

Клинические особенности различных фенотипических форм 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) — прогрессирующее заболевание с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), весьма редко встречающееся в педиатрической популяции.

Цель. Изучить особенности клинического течения, исходов и прогноза при различных формах АКМП у пациентов детского возраста.

Материал и методы. При первичном отборе было найдено 144 публикации в базе данных PubMed. Из первоначально идентифицированных результатов поиска проведен анализ 7 работ.

Результаты. Наследственность по АКМП отягощена в 90% случаев. У каждого второго пациента регистрировались симптомы заболевания 49,2% (95% доверительный интервал (ДИ): 19,3-79,1). Частыми клиническими проявлениями АКМП были сердцебиение, признаки сердечной недостаточности, синкопальные состояния. Частота случаев ВСС и внезапной остановки сердца составила 7,1% (95% ДИ: 1,7-12,4) и 5,1% (95% ДИ: 1,5-8,7), соответственно. Имплантация имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора проводилась в 40% случаев.

Заключение. Нами не выявлена какая-либо специфичность клинических признаков с учетом фенотипического варианта АКМП. Однако более ранний дебют и прогностически неблагоприятное течение характерно для "неклассических" форм заболевания. АКМП характеризуется высоким риском ВСС, поэтому крайне важно своевременно установить диагноз.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, клинические особенности, 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 медицины"; 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 детских болезней Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7336-4102.

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

АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, БВ — бивентрикулярная, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковая, ПЖ — правый желудочек/правожелудочковая, СН — сердечная недостаточность.

Рукопись получена 02.07.2022

Рецензия получена 27.07.2022

Принята к публикации 22.10.2022



Для цитирования: Алексеева Д. Ю., Кофейникова О. А., Марапов Д. И., Васичкина Е. С. Клинические особенности различных фенотипических форм аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S4):5146. doi:10.15829/1560-4071-2022-5146. EDN GFCRGW

Clinical characteristics of various arrhythmogenic cardiomyopathy phenotypes 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 progressive disease with a high risk of sudden cardiac death (SCD), which is very rare in the pediatric population.

Aim. To study the clinical course, outcomes and prognosis in various ACM phenotypes in pediatric patients.

Material and methods. During the initial selection, 144 publications were found in the PubMed database. From the initially identified results, an analysis of 7 works was carried out.

Results. Positive family history for ACM was revealed in 90% of cases. Every second patient had symptoms of the disease (49,2% (95% confidence interval (CI): 19,3-79,1)). Frequent clinical manifestations of ACM were palpitations, heart failure symptoms, and syncope. The incidence of SCD and sudden cardiac arrest was 7,1% (95% CI: 1,7-12,4) and 5,1% (95% CI: 1,5-8,7), respectively. Implantation of an implantable-cardioverter defibrillator was performed in 40% of cases.

Conclusion. We did not reveal any specificity of clinical signs depending on ACM phenotype. However, an earlier onset and an unfavorable course are characteristic of non-classical ACM types. ACM is characterized by a high risk of SCD, so it is extremely important to make a timely diagnosis.

Keywords: arrhythmogenic cardiomyopathy, sudden cardiac death, implantable cardioverter-defibrillator, clinical features, 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: vasichkina@mail.ru

Received: 02.07.2022 Revision Received: 27.07.2022 Accepted: 22.10.2022

For citation: Alekseeva D.Yu., Kofeynikova O.A., Marapov D.I., Vasichkina E.S. Clinical characteristics of various arrhythmogenic cardiomyopathy phenotypes

in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5146. doi:10.15829/1560-4071-2022-5146. EDN GFRCRW

Ключевые моменты

- Показано, что ни в критериях Task Force 2010г, ни в Падуанских не были учтены возможности диагностического поиска у пациентов детского возраста.
- Проведен систематический обзор с метаанализом особенностей клинического течения, исходов и прогноза при различных формах аритмогенной кардиомиопатии у пациентов детского возраста.
- Представлены данные особенностей клинического течения, исходов и прогноза при различных формах аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции.

Key messages

- It was shown that neither the 2010 Task Force nor the Padua criteria describes ACM diagnosis in pediatric patients.
- A systematic review with a meta-analysis of the clinical course, outcomes and prognosis features in various ACM forms in pediatric patients was carried out.
- Data on the clinical course, outcomes and prognosis characteristics in various ACM forms in the pediatric population are presented.

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) — наследственное заболевание, для которого характерно наличие желудочковых нарушений ритма с вовлечением и ухудшением функции желудочков в результате прогрессирующего фиброзно-жирового замещения нормальной сердечной ткани [1, 2]. В 1977г Fontaine G был предложен термин аритмогенная дисплазия правого желудочка (ПЖ), т.к. изначально считалось, что данное заболевание поражает лишь миокард ПЖ [3]. Однако уже в XXIв появились сведения о вовлечении в патологический процесс как левого желудочка (ЛЖ), так и ПЖ. И, если изначально такие формы рассматривались как атипичные варианты аритмогенной дисплазии ПЖ, то накопленные данные за последние десятилетия подтвердили существование трех вариантов данной нозологии: правожелудочковой, левожелудочковой, бивентрикулярной (БВ) [4-7]. И в 2019г рабочая группа Общества сердечного ритма приняла общий термин для этого заболевания вне зависимости от фенотипического варианта — АКМП [6].

В настоящее время по данным литературы распространенность ПЖ формы АКМП у взрослого населения варьирует от 1 на 2 тыс. до 5 тыс. человек [8]. Частота встречаемости этого заболевания в педиатрической популяции на сегодняшний день остается неизвестной. Вероятно, это обусловлено тем, что, как правило, для АКМП характерно постепенное развитие и манифестация заболевания в возрасте между 20 и 40 годами [9].

В течение данной патологии выделяют несколько фаз, и клиническая картина заболевания весьма многообразна — от бессимптомного течения до вне-

запной сердечной смерти (ВСС) [10]. Наибольшую настороженность представляет собой так называемая начальная фаза АКМП, которую также называют "скрытой". Она характеризуется отсутствием электрокардиографических и морфофункциональных признаков, но при этом крайне высоким риском ВСС [11, 12]. Известно, что у детей нередко именно внезапная остановка сердца и ВСС являются первыми признаками заболевания. Так, работа Corrado D, et al. показала, что в структуре ВСС среди подростков в регионе Венето в Италии 20% приходится на не диагностированную ранее АКМП [13].

На данный момент принят многопараметрический подход в диагностике этой нозологии, основанный на результатах лабораторно-инструментальных методов обследования, таких как электрокардиография, эхокардиография, магнитно-резонансная томография, холтеровское мониторирование, гистологическое и генетическое обследование, а также сведений о семейном анамнезе, согласно критериям Task Force 2010г [10]. Кроме того, в 2020г были разработаны Падуанские критерии с целью улучшения выявления "неклассических" форм АКМП.

Тем не менее, несмотря на такой многогранный подход к диагностике АКМП, выявление данной нозологии сложная задача, особенно в педиатрической популяции [14-16]. Это обусловлено особенностями физиологического развития детей и существующими различиями в клинической картине заболевания. Кроме того, ни в критериях Task Force 2010г, ни в Падуанских не были учтены возможности диагностического поиска у пациентов детского возраста.

Однако следует обратить внимание на важную, а порой и ключевую роль семейного анамнеза в выявлении АКМП у детей [17]. Так, наличие семейных случаев АКМП и/или ВСС является безусловным

поводом для углубленного медицинского обследования и динамического наблюдения. Также нарастание клинической симптоматики в виде появления/ учащения жалоб на сердцебиение, синкопальные состояния, признаки сердечной недостаточности (СН) и др. свидетельствуют о прогрессировании заболевания и повышении риска ВСС [12, 18, 19]. Следует отметить и высокую озабоченность стратификацией риска ВСС, а также показаниями к имплантации имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) с целью ее первичной профилактики у детей.

Таким образом, все вышеперечисленное делает актуальным изучение клинических особенностей течения АКМП, а также данных об исходах и прогнозе этой патологии у детей и послужило поводом проведения данного систематического обзора с метаанализом.

В связи с этим целью данного анализа было изучение особенностей клинического течения, исходов и прогноза при различных формах АКМП у пациентов детского возраста.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) в базе данных PubMed (144 статей) и включал поиск исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т.ч. MeSH) и логических операторов. Согласно поставленной цели поиска, тезисы докладов, протоколы заседаний, книги, клинические случаи и серии случаев не использовались. Английский язык был установлен в качестве языкового ограничения. Три автора независимо друг от друга изучили заголовки и аннотации публикаций на соответствие критериям включения, возникшие разногласия решали путем переговоров или с привлечением четвертого автора. Исследования сначала проверялись путем чтения заголовков или аннотаций, чтобы исключить обзоры, отчеты о случаях или нерелевантные статьи, а затем исследования отбирались путем чтения полного текста. Исследования считались приемлемыми, если они представляли собой: 1) выборки пациентов детского возраста с подтвержденной АКМП, где были представлены их клинические характеристики, данные о прогнозе и исходах заболевания; и 2) исследования, сравнивающие клинические признаки у пациентов детского возраста с различными формами АКМП.

Ключевые слова в базе данных PubMed: "arrhythmogenic cardiomyopathy" and "Padua criteria" and "children" or "Phenotype" and "arrhythmogenic cardiomyopathy" and "children" or "right ventricular arrhythmogenic dysplasia and pediatric population".

Последний поиск осуществлялся 08 марта 2022г.

Критерии включения/исключения. В систематический обзор включены только те исследования, в которых были адекватно представлены исходные данные — полноценное описание клинической картины для различных фенотипических форм АКМП у пациентов детского возраста. Обязательным условием включения публикаций в метаанализ было наличие данных о клинических особенностях, исходах, прогнозе заболевания. Возраст до 18 лет (включительно) был отнесен к ограничениям данного обзора. Также были исключены исследования на животных, обзоры, клинические случаи и серии случаев. Следует подчеркнуть, что количество включенных в исследования пациентов не являлось для нас определяющим фактором отбора.

Извлечение и синтез данных исследований. При первичном отборе с использованием вышеописанных поисковых запросов было получено 144 публикаций (PubMed).

Для каждого исследования регистрировались следующие данные: первый автор, год публикации, исследуемая популяция, количество случаев, возраст дебюта АКМП, пол, симптомы заболевания, данные об исходах и лечении, а также фенотипические признаки на основе критериев международной рабочей группы Task Force 2010 и Падуанских критериев: семейный анамнез АКМП, ВСС. Любые разногласия разрешались путем обсуждения или с участием четвертого исследователя.

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 DerSimonian-Laird [20]. Результаты метаанализа представлялись в виде блобограммы (forest plot).

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-квадрат Пирсона, рассчитывалось отношение шансов с 95% ДИ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как показано на рисунке 1, первоначально мы получили 144 исследования. Далее с помощью электронного и ручного поиска после удаления дубликатов, обзорных статей, клинических случаев или исследований, не подходящих для нашего анализа, было оставлено 39 статей. Были просмотрены пол-



Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций.

Сокращение: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия.

Таблица 1

Исследования, включенные в систематический обзор

Автор	Год	Количество пациентов (n)	Возраст, лет	SD (±)	Период наблюдения (лет)	Мальчики (n)	Девочки (n)	Форма АКМП		
								ПЖ (n)	ЛЖ (n)	БВ (n)
Cicenia	2021	21	13,9	2	5,46±3,17 (1,13-12,43)	6	15	8	1	12
DeWitt	2016	32	15,1	3,8	4,9±3,0	18	14	16	7	9
Surget	2022	61	11,5	2,5	33	51	10	41	13	7
Bauce	2011	53	12,3	3,9	9±7	31	22	53	–	–
Riele	2015	75	15,3	2,4	8,4±7,5	41	34	75	–	–
Etoom	2015	23	11,8	3,6	–	17	6	23	–	–
Daliento	1995	17	14,9	4,9	7±3,7	12	5	17	–	–

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

ные тексты 39 оставшихся исследований, и 32 из них были исключены, поскольку они были: а) исследованиями, в которых были включены пациенты старше 18 лет (n=19); б) исследования, в которых не были представлены клинические особенности течения АКМП (n=11); и в) исследования, в которых были дублированные данные (n=2), при этом оба исследования были исключены из-за включения пациентов старше 18 лет. В итоге в систематический обзор и метаанализ было включено 7 исследований из 144 [9, 21-26] (табл. 1). В 5 из них представлены клинические особенности различных фенотипических вариантов АКМП: в 4 — течение ПЖ формы и в 1 [24] — всех трех вариантов заболевания. В 2 исследованиях [21, 26] дана общая характеристика течения различных форм АКМП. Эти 2 работы [21, 26] также были включены в анализ после обсуждения авторами.

В связи с тем, что информация о частоте симптомов и исходов при "неклассических" формах АКМП была представлена в единичных исследованиях, метаанализ в этом случае не проводился. Он выполнялся только для случаев ПЖ формы заболевания, а также для общей частоты симптомов и исходов.

Клиническая характеристика АКМП. Всего в анализ включено 282 ребенка среднего возраста 13,5±3,3 лет. Соотношение мальчиков/девочек по исследованиям составило 176/106 (62,4/37,6)%. Среди больных, вошедших в исследование, у 233 (82,6%) описана праводоминантная форма АКМП, у 21 (7,45%) — леводоминантная и у 28 (9,93%) — БВ. Во всех включенных статьях представлены клинические и/или электрокардиографические особенности течения АКМП у пациентов детского возраста.

Различные симптомы заболевания были описаны во всех включенных исследованиях и встречались практически у половины детей (96, 43,8%). К наиболее частым проявлениям заболевания относились сердцебиение и признаки СН, реже встречались синкопальные состояния и случаи ВСС. Так, о признаках СН сообщается во всех включенных исследованиях, однако количественная характеристика представлена лишь в 2 работах и наблюдалась у 29 (25,4%) человек. Сердцебиение, синкопе представлены в 4 исследованиях и встречались у 36 (27,5%) и 24 (18,3%) пациентов, соответственно. В 5 работах описаны случаи ВСС, которые были зарегистрированы у 18 (9,09%) пациентов.

Таблица 2

Общая частота изучаемых симптомов при АКМП любой локализации

Патологическое состояние	Общее число случаев/число исследуемых (%)	Результаты метаанализа		Гетерогенность	
		Доля случаев (95% ДИ), %	I ² , %	p	
Симптомы	96/219 (43,8)	49,2 (19,3-79,1)	97,3		<0,001
Внезапная остановка сердца	18/261 (6,9)	5,1 (1,5-8,7)	47,8		0,088
Внезапная сердечная смерть	18/198 (9,1)	7,1 (1,7-12,4)	57,92		0,05

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3

Клиническая характеристика пациентов, включенных в систематический обзор

Исследование		Cicenia, 2021	DeWitt, 2016	Surget, 2022	Bauce, 2011	Riele, 2015	Etoom, 2015	Daliento, 1995	Общее, n/абс., %
Внезапная сердечная смерть, n/общ., %	Общ.	1/21, 4,76	0/32, 0		4/53, 7,55	11/75, 14,7		2/17, 11,8	18/198, 9,09
	БВ		0/9, 0						0/9, 0
	ЛЖ		0/7, 0						0/7, 0
	ПЖ		0/16, 0		4/53, 7,55	11/75, 14,7		2/17, 11,8	17/161, 10,6
Внезапная остановка сердца, n/общ., %	Общ.		5/32, 15,6	2/61, 3	1/53, 1,89	8/75, 11	0/23, 0	2/17, 11,8	18/261, 6,9
	БВ		1/9, 11,1						1/9, 11,1
	ЛЖ		1/7, 14,3						1/7, 14,3
	ПЖ		3/16, 18,8		1/53, 1,89	8/75, 11	0/23, 0	2/17, 11,8	14/184, 7,6
Синкопе, n/общ., %	Общ.	2/21, 9,52	2/32, 6,25	16/61, 26				4/17, 23,5	24/131, 18,3
	БВ	-		-	-	-	-	-	
	ЛЖ	-		-	-	-	-	-	
	ПЖ	-	2/16, 12,5	-				4/17, 23,5	6/33, 18,2
Сердечная недостаточность, n/общ., %	Общ.			13/61, 2,1	16/53, 30,2				29/114, 25,4
	БВ	-	-	-	-	-	-	-	-
	ЛЖ	-	-	-	-	-	-	-	-
	ПЖ	-	-	-	16/53, 30,2				16/53, 30,2
Сердцебиение, n/общ., %	Общ.	1/21, 4,76	1/32, 3,13	24/61, 40				10/17, 58,8	36/131, 27,5
	БВ	-	-	-	-	-	-	-	-
	ЛЖ	-	-	-	-	-	-	-	-
	ПЖ	-	1/16, 6,25	-				10/17, 58,8	11/33, 33,3
Симптомы, n/общ., %	Общ.	4/21, 19	27/32, 84,4	-	14/53, 26,4	28/75, 37,3	6/21, 26	17/17, 100	96/219, 43,8
	БВ	-			-	-	-	-	
	ЛЖ	-			-	-	-	-	
	ПЖ	-			14/53, 26,4	28/75, 37,3	6/21, 26	17/17, 100	65/166, 39,2

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

В результате метаанализа общей частоты изучаемых клинических состояний при любых формах АКМП были получены данные, представленные в таблице 2.

По данным проведенного метаанализа частоты различных патологических состояний при АКМП любой формы почти в половине случаев отмечались различные симптомы (49,2%), частота внезапной остановки сердца и ВСС была несколько ниже, чем при простом объединении данных исследований, и составляла 5,1 и 7,1%, соответственно.

Описание клинической характеристики пациентов с учетом фенотипических вариантов АКМП представлено в таблице 3.

При оценке частоты симптомов у пациентов с ПЖ формой АКМП были получены следующие данные (рис. 2).

В соответствии с представленной блобограммой, симптомы отмечались у 65 из 166 исследуемых с ПЖ формой АКМП, описанных в 4 публикациях. Частота случаев выявления симптомов по данным метаанализа составила 47,7% (95% ДИ: 7,8-87,6%). Значительный размах границ 95% ДИ обусловлен высокой статистической гетерогенностью показателя (I²=98,0%, p<0,001): частота симптомов в проанализированных исследованиях составляла от 26,4% (Bauce, 2011) до 97,2% (Daliento, 1995).

Результаты метаанализа доли случаев внезапной остановки сердца представлены на следующей блобограмме (рис. 3).

Согласно данным, представленным в 5 публикациях, внезапная остановка сердца отмечалась у 14 из 184 исследуемых. Частота случаев внезапной останов-

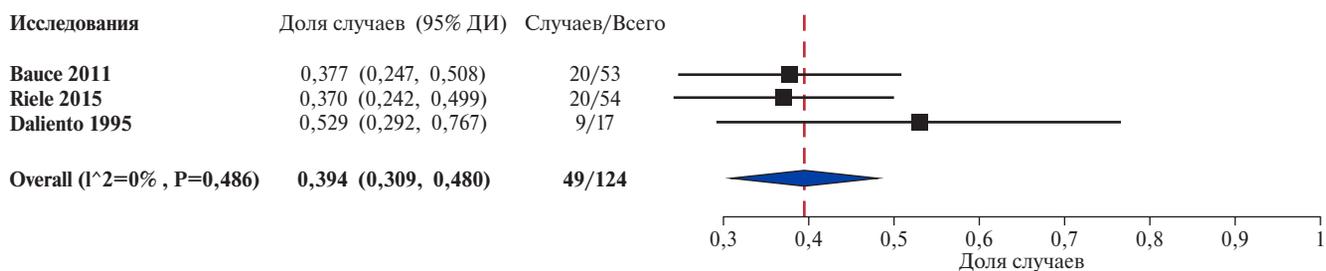


Рис. 2. Метаанализ частоты симптомов у пациентов с ПЖ формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

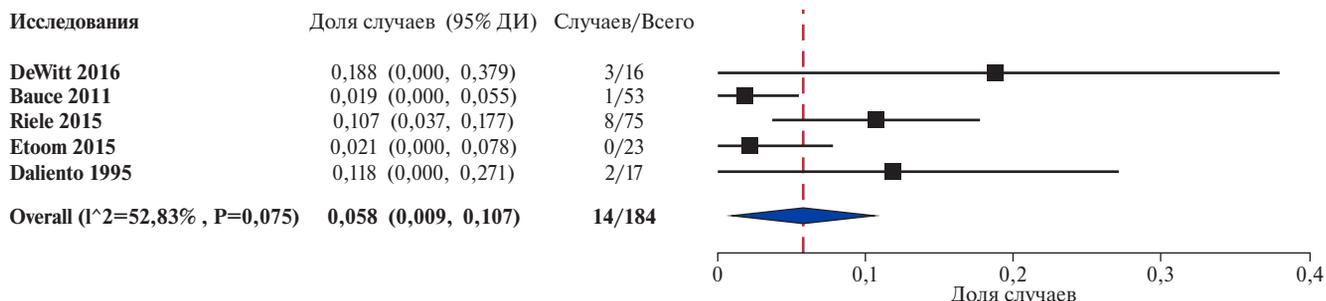


Рис. 3. Метаанализ частоты внезапной остановки сердца у пациентов с ПЖ формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

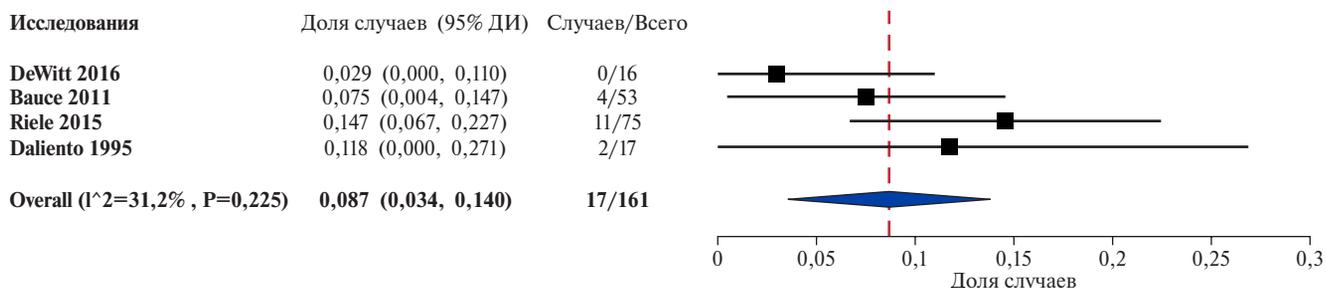


Рис. 4. Метаанализ частоты ВСС у пациентов с ПЖ формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4

Результаты сравнения частоты внезапной остановки сердца при различных формах АКМП

Патологическое состояние	1) ПЖ		2) ЛЖ		3) БВ		p
	абс./n	%	абс./n	%	абс./n	%	
Внезапная остановка сердца	14/184	7,6	1/7	14,3	1/9	11,1	$p_{1-2}=0,441$ $p_{1-3}=0,525$

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

ки сердца по данным метаанализа составляла 5,8% (95% ДИ: 0,9-10,7%). Статистическая гетерогенность показателя была существенно ниже, чем для частоты симптомов ($I^2=52,8\%$, $p=0,075$), данные варьировали от 1,9% (Bauce, 2011) до 18,8% (DeWitt, 2016).

Аналогичным образом был проведен метаанализ данных о частоте ВСС. Результаты представлены на рисунке 4.

Данное осложнение встречалось у 17 из 161 проанализированного пациента, частота ВСС была изучена в 4 публикациях. Метаанализ показал, что сводная частота ВСС составляла 8,7% (95% ДИ: 3,4-14,0%) при незначительной статистической гетерогенности данных ($I^2=31,2\%$, $p=0,225$). Показатель варьировал в диапазоне от 2,9% (DeWitt, 2016) до 14,7% (Riele, 2015).

Таким образом, следует отметить в достаточной мере определенные данные о частоте внезапной остановки сердца и ВСС, характеризующиеся умеренной и незначительной гетерогенностью, соответственно. При этом данные о частоте различных клинических симптомов, представленные в проанализированных работах, варьировали в широком диапазоне (табл. 2).

Используя данные работы DeWitt (2016), где клиническая картина заболевания была проанализирована в разрезе морфологических форм АКМП, было проведено сравнение общей частоты внезапной остановки сердца при ПЖ форме АКМП с показателем при ЛЖ или БВ формах АКМП (табл. 4).

Согласно полученным данным, частота внезапной остановки сердца при ПЖ форме АКМП составляла по данным 5 исследований 7,6%, при ЛЖ и БВ формах АКМП по данным исследования DeWitt (2016) — 14,3 и 11,1%, соответственно. Статистически значимые различия показателей отсутствовали как при сравнении ПЖ и ЛЖ форм ($p=0,441$), так и при сравнении ПЖ и БВ форм АКМП ($p=0,525$).

Средний возраст постановки диагноза был представлен в трех исследованиях и составил в среднем $14,14 \pm 2,83$ лет.

Семейный анамнез АКМП. О случаях АКМП в семье сообщено во всех включенных в анализ работах. Однако количественная характеристика представлена лишь в 4 исследованиях, по данным которых семейный анамнез отягощен у 149 (88,2%) пациентов. Стоит отметить, что описание наследственной отягощенности по заболеванию с учетом формы АКМП представлено лишь в 2 работах, проведенных на пациентах с поражением ПЖ, и встречалась у 54 (71,1%) больных.

Лечение ИКД и прогноз АКМП. Мы провели описательный характер выбранных признаков. Трансплантация сердца по данным систематического обзора была проведена и/или показана 22 (11,6%) пациентам, что отражено в 5 исследованиях. При этом в 3 исследованиях возможен подсчет с учетом формы АКМП. Так, у подавляющего большинства пациентов (89%), направленных на трансплантацию, была диагностирована БВ, у трети пациентов (29%) — ЛЖ и крайне редко в 0,9% случаев — ПЖ формы АКМП.

Имплантация ИКД была проведена у 79 (39,7%) пациентов по данным 4 исследований. Лишь в 2 работах подробно изложены показания к ИКД у детей. Так, в половине случаев имплантация ИКД была проведена с целью первичной и у трети пациентов с целью вторичной профилактики ВСС, 39 (45,9%) и 30 (35,3%) детей, соответственно. Оценка данного вида лечения с учетом фенотипического варианта АКМП представлена в 2 работах, включавших только пациентов с ПЖ поражением, и была описана практически у половины пациентов 57 (48,7%).

Обсуждение

АКМП весьма редко встречается в педиатрической популяции. В первую очередь это связано с трудностями диагностики этого опасного заболевания. К сожалению, не редко ВСС является первым симптомом при данной патологии и встречается значительно чаще, чем у взрослых [27, 28].

В данный систематический обзор было включено 7 исследований. В 5 из них описаны клинические особенности различных фенотипических вариантов АКМП. Следует отметить, что лишь в 1 исследовании представлены клинические особенности леводоминантной и БВ форм [24], в 4 — ПЖ. Авторами коллегиально было принято решение о включении 2 работ [21, 26], в которых показана общая характеристика течения различных вариантов АКМП. Данное решение обусловлено недостаточностью литературных данных о клиническом течении, прогнозе и исходах этого заболевания в педиатрической популяции.

Результаты работы Vause B, et al. от 2011г [22] были отнесены к ПЖ форме. Несмотря на наличие информации о вовлечении, в т.ч. и ЛЖ в патологический процесс по данным магнитно-резонансной томографии (накопление гадолиния) у 10 пациентов, предоставленных данных недостаточно для диагностических критериев "неклассических" форм АКМП.

Таким образом, у большинства пациентов описано поражение ПЖ, что, вероятно, связано с отсутствием до недавнего времени разработанных критериев для диагностики "неклассических" форм патологии. Так, увидевшие свет в 2020г Падуанские критерии, разработанные для диагностики АКМП с учетом различных вариантов, к сожалению, в настоящее время еще не апробированы на достаточном количестве пациентов, в т.ч. и в педиатрической популяции.

По данным нашего систематического обзора с метаанализом средний возраст детей, включенных в исследование, составил $13,5 \pm 3,3$ лет. Следует отметить, что материалы работ DeWitt ES, et al. и Surget E, et al. продемонстрировали более ранний дебют и быстрое прогрессирование заболевания при леводоминантной и БВ формах, что характеризуется более ранним появлением симптоматики и нарастанием признаков СН. Так, работа Chungsomprasong P, et al. демонстрирует вовлечение в патогенез АКМП у детей и подростков ЛЖ как предиктора неблагоприятного исхода, включая необходимость трансплантации сердца в более раннем возрасте [29].

Количество мальчиков по результатам нашего систематического обзора было в 1,66 раз больше, чем девочек (1,7:1), что соответствует литературным данным [18]. Следует подчеркнуть, что мужской пол у пациентов с АКМП ассоциирован с более высоким риском ВСС и худшим прогнозом [18, 30]. Однако в нашем систематическом обзоре мы не смогли оце-

нить эту связь, т.к. данные исследования не были предоставлены в полном объеме.

Наследственность по АКМП отягощена практически в 90% случаев, что свидетельствует о необходимости тщательного сбора семейного анамнеза и обследования ближайших родственников.

Наиболее частым симптомом заболевания у детей по нашим данным были сердцебиение, признаки СН и синкопальные состояния. Частота случаев ВСС практически не отличалась во включенных в анализ исследованиях и составила в среднем 6%. Согласно полученным нами результатам, отсутствовали статистически значимые различия в частоте встречаемости внезапной остановки сердца у пациентов с праводоминантной формой по сравнению леводоминантной и БВ. Тем не менее в недавней работе Roudijk RW, et al. была показана связь аритмических событий с наличием БВ дисфункции при АКМП [19]. Также исследование Aquaro GD, et al. продемонстрировало, что оценка 5-летнего риска ВСС АКМП была значительно выше у пациентов с поражением ЛЖ. Таким образом, поражение ЛЖ можно рассматривать как маркер худшего прогноза [31]. Однако важно помнить, что риск ВСС при АКМП всегда присутствует с течением времени независимо от фенотипа [16].

Помимо клинической симптоматики мы оценивали исход заболевания. Трансплантация сердца была проведена практически у четверти пациентов. При этом значительно превалировало количество детей с БВ формой АКМП, что объясняется вовлечением в патологический процесс обоих желудочков и быстрым нарастанием признаков СН.

Данный систематический обзор не подразумевал изучение особенностей терапии у детей с различными вариантами АКМП, поскольку она в основном включает препараты для коррекции симптомов СН и антиаритмическую терапию. Тем не менее мы оценивали частоту имплантации ИКД в качестве первичной и вторичной профилактики ВСС. Так, имплантация ИКД была проведена с целью первичной профилактики ВСС фактически в половине случаев при данном виде лечения и чуть более трети с целью вторичной. Это свидетельствует о высоком риске ВСС при АКМП.

Таким образом, по данным проведенного нами систематического обзора с метаанализом, несмотря на высокую гетерогенность симптомов в представленных работах, у каждого второго пациента наблюдались

какие-либо клинические проявления заболевания. Нами не была выявлена какая-либо специфичность клинических признаков с учетом фенотипического варианта АКМП. Стоит отметить, что более ранний дебют и прогностически неблагоприятное течение характерно для "неклассических" форм заболевания. АКМП характеризуется высоким риском ВСС, что требует проведения соответствующего лечения.

Ограничения исследования. Данный систематический обзор имеет ряд ограничений. АКМП относительно редкое заболевание, и мы встретились с большими сложностями по сбору данных исследований по клиническим особенностям, исходам и прогнозу у детей. В отобранных нами статьях для анализа были существенные различия как в дизайне работ, так и описании результатов исследований. К сожалению, перечисленные различия не позволили установить более точные соотношения клинических особенностей при различных фенотипических вариантах АКМП в педиатрической популяции.

Безусловно, необходимо проведение крупных исследований с четким дизайном, разделением на фенотипические варианты заболевания, где изучаются клинические особенности, прогноз и исход различных форм АКМП у детей.

Заключение

Таким образом, в нашем систематическом обзоре с метаанализом были представлены клинические особенности течения различных форм АКМП, а также данные об исходах и прогнозе этого заболевания в педиатрической популяции. Учитывая, что это прогрессирующее заболевание с высоким риском ВСС, крайне важно своевременно установить диагноз. Несомненно, требуется проведение дальнейших исследований с целью изучения как клинических, так и электрокардиографических особенностей АКМП и разработке диагностических критериев в педиатрической популяции. Авторами в дальнейшем планируется проведение систематического обзора с метаанализом по электрокардиографическим особенностям различных фенотипических вариантов 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;376:611-72. doi:10.1056/NEJMra1509267.
- 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.
- Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2022;108(9):733-743. doi:10.1136/heartjnl-2020-316944.
- 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.
- 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.
- Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. A paradigm shift in the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy: expanding the clinical and genetic spectrum, new diagnostic criteria for left ventricular phenotypes. *Russian Journal of Cardiology*.

- 2020;25(10):3863. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Смена концепции аритмогенной кардиомиопатии: расширение клинико-генетического спектра, новые критерии диагностики левожелудочковых фенотипов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3863. doi:10.15829/1560-4071-2020-3863.
8. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017;121(7):722-30. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309711.
 9. 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.
 10. 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(7):806-14. doi:10.1093/eurheartj/ehq025.
 11. Mazić S, Lazović B, Delić M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy as a cause of sudden death in young people—literature review. *Med Pregl*. 2012;65(9-10):396-404. Serbian. doi:10.2298/mpns1210396m.
 12. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, et al. Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(1):e008509. doi:10.1161/CIRCEP.120.008509.
 13. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988;318:129-33.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(3):437-46. doi:10.1161/CIRCGENETICS.114.001003.
 18. Rootwelt-Norberg C, Lie ØH, Chivulescu M, et al. Sex differences in disease progression and arrhythmic risk in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace*. 2021;23(7):1084-91. doi:10.1093/europace/euab077.
 19. Roudijk RW, Verheul L, Bosman LP, et al. Clinical Characteristics and Follow-Up of Pediatric-Onset Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(3):306-18. doi:10.1016/j.jacep.2021.09.001.
 20. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88. doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2.
 21. 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.
 22. Bauce 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Corrado D, Basso C, Schiavon M, et al. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med*. 1998;339(6):364-9. doi:10.1056/NEJM199808063390602.
 28. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J*. 2015;36(14):847-55. doi:10.1093/eurheartj/ehu509.
 29. Chungsomprasong P, Hamilton R, Luining W, et al. Left Ventricular Function in Children and Adolescents with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017;119(5):778-84. doi:10.1016/j.amjcard.2016.11.020.
 30. 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.
 31. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, et al. Prognostic Value of Magnetic Resonance Phenotype in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2753-65. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.023.