766 – 13,461)	0,002	1
Средний предэктопический интервал ЖЭ < 434 мс.	3,742 (1,304 – 10,738)	0,014	1
Плотность ЖА от 25 до 29%	8,434 (1,291 – 55,106)	0,026	2
Плотность ЖА от 30 до 34%	11,276 (1,686 – 75,416)	0,012	3
Плотность ЖА от 35%	17,15 (3,603 – 81,639)	<0,001	4
Вероятность развития ТКМП			
Низкая	0-2 балла		
Средняя	3-4 балла		
Высокая	5-6 баллов		
Примечание: ДИ – доверительный интервал, ЖА – желудочковая аритмия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ППТ – площадь поверхности тела, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, ОШ – оценка шансов, р – уровень статистической значимости.			

Выбор метода лечения может быть обусловлен возрастом пациента, а также вероятностью спонтанного разрешения ЖА. У пациентов с низкой вероятностью спонтанного разрешения катетерная абляция рекомендована как лечение первой линии, в тоже время у пациентов с высокой и средней вероятностью спонтанного разрешения наиболее целесообразно использовать антиаритмическую терапию. Для оценки вероятности спонтанного разрешения ЖА нами была разработана балльная шкала, основанная на ОР предикторов, полученных в ходе многофакторного анализа (таблица 29).

Таблица 29 – Балльная шкала оценки вероятности спонтанного разрешения желудочковой аритмии

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

В основу персонифицированной программы диагностики, лечения и амбулаторного наблюдения детей с идиопатическими ЖА легли модель определения вероятности благоприятного исхода аритмии в виде спонтанного разрешения и модель определения вероятности развития ТКМП. Алгоритм наблюдения пациентов представлен на рисунке 47.

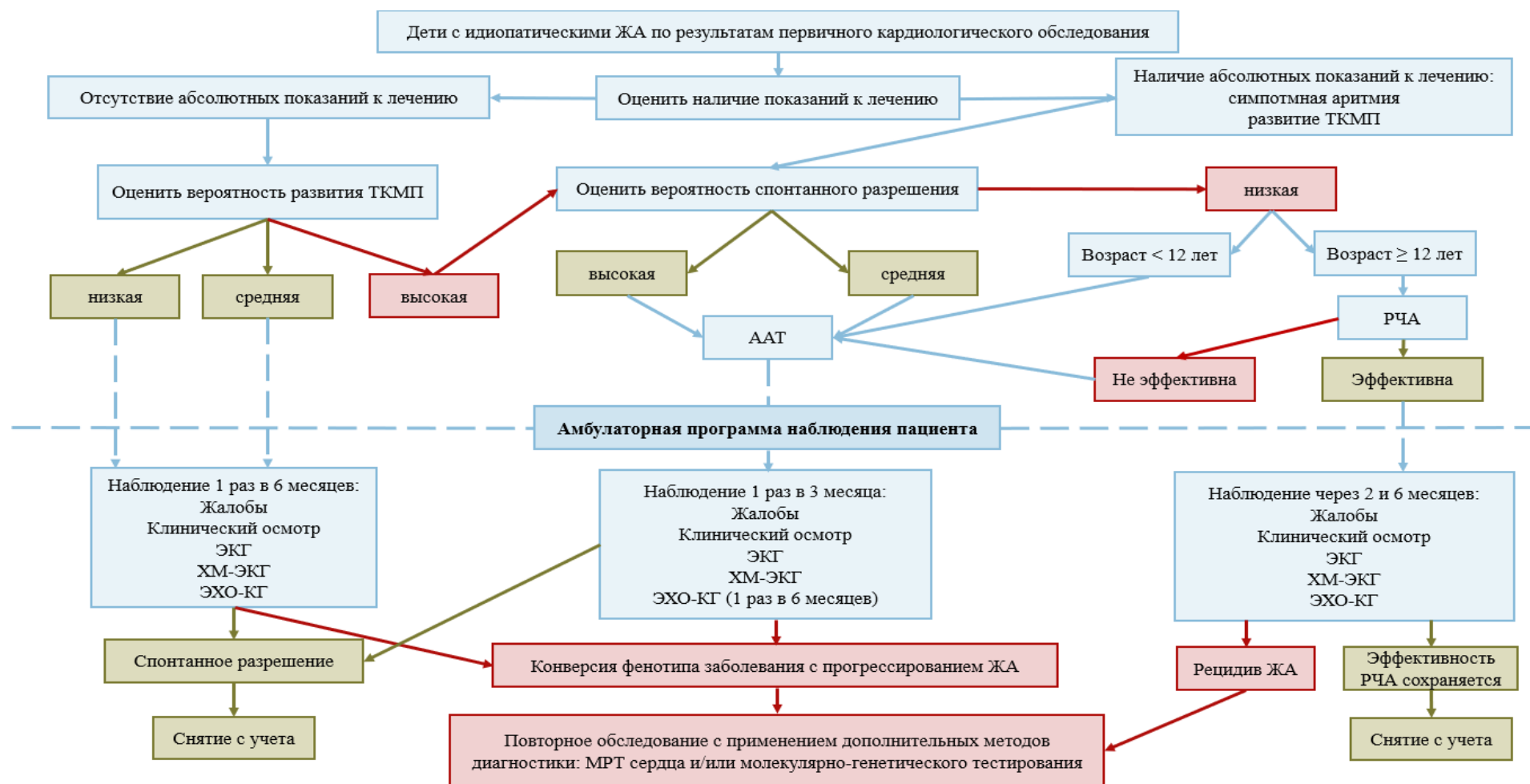


Рисунок 47 – Программа персонифицированного наблюдения детей с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца

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

Клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность использования программы персонифицированного наблюдения детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

У пациентки К. впервые аритмия была выявлена врачом-педиатром при проведении профилактического осмотра в возрасте 13 лет. Девочка активно жалобы не предъявляла. Однако, при детальном сборе анамнеза было установлено, что в течение последних 6 месяцев девочка ощущает эпизоды сердцебиения, не связанные с физической нагрузкой, слабость и головокружение. Амбулаторно были проведены поверхностная ЭКГ и ХМ-ЭКГ, на которых была зарегистрирована одиночная частая мономорфная ЖЭ по типу бигеминии с эпизодами неустойчивой мономорфной ЖТ с ЧСС до 125 уд. в мин.

После проведения телемедицинской консультации ребенок был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», где было проведено комплексное кардиологическое обследование. По результатам лабораторных методов обследования отклонений от референсных значений в клиническом и биохимическом анализах крови, в том числе кардиоспецифических ферментов, не было. По данным ЭХО-КГ данных за наличие врожденных и приобретенных пороков сердца не было, размеры правого и левого желудочков не превышали нормальных значений ($z\text{-score} < 2,0$). Фракция выброса ЛЖ методом Simpson составила 64%, методом Тейхольц 68%. По данным 12-канальной ЭКГ была зарегистрирована одиночная мономорфная ЖЭ с локализацией из ПЖ. По результатам ХМ-ЭКГ была зарегистрирована одиночная и парная мономорфная ЖЭ с эпизодами неустойчивой мономорфной ЖТ с ЧСС от 112 до 144 уд. в мин. Интервал QTc в пределах нормальных значений. Фрагменты суточного мониторирования ЭКГ представлены на рисунке 48. Общая плотность желудочковой эктопии составила 49%. При проведении теста с физической нагрузкой на тредмиле в претесте регистрировалась частая одиночная ЖЭ с постепенным уменьшением представленности ЖЭ по мере увеличения нагрузки и полным подавлением желудочковой эктопии при достижении 3 степени ФН и

последующим возобновлением одиночной ЖЭ в восстановительном периоде. Исходя из данных анамнеза и результатов проведенного обследования, желудочковые нарушения ритма сердца у данной пациентки расценивались как идиопатические.



48a

48 б

Рисунок 48 – Фрагменты холтеровского мониторинга электрокардиографии.

48а – мономорфная желудочковая экстрасистолия по типу бигеминии; 48б – начало пароксизма мономорфной желудочковой тахикардии.

Наличие симптомной аритмии являлось абсолютным показанием к проведению лечения. Вместе с тем отмечалась средняя вероятность формирования ТКМП по разработанной балльной шкале (4 балла – плотность аритмии более 35%). Несмотря на то, что согласно балльной шкале оценки вероятности спонтанного разрешения ЖА пациентка имела низкую вероятность спонтанного разрешения (1 балл – правожелудочковая локализация ЖА), в качестве метода лечения было отдано предпочтение ААТ. На выбор метода лечения в первую очередь повлияло нежелание пациента и родителей проведения хирургического вмешательства. С учетом высокой эффективности у детей с мономорфной ЖА, которые подавляются на физической нагрузке, препаратом выбора стал Пропафенон. По результатам контрольного ХМ-ЭКГ после достижения целевой дозы Пропафенона отмечалось

полное исчезновение пароксизмов ЖТ и парных ЖЭ и снижение плотности эктопии до 3%. ААТ расценивалась как эффективная. В дальнейшем было продолжено амбулаторное наблюдение 1 раз в 3 месяца.

Через 10 месяцев от старта терапии у ребенка вновь появились жалобы на сердцебиения, а также 2 эпизода пресинкопальных состояний при переходе в ортостаз. По результатам обследования был зарегистрирован рецидив ЖА, несмотря на проведение антиаритмической терапии, а также отмечалось увеличение эпизодов неустойчивой мономорфной ЖТ с 10 до 28 в сутки с увеличением ЧСС в залпе тахикардии с 144 до 168 уд. в мин. С учетом отрицательной динамики течения ЖА, в качестве поиска потенциально субстрата аритмии было выполнено МРТ сердца с контрастированием (рисунок 49). По результатам, которого структурных изменений миокарда выявлено не было. Размеры камер сердца не превышали нормальных значений. Отмечалось незначительное снижение ФВ ПЖ до 52% (норма от 55%), что расценивалось как проявление ТКМП.

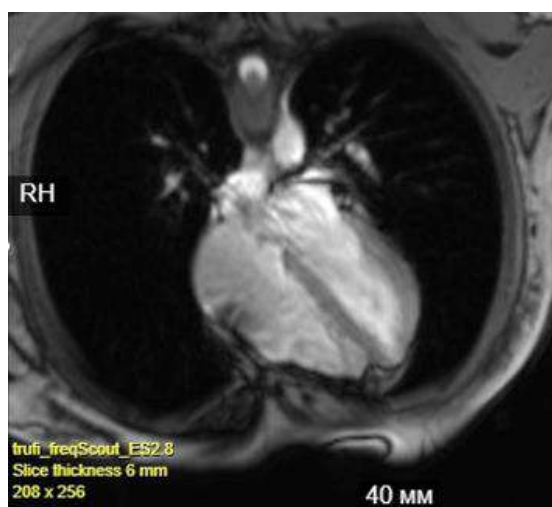


Рисунок 49 – Магнитно-резонансная томография сердца. Четырехкамерное сечение по длинной оси левого желудочка

С учетом сохранения симптомов, неэффективной терапии Пропафеноном, а также низкой вероятностью спонтанного разрешения, от дальнейшего подбора ААТ было решено воздержаться и отдать предпочтение хирургическому методу лечения. Пациентке была проведена радиочастотная катетерная абляция субстрата

аритмии в области выводного тракта ПЖ с положительным результатом. Учитывая, что по результатам контрольного обследования через 2 и 6 месяцев после операции сохраняется стойкий эффект, ребенок был снят с дальнейшего амбулаторного наблюдения.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Желудочковые нарушения ритма сердца занимают одну из ведущих позиций в структуре всех аритмий в педиатрической популяции [5]. Почти у половины детей этиологию возникновения ЖА установить не удастся, и они расцениваются как идиопатические [70, 181]. Несмотря на большую распространенность идиопатических ЖА, данные анамнеза, клинические характеристики, электрофизиологические особенности, эффективность медикаментозного лечения и РЧА у детей недостаточно изучены. Следует отметить, что большинство опубликованных работ, посвященных изучению данной проблеме, ограничены небольшой выборкой пациентов и в ряде случаев демонстрируют противоречивые результаты.

В рамках нашего исследования был проведен анализ клинико-анамнестических данных, результатов стандартных и дополнительных методов исследования и эффективности проводимого лечения у детей с идиопатическими ЖА. Первоначально в исследование было включено 447 пациента, у которых ЖА после проведения стандартного кардиологического обследования расценивались как идиопатические. После изучения результатов дополнительных методов исследования 55 пациентов были исключены из последующего анализа данных. Из них у 39 пациентов был выявлен изолированный интрамиокардиальный фиброз неишемического паттерна по результатам МРТ сердца с контрастированием, у 16 пациентов – генетические мутации и у 1 пациента отмечалось сочетание миокардиального фиброза и генетической мутации. Оставшиеся 392 пациента были разделены на 4 возрастные группы в соответствии с периодизацией детского возраста [7, 23]. Дети в возрасте от 1 до 3 лет составили 6% от общей выборки, от 4 до 6 лет – 7%, от 7 до 11 лет – 25% и старше 12 лет – 62%.

Согласно данным литературы около 50% детей с идиопатическими ЖА имеют различные жалобы и симптомы [48, 69, 125, 147, 167, 206, 214, 220]. По данным анализа клинической картины заболевания 56% детей, включенных в

наше исследование, имели различные жалобы, ассоциированные с ЖА. При этом нами было установлено, что статистически значимо чаще жалобы и симптомы отмечались среди детей старше 12 лет. При подробном анализе жалоб было установлено, что синкопальные и/или пресинкопальные состояния и сердцебиения были более характерны для подростков, чем для детей младших возрастных групп. В то время как кардиалгии, повышенная утомляемость и снижение толерантности к ФН встречались с одинаковой частотой во всех исследуемых возрастных группах.

В настоящее время в литературе отсутствуют данные о физическом развитии, сопутствующей хронической патологии и данных перинатального анамнеза у детей с идиопатическими ЖА. По результатам нашего исследования задержка физического развития была выявлена у 5% детей с идиопатическими ЖА, при этом межгрупповых различий по частоте отставания в физическом развитии получено не было. В то же время наибольшее количество детей с избытком массы тела и ожирением отмечалось в возрастной группе от 7 до 11 лет и составляла 38%. В тоже время у детей в возрасте от 4 до 6 лет избыток массы тела отмечался в 11% случаев, а у детей в возрасте старше 12 лет – в 23% ($p < 0,05$). При сопоставлении частоты встречаемости хронической ЛОР-патологии, неврологической, эндокринной патологии, заболеваний желудочно-кишечного тракта различий между пациентами различных возрастных групп выявлено не было. При анализе перинатального периода у детей с ЖА следует отметить, что патологические состояния у матери во время беременности наиболее часто отмечались у детей с ЖА в возрасте до 3 лет ($p < 0,05$). Можно предположить, что при патологическом течении беременности имеется более высокая вероятность развития ЖА у ребенка в первые годы после рождения.

В обследуемой когорте детей наиболее часто встречалась изолированная ЖЭ (45%) и ЖЭ в сочетании с эпизодами ЖТ (33%), постоянно-возвратная и пароксизмальная ЖТ встречалась у 21% пациентов. В большинстве случаев (68%) аритмия имела правостороннюю локализацию очага, а 12,5% детей имели

множественные очаги эктопии. Полученные нами результаты сопоставимы с результатами международных исследований [26, 46, 48, 64, 128, 214].

По нашим данным наличие как неустойчивых, так и устойчивых эпизодов ЖТ статистически значимо чаще регистрировалось у детей подросткового возраста по сравнению с другими возрастными группами. Среди детей 12 лет и старше эпизоды ЖТ регистрировались у 61%, в то время как среди детей в возрасте от 1 до 3 лет – у 48%, от 4 до 6 лет – у 39% и в возрасте от 7 до 11 лет – у 45% ($p < 0,05$). Наиболее высокая ЧСС в залпе ЖТ (205,0 [165,0; 232,0] уд/мин) наблюдалась у детей в возрасте от 1 до 3 лет по сравнению с детьми более старшего возраста ($p < 0,05$). Различий по ЧСС ЖТ между пациентами других возрастных групп получено не было. Также и при сравнении локализации зоны эктопии у детей разных возрастных групп статистически значимых различий не наблюдалось.

Идиопатические ЖА характеризуются благоприятным течением и высокой частотой спонтанного разрешения. За время наблюдения у 25% детей, включенных в наше исследование, отмечалось спонтанное разрешение ЖА.

По данным литературы у детей раннего возраста отмечается наибольшая вероятность спонтанного разрешения ЖА, которая снижается по мере взросления ребенка [69, 70, 147, 160, 197]. По результатам нашего исследования возраст, пол, а также наличие симптомов ассоциировались с вероятностью спонтанного разрешения ЖА. У детей в возрасте от 1 до 12 лет частота спонтанного разрешения составила в среднем 42%, а у детей 12 и более лет – только 15%. Также у бессимптомных пациентов спонтанное разрешение отмечалось в 31% случаев, а при наличии жалоб – в 20%. У девочек чаще наблюдалось спонтанное разрешение ЖА (30%), чем у мальчиков (21%).

Установлена взаимосвязь локализации очага желудочковой эктопии с вероятностью спонтанного разрешения ЖА. Частота спонтанного разрешения ЖА при правосторонней локализации эктопического очага достигала 31%, против 11% при левосторонней локализации, что согласуется с данными Iwamoto и соавторов [127].

Кроме того, мы обнаружили, что изолированная ЖЭ ассоциировалась с достоверно более высокой вероятностью спонтанного разрешения, которая составила 40%, по сравнению с 12% в группе детей с ЖТ или ЖЭ в сочетании с эпизодами ЖТ.

Анализ выявил ассоциацию между плотностью ЖА и частотой спонтанного разрешения ЖА. Спонтанное разрешение отмечалось у 37% детей с плотностью аритмии до 20% и только у 18% детей с плотностью $\geq 20\%$.

Для оценки комплексного влияния на вероятность спонтанного разрешения идиопатических ЖА у детей в рамках нашего исследования был проведен многофакторный анализ. По результатам которого были определены независимые предикторы вероятности спонтанного разрешения идиопатических ЖА у детей. К полученным предикторам относятся возраст ребенка до 12 лет, наличие изолированной ЖЭ, правосторонняя локализация эктопического очага и плотность ЖА до 20%. Возраст младше 12 лет ассоциировался с 2х кратным повышением вероятности спонтанного разрешения ЖА. Правосторонняя локализации очага эктопии увеличивала в 2 раза вероятность спонтанного разрешения по сравнению с локализацией в ЛЖ. Плотность ЖА менее 20% демонстрировала вероятность спонтанного разрешения в 2 раза больше по сравнению с плотностью ЖА более 20%. При изолированной ЖЭ вероятность спонтанного разрешения аритмии в 3 раза больше, чем при наличии у пациента эпизодов ЖТ ($p < 0,05$). Для использования полученных предикторов с целью прогнозирования спонтанного разрешения идиопатических ЖА у детей нами была разработана балльная оценочная система. Данная балльная шкала позволяет выявлять пациентов с высокой, средней и низкой вероятностью спонтанного разрешения ЖА, что может быть применено в клинической практике.

Несмотря на то, что идиопатические ЖА у детей как правило являются доброкачественными [109, 142], в ряде случаев они могут приводить к развитию ТКМП [46, 125, 160, 205, 211]. По данным различных исследований частота развития ТКМП у детей и молодых взрослых не превышает 20% [46, 64, 90, 120,

125, 147, 160, 197, 198, 205, 211]. Среди детей, включенных в наше исследование, развитие ТКМП отмечалось у 9%.

Актуальным остается поиск предикторов развития ТКМП у детей. Считается, что ведущий вклад в развитие ТКМП вносит количество желудочковых эктопических комплексов в сутки. По данным ряда исследований, проведенных среди взрослых пациентов с ЖА, плотность аритмии более 24-26% с высокой долей вероятности прогнозировало развитие ТКМП [92, 171, 178]. В то же время данные о взаимосвязи развития ТКМП с плотностью ЖА у детей очень ограничены и противоречивы. Согласно результатам нескольких исследований, проведенных среди педиатрической популяции, ТКМП развивалась при плотности эктопии более 15-30% [120, 125, 160, 198]. В ходе нашего исследования было подтверждено, что количество эктопических комплексов в сутки играет важную роль в формировании ТКМП. Плотность ЖА равная или превышающая 25% ассоциировалась с развитием ТКМП. Шансы развития ТКМП у детей с плотностью ЖА более 25% в 9,2 раза больше, чем у детей с плотностью ЖА менее 25% ($p < 0,001$).

Также в рамках настоящего исследования была установлена обратная зависимость плотности ЖА и ФВ ЛЖ. При увеличении плотности ЖА отмечалось снижение ФВ ЛЖ. Полученные нами результаты подтверждаются рядом исследований [64, 166, 171].

Нами было получено, что плотность ЖА является не единственным предиктором развития ТКМП у детей. По данным исследований, проводимых среди взрослой и педиатрической популяции пациентов с ЖА, наличие парных ЖЭ и пароксизмов ЖТ также ассоциировалось с вероятностью развития ТКМП [103, 125, 153, 160], что было подтверждено и в нашем исследовании. У пациентов с ТКМП в 75% случаев регистрировалась парная ЖЭ и в 80% случаев – эпизоды ЖТ, а у пациентов, у которых не отмечалось развитие ТКМП, парные ЖЭ регистрировались в 45% случаев, а эпизоды ЖТ – в 52% ($p < 0,005$).

Другим фактором, влияющим на формирование ТКМП у детей, является длительность ПЭИ. Мы выявили, что у детей с ТКМП статистически значимо

чаще регистрируются меньшие значения ПЭИ ЖЭ, чем у пациентов без ТКМП. Полученные нами данные согласуются с результатами ряда других исследований, проводимых среди педиатрической когорты пациентов [64, 160, 205].

В ходе настоящего исследования было выявлено, что не только электрокардиографические, но и клинические показатели имеют взаимосвязь с возникновением ТКМП. Жалобы, в первую очередь на утомляемость и синкопальные и/или пресинкопальные состояния чаще регистрируются у детей с ТКМП, чем у детей с нормальной функцией ЛЖ ($p < 0,05$). Также дети более старшего возраста, имеющие большие значения масса-ростовых показателей имели более высокую вероятность возникновения ТКМП. С увеличением возраста и ППТ отмечалось увеличение вероятности развития ТКМП ($p < 0,05$). У детей 12 лет и старше ТКМП развивалась в 12% случаев, и только у 4% детей в возрасте до 12 лет отмечалось формирование ТКМП. Также и у детей с ППТ более $1,7 \text{ м}^2$ ТКМП развивалась в 18% случаев, а у детей с ППТ менее $1,7 \text{ м}^2$ – в 5% случаев. Przybylski R. и соавторы также продемонстрировали взаимосвязь возраста пациента с развитием ТКМП, при этом при увеличении возраста пациента на каждые 5 лет шансы формирования ТКМП увеличивались в 4,5 раза [160].

С целью поиска независимых предикторов развития ТКМП у детей с идиопатическими ЖА были отобраны факторы, обладающие наибольшим прогностическим потенциалом. С помощью многофакторного анализа установлено, что ППТ, плотность ЖА и длительность ПЭИ ЖЭ являются независимыми предикторами развития ТКМП ($p < 0,001$). У пациентов с ППТ $\geq 1,7 \text{ м}^2$ шансы возникновения ТКМП увеличивались в 5 раз, при длительности среднего значения ПЭИ ЖЭ менее 434 мсек шансы возникновения ТКМП увеличивались в 4 раза, при плотности ЖА от 25 до 29% шансы возникновения ТКМП увеличивались в 8 раз, при плотности ЖА от 30 до 34% – в 11 раз, а при плотности ЖА от 35% – в 17 раз. Используя выявленные независимые предикторы, была разработана балльная шкала оценки вероятности развития

ТКМ у детей с идиопатическими ЖА. Применение данной шкалы позволит выявлять пациентов с высокой, средней и низкой вероятностью развития ТКМП.

В ходе нашего исследования были проанализированы результаты дополнительных диагностических методов, таких как МРТ сердца и молекулярно-генетическое тестирование с целью поиска потенциальных этиологических факторов у детей с ЖА, которые исходно расценивались как идиопатические. Показанием к проведению дополнительных методов обследования у детей являлось прогрессирование нарушений ритма сердца, появление симптомов, не укладывающихся в типичную картину идиопатических ЖА, а также рефрактерность к проводимой терапии. По полученным нами результатам ни у одного ребенка с ЖА, которые расценивались как идиопатические, не были выявлены МР-критерии миокардита и генетически детерминированных КМП. У 29% детей были выявлены зоны фиброза миокарда неишемического паттерна.

Примерно у половины взрослых пациентов с ЖА результаты МРТ сердца позволили выявить структурные изменения миокарда [50, 54, 56]. Так же у взрослых пациентов описана взаимосвязь наличия фиброза по МРТ и риском развития неблагоприятных событий таких как ВСС, либо перенесенная ВОК [51, 83, 163, 180]. По данным нашего исследования наличие фиброза миокарда не влияло на клиническое течение заболевания. У детей как с наличием, так и с отсутствием фиброза миокарда по данным МРТ отмечалось одинаковая частота развития ТКМП и одинаковая частота спонтанного разрешения. Ни у одного ребенка с фиброзом миокарда в нашем исследовании не было случаев ВСС или ВОК за время наблюдения. Также не было выявлено взаимосвязи наличия или отсутствия фиброза и эффективности ААТ и РЧА как в остром, так и в отдаленном периодах.

Таким образом несмотря на результаты, полученные в популяции взрослых пациентов с ЖА, наличие фиброза миокарда по данным МРТ не может использоваться как предиктор развития неблагоприятных событий у детей, так как в настоящее время нет опубликованных исследований о роли фиброза

миокарда в прогрессировании ЖА и возникновении жизнеугрожающих состояний у детей. Выявление изолированного фиброза неишемического паттерна у детей с ЖА, которые расценивались как идиопатические, не может влиять на выбор тактики ведения пациента.

Молекулярно-генетическое тестирование играет немаловажную роль в выявлении генетически детерминированных заболеваний сердца у детей с ЖА. У ряда пациентов с каналопатиями в дебюте может не быть классических фенотипических проявлений заболевания. Соответственно, нарушения ритма сердца у таких пациентов могут расцениваться как идиопатические [76, 77, 192, 219]. По результатам тестирования у 63% детей, которым выполнялось молекулярно-генетическое тестирование, были выявлены генетические варианты патогенной, вероятно-патогенной и неопределенной клинической значимости. Основываясь на результатах молекулярно-генетического тестирования, клинической картине прогрессирования заболевания 5-ти (29%) пациентам удалось верифицировать этиологический диагноз. В двух случаях был установлен диагноз катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, у одного – аритмогенной кардиомиопатии, у одного - дилатационной кардиомиопатии и у одного – синдрома удлинённого интервала QT 2 молекулярно-генетического варианта.

Результаты нашего исследования подтверждают, что у ряда пациентов с генетически детерминированными заболеваниями сердца первые клинические проявления могут не иметь типичную картину и расцениваться как идиопатические. Регулярное наблюдение, обследование и выявление первых нетипичных для идиопатических ЖА клинических или электрокардиографических проявлений позволит заподозрить наличие у ребенка генетически детерминированной аритмии и направить на проведение молекулярно-генетического тестирования.

В рамках настоящего исследования проводилась оценка эффективности и безопасности различных видов лечения. У детей с идиопатическими ЖА в качестве лечения используется как медикаментозная терапия, так и РЧА. Оба эти

метода имеют высокую безопасность у детей со структурно нормальным сердцем [21, 24, 37, 62, 90, 118, 197]. Частота развития побочных эффектов, ассоциированных с использованием ААП среди нашей группы составила 8%, а частота осложнений РЧА составила 1%.

В то же время РЧА демонстрирует более высокую эффективность по сравнению с ААТ [24, 25, 43, 61, 68, 70, 74, 77, 90, 101, 110, 127, 147, 167, 197, 216, 218], а также является радикальным методом, в то время как ААТ способна только временно подавлять желудочковую эктопическую активность.

В нашем исследовании 69% пациентов в качестве первой линии терапии получали ААП. Эффективность была достигнута у 60% пациентов, а рецидив ЖА отмечался у 10% пациентов в течение первых 6 месяцев терапии.

Несмотря на то, что согласно клиническим рекомендациям препаратами выбора в лечение идиопатических ЖА у детей являются ААП II класса, данная группа ААП демонстрирует низкую эффективность у детей с идиопатическим характером ЖА. Наибольшую эффективность у данной категории пациентов демонстрируют препараты IC класса [26, 27, 67, 77, 120, 128, 147, 204]. Согласно полученным нами результатам, эффективность ААП II класса составила 21%, в то время как у ААП IC эффективность достигала 57%. И если ААП IC показывали высокую эффективность у пациентов с ЖА, которая подавляется на ФН, либо сохраняется, но не имеет тенденцию к увеличению на ФН, то ААП II класса были наиболее эффективны при симпатозависимом характере ЖА. ($p < 0,05$). Таким образом ААП II класса могут быть рекомендованы при лечении нагрузочных ЖА и дневном типе аритмии, а в остальных случаях наиболее целесообразно отдавать предпочтение ААП IC класса в лечении идиопатических ЖА у детей.

В нашем исследовании острая эффективность процедуры РЧА идиопатических ЖА была достигнута в 92% случаев, а частота рецидивов в течение 6 месяцев составила 4%.

Многие авторы к факторам, влияющим на эффективность аблации относят технические сложности, связанные с индукцией аритмии, поиском эктопии, глубоким расположением очага в толще миокарда, а также высоким риском

осложнений при аблации в определенных анатомических зонах [3, 90, 97, 111, 167, 217]. Результаты нашего исследования косвенно подтверждают данное мнение. У детей с неэффективной РЧА в отдаленном периоде длительность операции и мощность рентгеновского излучения были статистически значимо больше, чем у детей с эффективной РЧА. Большая длительность процедуры и доза излучения говорит о потенциальных технических сложностях, возникших в процессе аблации.

Согласно нашим данным, наличие двух и более эктопических очагов являются предиктором неэффективной аблации в отдаленном периоде, что согласуется с данными литературы [24, 167, 171].

Влияние типа анестезиологического пособия на эффективность проведения РЧА у детей остается предметом дискуссии. Считается, что использование общей анестезии может подавить и затруднять индукцию тахикардии или экстрасистолии, что приводит к увеличению длительности операции, либо вовсе не позволит качественно провести аблацию [34]. В то же время общая анестезия также дает преимущества в виде лучшей стабильности электрода и контакта с миокардом, что позволяет обеспечить более эффективное воздействие в зону эктопии [74, 91, 105]. По данным многоцентрового исследования использование общей анестезии у детей с ЖА значимо снижало общую эффективность РЧА [74]. В то же время как по результатам нашего исследования, так и по результатам других одноцентровых исследований не было продемонстрировано взаимосвязи типа анестезии и результатов РЧА [111, 167].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

ВЫВОДЫ

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

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

3. К независимым предикторам развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями относят площадь поверхности тела более 1,7 м², длительность предэктопического интервала желудочковой экстрасистолы менее 434 мсек и плотность желудочковой эктопии более 25%.

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. При отсутствии показаний к лечению, высокой вероятности спонтанного разрешения аритмии и низкой вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии целесообразно продолжить амбулаторное наблюдение с контролем клинических показателей и результатов инструментального обследования каждые 6 месяцев.

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

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААП – антиаритмический препарат
ААТ – антиаритмическая терапия
АВБ – атриовентрикулярная блокада
ВТЛЖ – выводной тракт левого желудочка
ВТПЖ – выводной тракт правого желудочка
ВОК – внезапная остановка кровообращения
ВСС – внезапная сердечная смерть
ЖА – желудочковые аритмии
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
КМП – кардиомиопатия
ИМТ – индекс массы тела
КДР – конечно-диастолический размер
КСР – конечно-систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
МЖП – межжелудочковая перегородка
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПЖ – правый желудочек
ППТ – площадь поверхности тела
ПЭИ – предэктопический интервал
РЧА – радиочастотная катетерная абляция
ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФН – физическая нагрузка
ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия

эндо-ЭФИ – эндокардиальное электрофизиологическое исследование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм топической электрокардиографической диагностики желудочковых аритмий у детей / О. В. Елисеева, М. А. Школьников, В. В. Березницкая [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 1. – С. 60-68.
2. Балыкова Л.А. Лечение аритмий сердца у детей / Балыкова Л.А., И. С. Назарова, А. Н. Тишина // Практическая медицина. – 2011. – Т. 5. – № 53. – С. 30-37.
3. Диагностика некоронарогенных заболеваний у пациентов с желудочковыми тахиаритмиями / В. В. Грохотова, Р. Б. Татарский, Д. С. Лебедев [и др.]. – 2014. – С. 41-47.
4. Желудочковая тахикардия у детей. Клинические рекомендации / М. А. Школьников, А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова [и др.]. – 2016. – С. 39.
5. Желудочковая экстрасистолия у детей. Клинические рекомендации / А. А. Баранов, Е. С. Васичкина, Р. А. Ильдарова [и др.]. – 2016. – С. 30.
6. Калинин Л.А. Нагрузочные пробы у детей с нарушениями сердечного ритма / Калинин Л.А., Капушак О.В., Школьников М.А. // Педиатрия. – 2009. – Т. 87. – № 5. – С. 47-53.
7. Кильдиярова, Р. Р. Пропедевтика детских болезней / Р. Р. Кильдиярова, В. И. Макарова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 680 с.
8. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма / Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов, Е. Н. Неминуций, Е. З. Голухова. – 2020. – С. 147.
9. Клинические рекомендации. Миокардиты у детей / Е. С. Васичкина, О. С. Грознова, Л. А. Балыкова [и др.]. – Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России» (АКДР), 2023. – 96 с.
10. 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.

11. Кушаковский, М. С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): Руководство для врачей / М. С. Кушаковский, Ю. Н. Гришкин. – 4-е изд.,. – СПб : ООО «Издательство Фолиант», 2017. – 720 с.
12. Лебедев, Д. С. Желудочковые тахикардии у детей: учебное пособие / Д. С. Лебедев, Е. С. Васичкина, Р. Б. Татарский. – СПб., 2018. – 120 с.
13. Макаров, Л. М. Лекарственная терапия нарушений ритма сердца у детей / Л. М. Макаров // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 61-65.
14. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. – 4-е издание. – М. : ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017. – 504 с.
15. Макаров, Л. М. ЭКГ в педиатрии / Л. М. Макаров. – 3-е. – М. : ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2013. – 696 с.
16. Назначение лекарственных препаратов off-label в детской кардиологии: регуляторные аспекты и оценка безопасности методом спонтанных сообщений / Е. О. Кочкина, Н. В. Верлан, Г. Н. Ковальская, Т. В. Толстикова // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2023. – Т. 11. – № 1. – С. 52-62.
17. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова, О. О. Куприянова [и др.] // Российский Кардиологический Журнал. – 2014. – Т. 2. – № 106. – С. 6-71.
18. Неизъяснимая топическая диагностика некорогенных желудочковых аритмий / А. Ш. Ревитшвили, М. В. Носкова, Ф. Г. Рзаев, Е. А. Артюхина // Вестник Аритмологии. – 2004. – № 35. – С. 5-15.
19. Необъяснимая остановка сердца (идиопатическая фибрилляция желудочков): клиническая и генетическая характеристика / С. М. Комиссарова, Н. Н. Чакова, Н. М. Ринейская [и др.] // Cardiac Arrhythmias. – 2024. – Т. 4. – № 2. – С. 5-18.
20. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Методические рекомендации. / Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова, И. И. Киселева [и др.]. – ИД «МЕДПРА. –

Москва, 2018. – 20 с.

21. Опыт применения пропафенона у новорожденных и детей раннего возраста с нарушениями ритма сердца / Т. К. Кручина, Т. С. Ковальчук, Е. С. Васичкина, Б. А. Татарский // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 7. – С. 164-171.
22. Особенности клинической фармакологии детского возраста / Е. Ю. Лозинский, Е. В. Елисеева, И. И. Шмыкова, Ю. Д. Галанова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – № 3. – С. 14-18.
23. Педитария: 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.]. – М. : РУДН, 2021. – 477 с.
24. Сорокваша, О. В. Радиочастотная катетерная абляция желудочковых аритмий у детей: оценка эффективности и факторов, влияющих на частоту рецидивов / О. В. Сорокваша, М. А. Школьников, С. А. Термосесов // Вестник Аритмологии. – 2014. – № 75. – С. 22-28.
25. Чернышев, А. А. Радиочастотная абляция идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей: эффективность и влияние на внутрисердечную гемодинамику / А. А. Чернышев, И. А. Ковалев, Р. Б. Татарский // Вестник Аритмологии. – 2012. – № 70. – С. 50-55.
26. Эффективность бета-адреноблокаторов в терапии идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей / К. Б. Алексеева, Т. К. Кручина, М. Ш. Малярова, Г. А. Новик // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 7. – С. 158-164.
27. Эффективность пропафенона в терапии идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей / К. Б. Алексеева, Т. К. Кручина, М. Ш. Малярова, Г. А. Новик // Вестник РАМН. – 2023. – Т. 78. – № 5. – С. 498-504.
28. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology / O. Leone, J. P. Veinot, A. Angelini [et al.] // Cardiovascular Pathology. – 2012. – Vol. 21. – № 4. – P. 245-274.

29. 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. e301-e372.
30. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / K. Zeppenfeld, J. Tfelt-Hansen, M. De Riva [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – № 40. – P. 3997-4126.
31. A 3-year population-based study of exercise-related sudden cardiac arrest among 12- to 50-year-old Norwegians / C. B. Isern, J. Kramer-Johansen, I. Tjelmeland [et al.] // *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. – 2023. – Vol. 33. – № 8. – P. 1560-1569.
32. A Clinical Risk Score to Improve the Diagnosis of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy in Childhood / J. P. Moore, S. Wang, E. L. Albers [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 118. – № 7. – P. 1074-1080.
33. A new combined parameter to predict premature ventricular complexes induced cardiomyopathy: Impact and recognition of epicardial origin / D. Hamon, M. S. Blaye-Felice, J. S. Bradfield [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2016. – Vol. 27. – № 6. – P. 709-717.
34. A Prospective Assessment of Optimal Mechanical Ventilation Parameters for Pediatric Catheter Ablation / C. M. Janson, S. R. Ceresnak, J. M. Choi [et al.]. – Text : electronic // *Pediatric cardiology*. – 2019. – Vol. 40. – № 1. – P. 126-132. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178187/> (date accessed: 19.01.2025).
35. Acute Cardiac MRI Assessment of Radiofrequency Ablation Lesions for Pediatric Ventricular Arrhythmia: Feasibility and Clinical Correlation / E. K. Grant, C. I. Berul, R. R. Cross [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 28. – № 5. – P. 517-522.
36. Acute clinical presentation of nonischemic cardiomyopathies: early detection by cardiovascular magnetic resonance / G. Todiaiere, A. Barison, A. Baritussio [et al.] // *Journal of Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 24. – P. E36-E46.
37. Adverse event rate during inpatient sotalol initiation for the management of supraventricular and ventricular tachycardia in the pediatric and young adult population

- / S. F. Chandler, E. Chu, R. D. Whitehill [et al.] // Heart Rhythm. – 2020. – Vol. 17. – № 6. – P. 984-990.
38. Alexander, M. E. Ventricular arrhythmias: When to worry / M. E. Alexander, C. I. Berul // Pediatric Cardiology. – 2000. – Vol. 21. – № 6. – P. 532-541.
39. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies Mechanisms, Recognition, and Management / R. Gopinathannair, S. P. Etheridge, F. E. Marchlinski [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – Vol. 66. – № 15. – P. 1714-1728.
40. Arrhythmogenic cardiomyopathy in children according to “Padua criteria”: Single pediatric center experience / M. Cicienia, N. Cantarutti, R. Adorisio [et al.]. – Text : electronic // International journal of cardiology. – 2022. – Vol. 350. – P. 83-89. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34998950/> (date accessed: 07.01.2025).
41. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / A. D. Krahn, A. A. M. Wilde, H. Calkins [et al.] // JACC: Clinical Electrophysiology. – 2022. – Vol. 8. – № 4. – P. 533-553.
42. Autonomic involvement in idiopathic premature ventricular contractions / W. He, Z. Lu, M. Bao [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2013. – Vol. 102. – № 5. – P. 361-370.
43. Badhwar, N. Idiopathic ventricular tachycardia: diagnosis and management / N. Badhwar, M. M. Scheinman // Current Problems in Cardiology. – 2007. – Vol. 32. – № 1. – P. 7-43.
44. Banka, P. Advances in pediatric cardiac MRI / P. Banka, T. Geva // Current Opinion in Pediatrics. – 2016. – Vol. 28. – № 5. – P. 575-583.
45. Bazett, H. C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms / H. C. Bazett // History of electrocardiology. – 1997. – Vol. 2. – № 2. – P. 177-194.
46. Beaufort-Krol, G. C. M. Natural history of ventricular premature contractions in children with a structurally normal heart: does origin matter? / G. C. M. Beaufort-Krol, S. S. P. Dijkstra, M. T. E. Bink-Boelkens // Europace. – 2008. – Vol. 10. – № 8. – P. 998-1003.
47. Bigger, T. J. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death / T. J. Bigger // The American Journal of Cardiology. – 1984. – Vol. 54. – № 9. – P. 3D-8D.

48. Çağdas, D. Premature ventricular contractions in normal children / D. Çağdas, A. Çeliker, S. Özer // Turkish Journal of Pediatrics. – 2008. – Vol. 50. – № 3. – P. 260-264.
49. Cardiac Magnetic Resonance as an Etiological Diagnosis Tool in Recovered Sudden Cardiac Death or Unstable Ventricular Arrhythmia Patients / P. C. Marçal, M. F. Braggion-Santos, D. T. Wada [et al.] // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2023. – Vol. 120. – № 4. – P. 1-6.
50. Cardiac magnetic resonance for ventricular arrhythmias: a systematic review and meta-analysis / C. A. Papanastasiou, M.-A. Bazmpani, P. N. Kampaktsis [et al.] // Heart. – 2024. – Vol. 110. – № 18. – P. 1113-1123.
51. Cardiac Magnetic Resonance in the Evaluation of Patients With Frequent Premature Ventricular Complexes / F. Hosseini, M. J. Thibert, G. S. Gulsin [et al.] // JACC: Clinical Electrophysiology. – 2022. – Vol. 8. – № 9. – P. 1122-1132.
52. Cardiac magnetic resonance of healthy children and young adults with frequent premature ventricular complexes / A. Sestito, M. Pardeo, G. A. Sgueglia [et al.] // Journal of Cardiovascular Medicine. – 2007. – Vol. 8. – № 9. – P. 692-698.
53. Cardiac magnetic resonance predicts outcome in patients with premature ventricular complexes of left bundle branch block morphology / G. D. Aquaro, A. Pingitore, E. Strata [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 56. – № 15. – P. 1235-1243.
54. Cardiac magnetic resonance reveals concealed structural heart disease in patients with frequent premature ventricular contractions and normal echocardiography: A systematic review / P. Basile, N. Soldato, E. Pedio [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2024. – Vol. 412.
55. Cardiac magnetic resonance to detect the underlying substrate in patients with frequent idiopathic ventricular arrhythmias / C. Nikolaidou, C. P. Kotanidis, R. Wijesurendra [et al.] // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11. – № 6. – P. 1-13.
56. Cardiac MRI after Sudden Cardiac Arrest: A Systematic Review / B. Scharinger, E. Boxhammer, R. Rezar [et al.] // Radiology: Cardiothoracic Imaging. – 2024. – Vol. 6. – № 2.
57. 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. – № 17. – P. 1475-1487.

58. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations / V. M. Ferreira, J. Schulz-Menger, G. Holmvang [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72. – № 24. – P. 3158-3176.

59. Cardiovascular magnetic resonance techniques and findings in children with myocarditis: a multicenter retrospective study / P. Banka, J. D. Robinson, S. C. Uppu [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2015. – Vol. 17. – № 1. – P. 1-8.

60. Catheter ablation of idiopathic left posterior fascicular ventricular tachycardia: Predicting the site of origin via mapping and electrocardiography / W. Ma, F. Lu, M. Shehata [et al.] // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2017. – Vol. 10. – № 11.

61. Catheter Ablation of Idiopathic Premature Ventricular Contractions and Ventricular Tachycardias Originating from Right Ventricular Septum / W. Lian-Pin, L. Yue-Chun, Z. Jing-Lin [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8. – № 6.

62. Catheter ablation of ventricular tachycardia in the pediatric patients: A single-center experience / J. Wu, Y. Chen, W. Ji [et al.] // PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology. – 2020. – Vol. 43. – № 1. – P. 37-46.

63. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: Study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs / F. Del Carpio Munoz, F. F. Syed, A. Noheria [et al.] // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2011. – Vol. 22. – № 7. – P. 791-798.

64. Characteristics of premature ventricular contractions in healthy children and their impact on left ventricular function / S. Abadir, C. Blanchet, A. Fournier [et al.] // Heart Rhythm. – 2016. – Vol. 13. – № 11. – P. 2144-2148.

65. Clinical and electrophysiological characteristics of ventricular tachycardia in children with normal hearts / C. I. Noh, P. C. Gillette, C. L. Case, V. L. Zeigler // American Heart Journal. – 1990. – Vol. 120. – № 6 PART 1. – P. 1326-1333.

66. Clinical and Genetic Diagnosis of Nonischemic Sudden Cardiac Death / J. Jiménez-Jáimez, V. Alcalde Martínez, M. Jiménez Fernández [et al.] // *Revista Española de Cardiología*. – 2017. – Vol. 70. – № 10. – P. 808-816.
67. Clinical experience with propafenone for cardiac arrhythmias in the young / A. Heusch, H. H. Kramer, O. N. Krogmann [et al.] // *European Heart Journal*. – 1994. – Vol. 15. – № 8. – P. 1050-1056.
68. Clinical spectrum, therapeutic management, and follow-up of ventricular tachycardia in infants and young children / A. M. Davis, R. M. Gow, B. W. McCrindle, R. M. Hamilton // *American Heart Journal*. – 1996. – Vol. 131. – № 1. – P. 186-191.
69. Clinical spectrum and long-term course of sustained ventricular tachycardia in pediatric patients: 10 years of experience / F. S. Şengül, H. C. Kafali, A. Güzeltaş, Y. Ergül // *Anatolian Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 25. – № 5. – P. 313-322.
70. Clinical spectrum and prognostic factors of pediatric ventricular tachycardia / M. K. Song, J. S. Baek, B. S. Kwon [et al.] // *Circulation Journal*. – 2010. – Vol. 74. – № 9. – P. 1951-1958.
71. CMR for identifying the substrate of ventricular arrhythmia in patients with normal echocardiography / D. Andreini, A. Dello Russo, G. Pontone [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 13. – № 2. – P. 410-421.
72. Colan, S. D. Normal echocardiographic values for cardiovascular structures / S. D. Colan // *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease* / eds. W. W. Lai [et al.]. – West Sussex, UK, 2009. – P. 765-768.
73. Comparison of original and 2018 lake louise criteria for diagnosis of acute myocarditis: Results of a validation cohort / J. A. Luetkens, A. Faron, A. Isaak [et al.] // *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. – 2019. – Vol. 1. – № 3.
74. Comparison of Outcomes of Pediatric Catheter Ablation by Anesthesia Strategy: A Report From the NCDR IMPACT Registry / C. M. Janson, M. J. Shah, K. F. Kennedy [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 14. – № 7. – P. 618-626.
75. Complications of Endomyocardial Biopsy in Children / S. G. Pophal, G. Sigfusson, K. L. Booth [et al.]. – 1999.

76. Congenital long QT syndrome / L. Crotti, G. Celano, F. Dagradi, P. J. Schwartz // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2008. – Vol. 3. – № 1. – P. 1-16.
77. Diagnosis-specific characteristics of ventricular tachycardia in children with structurally normal hearts / S. Wang, W. Zhu, R. M. Hamilton [et al.] // Heart Rhythm. – 2010. – Vol. 7. – № 12. – P. 1725-1731.
78. Diagnosis and Prognosis in Sudden Cardiac Arrest Survivors Without Coronary Artery Disease: Utility of a Clinical Approach Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging / P. Rodrigues, A. Joshi, H. Williams [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2017. – Vol. 10. – № 12.
79. 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.
80. 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. – № 13. – P. 1533-1541.
81. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. P. Kotanidis, M. A. Bazmpani, A. B. Haidich [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2018. – Vol. 11. – № 11. – P. 1583-1590.
82. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update / P. J. Schwartz, A. J. Moss, G. M. Vincent, R. S. Crampton // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – № 2. – P. 782-784.
83. Diagnostic Impact and Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Ventricular Arrhythmias / Y. Ge, P. Antiochos, A. Seno [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2023. – Vol. 16. – № 12. – P. 1536-1549.
84. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance native T1 and T2 mapping in pediatric patients with acute myocarditis / M. D. Cornicelli, C. K. Rigsby, K. Rychlik [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. 1-9.
85. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary

- artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance / J. A. McCrohon, J. C. C. Moon, S. K. Prasad [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – № 1. – P. 54-59.
86. Duffee, D. F. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy / D. F. Duffee, W.-K. Shen, H. C. Smith // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1998. – Vol. 73. – № 5. – P. 430-433.
87. Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance in the Assessment of Left-Ventricle Remodeling: Differences Implying Clinical Decision / M. Haberka, M. Starzak, G. Smolka, W. Wojakowski // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13.
88. Effect of ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function in patients with nonischemic cardiomyopathy / M. El Kadri, M. Yokokawa, T. Labounty [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol. 12. – № 4. – P. 706-713.
89. Effect of circadian variability in frequency of premature ventricular complexes on left ventricular function / H. D. Bas, K. Baser, J. Hoyt [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2016. – Vol. 13. – № 1. – P. 98-102.
90. Effectiveness of Radiofrequency Catheter Ablation of Outflow Tract Ventricular Arrhythmias in Children and Adolescents / X.-M. Li, H. Jiang, Y. H. Li [et al.] // *Pediatric Cardiology*. – 2016. – Vol. 37. – № 8. – P. 1475-1481.
91. Effects of ventilation and catheter position on catheter movement on the tricuspid annulus during ablation in children / S. R. Ceresnak, M. Kahana, H. A. Zucker [et al.]. – Text : electronic // *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. – 2014. – Vol. 37. – № 8. – P. 1051-1057. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24666025/> (date accessed: 19.01.2025).
92. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease / J.-E. Ban, H.-C. Park, J.-S. Park [et al.] // *Europace*. – 2013. – Vol. 15. – № 5. – P. 735-741.
93. Electrophysiologic characteristics and catheter ablation results of tachycardia-induced cardiomyopathy in children with structurally normal heart / H. C. Kafalı, E.

Öztürk, S. Özgür [et al.] // *Anatolian Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 24. – № 6. – P. 370-376.

94. Electrophysiological characteristics of idiopathic ventricular tachycardia in children / J. Fukuhara, N. Sumitomo, T. Nakamura [et al.] // *Circulation Journal*. – 2011. – Vol. 75. – № 3. – P. 672-676.

95. Endomyocardial biopsy safety and clinical yield in pediatric myocarditis: An Italian perspective / M. Brighenti, A. Donti, M. Giulia Gagliardi [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2016. – Vol. 87. – № 4. – P. 762-767.

96. Enlargement of catheter ablation lesions in infant hearts with cryothermal versus radiofrequency energy: an animal study / P. Khairy, P. G. Guerra, L. Rivard [et al.] // *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. – 2011. – Vol. 4. – № 2. – P. 211-217.

97. Etiology is a predictor of recurrence after catheter ablation of ventricular arrhythmias in pediatric patients / S. Gulletta, P. Vergara, G. Vitulano [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 32. – № 5. – P. 1337-1345.

98. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases / A. A. M. Wilde, C. Semsarian, M. F. Márquez [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2022. – Vol. 19. – № 7. – P. e1-e60.

99. Evaluation of gene validity for CPVT and short QT syndrome in sudden arrhythmic death / R. Walsh, A. Adler, A. S. Amin [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – P. 1500-1510.

100. Exercise-related out-of-hospital cardiac arrest in the general population: incidence and prognosis / J. Berdowski, M. F. De Beus, M. Blom [et al.]. – Text : electronic // *European heart journal*. – 2013. – Vol. 34. – № 47. – P. 3616-3623. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24096330/> (date accessed: 19.01.2025).

101. Fascicular and nonfascicular left ventricular tachycardias in the young: An international multicenter study / K. K. Collins, M. S. Schaffer, L. Liberman [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2013. – Vol. 24. – № 6. – P. 640-648.

102. Fowler, D. M. Will variants of uncertain significance still exist in 2030? / D. M.

Fowler, H. L. Rehm // American Journal of Human Genetics. – 2024. – Vol. 111. – № 1. – P. 5-10.

103. Frequent Premature Ventricular Complexes Originating from the Right Ventricular Outflow Tract Are Associated with Left Ventricular Dysfunction / Y. Kanei, M. Friedman, N. Ogawa [et al.] // Annals of Noninvasive Electrocardiology. – 2008. – Vol. 13. – № 1. – P. 81-85.

104. Frequent Ventricular Premature Beats in Children and Adolescents: Natural History and Relationship with Sport Activity in a Long-Term Follow-Up / G. Porcedda, A. Brambilla, S. Favilli [et al.] // Pediatric Cardiology. – 2020. – Vol. 41. – № 1. – P. 123-128.

105. Friedman, P. A. Hitting a moving target: catheter ablation and respiration / P. A. Friedman. – Text : electronic // Heart rhythm. – 2012. – Vol. 9. – № 7. – P. 1048-1049. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22406385/> (date accessed: 19.01.2025).

106. Giudicessi, J. R. Role of genetic heart disease in sentinel sudden cardiac arrest survivors across the age spectrum / J. R. Giudicessi // Physiology & behavior. – 2017. – Vol. 176. – № 3. – P. 139-148.

107. Guidelines for Performing a Comprehensive Pediatric Transthoracic Echocardiogram: Recommendations From the American Society of Echocardiography / L. Lopez, D. L. Saurers, P. C. A. Barker [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2024. – Vol. 37. – № 2. – P. 119-170.

108. Hayashi, M. The Spectrum of Epidemiology Underlying Sudden Cardiac Death / M. Hayashi, W. Shimizu, C. M. Albert // Circulation Research. – 2015. – Vol. 116. – № 12. – P. 1887-1906.

109. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. / S. G. Priori, A. A. Wilde, M. Horie [et al.] // Heart Rhythm. – 2013. – Vol. 10. – № 12. – P. 1932-1963.

110. Idiopathic left fascicular ventricular tachycardia in children and adolescents / E. Velázquez-Rodríguez, N. García-Hernández, E. Silva-Oropeza [et al.]. – Text :

electronic. – 2021. – URL: www.bmhim.com (date accessed: 14.05.2024).

111. Idiopathic ventricular arrhythmia in children and adolescents: Early effectiveness of radiofrequency current ablation / M. Miszczak-Knecht, Ł. Szumowski, M. Posadowska [et al.] // *Kardiologia Polska*. – 2014. – Vol. 72. – № 11. – P. 1148-1155.

112. Impact of Late Gadolinium Enhancement on mortality, sudden death and major adverse cardiovascular events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis / A. N. Ganesan, J. Gunton, G. Nucifora [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 254. – P. 230-237.

113. Influence of myocardial scar on the response to frequent premature ventricular complex ablation / D. Penela, M. Martínez, J. Fernández-Armenta [et al.] // *Heart*. – 2019. – Vol. 105. – № 5. – P. 378-383.

114. Inherited primary arrhythmia disorders: cardiac channelopathies and sports activity / S. Marrakchi, I. Kammoun, E. Bennour [et al.] // *Herz*. – 2020. – Vol. 45. – № 2. – P. 142-157.

115. Initially unexplained cardiac arrest in children and adolescents: A national experience from the Canadian Pediatric Heart Rhythm Network / T. Cunningham, T. M. Roston, S. Franciosi [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17. – № 6. – P. 975-981.

116. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis / L. H. Chow, S. J. Radio, T. D. Sears, B. M. Mcmanus // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1989. – Vol. 14. – № 4. – P. 915-920.

117. Iwamoto, M. Idiopathic ventricular tachycardia in children / M. Iwamoto // *Circulation Journal*. – 2011. – Vol. 75. – № 3. – P. 544-545.

118. Janoušek, J. Safety of oral Propafenone in the treatment of arrhythmias in infants and children (European retrospective multicenter study) / J. Janoušek, T. Paul // *American Journal of Cardiology*. – 1998. – Vol. 81. – № 9. – P. 1121-1124.

119. Kafalı, H. C. Common Supraventricular and Ventricular Arrhythmias in Children. / H. C. Kafalı, Y. Ergül. – Text : electronic // *Turkish archives of pediatrics*. – 2022. – Vol. 57. – № 5. – P. 476-488. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35950741> (date accessed: 21.12.2022).

120. Kakavand, B. Frequent ventricular premature beats in children with a structurally

- normal heart: A cause for reversible left ventricular dysfunction? / B. Kakavand, H. O. Ballard, T. G. Disessa // *Pediatric Cardiology*. – 2010. – Vol. 31. – № 7. – P. 986-990.
121. Lagan, J. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases / J. Lagan, M. Schmitt, C. A. Miller // *International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2018. – Vol. 34. – № 1. – P. 35-54.
122. Latchamsetty, R. Premature Ventricular Complex–Induced Cardiomyopathy / R. Latchamsetty, F. Bogun // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2019. – Vol. 5. – № 5. – P. 537-550.
123. Late Enlargement of Radiofrequency Lesions in Infant Lambs Implications for Ablation Procedures in Small Children / J. P. Saul, J. E. Hulse, J. Papagiannis [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – № 1. – P. 492-499.
124. Late gadolinium enhancement CMR in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy caused by idiopathic ventricular arrhythmias / C. Hasdemir, A. Yuksel, D. Camli [et al.] // *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2012. – Vol. 35. – № 4. – P. 465-470.
125. Left ventricular dysfunction is associated with frequent premature ventricular complexes and asymptomatic ventricular tachycardia in children / R. A. Bertels, L. M. Hartevel, L. H. Filippini [et al.] // *Europace*. – 2017. – Vol. 19. – № 4. – P. 617-621.
126. Liu, M. Cardiac fibrosis: Myofibroblast-mediated pathological regulation and drug delivery strategies / M. Liu, B. López de Juan Abad, K. Cheng // *Advanced drug delivery reviews*. – 2021. – Vol. 173. – P. 504-519.
127. Long-term course and clinical characteristics of ventricular tachycardia detected in children by school-based heart disease screening / M. Iwamoto, I. Niimura, T. Shibata [et al.] // *Circulation Journal*. – 2005. – Vol. 69. – № 3. – P. 273-276.
128. Long-Term Follow-Up of Idiopathic Ventricular arrhythmias in otherwise normal children / A. Tsuji, Ma. Nagashima, S. Hasegawa [et al.] // *Japanese Circulation Journal*. – 1995. – Vol. 59. – P. 654-662.
129. Long-Term Risk of Fatal Malignancy Following Pediatric Radiofrequency Ablation / M. A. Clay, R. M. Campbell, M. Strieper [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 102. – № 7. – P. 913-915.

130. Magnetic resonance detects structural heart disease in patients with frequent ventricular ectopy and normal echocardiographic findings / R. Scorza, A. Jansson, P. Sörensson [et al.] // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11. – № 8.
131. Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Myocarditis: Trends and Associations With Cost and Outcome / C. P. O'Halloran, J. D. Robinson, K. Watanabe [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2022. – Vol. 15. – № 7. – P. 1230-1238.
132. MR imaging of myocardial infarction / P. Rajiah, M. Y. Desai, D. Kwon, S. D. Flamm. – Text : electronic // *Radiographics*. – 2013. – Vol. 33. – № 5. – P. 1383-1412. – URL: <http://radiographics.rsna.org/lookup/suppl/doi:10.1148/rg.335125722/-/DC1>. (date accessed: 18.10.2020).
133. Multiparametric Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: Comparison of 2009 and 2018 Lake Louise Criteria With Endomyocardial Biopsy Confirmation / S. Li, X. Duan, G. Feng [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 739892.
134. Myocardial Injury Progression after Radiofrequency Ablation in School-Age Children / S. L. de Melo, A. P. Ferraz, S. O. Lemouche [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2024. – Vol. 121. – № 1.
135. Myocardial interstitial remodelling in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance / A. Barison, C. Grigoratos, G. Todiere, G. D. Aquaro // *Heart Failure Reviews*. – 2015. – Vol. 20. – № 6. – P. 731-749.
136. NASPE Expert Consensus Conference: Radiofrequency Catheter Ablation in Children with and without Congenital Heart Disease. Report of the Writing Committee / R. A. Friedman, E. P. Walsh, M. J. Silka [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2002. – Vol. 25. – № 6. – P. 1000-1017.
137. Nonischemic Left Ventricular Scar as a Substrate of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in Competitive Athletes / A. Zorzi, M. P. Marra, I. Rigato [et al.]. – 2016. – P. 1-14.
138. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children / N. Kawel-Boehm, A. Maceira, E. R. Valsangiacomo-Buechel [et al.] // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2015. – Vol. 17. – № 1. – P. 1-33.

139. Note the patchy LGE at the junction of the right ventricle and the interventricular septum / M. Vöhringer, H. Mahrholdt, A. Yilmaz, U. Sechtem // *Herz*. – 2007. – Vol. 32. – № 2. – P. 129-137.
140. Off-Label Use of Cardiovascular Drugs in the Home Therapy of Children With Congenital or Acquired Heart Disease / G. Meliota, M. Lombardi, M. Benevento [et al.]. – Text : electronic // *The American journal of cardiology*. – 2022. – Vol. 166. – P. 131-137. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34952672/> (date accessed: 08.01.2025).
141. Off-label use of cardiovascular medications in children hospitalized with congenital and acquired heart disease / S. K. Pasquali, M. Hall, A. D. Slonim [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2008. – Vol. 1. – № 2. – P. 74-83.
142. PACES/HRS expert consensus statement on the evaluation and management of ventricular arrhythmias in the child with a structurally normal heart / J. E. Crosson, D. J. Callans, D. J. Bradley [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11. – № 9. – P. e55-e78.
143. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease: Developed in partnership with the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS)End / J. Philip Saul, R. J. Kanter, D. Abrams [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2016. – Vol. 13. – № 6. – P. e251-e289.
144. Paul, T. Ventricular couplets in the young: Prognosis related to underlying substrate / T. Paul, C. Marchal, A. Garson // *American Heart Journal*. – 1990. – Vol. 119. – № 3 PART 1. – P. 577-582.
145. Pediatric catheter ablation at the beginning of the 21st century: Results from the European Multicenter Pediatric Catheter Ablation Registry “EUROPA” / U. Krause, T. Paul, P. Della Bella [et al.] // *Europace*. – 2021. – Vol. 23. – № 3. – P. 431-440.
146. Permanent cardiac pacing in children: Choosing the optimal pacing site: A multicenter study / J. Janoušek, I. E. Van Geldorp, S. Krupičková [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – № 5. – P. 613-623.
147. Pfammatter, J. P. Idiopathic ventricular tachycardia in infancy and childhood: A multicenter study on clinical profile and outcome / J. P. Pfammatter, T. Paul // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 33. – № 7. – P. 2067-2072.

148. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement / J. Brugada, N. Blom, G. Sarquella-Brugada [et al.] // *Europace*. – 2013. – Vol. 15. – № 9. – P. 1337-1382.
149. Pharmacological Management of Cardiac Arrhythmias in the Fetal and Neonatal Periods: A Scientific Statement From the American Heart Association / A. S. Batra, M. J. Silka, A. Borquez [et al.] // *Circulation*. – 2024. – Vol. 149. – № 10. – P. e937-e952.
150. Predicting Utility of Exercise Tests Based on History/Holter in Patients with Premature Ventricular Contractions / B. Robinson, L. Xie, J. Temple [et al.] // *Pediatric Cardiology*. – 2015. – Vol. 36. – № 1. – P. 214-218.
151. Predictive Score for Identifying Survival and Recurrence Risk Profiles in Patients Undergoing Ventricular Tachycardia Ablation / P. Vergara, W. S. Tzou, R. Tung [et al.] // *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. – 2018. – Vol. 11. – № 12. – P. e006730.
152. Predictive Value of Exercise Testing in Athletes with Ventricular Ectopy Evaluated by Cardiac Magnetic Resonance / A. Cipriani, A. Zorzi, P. Sarto [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2019. – Vol. 16. – № 2. – P. 239-248.
153. Predictors of adverse outcome in patients with frequent premature ventricular complexes: The ABC-VT risk score / A. Voskoboinik, A. Hadjis, C. Alhede [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17. – № 7. – P. 1066-1074.
154. Predictors of left ventricular scar using cardiac magnetic resonance in athletes with apparently idiopathic ventricular arrhythmias / C. Crescenzi, A. Zorzi, T. Vessella [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 1-14.
155. Predictors of long-term success after catheter ablation of premature ventricular complexes / S.-I. Im, A. Voskoboinik, A. Lee [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 32. – № 8. – P. 2254-2261.
156. Predictors of myocardial recovery in pediatric tachycardia-induced cardiomyopathy / J. P. Moore, P. A. Patel, K. M. Shannon [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11. – № 7. – P. 1163-1169.
157. Premature ventricular beat-induced cardiomyopathy. Characteristics and prognosis

factor for recovery after radio-frequency ablation / M. Sadron, P. Maury, F. Sacher [et al.] // Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. – 2015. – Vol. 7. – № 1. – P. 65-66.

158. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition / Y. M. Cha, G. K. Lee, K. W. Klarich, M. Grogan. – Text : electronic // Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. – 2012. – Vol. 5. – № 1. – P. 229-236. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22334430/> (date accessed: 19.01.2025).

159. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: Related clinical and electrophysiologic parameters / M. Sadron Blaye-Felice, D. Hamon, F. Sacher [et al.] // Heart Rhythm. – 2016. – Vol. 13. – № 1. – P. 103-110.

160. Premature ventricular contractions in children and young adults: natural history and clinical implications / R. Przybylski, O. Meziab, K. Gauvreau [et al.] // Europace. – 2024. – Vol. 26. – № 3.

161. Prevalence and prognostic value of concealed structural abnormalities in patients with apparently idiopathic ventricular arrhythmias of left versus right ventricular origin: A magnetic resonance imaging study / G. Nucifora, D. Muser, P. G. Masci [et al.] // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2014. – Vol. 7. – № 3. – P. 456-462.

162. Primary Electrical Heart Disease—Principles of Pathophysiology and Genetics / K. Badura, D. Buławska, B. Dąbek [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25. – № 3. – P. 1-41.

163. Prognostic role of CMR in patients presenting with ventricular arrhythmias / D. K. Dawson, K. Hawlisch, G. Prescott [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 6. – № 3. – P. 335-344.

164. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report / D. Corrado, A. Anastasakis, C. Basso [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2024. – Vol. 395.

165. Radiation safety protocol using real-time dose reporting reduces patient exposure in pediatric electrophysiology procedures / A. R. Patel, J. Ganley, X. Zhu [et al.] // Pediatric Cardiology. – 2014. – P. 1116-1123.

166. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes:

Comparison with a control group without intervention / F. Bogun, T. Crawford, S. Reich [et al.] // Heart Rhythm. – 2007. – Vol. 4. – № 7. – P. 863-867.

167. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in children and young adults with congenital heart disease / J. G. Morwood, J. K. Triedman, C. I. Berul [et al.] // Heart Rhythm. – 2004. – Vol. 1. – № 3. – P. 301-308.

168. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council / L. Lopez, S. D. Colan, P. C. Frommelt [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2010. – Vol. 23. – № 5. – P. 465-495.

169. Recovery from left ventricular dysfunction after ablation of frequent premature ventricular complexes / M. Yokokawa, E. Good, T. Crawford [et al.] // Heart Rhythm. – 2013. – Vol. 10. – № 2. – P. 172-175.

170. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy / M. Yokokawa, H. M. Kim, E. Good [et al.] // Heart Rhythm. – 2012. – Vol. 9. – № 1. – P. 92-95.

171. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function / T. S. Baman, D. C. Lange, K. J. Ilg [et al.] // Heart Rhythm. – 2010. – Vol. 7. – № 7. – P. 865-869.

172. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: A single-center retrospective study / L. Zhong, Y. H. Lee, X. M. Huang [et al.] // Heart Rhythm. – 2014. – Vol. 11. – № 2. – P. 187-193.

173. Remme, C. A. The European Cardiac Arrhythmia Genetics (ECGen) Focus Group / C. A. Remme, C. Leclercq, E. R. Behr // European heart journal. – 2022. – Vol. 43. – № 20. – P. 1891-1894.

174. Results of radiofrequency ablation in children with tachycardia-induced cardiomyopathy / H. H. Aykan, T. Karagöz, A. Akın [et al.] // Anadolu Kardiyoloji Dergisi. – 2014. – Vol. 14. – № 7. – P. 625-630.

175. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract / R. K. Yarlagadda, S. Iwai, K.

M. Stein [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – № 8. – P. 1092-1097.

176. Reversal of outflow tract ventricular premature depolarization induced cardiomyopathy with ablation: Effect of residual arrhythmia burden and preexisting cardiomyopathy on outcome / S. E. Mountantonakis, D. S. Frankel, E. P. Gerstenfeld [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2011. – Vol. 8. – № 10. – P. 1608-1614.

177. Right and left ventricular outflow tract tachycardias: evidence for a common electrophysiologic mechanism / S. Iwai, D. J. Cantillon, R. J. Kim [et al.]. – Text : electronic // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2006. – Vol. 17. – № 10. – P. 1052-1058. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16800855/> (date accessed: 19.01.2025).

178. Risk factor algorithm used to predict frequent premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy / K. M. Park, S. Il Im, S. J. Park [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 233. – P. 37-42.

179. Risk factors for the development of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis / J. du F. de Lavallaz, J. Mézier, L. Mertz [et al.] // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2023. – Vol. 66. – № 5. – P. 1145-1163.

180. Risk stratification in patients with frequent premature ventricular complexes in the absence of known heart disease / M. Ghannam, K. C. Siontis, M. H. Kim [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17. – № 3. – P. 423-430.

181. Risk Stratification of Patients With Apparently Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Multicenter International CMR Registry / D. Muser, P. Santangeli, S. A. Castro [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 6. – № 6. – P. 722-735.

182. Roggen, A. Frequency of Spontaneous Ventricular Tachycardia in a Pediatric Population / A. Roggen, M. Pavlovic, J. P. Pfammatter // *American Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 101. – № 6. – P. 852-854.

183. Role of Sympathovagal Balance in the Initiation of Idiopathic Ventricular Tachycardia Originating from Right Ventricular Outflow Tract / H. Hayashi, A. Fujiki, M. Tani [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 1997. – Vol. 20. – № 1. –

P. 2371-2377.

184. Rosenbaum, M. B. Classification of ventricular extrasystoles according to form / M. B. Rosenbaum. – Text : electronic // Journal of electrocardiology. – 1969. – Vol. 2. – № 3. – P. 289-297. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4189497/> (date accessed: 28.01.2025).

185. Safety, Efficacy, and Intermediate-Term Outcomes of Radiofrequency Catheter Ablation for Pediatric Arrhythmias / S. S. Ponnusamy, G. Muthu, M. Kumar [et al.] // Cureus. – 2020.

186. Safety and adverse effects during 24 hours after contrast-enhanced MRI with gadobenate dimeglumine (MultiHance®) in children / G. Schneider, H. Schürholz, M. A. Kirchin [et al.] // Pediatric Radiology. – 2013. – Vol. 43. – № 2. – P. 202-211.

187. Safety and Efficacy of Radiofrequency Catheter Ablation for Tachyarrhythmia in Children Weighing Less Than 10 kg / N. Ozaki, Y. Nakamura, T. Suzuki [et al.] // Pediatric Cardiology. – 2018. – Vol. 39. – № 2. – P. 384-389.

188. Safety of cardiac magnetic resonance and contrast angiography for neonates and small infants: A 10-year single-institution experience / S. Rangamani, J. Varghese, L. Li [et al.] // Pediatric Radiology. – 2012. – Vol. 42. – № 11. – P. 1339-1346.

189. Safety of gadobutrol in more than 1,000 pediatric patients: subanalysis of the GARDIAN study, a global multicenter prospective non-interventional study / K. Glutig, R. Bhargava, G. Hahn [et al.] // Pediatric Radiology. – 2016. – Vol. 46. – № 9. – P. 1317-1323.

190. SCMR expert consensus statement for cardiovascular magnetic resonance of acquired and non-structural pediatric heart disease / A. L. Dorfman, T. Geva, M. M. Samyn [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2022. – Vol. 24. – № 1. – P. 1-32.

191. Sedation and general anaesthesia in children undergoing MRI and CT: adverse events and outcomes / S. Malviya, T. Voepel-Lewis, O. P. Eldevik [et al.] // British Journal of Anaesthesia. – 2000. – Vol. 84. – № 6. – P. 743-751.

192. Semsarian, C. Sudden cardiac death in the young: The molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives / C. Semsarian, J. Ingles, A. A. M. Wilde //

European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36. – № 21. – P. 1290-1296.

193. Shah, D. J. Technology insight: MRI of the myocardium / D. J. Shah, R. M. Judd, R. J. Kim. – Text : electronic // Nature clinical practice. Cardiovascular medicine. – 2005. – Vol. 2. – № 11. – P. 597-605. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16258572/> (date accessed: 28.01.2025).

194. Sharma, N. High burden of premature ventricular contractions in structurally normal hearts: To worry or not in pediatric patients? / N. Sharma, D. Cortez, J. R. Imundo // Annals of Noninvasive Electrocardiology. – 2019. – Vol. 24. – № 6.

195. Sluysmans, T. Structural measurements and adjustment for growth / T. Sluysmans, S. D. Colan // Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease / eds. W. W. Lai [et al.]. – West Sussex, UK : Wiley-Blackwell, 2009. – P. 63-72.

196. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance/European Society of Cardiovascular Imaging/American Society of Echocardiography/Society for Pediatric Radiology/North American Society for Cardiovascular Imaging Guidelines for the use of cardiovascular magnet / M. A. Fogel, S. Anwar, C. Broberg [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2022. – Vol. 24. – № 1. – P. 1-78.

197. Special electrophysiological characteristics of pediatric idiopathic ventricular tachycardia / S.-N. Chiu, W.-L. Wu, C.-W. Lu [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 227. – P. 595-601.

198. Spector, Z. Z. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy in children / Z. Z. Spector, S. P. Seslar // Cardiology in the Young. – 2016. – Vol. 26. – № 4. – P. 711-717.

199. 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 in Medicine. – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 405-424.

200. Symptomatic Premature Ventricular Contractions in Vasovagal Syncope Patients: Autonomic Modulation and Catheter Ablation / L. Zheng, W. Sun, Y. Qiao [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2021. – Vol. 12.

201. Tachycardia-Induced Cardiomyopathy : A Review of Literature / A. Khasnis, K.

Jongnarangsin, G. Abela [et al.] // Pacing and Clinical Electrophysiology. – 2005. – Vol. 28. – № 7. – P. 710-721.

202. Tachycardia induced cardiomyopathy in dogs; relation between chronic supraventricular and chronic ventricular tachycardia / I. Zupan, P. Rakovec, N. Budihnab [et al.] // International Journal of Cardiology. – 1996. – Vol. 56. – P. 75-81.

203. The efficacy and safety of radiofrequency catheter ablation for cardiac arrhythmias in pediatric patients / S. Xinxing, Z. Jie, Z. Lu, H. Bing // Heart Surgery Forum. – 2020. – Vol. 23. – № 2. – P. E114-E117.

204. The Efficacy of Anti-Arrhythmic Drugs in Children With Idiopathic Frequent Symptomatic or Asymptomatic Premature Ventricular Complexes With or Without Asymptomatic Ventricular Tachycardia: a Retrospective Multi-Center Study / R. A. Bertels, J. A. E. Kammeraad, A. M. Zeelenberg [et al.] // Pediatric Cardiology. – 2021. – Vol. 42. – № 4. – P. 883-890.

205. The influence of premature ventricular contractions on left ventricular function in asymptomatic children without structural heart disease: An echocardiographic evaluation / Y. Sun, N. A. Blom, Y. Yu [et al.] // International Journal of Cardiovascular Imaging. – 2003. – Vol. 19. – № 4. – P. 295-299.

206. The Relationship between Depression Symptoms and Physical Activity in Children with Idiopathic Ventricular Extrasystoles / R. Kunigeliene, O. Kinciniene, V. Usonis, S. Lesinskiene // Medicina. – 2024. – Vol. 60. – № 2. – P. 213.

207. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology / L. T. Cooper, K. L. Baughman, A. M. Feldman [et al.] // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28. – № 24. – P. 3076-3093.

208. Time course of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy / C. Hasdemir, Y. Kartal, E. Simsek [et al.] // PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology. – 2013. – Vol. 36. – № 5. – P. 612-617.

209. Trends in Successful Ablation Sites and Outcomes of Ablation for Idiopathic Outflow Tract Ventricular Arrhythmias / T. Hayashi, J. J. Liang, Y. Shirai [et al.] // JACC:

Clinical Electrophysiology. – 2020. – Vol. 6. – № 2. – P. 221-230.

210. Umana, E. Tachycardia-induced cardiomyopathy / E. Umana, C. A. Solares, M. A. Alpert // American Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 114. – № 1. – P. 51-55.

211. Usefulness of ventricular premature complexes in asymptomatic patients ≤ 21 years as predictors of poor left ventricular function / K. Guerrier, J. B. Anderson, R. J. Czonek [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 115. – № 5. – P. 652-655.

212. Vaughan Williams, E. M. A Classification of Antiarrhythmic Actions Reassessed After a Decade of New Drugs / E. M. Vaughan Williams // Journal of Clinical Pharmacology. – 1984. – Vol. 24. – № April. – P. 129-147.

213. Vaughan Williams, E. M. Classification of antidysrhythmic drugs / E. M. Vaughan Williams // Pharmacology And Therapeutics: Part B: General And Systematic. – 1975. – Vol. 1. – № 1. – P. 115-138.

214. Ventricular Extrasystole in Children: Single-Center Experience / F. Uysal, Ş. Özalp, A. Genç [et al.] // Turkish Archives of Pediatrics. – 2023. – Vol. 58. – № 4. – P. 395-400.

215. Ventricular premature depolarization QRS duration as a new marker of risk for the development of ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy / L. Carballeira Pol, M. W. Deyell, D. S. Frankel [et al.] // Heart Rhythm. – 2014. – Vol. 11. – № 2. – P. 299-306.

216. Ventricular tachycardia ablation in children / M. Dalili, M. Kargarfard, A. Tabib [et al.] // Indian Pacing and Electrophysiology Journal. – 2023. – Vol. 23. – № 4. – P. 99-107.

217. Ventricular tachycardia burden reduction after substrate ablation: Predictors of recurrence / L. Quinto, P. Sanchez-Somonte, F. Alarcón [et al.] // Heart Rhythm. – 2021. – Vol. 18. – № 6. – P. 896-904.

218. Ventricular tachycardia in infants with structurally normal heart: a benign disorder / M. D. Levin, P. Stephens, R. E. Tanel [et al.] // Cardiology in the Young. – 2010. – Vol. 20. – № 6. – P. 641-647.

219. Walsh, E. P. Arrhythmias in the Pediatric Population / E. P. Walsh // Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside: Seventh Edition. – Elsevier Inc., 2018. –

P. 1032-1044.

220. West, L. Ventricular ectopy in children without known heart disease / L. West, L. Beerman, G. Arora // *Journal of Pediatrics*. – 2015. – Vol. 166. – № 2. – P. 338-342.e1.

221. WHO child growth standards : growth velocity based on weight, length and head circumference : methods and development / M. de Onis, A. Onyango, E. Borghi, A. Pinol. – 2009. – 240 p.