

## Внезапная сердечная смерть при гипертрофической кардиомиопатии у детей: подходы к профилактике

И.В. Леонтьева<sup>1,2</sup>

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Sudden cardiac death in children with hypertrophic cardiomyopathy: approaches to prevention

I.V. Leontyeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Гипертрофическая кардиомиопатия — основная причина внезапной сердечной смерти у детей и подростков, которая в большинстве случаев обусловлена жизнеугрожающими аритмиями. В статье описаны факторы риска внезапной смерти и освещены основные проблемы профилактики внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией. Рассмотрены современные проблемы стратификации риска внезапной сердечной смерти у детей, основанные на оценке факторов риска и многофакторных математических моделях риска. Рассмотрены клинические, функциональные и генетические маркеры риска внезапной смерти у детей в сравнении со взрослой популяцией. Представлены показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) для профилактики внезапной смерти и оценена эффективность ИКД-терапии.

**Ключевые слова:** дети, гипертрофическая кардиомиопатия, внезапная смерть, факторы риска внезапной сердечной смерти, кардиовертер-дефибриллятор.

**Для цитирования:** Леонтьева И.В. Внезапная сердечная смерть при гипертрофической кардиомиопатии у детей: подходы к профилактике. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 6–18. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-6-18

Hypertrophic cardiomyopathy is the leading cause of sudden cardiac death in children and adolescents, which in most cases is caused by life-threatening arrhythmias. The article highlights the main risk factors and problems of preventing sudden cardiac death in children with hypertrophic cardiomyopathy. The modern problems of stratification of the risk of sudden cardiac death in children based on the assessment of risk factors and multifactorial mathematical models of risk are considered. The clinical, functional and genetic markers of the risk of sudden death in children in comparison with the adult population are considered. Indications for cardioverter defibrillator implantation for the prevention of sudden death are presented and its effectiveness is evaluated

**Key words:** Children, hypertrophic cardiomyopathy, sudden death, risk factors for sudden cardiac death, cardioverter-defibrillator.

**For citation:** Leontyeva I.V. Sudden cardiac death in children with hypertrophic cardiomyopathy: approaches to prevention. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(3): 6–18 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-6-18

Гипертрофическая кардиомиопатия — генетически детерминированное заболевание, проявляющееся массивной гипертрофией левого желудочка, которая не связана с повышением нагрузки давлением при врожденных пороках сердца, артериальной и легочной гипертензией, аортальным стенозом, и характеризующееся неблагоприятным течением с высокой смертностью [1, 2]. Распространенность гипертрофической кардиомиопатии среди взрослых колеблется от 0,02 до 0,23%. Среди лиц молодого возраста (от 25 до 35 лет) заболевание встречается чаще; так, по данным эхокардиографического скрининга

распространенность составляет 1:500, что объясняется большим количеством бессимптомных случаев заболевания. Заболевание чаще встречается у мужчин [1–4]. Истинная распространенность гипертрофической кардиомиопатии в детской популяции неизвестна, так как отсутствуют данные эхокардиографического скрининга. По данным о концентрации пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, в отдельных клинических центрах распространенность патологии составляет 3 на 100 тыс., при этом ежегодная заболеваемость — 0,5 на 100 тыс. [1–3]. Учитывая, что в детском возрасте заболевание часто протекает бессимптомно, вероятно и более высокая распространенность гипертрофической кардиомиопатии.

### Внезапная сердечная смерть при гипертрофической кардиомиопатии у детей

Летальность от гипертрофической кардиомиопатии у взрослых пациентов составляет 1–2% в год, при этом наиболее частыми причинами смерти

© Леонтьева И.В., 2024

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-5273-6859  
e-mail: lirina2006@mail.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

служат внезапная сердечная смерть и прогрессирующая сердечная недостаточность [1–3]. Летальность у мужчин гораздо выше, чем у женщин [1–3]. Коварство и трагизм этой патологии состоит в том, что заболевание в течение долго времени может протекать бессимптомно, что приводит к запоздалой диагностике, и внезапная смерть становится его первым и последним проявлением [1–3]. Гипертрофическая кардиомиопатия служит наиболее частой причиной внезапной сердечной смерти как у взрослых, так и детей. До настоящего времени существует лишь небольшое количество исследований, в которых проанализирован прогноз течения заболевания у лиц молодого возраста. В наиболее крупном многоцентровом проспективном исследовании с участием лиц молодого возраста (474 пациентов в возрасте от 7 до 29 лет) установлено, что летальность за 5-летний период составляет 3%, а за 10-летний период — 5%. При этом причиной смерти в большинстве случаев была внезапная сердечная смерть (69%), реже конечная стадия сердечной недостаточности (10%), осложнения от трансплантации сердца (16%) и миоэктомии (5%) [4]. Основными патофизиологическими механизмами внезапной сердечной смерти являются угрожающие жизни аритмии, реже острые нарушения гемодинамики (синдром малого выброса). Частота внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией значительно превосходит показатель у взрослых больных [4–11]. По данным исследований, выполненных в 90-е годы XX века в небольших специализированных выборках, ежегодная летальность детей достигала 7% [5–7]. Более поздние исследования продемонстрировали гораздо более низкий ежегодный уровень внезапной сердечной смерти — от 0,8 до 2% [5, 6, 11]. Существуют единичные исследования, оценивающие влияние пола и возраста на летальность; установлено, что минимальная ежегодная частота внезапной сердечной смерти отмечена в возрасте младше 8 лет и составляет 1,6%, в дальнейшем летальность увеличивалась, достигая максимума в возрасте 10 лет — 9,7%, с 11–13 лет показатель несколько снижался до 7%, после 16 лет он был еще более низким — 1,7%. В возрасте 8–10 лет летальность выше у девочек по сравнению с мальчиками, после 11 лет увеличивается смертность среди мальчиков, и только после 15 лет летальность среди юношей становится выше, чем у девушек. Максимальный риск смерти у девочек приходится на возраст 10–11 лет, у мальчиков — 15–16 лет [10]. На показатели внезапной сердечной смерти, несомненно, влияют принципы отбора пациентов для исследования. Так, при отборе детей с бессимптомным течением заболевания средняя ежегодная летальность минимальна и составляет 1,4%, а среди детей с выраженными клиническими проявлениями заболевания — максимальна и составляет 6,6% [6, 9].

## Нарушения ритма сердца как причина внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии

Основной причиной внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии служат жизнеугрожающие нарушения ритма сердца: преимущественно устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, развивающиеся на фоне первичной электрической нестабильности миокарда, реже асистолия на фоне полной атриовентрикулярной блокады или синдрома слабости синусного узла (чаще при гипертрофической кардиомиопатии, обусловленной мутацией в гене *PRKAG2*). Мономорфная желудочковая тахикардия обычно наблюдается при среднежелудочковой обструкции и аномальном движении верхушки левого желудочка [7]. По данным наиболее крупного регистра саркомерной кардиомиопатии человека (SHaRE) установлено, что при дебюте гипертрофической кардиомиопатии с детского возраста аритмии ответственны за более 50% нежелательных явлений, возникающих в течение 10 лет после постановки диагноза. В целом у детей с гипертрофической кардиомиопатией вероятность возникновения аритмий во время долгосрочного наблюдения на 36% выше, чем у взрослых [6]. Угрожающие жизни аритмии у пациентов, ранее перенесших внезапную остановку кровообращения и ее эквиваленты, развиваются в 5 раз чаще, чем в группе без них, при этом частота развития аритмий, угрожающих жизни, составляет почти 10% в год [7, 9]. Фибрилляция желудочков и устойчивая желудочковая тахикардия имеют наибольшую прогностическую значимость при определении риска внезапной смерти, вероятность ее развития в течение 7 лет у больных с данными аритмиями составляет 33%, что определяет абсолютное показание (I класс) к имплантации кардиовертера-дефибриллятора в качестве вторичной профилактики согласно американским и европейским рекомендациям по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии [1–4, 7, 8, 11].

По данным метаанализа относительный риск внезапной сердечной смерти у детей с угрожающими жизни аритмиями в 5 раз более высокий, чем среди детей без таких событий (отношение шансов 5,293; 95% доверительный интервал — ДИ 2,366–11,839;  $p < 0,001$ ) [9]. Следует подчеркнуть, что внезапная остановка кровообращения у детей с гипертрофической кардиомиопатией может быть единственным фактором риска внезапной смерти [4, 5, 7, 11, 12]. Роль индуцированной желудочковой тахикардии в качестве предиктора внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии была переоценена за последние годы. Если в руководстве Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии 2014 г. электро-

физиологическое исследование с целью индукции желудочковой тахикардии не показано для стратификации риска в силу возможности ложноотрицательных результатов, то в рекомендациях 2023 г. подчеркнуто, что индуцированная желудочковая тахикардия при программированной стимуляции желудочков служит независимым фактором риска злокачественных желудочковых аритмий у детей [3].

### **Факторы риска возникновения внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией**

На основании множества исследований, проведенных преимущественно у взрослых, страдающих гипертрофической кардиомиопатией, выделены клинические особенности, ассоциированные с высокой частотой внезапной смерти, — их назвали факторами риска. Согласно рекомендациям Американского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиологов факторы риска подразделены на главные (большие) и вероятные (дополнительные). К основным (главным) факторам риска внезапной смерти отнесены: 1) прерванный эпизод остановки сердца (фибрилляция желудочков) и постоянная монотормальная желудочковая тахикардия; 2) случаи внезапной смерти от гипертрофической кардиомиопатии в семейном анамнезе; 3) синкопе неустановленной причины; 4) экстремальная гипертрофия стенок левого желудочка; 5) непостоянная желудочковая тахикардия по данным 24-часового (суточного) мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ); 6) неадекватный ответ артериального давления на физическую нагрузку в виде его снижения. К вероятным факторам риска отнесены фибрилляция предсердий, ишемия миокарда, обструкция выводящего тракта левого желудочка, интенсивная физическая нагрузка, генетические мутации высокого риска, молодой возраст пациентов, увеличение левого предсердия, фиброзные изменения в миокарде [1]. Согласно рекомендациям 2020–2023 гг. по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии увеличение левого предсердия, ишемия миокарда, генетические мутации высокого риска начали рассматриваться как основные факторы риска [2, 3].

На первом этапе факторы риска внезапной смерти, описанные у взрослых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, были экстраполированы на детскую популяцию. Однако было неизвестно, возможно ли использование этих факторов риска в детской популяции для определения риска возникновения внезапной сердечной смерти. Исследования, выполненные в последнее время, были направлены на выявление предикторов внезапной сердечной смерти у детей и подростков [8, 9, 11].

*Синкопальные состояния* — очень важные и грозные предикторы внезапной сердечной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Они регистрируются у 26–35% взрослых больных и могут быть

как повторяющимися, так и единичными в течение всей жизни; в ряде случаев это единственное клиническое проявление заболевания [1–4]. Распространенность необъяснимых обмороков в когорте педиатрических пациентов ниже и варьирует от 3,1 до 9,9% [5–7, 11]. Причины обмороков гетерогенны, к ним относятся синдром малого выброса (гиповолемия) на фоне возрастающей обструкции выходного тракта левого желудочка, устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, полная атриовентрикулярная блокада, синдром слабости синусового узла (например, гипертрофическая кардиомиопатия на фоне мутации гена *PRKAG2*), неадекватная вазодилатация [1–3, 7, 13]. Резкое увеличение обструкции левого желудочка и соответственно развитие синдрома малого выброса более характерны для повторяющихся обмороков в ситуациях интенсивной физической нагрузки [2]. При внезапном возникновении обморока в состоянии покоя или минимального напряжения необходимо исключать желудочковую аритмию [9, 14]. Синкопальные состояния, возникающие при длительном стоянии или в жарком, душном помещении, сопровождающиеся яркой вегетативной окраской, тошнотой, рвотой, гипергидрозом, чаще имеют нейрорефлекторный (вазовагальный) характер; они в меньшей степени ассоциированы с внезапной сердечной смертью [1–3]. Следует провести тщательное обследование, чтобы определить причину обморока у ребенка с гипертрофической кардиомиопатией, включая длительное холтеровское мониторирование ЭКГ, а в ряде случаев даже имплантацию длительного регистратора ЭКГ при повторных обмороках неясной этиологии, проведение эхокардиографии с нагрузкой для исключения провоцируемой обструкции выходного тракта левого желудочка. Целесообразно также выполнение тилт-теста для верификации нейровегетативного (вазовагального) генеза обмороков.

При наблюдении за взрослыми пациентами с гипертрофической кардиомиопатией четко продемонстрировано, что синкопальные состояния неустановленной причины служат независимым предиктором возникновения внезапной сердечной смерти, особенно у молодых пациентов [1–3]. Связь синкопальных состояний и угрожающих жизни аритмий у детей с гипертрофической кардиомиопатией подтверждена как в одно-, так и многоцентровых исследованиях [5, 11–13]. Результаты крупного метаанализа (25 исследований, включивших 3394 пациентов детского возраста) продемонстрировали, что необъяснимые обмороки достоверно связаны с внезапной сердечной смертью (соотношение рисков 1,89; 95% ДИ 0,69–5,16 и отношение шансов 2,64; 95% ДИ 1,21–5,79) [9]. Ежегодная смертность у детей с гипертрофической кардиомиопатией и синкопальными состояниями наиболее высока и составляет 3,2% [12]. Если у взрослых большее значение в качестве предиктора внезапной сердечной смерти имеют синкопальные

состояния, возникшие в последние 6 мес, то у детей срок возникновения синкопальных состояний имеет меньшее значение [1–3, 5, 12]. В то же время в нескольких исследованиях у детей продемонстрировано, что наличие в анамнезе обмороков в последние 6 мес увеличивает вероятность возникновения внезапной сердечной смерти в 7,4 раза [11]. Синкопальные состояния вошли в качестве предиктора в две модели стратификации риска внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии, предложенные для детского возраста [5, 11]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки временной связи между возникновением синкопального состояния и риском внезапной сердечной смерти, а также проспективные исследования для решения вопроса о возможности трансформации одного механизма развития обмороков в другой; особенно это важно для оценки риска при вазовагальных обмороках.

### Экстремальная гипертрофия миокарда

Гипертрофия левого желудочка служит ключевым диагностическим признаком гипертрофической кардиомиопатии. За экстремальную гипертрофию миокарда у взрослых пациентов принимают единое значения толщины межжелудочковой перегородки — более 30 мм, что считается независимым фактором риска внезапной сердечной смерти [1, 3]. У детей, учитывая зависимость толщины межжелудочковой перегородки от возраста ребенка и морфометрических параметров, абсолютные значения этого показателя следует переводить в относительные показатели Z-score (на основе стандартных девиантных отклонений — SDS) [15, 16]. Существенные проблемы связаны и с различными критериями определения экстремальной гипертрофии в педиатрической практике. В настоящее время существует несколько методов расчета показателей Z-score с разными числовыми результатами при одинаковых абсолютных значениях толщины стенки. За экстремальную толщину межжелудочковой перегородки как фактора риска внезапной сердечной смерти у детей, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2014 г., принимают значения толщины межжелудочковой перегородки более 6 Z-score, рассчитанное с помощью Детройтской модели [1, 14]. В 2017 г. Американское эхокардиографическое общество разработало новую модель оценки толщины межжелудочковой перегородки с использованием z-score с поправкой на площадь поверхность тела (BSA) на основе базы данных эхокардиографии 3215 здоровых североамериканских детей (Pediatric Heart Network — Бостонская PHN модель) [15]. С 2020 г. согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов в качестве показателя экстремальной толщины межжелудочковой перегородки предлагают считать показатель в 20 z-score (Бостонская PHN модель) [2].

Экстремальная гипертрофия миокарда имеет большее прогностическое значение в качестве фактора риска внезапной сердечной смерти у молодых пациентов по сравнению с взрослыми [7, 16]. В 14 исследованиях, проведенных у детей с гипертрофической кардиомиопатией, показана взаимосвязь экстремальной гипертрофии миокарда и риска внезапной сердечной смерти по результатам как одно-, так многофакторного анализа [5, 11–13, 16–19]. На основе крупного исследования (1075 детей) установлена зависимость между возникновением летальных аритмий в течение 5 лет и толщиной межжелудочковой перегородки. Так, в группе детей с z-score межжелудочковой перегородки <10 угрожающие жизни аритмии возникли в 4,4% случаев, в группе с показателями от ≥10 до <20 — в 12,6%, в группе с показателями ≥20 — в 14%, при этом максимальная частота внезапной сердечной смерти выявлена при z-score 23 [16]. Как правило, гипертрофия сочетается с фиброзными изменениями в миокарде, что увеличивает вероятность возникновения угрожающих жизни нарушений ритма сердца [20]. Оценка толщины межжелудочковой перегородки включена в две модели расчета риска возникновения внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией [11, 12]. Следует подчеркнуть, что крайне важно использование z-баллов толщины межжелудочковой перегородки, на основании которых разработана соответствующая модель прогнозирования риска внезапной сердечной смерти.

Неустойчивая желудочковая тахикардия диагностируется при регистрации 3 и более последовательных желудочковых комплексов с частотой более 120 в минуту и продолжительностью менее 30 с и служит независимым предиктором внезапной сердечной смерти как у взрослых [1–3], так и у детей с гипертрофической кардиомиопатией [1–3, 9, 11, 13, 18–20]. Неустойчивая желудочковая тахикардия имеет большее прогностическое значение в качестве фактора риска внезапной смерти у молодых пациентов по сравнению со взрослыми [20]. Субстратом возникновения желудочковой тахикардии служат нарушения архитектоники миофибрилл, участки некроза и фиброза [3, 20]. Относительный риск непостоянной желудочковой тахикардии в качестве предиктора внезапной смерти у детей составляет 2,89 (95% ДИ 2,21–3,58) [12]. До настоящего времени данные о влиянии частоты сердечных сокращений и продолжительности залпа тахикардии на риск развития внезапной сердечной смерти противоречивы. В одних исследованиях не выявлена связь между частотой сердечных сокращений, продолжительностью залпа тахикардии и риском летальных эпизодов аритмии [21]. По данным исследований, проведенных у взрослых, желудочковая тахикардия с большей частотой и продолжительностью имеет большее значение в качестве предиктора внезапной сердечной смерти [22]. Был предложен специальный индекс

тяжести тахикардии (частота сердечных сокращений  $\times$  продолжительность в комплексах QRS/100); индекс более 28 коррелировал с мотивированными срабатываниями кардиовертера-дефибриллятора, что позволило использовать его для прогнозирования обоснованных шоков [22]. Показано, что неустойчивая желудочковая тахикардия с частотой более 200 уд/мин, длительно-стью комплексов QRS более 7 и ее повторяющиеся эпизоды являются более точным прогностическим фактором развития устойчивой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков, мотивированного срабатывания кардиовертера-дефибриллятора [23]. Необходимы дальнейшие исследования в когорте педиатрических пациентов для более точной оценки особенностей неустойчивой желудочковой тахикардии по данным холтеровского мониторирования ЭКГ для оценки риска внезапной сердечной смерти. Несомненно, что холтеровское мониторирование ЭКГ — обязательный метод диагностики для детей с гипертрофической кардиомиопатией.

#### *Наличие случаев внезапной смерти в семейном анамнезе как предиктор внезапной сердечной смерти*

Семейный анамнез, отягощенный по внезапной сердечной смерти, у взрослых пациентов рассматривается как основной фактор риска внезапной смерти в европейских и американских рекомендациях по ведению пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [1–3]. В детской популяции данные противоречивы. В более ранних исследованиях получена связь между наличием в семье ребенка с гипертрофической кардиомиопатией случаев внезапной смерти у родственников первой степени родства и возникновением угрожающих жизни аритмий [4]. Вместе с тем, по данным работ, выполненных в 2017–2020 гг., не получено достоверных различий в отношении риска внезапной смерти между детьми с осложненным семейным анамнезом и без него, в связи с чем данный показатель перестали относить к большим предикторам внезапной сердечной смерти [11, 12]. Одним из объяснений этого может служить возможность развития заболевания у детей при вновь возникших (*de novo*) мутациях в генах [9]. Вместе с тем значение отягощенной наследственности и семейная трагедия крайне важны для проведения каскадного скрининга в целях диагностики кардиомиопатии и должны рассматриваться как показания к раннему началу применения терапии бета-адреноблокаторами; возможно последний факт способствует снижению летальных исходов.

#### *Неадекватный ответ (гипотензивная реакция) артериального давления на физическую нагрузку*

Такой ответ определяется как прирост артериального давления менее чем на 20 мм рт.ст. на пике нагрузки [1, 2]. Подобная реакция связана с резким

падением периферического сосудистого сопротивления и низким сердечным выбросом при обструктивных формах заболевания и классифицируется как фактор риска внезапной смерти у взрослых пациентов гипертрофической кардиомиопатией, особенно в возрасте моложе 40 лет [1]. Вместе с тем, по данным последних метаанализов, этот фактор не прогнозирует риска внезапной сердечной смерти у детей [7, 9, 11].

*Увеличение диаметра левого предсердия*, по данным последних исследований, рассматривается как фактор риска внезапной смерти при гипертрофической кардиомиопатии. При этом значение имеет именно размер, а не площадь или объем левого предсердия [1–3]. В педиатрических когортах также отмечена статистически значимая связь между увеличением размера левого предсердия и риском внезапной смерти [9, 17, 24]. Увеличение диаметра левого предсердия часто сочетается с митральной недостаточностью и рестриктивным типом диастолической дисфункции [17, 24–26]. Размер левого предсердия тесно коррелирует с вероятностью развития фибрилляции предсердий [1, 3, 16]. Фибрилляция предсердий ассоциируется с прогрессирующей сердечной недостаточностью и тромбоэмболическими инсультами, может запустить желудочковую тахикардию [3]. Фибрилляция предсердий наблюдается у 20–25% взрослых больных гипертрофической кардиомиопатией, значительно реже встречается у детей, в связи с чем ее значение как предиктора внезапной сердечной смерти менее изучено [1, 3, 9]. Значение диаметра левого предсердия вошло в предложенные калькуляторы для определения индивидуального риска возникновения внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией [11, 12].

#### *Значения градиента давления в выходном тракте левого желудочка в качестве предиктора внезапной сердечной смерти*

Обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии диагностируется при градиенте давления в выходном тракте левого желудочка более 30 мм рт.ст. в покое или при нагрузке. Возникновение градиента только на фоне физической нагрузки классифицируется как латентная форма обструкции. Обструкция выходного тракта левого желудочка при пиковом градиенте в покое  $>50$  мм рт.ст. рассматривается в качестве дополнительного фактора риска внезапной смерти [1, 5, 27]. Обструкция выносящего тракта левого желудочка выявляется у 1/3 детей с гипертрофической кардиомиопатией [27]. Дети с признаками обструкции в покое, по сравнению с детьми без обструкции, имеют более высокий риск развития характерных клинических симптомов (синкопе, стенокардии, неустойчивой и устойчивой желудочковой тахикардии), а также внезапной смерти, abortированной смерти, сердечной недостаточности,

трансплантации сердца [17, 28]. По данным метаанализа также установлено, что риск внезапной смерти у детей с обструкцией выводящего тракта левого желудочка в 2 раза выше, чем у пациентов без нее [29]. Вместе с тем, по данным другого многоцентрового исследования (446 молодых людей моложе 20 лет), продемонстрировано, что необструктивная форма заболевания (градиент обструкции ниже 30 мм рт.ст.) чаще ассоциируется с риском летальных эпизодов аритмии (отношение риска 2,0;  $p < 0,006$ ), а градиент выше 36 мм рт.ст. рассматривался в качестве защитного фактора в отношении внезапной сердечной смерти [18]. Данные крупного многоцентрового исследования ( $n=572$ ) показали, что при нарастании пикового градиента в выходном тракте левого желудочка более 100 мм рт.ст. риск внезапной сердечной смерти имел тенденцию к снижению [11]. Следует отметить, что обструкция оттока в моделях индивидуального расчета риска внезапной сердечной смерти у детей HCM Risk-Kids и аналогично в PRI-MaCY-SCD парадоксальным образом оказалась защитным фактором и, следовательно, снижает рассчитанный алгоритмом риск [11, 12]. Кажется маловероятным, что наличие градиента оттока в выходном тракте левого желудочка уменьшает риск внезапной сердечной смерти в детском возрасте, но становится фактором риска только после 16 лет. Возможно, это обусловлено более частым применением бета-адреноблокаторов для лечения обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии (более высокими дозами) по сравнению с лечением пациентов с необструктивной формой заболевания, что приводит к снижению риска внезапной сердечной смерти. Кроме того, показано, что степень обструкции путей оттока левого желудочка коррелирует со степенью фиброза по данным магнитно-резонансной томографии при гипертрофической кардиомиопатии у детей [30]. Нельзя исключить, что дополнительный риск обструкции выходного тракта левого желудочка в качестве возникновения внезапной сердечной смерти будет подтвержден в ходе более длительных (более 5 лет) наблюдений за детьми с гипертрофической кардиомиопатией.

#### **Фиброзные изменения в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии как предиктор внезапной смерти**

Данные о фиброзе миокарда (по результатам магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием гадолинием) рассматриваются в качестве дополнительного фактора риска внезапной смерти у взрослых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2014 г. [1]. В руководстве 2020 г. фиброзные изменения уже рассматриваются как основной фактор риска внезапной смерти [2]. Частота выявления фиброза миокарда у детей с гипертрофической

кардиомиопатией варьирует от 18 до 73%, у взрослых этот показатель равен 60% [31, 32]. Показатель LGE (позднее повышение уровня гадолиния)  $\geq 2\%$  отражает отличную дискриминационную способность отбора детей с высоким риском внезапной смерти [31–33]. При включении данных о фиброзе миокарда в имеющиеся модели стратификации риска внезапной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией продемонстрировано улучшение дискриминационной способности модели HCM Risk-Kids  $\geq 4\%$  с 0,771 до 0,862 [31, 33]. Максимально высокий риск имеют дети с сочетанием фиброзных изменений в миокарде и обмороков [31–33]. Соотношение риска внезапной смерти у детей с фиброзными изменениями без обмороков в анамнезе составляет 3,6, а у пациентов со степенью LGE  $\geq 2\%$  и обмороками возрастает до 37,6 [32].

#### **Значение генетического тестирования в оценке риска внезапной сердечной смерти**

В последние годы все большее значение для оценки риска возникновения внезапной смерти уделяется генетическим факторам. В большинстве случаев для генетической диагностики используются панели генов, включающие определение мутаций в 8 генах, кодирующих белки саркомерного комплекса (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3* и *ACTC1*) [1–3]. По данным крупного метаанализа, включившего 51 исследование (7675 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией), установлено, что наиболее частыми у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией являются мутации в генах *MYBPC3* (20%) и *MYH7* (14%), реже мутации выявляются в генах тропонина (*TNNT2* и *TNNI3* — по 2% в каждом). Средний возраст дебюта гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с мутацией в гене *MYH7* меньше (начало четвертого десятилетия), чем у пациентов без саркомерных мутаций [34]. Преобладание заболеваемости у мужчин, по сравнению с женщинами, отмечено при мутациях в генах *TNNT2* (69%) и *MYBPC3* (62%). Частота внезапной смерти и частота возникновения нарушений в проводящей системе сердца и желудочковых аритмий у пациентов с мутациями гена *MYH7* значительно выше, чем у пациентов с мутациями в гене *MYBPC3* ( $p < 0,05$ ) [34]. У взрослых пациентов частота желудочковой тахикардии наиболее высока при мутации в гене *MYH7* — 33%, что достоверно выше, чем у пациентов с мутациями в гене *MYBPC3* и отрицательным генотипом. У 31% пациентов с мутациями в гене *MYH7* также наблюдаются нарушения проводящей системы, такие как дисфункция синусного узла, атриовентрикулярная блокада и блокада ножек пучка Гиса, что достоверно чаще, чем у пациентов с вариантами в гене *MYBPC3* [34]. Суправентрикулярная тахикардия, включая фибрилляцию и трепетание предсердий, отмечена в 18% при мутациях гена *MYBPC3*, у 24% пациентов с мутацией в гене

*MYH7*, у 33% пациентов — в *TNNT2*, у 30% пациентов с мутацией гена *TNNI3* и у 17% с отрицательным генотипом.

До настоящего времени отсутствуют длительные наблюдения за детьми с гипертрофической кардиомиопатией и установленными мутациями генов белков кардиального саркомера. Кроме того, использование молекулярной диагностики в прогнозировании затруднено генетической гетерогенностью заболевания. Проведено очень мало педиатрических исследований, оценивающих корреляции генотипа и фенотипа. Установлено, что пациенты с мутациями в генах *MYH7/MYBPC3* имеют наибольший риск раннего дебюта заболевания и более тяжелый прогноз [34]. Данные из реестра SHaRe показали, что у детей с саркомерной гипертрофической кардиомиопатией риск неблагоприятного общего комбинированного кардиального исхода был повышен на 63% по сравнению с таковым при несаркомерной гипертрофической кардиомиопатии, при этом не выявлено существенного повышения риска, ассоциированного с желудочковыми аритмиями [10]. Мутации в генах тропонина I (*TNNI3*) и тропонина T (*TNNT2*) прогностически неблагоприятны в отношении риска летальных эпизодов аритмии [13]. Исследование PRIMaCY показало, что у лиц с положительным генотипом риск внезапной сердечной смерти был в 1,3 раза выше, чем у лиц с отрицательным генотипом, хотя добавление статуса генотипа не улучшило прогностическую ценность модели [11].

В руководстве по ведению кардиомиопатий Европейского кардиологического общества 2023 г., помимо наиболее частых саркомерных мутаций, выделены и более редкие неблагоприятные мутации, которые ассоциированы с высоким риском внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии. К ним относятся мутации в генах *FLNC5* (филамин-С), *PLN5* (фосфоламбан), *SCN5A* (альфа-субъединица-5 потенциалзависимого канала натрия), *TMEM4* (трансмембранный белок), *LMNA* (ламин А/С), *RMB20* (РНК-связывающий мотивирующий протеин 20), *DES* (десмин, десмосомальные мутации), *DSP* (десмоплакин), *LBD3* (LIM-связывающий домен-3), *BAG3* (BCL2 связанный ата-ноген), *NKX2-5* (NK2 гомеобокс-5), *KCNQ1*, *KCNH2* (калиевый потенциалзависимый канал), *TRPM4* (временный рецепторный потенциал меластатина-4). Однако их значение для прогнозирования риска внезапной смерти у детей требует уточнения [3].

Необходимы более крупные исследования, позволяющие учитывать специфические особенности генотипа в прогнозировании риска. Прогностическая ценность выявления носителей вариантов гена саркомера у детей без фенотипических проявлений остается неясной. Наибольшее значение имеет идентификация мутаций в гене тропонина Т в связи с минимальными клиническими проявлениями

заболевания и высоким риском внезапной смерти. Необходимы дальнейшее накопление генетической информации у детей с гипертрофической кардиомиопатией и сопоставление ее с клиническими особенностями течения заболевания и риском внезапной сердечной смерти.

### Стратификации риска внезапной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией

Выявление лиц с высоким риском развития угрожающих жизни нарушений ритма среди детей с гипертрофической кардиомиопатией для проведения первичной профилактики внезапной смерти с помощью имплантации кардиовертера-дефибриллятора — крайне важная задача [1, 2, 4, 7, 29]. В настоящее время нет единого мнения относительно абсолютного риска внезапной смерти, который оправдывает имплантацию кардиовертера-дефибриллятора в детстве в качестве первичной профилактики, при этом потенциальные преимущества должны быть сбалансированы с риском развития осложнений, связанных с устройством у молодых пациентов [7, 30].

Существуют два подхода к стратификации риска внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии. Первый базируется на оценке концентрации факторов риска, второй — на мультифакторных математических моделях расчета индивидуального 5-летнего риска внезапной смерти.

Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии 2014 г. абсолютным показанием к имплантации кардиовертера-дефибриллятора у детей (в рамках вторичной профилактики) служит наличие предотвращенной (абортированной) сердечной смерти или диагностированная спонтанная постоянная желудочковая тахикардия (класс рекомендаций I). В случае наличия у ребенка 2 факторов риска и более стратифицируется средний риск возникновения внезапной смерти (класс рекомендаций для имплантации кардиовертера-дефибриллятора IIa). При наличии одного фактора риска показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора должны тщательно взвешиваться с учетом риска и пользы от вмешательства (класс рекомендаций IIb) [1].

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американского колледжа кардиологов и (AHA/ACC) по диагностике и лечению пациентов с гипертрофической кардиомиопатией 2020 г. показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора у детей и по сей день базируются на оценке концентрации факторов риска. Наличие необъяснимых обмороков, массивной гипертрофии левого желудочка, отягощенного семейного анамнеза по внезапной смерти (связанной с гипертрофической кардиомиопатией), неустойчивой желудочковой тахикардии рассматривается как IIa класс показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Фиброз миокарда и систолическая дисфункция (фракция выброса менее 50%) расцениваются как дополнительные факторы при оценке риска внезапной смерти [2].

Впервые использование многофакторной математической модели расчета предполагаемого 5-летнего риска внезапной смерти для определения показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (HCM Risk-SCD) предложено в рекомендациях 2014 г. Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов старше 16 лет с гипертрофической кардиомиопатией. В этой модели учитываются такие факторы риска, как abortированная смерть, экстремальная гипертрофия миокарда, синкопальное состояние, неустойчивая желудочковая тахикардия, аномальная реакция на физическую нагрузку, отягощенная наследственность по внезапной смерти у родственников молодого возраста с гипертрофической кардиомиопатией, увеличение левого предсердия, обструкция выводного тракта левого желудочка, возраст дебюта заболевания. Были выделены 3 группы риска: низкий при показателе менее 4%, средний при значении от 4 до 6% и высокий — более 6%. Пациенты с высоким риском имеют Па класс показаний, пациенты с риском ниже 6% — Пв класс показаний [1].

В 2019 г. G. Norrish и соавт. [35] провели валидацию рекомендаций Европейского общества кардиологов 2014 г. по стратификации групп риска внезапной смерти в когорте из 411 детей с гипертрофической кардиомиопатией, основанную на оценке концентрации факторов риска. Было показано, что эпизоды аритмии возникали как у пациентов без факторов риска, так и с одним и двумя факторам риска, и их частота достоверно не различалась в группах (7,5, 16,8 и 18,8% соответственно). Дискриминационная способность двух факторов риска внезапной смерти для идентификации детей с угрожающими жизни аритмиями за 5 лет была низкой. Кривые выживаемости Каплана—Майера также достоверно не различались в группах низкого и высокого риска. Неудовлетворенность результатами выделения пациентов, угрожаемых по развитию внезапной смерти, на основе оценки концентрации факторов риска потребовала разработки другого подхода к стратификации риска.

Многофакторная математическая модель прогнозирования индивидуального 5-летнего риска внезапной смерти у детей (HCM Risk-Kids) была разработана G. Norrish и соавт. в 2019 г. на основании данных 1024 пациентов в возрасте до 16 лет с гипертрофической кардиомиопатией [12]. За время 5-летнего наблюдения у 89 детей развились угрожающие жизни события: внезапная сердечная смерть — у 39 (43,8%), abortированная сердечная смерть — у 16 (18,0%), мотивированное срабатывание кардиовертера-дефибриллятора — у 24 (27,0%), гемодинамически зна-

чимая желудочковая тахикардия — у 10 (11,2%). Математическая модель (HCM Risk-Kids) включала оценку следующих легкодоступных неинвазивных клинических параметров: масса тела, возраст, пол, необъяснимые обмороки, максимальная толщина стенки левого желудочка, размер левого предсердия, градиент выносящего тракта левого желудочка и неустойчивая желудочковая тахикардия. К группе низкого риска были отнесены пациенты с прогнозируемым 5-летним риском менее 4%, среднего риска — от 4 до 6% и высокого риска — более 6%. Проверка модели HCM Risk-Kids была проведена в многоцентровом исследовании на независимой гетерогенной популяции из 527 пациентов. Первичной конечной точкой была внезапная смерть или эквивалентное событие (прерванная остановка сердца, мотивированное срабатывание кардиовертера-дефибриллятора, устойчивая гемодинамически значимая желудочковая тахикардия), которые имелись у 34 детей в течение 5 лет. В группе низкого риска конечная точка была достигнута 3 (1,7%) пациентами, в группе с прогнозируемым риском от 4 до 6% — 5 (5%) пациентами и 26 (10,4%) пациентами из группы высокого риска. Обсуждается вопрос, какое пороговое значение использовать как показание к имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Предполагаемый 5-летний риск внезапной смерти, равный 6% или выше, показал чувствительность 76,5%. Использование значения риска 4% и выше повышало чувствительность до 91,2%, однако увеличивало количество необоснованных имплантаций кардиовертера-дефибриллятора с 45,2 до 64,5% [12].

В 2022 г. была проведена повторная валидация модели HCM Risk-kids на основе ретроспективного анализа большой и географически разнообразной популяции детей с гипертрофической кардиомиопатией (421 пациента). За время наблюдения (от 1 мес до 20,1 года) произошло 39 угрожающих жизни эпизодов аритмии (внезапная сердечная смерть — 10, остановка сердца с успешной реанимацией — 11, мотивированное срабатывание кардиовертера-дефибриллятора — 16, гемодинамически значимая устойчивая желудочковая тахикардия — 2). Годичная и 5-летняя кумулятивная частота внезапной сердечной смерти или эквивалентного события составили 1,49% (95% ДИ 0,67–3,29%) и 8,6% (95% ДИ 6,67–13,0%) соответственно. У 23 пациентов летальные эпизоды аритмии произошли в течение 5 лет. Внезапная сердечная смерть произошла у 6 (2,0%) пациентов с прогнозируемым риском <6% и у 17 (13,6%) с прогнозируемым риском ≥6. Прогнозируемый 5-летний риск ≥6% выявил более 70% событий, С-статистика 5-летнего предполагаемого риска более 6% составила 0,702 (95% ДИ 0,60–0,81), чувствительность 73,9%, специфичность 72,9%, прогностическая значимость положительного результата теста 13,6% и прогностическая значимость отрицательного результата теста 98% [36].

Полученные результаты позволяют констатировать, что модель HCM Risk-Kids представляет собой информативный и достоверный инструмент для принятия решений по имплантации кардиовертера-дефибриллятора у детей с гипертрофической кардиомиопатией. Пациенты с низким риском по данным модели HCM Risk-Kids, у которых возникла внезапная смерть, имели клинический фенотип легкого течения заболевания, у них не было показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора согласно стратификации риска в соответствии с действующими европейскими или североамериканскими рекомендациями. Это демонстрирует проблему, общую для всех моделей риска, возможность возникновения внезапной сердечной смерти у лиц с стратифицированным низким риском, что требует разработки дополнительных предикторов внезапной смерти.

Модель HCM Risk-kids прошла внешнюю валидацию на национальной шведской когорте (110 детей старше 7 лет с первичной гипертрофической кардиомиопатией). Конечными точками были комбинация внезапной сердечной смерти и остановки сердца с успешной реанимацией в течение 5 лет наблюдения. При стратификации риска у детей старше 7 лет (HCMRisk-Kids7plus) C-статистика составила 0,76 [30].

Альтернативная модель стратификации риска развития внезапной смерти — PReCIson Medicine for Cardiomyopathy (PRIMaCY) — была разработана в 2020 г. на основании Северо-Американского многоцентрового (11 центров) ретроспективного наблюдательного когортного исследования с участием 572 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией младше 18 лет [11]. В течение 5 лет у 53 детей были достигнуты первичные конечные точки (у 14 — внезапная сердечная смерть, у 25 — реанимированная остановка сердца и у 14 — мотивированных срабатываний кардиовертера-дефибриллятора). В формулу модели вошли следующие факторы риска: возраст постановки диагноза, максимальная толщина межжелудочковой перегородки, максимальная толщина задней стенки левого желудочка (преобразованы с помощью бостонского калькулятора баллов по z-шкале), наличие в течение последних 6 мес залпа неустойчивой желудочковой тахикардии и синкопального состояния неясного генеза, размер левого предсердия (в миллиметрах), пиковый градиент давления выходного тракта левого желудочка. В отличие от предыдущей модели учитывались генетические данные: патогенный либо вероятный патогенный вариант саркомерного гена. В отличие от такового у взрослых градиент выходного тракта левого желудочка не имел связи с риском внезапной сердечной смерти, при этом выявлена обратная связь при градиенте  $\geq 100$  мм рт.ст.; отягощенный семейный анамнез по внезапной смерти не рассматривался в качестве предиктора риска. Были стра-

тифицированы 3 группы: низкого ( $<4,7\%$ ), среднего ( $4,7-8,3\%$ ) и высокого ( $>8,3\%$ ) рисков. Клиническая и клинико-генетические модели с одинаковой точностью различали пациентов с летальными эпизодами аритмии и без них с C-статистикой 0,75 и 0,76. Была проведена внешняя валидация модели на 285 пациентах из регистра SHaRE. Конечные точки отмечены в 22 случаях (8 — внезапная смерть, 9 — внезапная смерть с успешной реанимацией, 5 мотивированных срабатываний кардиовертера-дефибриллятора). Модель обеспечивала индивидуальные оценки риска внезапной сердечной смерти у детей в течение 5 лет, с высокой точностью дискриминируя высокий риск внезапной смерти. При этом C-статистика (0,707 и 0,724) достоверно не отличалась для клинической и клинико-генетической моделей [11].

Сравнение двух педиатрических математических моделей прогнозирования риска внезапной смерти (PRIMaCY и HCM Risk-Kids) на основе наблюдения за 301 пациентом в течение 5 лет показало, что расчетное число пациентов, которым требуется имплантация кардиовертера-дефибриллятора для предотвращения одного летального эпизода аритмии, было больше при клинической модели PRIMaCY (11,4) по сравнению с клинико-генетической моделью PRIMaCY (9,9) и HCM Risk-Kids (9,4) [37].

Большой интерес представляет новый подход к стратификации риска внезапной смерти на основе электрокардиографических критериев, предложенный I. Ostman-Smith и соавт. [19]. У взрослых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией определены электрокардиографические параметры для расчета риска внезапной смерти и их ценность в баллах: инверсия зубца Т в отведениях от конечностей (1 балл), инверсия зубца Т в грудных отведениях (2 балла), депрессия сегмента ST  $>2$  мм (2 балла), доминантный зубец S в отведении V4 (2 балла), отклонение электрической оси сердца (1 балл), интервал QTc  $\geq 440$  ms (1 балл), сумма амплитуд QRS в отведениях от конечностей  $\geq 7,7$  mV ( $\geq 7,7$  mV — 1 балл,  $\geq 10,0$  mV — 2 балла,  $\geq 12,0$  mV — 3 балла), производное суммы амплитуд QRS в 12 отведениях  $\geq 2,2$  mV ( $\geq 2,2$  mV s — 1 балл,  $\geq 2,5$  mV s — 2 балла,  $\geq 3,0$  mV s — 3 балла). Максимальная оценка электрокардиографических критериев составляет 14 баллов, за пороговое значение принят показатель 6 баллов (отношение шансов 28,4;  $p < 0,0001$ ; чувствительность 84%, специфичность 85%, прогностическая значимость положительного результата теста 67%, прогностическая значимость отрицательного результата теста 93%) [30]. Позже авторы экстраполировали эту модель на детей. По данным наблюдения за пациентами с гипертрофической кардиомиопатией моложе 19 лет ( $n=155$ ), в течение 10,9 года у 32 детей произошли летальные эпизоды аритмии. Доказана эффективность стратификации риска внезапной смерти с помощью пороговой 6-балльной оценки ЭКГ

в педиатрической когорте (относительный риск — 46,5; 95% ДИ 6,6–331; чувствительность 97%; специфичность 80%;  $p < 0,0001$ ). Прогнозируемый 5-летний риск развития летальных эпизодов аритмии составил 30,6%, С-статистика 0,87 [30].

### **Имплантация кардиовертера-дефибриллятора — основная стратегия профилактики внезапной сердечной смерти**

Основой профилактики внезапной смерти как у детей, так и у взрослых с гипертрофической кардиомиопатией признана имплантация кардиовертера-дефибриллятора, который эффективно купирует злокачественные желудочковые аритмии. Профилактика внезапной сердечной смерти подразделяется на первичную в группах высокого риска и вторичную у пациентов, перенесших остановку сердца или спонтанную гемодинамически значимую желудочковую тахикардию. Частота мотивируемых срабатываний кардиовертера-дефибриллятора при гипертрофической кардиомиопатии у детей за 5-летний период колеблется при первичной профилактике от 9 до 28%, при вторичной профилактике она несомненно более высокая — 47–70%, что отражает ее высокую эффективность [4, 7, 12, 18, 25]. Гораздо больше проблем возникает при первичной профилактике внезапной смерти в случае, если нужно выбрать правильное решение между необходимостью имплантации устройства и возможными сопутствующими осложнениями и/или психологическими проблемами, возникающими у детей при необоснованных срабатываниях кардиовертера-дефибриллятора. Несмотря на доступность имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов для спасения жизни пациента, отсутствие точности в прогнозировании риска внезапной смерти затрудняет своевременное проведение этого вмешательства у лиц из группы низкого риска, что приводит к трагическим смертям, которые можно было предотвратить. В то же время риск часто переоценивается, что приводит к потенциально необоснованной имплантации кардиовертера-дефибриллятора и может иметь негативные медицинские, психологические и финансовые последствия. Решение о риске побочных реакций и пользе имплантации кардиовертера-дефибриллятора каждый раз представляет сложную задачу, требующую совместного обсуждения кардиологов и родителей, и самого пациента. Одна из сложностей имплантации кардиовертера-дефибриллятора для первичной профилактики у детей состоит в последующей необходимости ретрансплантации в течение жизни.

Наибольший опыт по наблюдению за детьми после имплантации кардиовертера-дефибриллятора представлен в многоцентровом регистре, включившем 224 ребенка в возрасте от 1 мес до 19 лет, из них 188 вмешательство выполнялось с целью первичной профилактики, а 36 — с целью вторичной

профилактики [4]. Средняя длительность наблюдения составила  $4,3 \pm 3,3$  года. Мотивированные срабатывания кардиовертера-дефибриллятора при первичной профилактике составили 17,2% за 4,3 года (4,5% в год). Следует отметить, что зафиксировано одинаковое число мотивированных срабатываний кардиовертера-дефибриллятора у детей как с одним, так и с двумя и более факторами риска. Наиболее частым фактором риска внезапной смерти у пациентов с мотивированными срабатываниями оказалась экстремальная гипертрофия. Время первого мотивированного срабатывания колебалось от 1 дня до 8 лет (в среднем  $2,9 \pm 2,7$  года). В 52% случаев отмечено более 2 срабатываний, в 16% — более 5 срабатываний, в 2,4% — более 14 срабатываний; электрический штурм отмечался в 2,4% случаев. Важно, что частота мотивированных срабатываний кардиовертера-дефибриллятора была одинаковой в группах с высоким (более 6%) и с низким (менее 4%) риском, рассчитанным у пациентов старше 16 лет на основании многофакторной модели HCM risk-SCD по рекомендациям Европейского кардиологического общества 2014 г. Полученные данные обосновывают необходимость совершенствования дальнейшей разработки стратификации факторов риска. Немотивированные срабатывания кардиовертера-дефибриллятора, связанные с синусовой или суправентрикулярной тахикардией, оверсенсингом зубца Т, составили 28% за 4,3 года (6,5% в год).

Потенциальные риски, связанные с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора, представляют большую проблему для детей с гипертрофической кардиомиопатией. Немотивированные срабатывания встречаются в диапазоне от 18 до 28% случаев у детей, что выше, чем во взрослой когорте, хотя в последнее время наметилась тенденция к снижению этого показателя [7, 35]. Немотивированные срабатывания связаны с дисфункцией электродов, электромагнитными шумами, оверсенсингом Т волны, синусовой и суправентрикулярной тахикардией [35].

Еще одна крайне важная проблема — несрабатывание кардиовертера-дефибриллятора, что приводит к продолжению угрожающей жизни аритмии и аритмогенной смерти пациента, несмотря на имплантированный кардиовертер-дефибриллятор. «Пропущенная терапия» встречается у 1–8% пациентов в течение наблюдения от 2 до 8 лет [37, 38]. Причиной пропуска шокового разряда служат нарушение детекции желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (из-за очень малой амплитуды R-волн), низкая частота в залпе желудочковой тахикардии (ниже частоты, на которую запрограммировано устройство) и разрядка батареи. Гемодинамический шок часто может возникнуть на фоне низкой частоты желудочковой тахикардии, чему способствует выраженная диастолическая дисфункция. В то же время при снижении частоты детекции желудочковой тахикардии

при программировании кардиовертера-дефибриллятора возникает угроза развития немотивированных шоков из-за синусовой или предсердной тахикардии. В этих случаях для выбора программирования частоты детекции желудочковой тахикардии в целях нанесения шокового разряда полезны данные о максимальной частоте сердечных сокращений у пациента по данным холтеровского мониторирования ЭКГ или теста с физической нагрузкой [39].

Психологические проблемы также могут возникать у детей после имплантации кардиовертера-дефибриллятора, они могут усугубляться на фоне возникновения немотивируемых срабатываний. Психологические проблемы характеризуются повышенным уровнем тревоги, депрессии, нарушений сна [7]. Привлечение психологов к коррекции таких проблем, несомненно, будет целесообразным.

### Заключение

В структуре внезапной сердечной смерти у детей и лиц молодого возраста доминирует гипертрофическая кардиомиопатия. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора служит основой профилактики внезапной сердечной смерти, доказана ее высокая эффективность при вторичной профилактике у детей с гипертрофической кардиомиопатией. Первичная профилактика внезапной смерти основана на стратификации риска внезапной смерти и выделении групп высокого риска.

В настоящее время для принятия решений о необходимости имплантации кардиовертера-дефибриллятора в качестве первичной профилактики внезапной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией возможно использовать две многофакторные модели риска внезапной смерти,

PRIMaCY и HCM Risk-Kids. Целесообразна валидация этих моделей на российской педиатрической когорте. Необходимо создание многоцентрового Российского регистра педиатрических пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, что будет способствовать созданию национальных рекомендаций по профилактике внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией и разработке новой многофакторной модели прогнозирования риска. Мы ожидаем, что клиническое внедрение этой модели прогнозирования риска облегчит совместное принятие решений относительно имплантации кардиовертера-дефибриллятора и улучшит клинические результаты за счет надлежащего использования кардиовертера-дефибриллятора у педиатрических пациентов с высоким риском, в то же время избегая вмешательства у пациентов из группы низкого риска. Развитие летальных исходов у пациентов с расчетным низким риском на основании современных подходов к стратификации последнего требует разработки новых предикторов внезапной смерти у детей. Роль генотипа в прогнозировании риска у детей и взрослых с гипертрофической кардиомиопатией остается неясной. Необходимы более крупные исследования для анализа и учета генотипоспецифических различий в прогнозах риска.

До настоящего времени отсутствуют рекомендации по стратификации риска внезапной смерти у пациентов с метаболическими или синдромальными причинами гипертрофии левого желудочка. Необходимы исследования для изучения риска внезапной смерти и влияния конкурирующих причин смертности на стратификацию риска для этих групп пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35(39): 2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
2. Ommen S.R., Mital S., Burke M.A., Day S.M., Deswal A., Elliott P. et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: e159–e240. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.045
3. Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., Arbustini E., Barriales-Villa R., Basso C. et al. ESC Scientific Document Group 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023; 44(37): 3503–3626. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad194
4. Maron B., Rowin E., Casey S., Lesser J., Garberich R., McGriff D.M. et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children, Adolescents, and Young Adults Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *Circulation* 2016; 133(1): 62–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017633
5. Norrish G., Field E., Mcleod K., Ilina M., Stuart G., Bhole V. et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J* 2019; 40: 986–993. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy798.
6. Marston N. A., Han L., Olivetto I., Day S. M., Ashley E. A., Michels M. et al. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2021; 42: 1988–1996. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab14
7. Kaski J. P., Kammeraad J. A. E., Blom N. A., Happonen J. M., Janousek J., Klaassen S. et al. Indications and management of implantable cardioverter-defibrillator therapy in childhood hypertrophic cardiomyopathy: A position statement from the AEPSC Working Group on Basic Science, Genetics and Myocardial Disease and the AEPSC Working Group on Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology. *Cardiol Young* 2023; 33(5): 681–698. DOI: 10.1017/S1047951123000872
8. Norrish G., Cleary A., Field E., Cervi E., Boleti O., Ziolkowska L. et al. Clinical features and natural history of pread-

- olescent non-syndromic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am CollCardiol* 2022; 79: 1986–1997. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.03.347
9. *Norrish G., Cantarutti N., Pissaridou E., Ridout D., Limongelli G., Elliott P. et al.* Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(11): 1220–1230. DOI: 10.1177/2047487317702519
10. *Ostman-Smith I., Wettrell G., Keeton B., Holmgren D., Ergander U., Gould S. et al.* Age-and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008; 29(9): 1160–1167. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn122
11. *Miron A., Lafreniere-Roula M., Steve Fan C. P., Armstrong K. R., Dragulescu A., Papaz T. et al.* A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2020; 142: 217–229. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047235
12. *Norrish G., Ding T., Field E., Ziolkowska L., Olivotto I., Limongelli G. et al.* Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-kids). *JAMA Cardiol* 2019; 4: 918–927. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2861
13. *Maurizi N., Passantino S., Spaziani G., Girolami F., Arretini A., Targetti M. et al.* Long-term outcomes of pediatric-onset hypertrophic cardiomyopathy and age-specific risk factors for lethal arrhythmic events. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 520–525. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0789
14. *Pettersen M.D., Du W., Skeens M.E., Humes, R.A.* Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(8): 922–934. DOI: 10.1016/j.echo.2008.02.006
15. *Lopez L., Frommelt P.C., Colan S.D., Trachtenberg F.L., Gongwer R., Stylianou M. et al.* Pediatric Heart Network Echocardiographic Z Scores: Comparison with Other Published Models. *J Am Soc Echocardiogr* 2021; 34(2): 185–192. DOI: 10.1016/j.echo.2020.09.019
16. *Norrish G., Ding T., Field E., Cervi E., Ziolkowska L., Olivotto I. et al.* Relationship Between Maximal Left Ventricular Wall Thickness and Sudden Cardiac Death in Childhood Onset Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022; 15(5): e010075. DOI: 10.1161/CIRCEP.121.010075
17. *Ziolkowska L., Turska-Kmiec A., Petryka J., Kawalec W.* Predictors of long-term outcome in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2016; 37: 448–458. DOI: 10.1007/s00246–015–1298-y
18. *Balaji S., DiLorenzo M.P., Fish F.A., Etheridge S.P., Aziz P.F., Russell M.W. et al.* Risk factors for lethal arrhythmic events in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and an implantable defibrillator: an international multicenter study. *Heart Rhythm* 2019; 16: 1462–1467. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.04.040
19. *Ostman-Smith I., Sjöberg G., Rydberg A., Larsson P., Fernlund E.* Predictors of risk for sudden death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the ECG risk score. *Open Heart* 2017; 4(2): e000658. Published 2017 Oct 21. DOI: 10.1136/openhrt-2017–000658
20. *Monserat L., Elliott P.M., Gimeno J.R., Sharma S., Penas-Lado M., McKenna W.J.* Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(5): 873–879. DOI: 10.1016/s0735–1097(03)00827–1
21. *Norrish G., Chubb H., Field E., McLeod K., Ilina M., Spentzou G. et al.* Clinical outcomes and programming strategies of implantable cardioverter-defibrillator devices in paediatric hypertrophic cardiomyopathy: a UK National Cohort Study. *Europace* 2021; 23(3): 400–408. DOI: 10.1093/europace/euab307
22. *Fancia P., Santini D., Musumeci B., Semprini L., Adduci C., Pagannone E. et al.* Clinical impact of nonsustained ventricular tachycardia recorded by the implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25(11): 1180–1187. DOI: 10.1111/jce.12492
23. *Wang W., Lian Z., Rowin E.J., Maron B.J., Maron M.S., Link M.S.* Prognostic Implications of Nonsustained Ventricular Tachycardia in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10(3): e004604. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004604
24. *Yang W.I., Shim C.Y., Kim Y.J., Kim S.A., Rhee S.J., Choi E.Y. et al.* Left atrial volume index: a predictor of adverse outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(12): 1338–1343. DOI: 10.1016/j.echo.2009.09.016
25. *Maskatia S.A., Decker J.A., Spinner J.A., Kim J.J., Price J.F., Jefferies J.L. et al.* Restrictive physiology is associated with poor outcomes in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 141–149. DOI: 10.1007/s00246–011–0106–6
26. *Nguyen M.B., Venet M., Fan C.S., Dragulescu A., Rusin C.G., Mertens L.L. et al.* Modeling the Relationship Between Diastolic Phenotype and Outcomes in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2023; S0894–7317(23)00653–3. Online ahead of print DOI: 10.1016/j.echo.2023.11.025
27. *Topriceanu C.C., Field E., Boleti O., Cervi E., Kaski J.P., Norrish G.* Disopyramide is a safe and effective treatment for children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2023; 371: 523–525. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.09.044
28. *Assaad I., Gauvreau K., Rizwan R., Margossian R., Colan S., Chen M.H.* Value of Exercise Stress Echocardiography in Children with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33(7): 888–894.e2. DOI: 10.1016/j.echo.2020.01.020
29. *Xia K., Sun D., Wang R., Zhang Y.* Factors associated with the risk of cardiac death in children with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2022; 52: 26–36. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2021.11.006
30. *Östman-Smith I., Sjöberg G., Alenius Dahlqvist J., Larsson P., Fernlund E.* Sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy is best predicted by a combination of electrocardiogram risk-score and HCMRisk-Kids score. *Acta Paediatr* 2021; 110(11): 3105–3115. DOI: 10.1111/apa.16045
31. *Bonura E.D., Bos J.M., Abdelsalam M.A., Araoz P.A., Ommen S.R., Ackerman M.J. et al.* Cardiac Magnetic Resonance Imaging Features in Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosed at <21 Years of Age. *Am J Cardiol* 2020; 125(8): 1249–1255. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.01.027
32. *Ali L.A., Marrone C., Martins D.S., Khraiche D., Festa P., Martini N. et al.* Prognostic factors in hypertrophic cardiomyopathy in children: An MRI based study. *Int J Cardiol* 2022; 364: 141–147. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.06.043
33. *Petryka-Mazurkiewicz J., Ziolkowska L., Kowalczyk-Domagala M., Mazurkiewicz L., Boruc A., Spiewak M. et al.* LGE for Risk Stratification in Primary Prevention in Children With HCM. *JACC Cardiovasc Imag.* 2020; 13(12): 2684–2686. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.06.009
34. *Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Tugrul O.F., Lai A., Amr A., Haas J. et al.* Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol* 2018; 107(1): 30–41. DOI: 10.1007/s00392–017–1155–5
35. *Norrish G., Ding T., Field E., McLeod K., Ilina M., Stuart G. et al.* A validation study of the European Society of Cardiology guidelines for risk stratification of sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2019; 21(10): 1559–1565. DOI: 10.1093/europace/euz118

36. *Norrish G., Qu C., Field E., Cervi E., Khraiche D., Klaassen S. et al.* External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(4): 678–686. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab181
37. *Norrish G., Protonotarios A., Stec M., Boleti O., Field E., Cervi E.* Performance of the PRIMaCY sudden death risk prediction model for childhood hypertrophic cardiomyopathy: implications for implantable cardioverter-defibrillator decision-making. *Europace* 2023; 25(11): euad330. DOI: 10.1093/europace/euad330
38. *Kamp A.N., Von Bergen N.H., Henrikson C.A., Makhoul M., Saarel E.V., Lapage M.J. et al.* Implanted defibrillators in young hypertrophic cardiomyopathy patients: a multicenter study. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 1620–1627. DOI: 10.1007/s00246-013-0676-6
39. *Krause U., Müller M.J., Wilberg Y., Pietzka M., Backhoff D., Ruschewski W. et al.* Transvenous and non-transvenous implantable cardioverter-defibrillators in children, adolescents, and adults with congenital heart disease: who is at risk for appropriate and inappropriate shocks? *Europace* 2019; 21(1): 106–113. DOI: 10.1093/europace/euy219

Поступила: 22.03.24

Received on: 2024.03.22

*Конфликт интересов:*

*Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The author of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.*