

Электрокардиографические параметры и особенности желудочковых нарушений ритма при различных фенотипических формах аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ

Алексеева Д. Ю.^{1,2}, Кофейникова О. А.¹, Марапов Д. И.³, Васичкина Е. С.¹

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся развитием жизнеопасных желудочковых аритмий и нарушением систолической функции желудочков вследствие фиброзно-жирового замещения миокарда. В настоящее время для диагностики данного заболевания предложены критерии Task Force 2010 и критерии Падуи. Однако, несмотря на многопараметрический подход, есть определенные ограничения представленных алгоритмов выявления заболевания, особенно у детей. Проведение таких высокотехнологичных методов диагностики, как эндомиокардиальная биопсия и магнитно-резонансная томография, крайне затруднено в педиатрической популяции. В связи с этим изучение и применение электрокардиографических параметров становится крайне актуальным у детей. Кроме того, отсутствуют данные об особенностях желудочковых аритмий при АКМП в педиатрической популяции. В систематическом обзоре с метаанализом изучили особенности желудочковых нарушений ритма и электрокардиографических параметров при различных формах АКМП.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, электрокардиография, желудочковые нарушения ритма, дети.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

¹ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г. И. Турнера Минздрава России, Пушкин; ³ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

Алексеева Д. Ю. — к.м.н., н.с. НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ "Центр персонализированной медицины"; врач-кардиолог консультативного отделения КДЦ, ORCID: 0000-0003-1751-1424, Кофейникова О. А. — м.н.с. НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ "Центр персонализированной медици-

ны", врач-детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного корпуса Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0003-4720-9023, Марапов Д. И. — к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ORCID: 0000-0003-2583-0599, Васичкина Е. С.* — д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ "Центр персонализированной медицины", профессор кафедры детской болезней Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7336-4102.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vasichkinaelena@mail.ru

АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, БВ — бивентрикулярный, ДИ — доверительный интервал, ЖА — желудочковая аритмия, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковый, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек/правожелудочковый, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиографический, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 02.07.2022

Рецензия получена 07.07.2022

Принята к публикации 02.08.2022



Для цитирования: Алексеева Д. Ю., Кофейникова О. А., Марапов Д. И., Васичкина Е. С. Электрокардиографические параметры и особенности желудочковых нарушений ритма при различных фенотипических формах аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S3):5147. doi:10.15829/1560-4071-2022-5147. EDN VBCNEX

Electrocardiographic parameters and features of ventricular arrhythmias in various arrhythmogenic cardiomyopathy forms in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis

Alekseeva D. Yu.^{1,2}, Kofeynikova O. A.¹, Marapov D. I.³, Vasichkina E. S.¹

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is a rare genetic disease characterized by the development of life-threatening ventricular arrhythmias and impaired ventricular systolic function due to fibrofatty infiltration of the myocardium. Currently, the Task Force 2010 criteria and the Padua criteria are proposed for the diagnosis of this disease. However, despite the multiparametric approach, there are certain limitations of the presented algorithms for disease establishment, especially in children. Carrying out such high-tech diagnostic methods as endomyocardial biopsy and magnetic resonance imaging is extremely difficult in the pediatric population. In this regard, the study and application of electrocardiography becomes extremely relevant in children. In addition, there are no data on the features of ventricular arrhythmias in ACM in the pediatric population. In this systematic review with meta-analysis, we studied the features of ventricular arrhythmias and electrocardiographic parameters in various ACM types.

Keywords: arrhythmogenic cardiomyopathy, sudden cardiac death, electrocardiography, ventricular arrhythmias, children.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Pushkin; ³Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Alekseeva D. Yu. ORCID: 0000-0003-1751-1424, Kofeynikova O. A. ORCID: 0000-0003-4720-9023, Marapov D. I. ORCID: 0000-0003-2583-0599, Vasichkina E. S.* ORCID: 0000-0001-7336-4102.

*Corresponding author:
vasichkinaelena@mail.ru

Received: 02.07.2022 Revision Received: 07.07.2022 Accepted: 02.08.2022

For citation: Alekseeva D.Yu., Kofeynikova O.A., Marapov D.I., Vasichkina E.S. Electrocardiographic parameters and features of ventricular arrhythmias in various arrhythmogenic cardiomyopathy forms in the pediatric population: a systematic

review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S3):5147. doi:10.15829/1560-4071-2022-5147. EDN VBCNEX

Ключевые моменты

- Показана ограниченность применения разрабатываемых критериев в диагностике аритмогенной кардиомиопатии (АКМП) у детей.
- Проведен систематический обзор с метаанализом особенностей желудочковых нарушений и электрокардиографических параметров при различных формах АКМП в педиатрической популяции.
- Результаты исследования демонстрируют перспективу изучения и использования электрокардиографических параметров в диагностике АКМП у детей.

Key messages

- The limitations of developed criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) in children is shown.
- A systematic review with a meta-analysis of electrocardiographic parameters and features of ventricular arrhythmias in various forms of ACM in the pediatric population was carried out.
- The study results demonstrate the prospect of studying and using electrocardiographic parameters in the diagnosis of ACM in children.

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) — наследственное заболевание, характеризующееся дисфункцией желудочков за счет прогрессирующего фиброзно-жирового замещения нормальной сердечной ткани и ассоциированное с желудочковым нарушением ритма (ЖНР) [1, 2]. Изначально считалось, что это заболевание правого желудочка (ПЖ), что было отражено в названии аритмогенная дисплазия ПЖ [3]. Но позже были распознаны левожелудочковый (ЛЖ) и бивентрикулярный (БВ) варианты заболевания.

В 2019г рабочая группа Общества сердечного ритма приняла общий термин заболевания — АКМП и предложила обновленные рекомендации по диагностике, стратификации риска и лечению данной нозологии [4, 5]. В представленном систематическом обзоре мы будем пользоваться термином АКМП с указанием формы в целях избежания путаницы в терминологии.

Первые диагностические критерии ПЖ формы АКМП были предложены в 1994г (Task Force) [6]. Последний пересмотр этих критериев был в 2010г. Согласно критериям Task Force 2010 оцениваются данные семейного анамнеза, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), суточного мониторинга ЭКГ, гистологического и генетического обследования [7]. Все критерии делятся на большие и малые в зависимости от их специфичности для заболевания. Для постановки диагноза достаточно наличия 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых, или 4 малых. Диагноз считается возможным при наличии 2 малых критериев или 1 большого, или 1 большого и малого, либо 3 малых.

Несмотря на многопараметрический подход, есть определенные ограничения представленных диагностических критериев. Так, они не позволяют оценить отличные от доминирования ПЖ другие фенотипические варианты. Это было указано в 2019г группой международных экспертов, и в 2020г были представлены новые Падуанские критерии [8, 9]. На данный момент эти критерии не включены в рекомендации по диагностике АКМП. Согласно этим критериям, учитывается поражение не только ПЖ, но и ЛЖ. Выделяют большие и малые критерии и, в зависимости от количественного соответствия, диагноз считается определенным, возможным или пограничным. В качестве визуализирующих методик согласно Падуанским критериям используются данные как ЭхоКГ, так и МРТ. В отличие от критериев Task Force 2010, где были указаны размеры правых камер сердца и значения фракции выброса [7], в Падуанских — учитываются индексированные значения размеров полостей ПЖ и ЛЖ по данным ЭхоКГ и МРТ с учетом площади поверхности тела, возраста, пола и в соответствии с номограммами, представленными международным обществом сердечно-сосудистой визуализации [8]. Есть определенные сложности диагностики АКМП особенно при ЛЖ форме [10]. Так, ни в критериях Task Force 2010, ни в Падуанских не были учтены возможности диагностического поиска у пациентов детского возраста. Сложности диагностики различных форм АКМП у детей отмечают многими авторами [11–13]. Отсутствие отдельных критериев для пациентов с АКМП детского возраста осложняет постановку диагноза в педиатрической практике. Кроме того, остаются неясными вопросы своеобразия клинического течения различных форм АКМП.

Зачастую ЭКГ изменения предшествуют морфологическому ремоделированию миокарда и заставляют

заподозрить диагноз АКМП. Однако в педиатрической практике в силу возрастных особенностей применение ЭКГ критериев весьма ограничено. В частности, определенные трудности вызывает интерпретация изменений реполяризации у детей. Инверсия зубца Т в правых грудных отведениях V1-3 относится к большому критерию и считается наиболее распространенным, чувствительным и специфичным маркером. Общеизвестно, что данный параметр является нормальным явлением у пациентов детского возраста до 14 лет [14, 15]. Эпсилон волна, которая относится к большому критерию заболевания, согласно критериям Task Force 2010, наблюдается в правых грудных отведениях и является характерной чертой АКМП, соответствует задержке деполяризации свободной стенки ПЖ и выводного тракта. Она встречается преимущественно в далеко зашедших случаях АКМП и крайне редко у детей и подростков [16, 17]. Все это потенциально приводит к исключению двух важных ЭКГ критериев в диагностике АКМП в педиатрической популяции. Наличие поздних потенциалов (малый критерий) также не характерно для пациентов детского возраста [16].

Кроме того, проведение таких высокотехнологичных методов диагностики, как эндомиокардиальная биопсия и МРТ, крайне затруднено в педиатрической популяции. В связи с этим изучение ЭКГ особенностей течения АКМП у детей имеет колоссальное значение в диагностике этого заболевания, что в первую очередь обусловлено доступностью, простотой использования и безопасностью этих методов исследования.

Отсутствие данных об особенностях ЖНР и ЭКГ параметрах при различных фенотипических вариантах АКМП у пациентов детского возраста послужило поводом для проведения данного систематического обзора с метаанализом.

Таким образом, целью данного анализа было изучение особенностей ЖНР и ЭКГ параметров при различных формах АКМП у пациентов детского возраста.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с рекомендациями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA). Поиск проводился в электронной базе данных PubMed без ограничений по дате издания публикаций и закончился 8 марта 2022г. Три независимых исследователя отдельно друг от друга проводили поиск и отбор исследований с использованием заранее заданных поисковых терминов, ключевых слов (в т.ч. MeSH) и логических операторов: "arrhythmogenic cardiomyopathy" and "Padua criteria" and "children" or "Phenotype" and "arrhythmogenic

cardiomyopathy" and "children" or "right ventricular arrhythmogenic dysplasia and pediatric population". Любые разногласия разрешались путем обсуждения между ними или с привлечением четвертого исследователя при сохранении разногласий. Поиск ограничивался англоязычными статьями. Мы включили исследования, в которых 1) сравнивали ЭКГ параметры и особенности ЖНР у пациентов детского возраста с различными фенотипическими вариантами АКМП; 2) описаны ЭКГ признаки и даны характеристики ЖНР при подтвержденной АКМП у детей. Мы также исключили исследования, представляющие исследования на животных, тезисы докладов, протоколы заседаний, книги, клинические случаи и серии случаев. Приемлемость каждой работы для включения проверялась в 2 этапа: 1) просмотр названия и аннотации и 2) просмотр полного текста.

Извлечение и синтез данных исследований. Для каждого исследования регистрировались следующие данные: первый автор, год публикации, исследуемая популяция, количество случаев, возраст дебюта АКМП, пол и следующие признаки на основе критериев международной рабочей группы Task Force 2010 и Падуанских критериев: изменение процессов деполяризации и реполяризации (инверсия з. Т в правых грудных отведениях (V1-3), волна эпсилон в правых грудных отведениях (V1-3), поздние потенциалы желудочков, замедление внутрижелудочковой проводимости и т.д.), ЖНР и их морфологическая характеристика. Любые разногласия разрешались путем обсуждения.

Статистический анализ. Метаанализ данных проводился с использованием свободного программного обеспечения Open Meta-Analyst. При обобщении данных отдельных исследований, учитывая значительную статистическую гетерогенность большинства показателей, использовалась модель случайных эффектов. Процентные доли с 95% доверительными интервалами (ДИ) рассчитывались с помощью метода Der Simonian-Laird [18]. Результаты метаанализа представлялись в виде блогограммы (forestplot).

Сравнение данных ПЖ формы АКМП с ЛЖ и БВ формами выполнялось путем расчета обобщенной частоты патологических состояний с предварительным сложением числа случаев и числа исследуемых в отдельных публикациях. Далее проводилась оценка статистической значимости различий показателей с помощью критерия хи-квадрата Пирсона, рассчитывалось отношение шансов с 95% ДИ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Первоначальный электронный поиск выявил 144 исследования. Всего после удаления повторя-

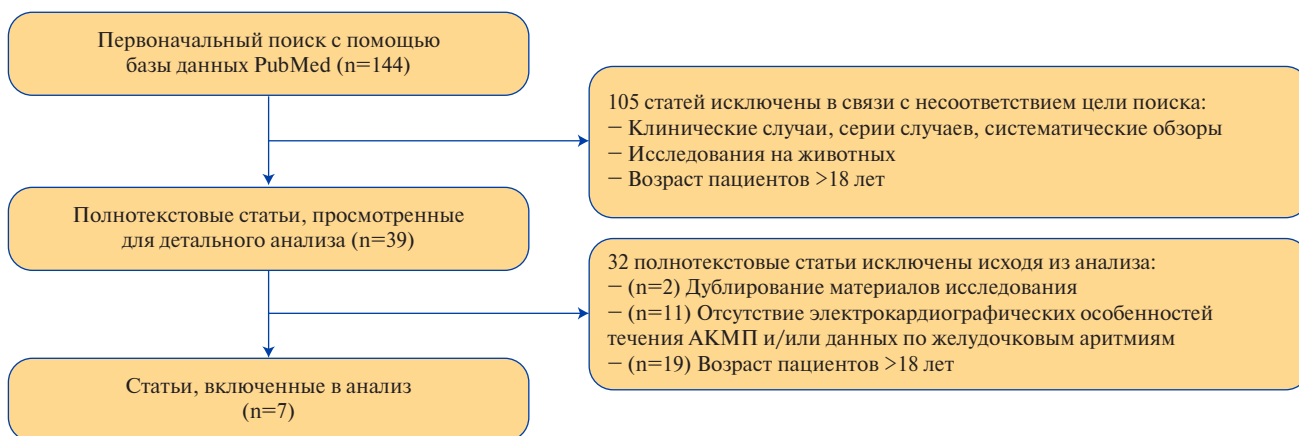


Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций.

Сокращение: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия.

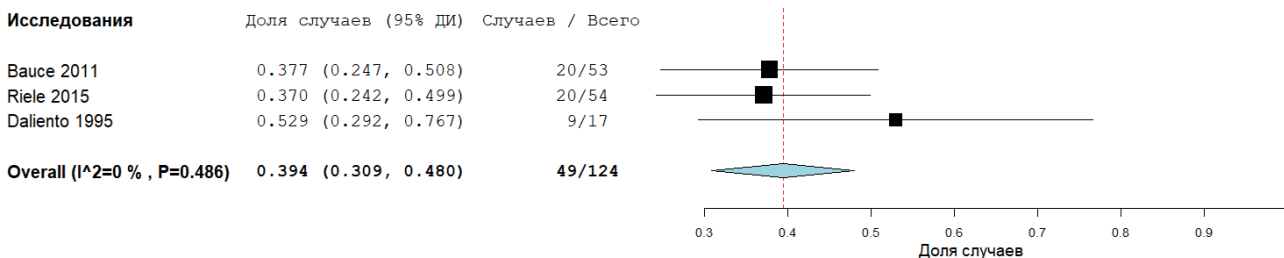


Рис. 2. Метаанализ частоты выявления поздних потенциалов по данным ЭКГ у пациентов с ПЖ формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Таблица 1

Исследования, включенные в систематический обзор

Автор, год	Количество пациентов (n)	Возраст±SD, лет	Период наблюдения±SD, лет	Мальчики (n)	Форма АКМП		
					ПЖ (n)	ЛЖ (n)	БВ (n)
Cicenia, 2021	21	13,9±2	5,46±3,17 (1,13-12,43)	6	8	1	12
DeWitt, 2016	32	15,1±3,8	4,9±3,0	18	16	7	9
Surget, 2022	61	11,5±2,5	33	51	41	13	7
Baue, 2011	53	12,3±3,9	9±7	31	53	–	–
Riele, 2015	75	15,3±2,4	8,4±7,5	41	75	–	–
Etoom, 2015	23	11,8±3,6	–	17	23	–	–
Daliento, 1995	17	14,9±4,9	7±3,7	12	17	–	–
Общее	282	13,5±3,3	11,3±9,7	176, 62,4%	233, 82,6%	21, 7,45%	28, 9,93%

Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, БВ — бивентрикулярная, ЛЖ — левожелудочковая, ПЖ — правожелудочковая.

ющихся статей, клинических случаев, исследований на пациентах старше 18 лет осталось 39 работ. Три независимых исследователя просмотрели полнотекстовые варианты оставшихся публикаций и выявили 5, 7 и 9 статей, соответственно. После коллегиального обсуждения и привлечения четвертого исследователя в анализ было отобрано 7 статей. Алгоритм поиска представлен на рисунке 1.

Количество детей в 7 включенных в анализ работах варьировало от 17 до 75; сроки наблюдения — от 1 года до 33 лет.

Нам не удалось провести метаанализ данных по частоте ЖНР и ЭКГ особенностях при "неклассических" формах АКМП, т.к. информация была представлена в единичных исследованиях. При этом метаанализ был выполнен для случаев ПЖ формы АКМП и общей частоты случаев ЖНР и ЭКГ при-

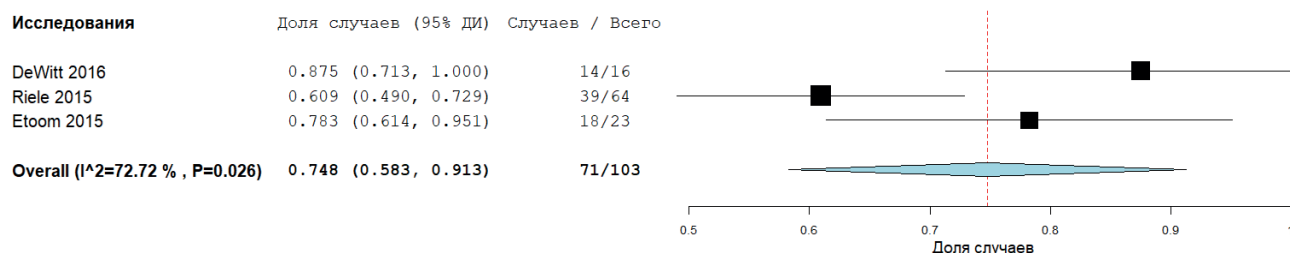


Рис. 3. Метаанализ частоты выявления изменений депполяризации по данным ЭКГ у пациентов с правожелудочковой формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2

ЭКГ особенности у пациентов, включенных в систематический обзор

Изменение реполяризации, абс./п, %	Общ.	12/20, 60	22/25, 88	16/61, 26		58/64, 91	1/75, 4,35	9/17, 52,9	118/262, 45,0
БВ	–	–	8/9, 88,9	–	–	–	–	–	8/9, 88,9
ПЖ	–	–	16/16, 100	–	–	58/64, 91	1/75, 4,35	9/17, 52,9	84/256, 32,8
Изменение депполяризации, абс./п, %	Общ.	–	20/25, 80	–	–	39/64, 61	18/23, 78,3	–	77/112, 68,8
БВ	–	–	6/9, 66,7	–	–	–	–	–	6/9, 66,7
ПЖ	–	–	14/16, 87,5	–	–	39/64, 61	18/23, 78,3	–	71/103, 68,9
Замедление в/ж проводимости, абс./п, %	Общ.	–	–	–	–	26/64, 41	–	10/17, 58,8	36/81, 44,4
БВ	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ПЖ	–	–	–	–	–	26/64, 41,0	–	10/17, 58,8	36/81, 44,4
Снижение вольтажа, абс./п, %	Общ.	–	–	–	3/53, 5,66	–	–	–	3/53, 5,66
БВ	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ЛЖ	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ПЖ	–	–	–	–	3/53, 5,66	–	–	–	3/53, 5,66
Исследование		Cicenia, 2021	DeWitt, 2016	Surget, 2022	Bauce, 2011	Riele, 2015	Etoom, 2015	Daliento, 1995	Общее, п/абс., %

Сокращения: БВ — бивентрикулярная, ЛЖ — левожелудочковая, ПЖ — правожелудочковая.

знаков. В таблице 1 показана характеристика исследований, включенных в анализ [17, 19–24].

ЭКГ особенности. ЭКГ аномалии в виде изменений процессов реполяризации и депполяризации описаны в 6 исследованиях. Наиболее часто регистрируемым ЭКГ параметром реполяризации была инверсия зубца Т в отведениях V1–3, которая описана у половины пациентов — 197 (50,8%). При этом частота встречаемости данного критерия с учетом формы АКМП была представлена в 5 из 6 исследований и вне зависимости от фенотипического варианта наблюдалась в половине случаев как у пациентов с праводоминантной (50,3%), так и с БВ (55,6%) формами.

Среди изменений процессов депполяризации наиболее часто — в 49 случаях из 124 — регистрировались поздние потенциалы желудочков, количественные данные по которым представлены в 3 исследованиях, при этом только среди пациентов с ПЖ формой. Результаты метаанализа частоты выявления поздних потенциалов желудочков по данным ЭКГ представлены на рисунке 2.

В соответствии с полученными данными, частота выявления поздних потенциалов составляла 39,4% (95% ДИ: 30,9–48,0). Показатель имел низкую гетерогенность ($I^2=0\%$, $p=0,486$), принимая значения от 37,0 (Riele, 2015) до 52,9% (Daliento, 1995).

В 3 работах были приведены данные об изменениях депполяризации. Число пациентов с ПЖ формой АКМП, у которых был выявлен данный признак, составило 71, при общем числе проанализированных пациентов — 103. Результаты метаанализа приведены на рисунке 3.

Как следует из полученной блогограммы, частота выявления изменений депполяризации варьировала в различных исследованиях от 60,9 (Riele, 2015) до 87,5% (DeWitt, 2016), отличаясь значительной гетерогенностью ($I^2=72,7\%$, $p=0,026$). Сводный показатель составлял 74,8% (95% ДИ: 58,3–91,3).

В работе DeWitt (2016) были приведены данные о частоте выявления изменений депполяризации при БВ форме АКМП. Показатель составил 66,7% (6 случаев из 9 наблюдений), что соответствовало частоте симптома при ПЖ форме АКМП.

Таблица 3

Результаты сравнения частоты изменений деполяризации желудочков по данным ЭКГ при различных формах АКМП

Патологическое состояние	ПЖ		БВ		p
	абс./n	%	абс./n	%	
Изменения деполяризации	71/103	68,9	6/9	66,7	1,0

Сокращения: БВ — бивентрикулярная, ПЖ — правожелудочковая.

Таблица 4

Частота ЖА при АКМП любой локализации

Патологическое состояние	Общее число случаев/число исследуемых (%)	Результаты метаанализа	Гетерогенность	
		Доля случаев (95% ДИ), %	I ² , %	p
ЖНР	126/210 (60,0%)	61,4 (37,0-85,7)	95,6	<0,001
Из них ЖТ, в т.ч.:	126/250 (50,4)	46,7 (28,5-64,8)	89,3	<0,001
— Неустойчивая ЖТ	29/102 (28,4)	28,2 (16,8-39,5)	36,4	0,207
— Устойчивая ЖТ	44/197 (22,3)	22,9 (11,6-34,3)	73,4	0,005

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия.

Исследования	Доля случаев (95% ДИ)	Случаев / Всего
DeWitt 2016	0.812 (0.621, 1.000)	13/16
Bauce 2011	0.264 (0.145, 0.383)	14/53
Riele 2015	0.797 (0.698, 0.895)	51/64
Etom 2015	0.304 (0.116, 0.492)	7/23
Daliento 1995	0.941 (0.829, 1.000)	16/17
Overall (I²=95.58 %, P< 0.001)	0.626 (0.346, 0.906)	101/173

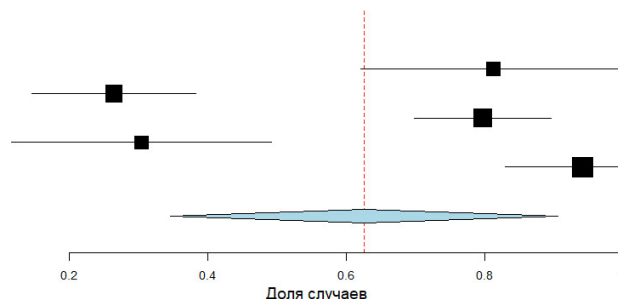


Рис. 4. Метаанализ частоты ЖНР у пациентов с ПЖ формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Эпсилон-волна встречалась редко и описана в 5 работах, что соответствует 4,86%. В 4 исследованиях представлено распределение этого признака в зависимости от формы АКМП: у 5 (5,0%) пациентов — при поражении ПЖ и одного (11,9%) — при БВ форме.

Подробная характеристика ЭКГ особенностей представлена в таблице 2.

Результаты сравнения частоты изменений деполяризации желудочков по данным ЭКГ у пациентов с ПЖ формой АКМП с показателем при БВ форме, представленным в работе DeWitt (2016), приведены в таблице 3.

В соответствии с таблицей, частота изменений деполяризации при ПЖ форме АКМП составляла по обобщенным данным 3 исследований 68,9%, а при БВ форме АКМП по данным исследования DeWitt (2016) — 66,7%. Значения показателей были сопоставимы (p=1,0).

Желудочковая аритмия (ЖА). ЖА описаны во всех включенных в систематический обзор работах, однако их количественная характеристика представлена

в 6. Данные о частоте данного симптома при АКМП любых форм представлены в таблице 4.

Так, ЖНР регистрировались у 126 из 210 (60,0%) пациентов, т.е. более чем в половине случаев. По данным метаанализа общая частота ЖНР составляла 61,4% (95% ДИ: 37,0-85,7). Данные отличались высокой гетерогенностью (I²=95,6%, p<0,001).

Доля выявленных желудочковых тахикардий (ЖТ) по данным метаанализа исследований АКМП любой локализации составляла 46,7%, в т.ч. неустойчивых ЖТ — 28,2%, устойчивых — 22,9%.

По данным исследования DeWitt (2016), ЖА была характерна для всех пациентов с леводоминантной и БВ формами, тогда как при "классической" форме заболевания, описанной в 5 публикациях, ЖНР встречалась в 101 случае из 173. Результаты метаанализа частоты ЖНР при ПЖ форме АКМП представлены на рисунке 4.

Из приведенной блок-граммы следует, что сводная доля пациентов с ЖНР при ПЖ форме АКМП составляла 62,6% (95% ДИ: 34,6-90,6). Показатель, также как и при анализе АКМП любой локализации,

Исследования	Доля случаев (95% ДИ)	Случаев / Всего
DeWitt 2016	0.562 (0.319, 0.806)	9/16
Bauce 2011	0.321 (0.195, 0.446)	17/53
Riele 2015	0.797 (0.698, 0.895)	51/64
Etoom 2015	0.304 (0.116, 0.492)	7/23
Daliento 1995	0.412 (0.178, 0.646)	7/17
Overall ($I^2=91.06\%$, $P<0.001$)	0.483 (0.243, 0.723)	91/173

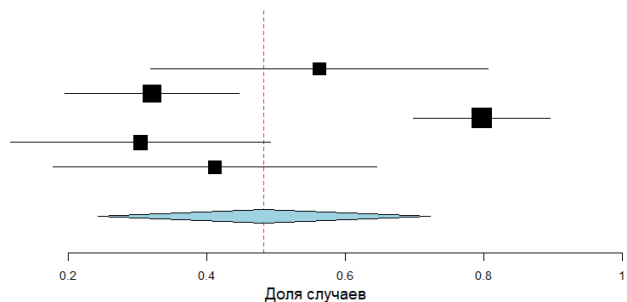


Рис. 5. Метаанализ частоты ЖТ у пациентов с ПЖ формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Исследования	Доля случаев (95% ДИ)	Случаев / Всего
DeWitt 2016	0.125 (0.000, 0.287)	2/16
Bauce 2011	0.226 (0.114, 0.339)	12/53
Daliento 1995	0.235 (0.034, 0.437)	4/17
Overall ($I^2=0\%$, $P=0.562$)	0.201 (0.117, 0.285)	18/86

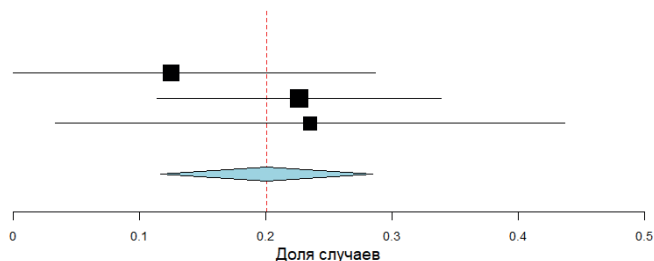


Рис. 6. Метаанализ частоты неустойчивых ЖТ у пациентов с ПЖ формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Исследования	Доля случаев (95% ДИ)	Случаев / Всего
Bauce 2011	0.094 (0.016, 0.173)	5/53
Riele 2015	0.213 (0.121, 0.306)	16/75
Daliento 1995	0.176 (0.000, 0.358)	3/17
Overall ($I^2=47.2\%$, $P=0.150$)	0.154 (0.069, 0.239)	24/145

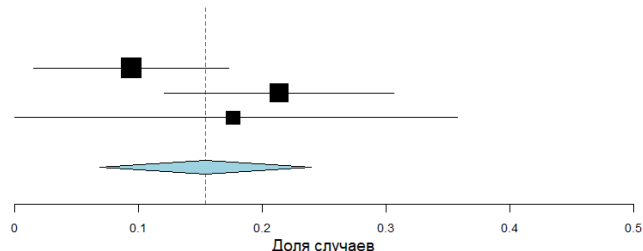


Рис. 7. Метаанализ частоты устойчивых ЖТ у пациентов с ПЖ формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

ции, отличался высокой гетерогенностью ($I^2=95,6\%$, $p<0,001$).

Холтеровское мониторирование проводилось во всех исследованиях, однако данные о количественной характеристике желудочковых эктопических комплексов >500 в сутки представлены лишь в 2 работах из 7 и описаны у подавляющего большинства детей 55 (77,5%). В четырех работах показана морфологическая характеристика ЖНР. С учетом представленных данных подсчет был возможен лишь в 3 исследованиях.

Так, у трети пациентов регистрировались ЖНР по типу блокады левой ножки пучка Гиса — в 35,2% случаев и намного реже в 8,79% — по типу блокады правой ножки пучка Гиса. Корректная числовая характеристика морфологии ЖТ описана лишь в од-

ной работе, в которой представлена лишь ПЖ форма АКМП. Так, ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса с нижней осью регистрировалась у 5 (9,43%), с блокадой левой ножки пучка Гиса с верхней осью — у 4 (7,55%) пациентов.

При оценке частоты ЖТ у пациентов с ПЖ формой АКМП данный симптом отмечался у 91 пациента из 173. В результате метаанализа была получена следующая блокбограмма (рис. 5).

Согласно полученным данным, частота ЖТ у пациентов с ПЖ формой АКМП составляла 48,3% (95% ДИ: 24,3–72,3). Показатель характеризовался высокой гетерогенностью ($I^2=91,1\%$, $p<0,001$), варьируя от 30,4% (Etoom, 2015) до 79,7% (Riele, 2015).

Неустойчивые ЖТ при ПЖ форме АКМП отмечались в 18 случаях из 86 наблюдений. Результаты

Таблица 5

Результаты сравнения частоты ЖА при различных формах АКМП

Патологическое состояние	1) ПЖ		2) ЛЖ		3) БВ		p
	абс./n	%	абс./n	%	абс./n	%	
ЖА	101/173	58,4	7/7	100,0	9/9	100,0	p ₁₋₂ =0,043* p ₁₋₃ =0,012*
ЖТ	91/173	52,6	3/7	42,9	2/9	22,2	p ₁₋₂ =0,711 p ₁₋₃ =0,095
Неустойчивая ЖТ	18/86	20,9	4/7	57,1	7/9	77,8	p ₁₋₂ =0,052 p ₁₋₃ =0,001*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Сокращения: БВ — бивентрикулярный, ЖА — желудочковая аритмия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковый, ПЖ — правый желудочек/правожелудочковый.

метаанализа данного показателя представлены на рисунке 6.

По данным метаанализа 3 работ было установлено, что частота неустойчивых ЖТ составляла 20,1% (95% ДИ: 11,7–28,5). Показатель имел незначительную гетерогенность ($I^2=0\%$, $p=0,562$), что соответствовало близким значениям частоты неустойчивых ЖТ при ПЖ форме АКМП, полученным разными исследователями: от 12,5% в работе DeWitt (2016) до 23,5% в работе Daliento (1995).

Наконец, устойчивые ЖТ при ПЖ форме АКМП отмечались у 24 пациентов из 145, описанных в 3 исследованиях. По результатам метаанализа была получена следующая блогограмма (рис. 7).

В соответствии с полученными данными, показатель составлял 15,4% (95% ДИ: 6,9–23,9). Диапазон значений, соответствующих разным исследованиям, составлял от 9,4 до 21,3%, показатель отличался умеренной гетерогенностью ($I^2=47,2\%$, $p=0,15$).

Также нами было проведено сравнение частоты ЖА, ЖТ и неустойчивой ЖТ в зависимости от фенотипического варианта АКМП. Как и в предыдущих случаях, данные по частоте указанных состояний для ЛЖ и БВ форм АКМП были взяты из исследования DeWitt (2016). Полученные результаты отражены в таблице 5.

Из приведенной таблицы следует, что частота ЖА среди пациентов с ЛЖ или БВ формами АКМП, достигающая в обоих случаях 100%, была существенно выше аналогичного показателя при ПЖ форме АКМП, составлявшего 58,4% ($p=0,043$ и $p=0,012$, соответственно). Напротив, частота ЖТ принимала более высокие значения при ПЖ форме АКМП, составляя 52,6%, тогда как при ЛЖ форме показатель составлял 42,9%, а при БВ форме — 22,2%. Несмотря на более чем в 2 раза высокую частоту ЖТ при ПЖ форме АКМП по сравнению с БВ формой, различия данного показателя не были статистически значимыми ($p=0,095$). Также отсутствовали статистически

значимые различия при сравнении ПЖ и ЛЖ форм АКМП ($p=0,711$).

При анализе частоты неустойчивой ЖТ было установлено, что при ПЖ форме АКМП данный симптом встречался только у 20,9% исследуемых. Среди пациентов с ЛЖ формой заболевания частота неустойчивой ЖТ была почти в 3 раза выше, составляя 57,1%, а при БВ форме — в 3,7 раза выше, достигая 77,8%. При сравнении ПЖ и ЛЖ форм АКМП различия характеризовались значением $p=0,052$, что позволяет предположить определенную связь морфологической формы АКМП с частотой неустойчивой ЖТ. При БВ форме АКМП показатель статистически значимо превышал частоту неустойчивой ЖТ при ПЖ форме АКМП ($p=0,001$).

Таким образом, была установлена существенно более высокая частота ЖА в целом, а также неустойчивой ЖТ у пациентов с ЛЖ и БВ формами АКМП, по сравнению с ПЖ формой.

Обсуждение

Наш систематический обзор с метаанализом демонстрирует особенности ЖНР и ЭКГ параметров у детей с различными формами АКМП, а также дает общее представление о характеристике указанных выше показателей.

Более чем у половины пациентов регистрировались ЖА. При этом значительно превалировало количество пациентов с ЖНР при "неклассических" формах АКМП по сравнению с праводоминантной. Также была установлена существенно более высокая частота неустойчивой ЖТ у пациентов с ЛЖ и БВ формами АКМП, по сравнению с ПЖ формой. Однако по данным литературы ЖНР являются основным проявлением АКМП независимо от фенотипа [25, 26].

Известно, что ЭКГ-критерии заболевания включают как изменение процессов деполяризации, так и реполяризации. При этом следует учитывать их актуальность при диагностике только ПЖ и БВ

форм. По результатам данной работы изменение деполяризации в виде эpsilon-волны встречается достаточно редко вне зависимости от формы поражения. Наши выводы коррелируют с данными литературы: эpsilon волна встречается крайне редко, в основном на поздних стадиях заболевания, и в новых Падуанских критериях обнаружение эpsilon-волны на ЭКГ относится к малому критерию [4, 27]. Вероятно, это обусловлено тем, что данный признак проявляется на более поздних стадиях заболевания, когда есть значимая структурная патология сердца [7, 28]. К тому же, известно, что этот паттерн на ЭКГ может иметь преходящий характер и не проявляться при повторных обследованиях [29]. Описано, что поздние потенциалы желудочков также зависят от прогрессирования заболевания, однако встречаются значительно чаще, чем эpsilon-волна [16]. Так и по нашим данным поздние потенциалы желудочков регистрировались в более трети случаев при ПЖ форме. Кроме того, частота изменений деполяризации как при ПЖ, так и БВ форме существенно не отличались и наблюдались у значительного числа пациентов. Данное наблюдение требует дальнейшего проведения исследования и изучения этого феномена.

Среди изменений реполяризации наиболее распространенным, чувствительным и специфичным маркером считается инверсия зубца Т в правых грудных отведениях V1-3, которая относится к большому критерию диагностики АКМП. Следует отметить, что данный критерий не может быть использован у детей до 14 лет, т.к. является возрастной нормой [14, 15]. В нашей работе данные изменения были описаны более чем у трети пациентов, но, к сожалению, не несут никакой диагностической ценности, т.к. средний возраст включенных в исследование детей составлял 13,5 лет.

Таким образом, по данным проведенного нами систематического обзора с метаанализом ЖНР являются ведущим признаком АКМП в педиатрической популяции. При этом при "неклассических" формах значительно чаще регистрируется неустойчивая ЖТ, чем при ПЖ форме заболевания. Среди ЭКГ параметров, на которые следует обращать внимание у детей, можно выделить изменения процессов деполяризации. При этом поздние потенциалы желудочков можно рассматривать в качестве перспективного диагностического критерия при поражении ПЖ у детей.

Ограничения исследования. Наше исследование имеет несколько ограничений. ЭКГ-параметры в большинстве случаев были не четко представлены, что затрудняло проведение метаанализа по многим признакам. Следует отметить неоднородность в диапазоне описанных характеристик ЖА, что также осложняло выполнение анализа.

Заключение

Включенные в представленный нами систематический обзор с метаанализом публикации продемонстрировали перспективное прогностическое значение ряда ЭКГ параметров. Принимая во внимание отсутствие специфических ЭКГ признаков у детей, необходимо обеспечить динамическое наблюдение за пациентами с ЖНР и продолжить дальнейшие исследования с целью изучения ЭКГ параметров и особенностей ЖА для разработки диагностических критериев АКМП в педиатрической популяции.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Литература/References

- Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373:1289-300. doi:10.1016/S0140-6736(09)60256-7.
- Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017;376:61-72. doi:10.1056/NEJMr1509267.
- Marcus F, Fontaine G, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384-98. doi:10.1161/01.cir.65.2.384.
- Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2020;17(1):e155-e205. doi:10.1016/j.hrthm.2019.03.014.
- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301-e372. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994;71(3):215-8. doi:10.1136/hrt.71.3.215.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *European Heart Journal*. 2010;31:806-14. doi:10.1093/eurheartj/ehq025.
- Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106-14. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
- Zorzi A, Graziano F, Corrado D. Arrhythmogenic cardiomyopathy in children: Identification at preparticipation screening and diagnosis by the "Padua criteria". *Int. J. Cardiol*. 2022;354:38-40. doi:10.1016/j.ijcard.2022.02.029.
- Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(18):e021987. doi:10.1161/JAHA.121.021987.
- Molitor N, Duru F. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Differential Diagnosis with Diseases Mimicking Its Phenotypes. *J Clin Med*. 2022;11(5):1230. doi:10.3390/jcm11051230.
- Altmayer S, Nazarian S, Han Y. Left Ventricular Dysfunction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): Can We Separate ARVC from Other Arrhythmogenic Cardiomyopathies? *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(23):e018866. doi:10.1161/JAHA.120.018866.
- Cohen MI, Atkins MB. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the pediatric population. *Curr Opin Cardiol*. 2022;37(1):99-108. doi:10.1097/HCO.0000000000000937.
- Makarov LM. ECG in pediatrics. 3rd ed. M.: Medpraktika-M., 2013: p. 696. (In Russ.) Макаров Л. М. ЭКГ в педиатрии. 3-е изд. М.: Медпрактика-М., 2013: 696 с. ISBN: 978-5-98803-297-7.
- Makarov LM. Normative ECG parameters in children. Guidelines. Publishing House Medpraktika-M, Moscow, 2018. (In Russ.) Макаров Л. М. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Методические рекомендации. ИД МЕДПРАКТИКА-М, Москва, 2018г. ISBN: 978-5-98803-384-4.

16. Zhang L, Liu L, Kowey PR, et al. The electrocardiographic manifestations of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(3):237-45. doi:10.2174/1573403x10666140514102928.
17. Etoom Y, Govindapillai S, Hamilton R, et al. Importance of CMR within the Task Force Criteria for the diagnosis of ARVC in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10):987-95. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.041.
18. Der Simonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177-88. doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2.
19. Surget E, Maltret A, Raimondi F, et al. Clinical Presentation and Heart Failure in Children with Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(2):e010346. doi:10.1161/CIRCEP.121.010346.
20. Baucé B, Rampazzo A, Basso C, et al. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. *Heart Rhythm.* 2011;8(11):1686-95. doi:10.1016/j.hrthm.2011.06.026.
21. Te Riele ASJM, James CA, Sawant AC, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/ Cardiomyopathy in the Pediatric Population: Clinical Characterization and Comparison with Adult-Onset Disease. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015;1(6):551-60. doi:10.1016/j.jacep.2015.08.004.
22. DeWitt ES, Chandler SF, Hyland RJ, et al. Phenotypic Manifestations of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Children and Adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):346-58. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.022.
23. Daliento L, Turrini P, Nava A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(3):655-64. doi:10.1016/0735-1097(94)00433-Q.
24. Cicienia M, Cantarutti N, Adorisio R, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy in children according to "Padua criteria": Single pediatric center experience. *Int J Cardiol.* 2022;350:83-9. doi:10.1016/j.ijcard.2022.01.008.
25. Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation.* 2003;108(25):3084-91. doi:10.1161/01.CIR.0000103130.33451.D2.
26. Corrado D, Migliore F, Zorzi A. Arrhythmic risk stratification in arrhythmogenic cardiomyopathy: new predictors for left-sided variants? *Eur Heart J.* 2021;42(29):2851-3. doi:10.1093/eurheartj/ehab355.
27. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello-Raimundo R, et al. Epsilon wave: A review of historical aspects. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2019;19(2):63-7. doi:10.1016/j.ipej.2019.02.003.
28. Mattesi G, Cipriani A, Baucé B, et al. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: Genotype-Phenotype Correlations and New Diagnostic Criteria. *J Clin Med.* 2021;10(10):2212. doi:10.3390/jcm10102212.
29. Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, et al. Electrocardiographic features of disease progression in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:4. doi:10.1186/1471-2261-15-4.