

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ДЕТЕЙ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

О.А.Кофейникова, К.А.Чуева, А.А.Костарева, С.Г.Фетисова, Д.С.Лебедев,
Т.М.Первунина, Е.С.Васичкина

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2.

Цель. Изучить клинические проявления, фенотипические варианты и генетические особенности, а также исходы у детей с аритмогенной кардиомиопатией (АКМП).

Материал и методы исследования. Группу исследования составили 24 пациента <18 лет с установленным диагнозом АКМП, находившихся в под наблюдением с 2011 по 2024 гг. Медиана возраста диагностики АКМП составила 13 лет [12-15]. Были проанализированы следующие данные: жалобы и анамнез, лабораторные показатели (биохимических маркеры воспаления и сывороточные маркеры повреждения миокарда, уровень NT-proBNP), электрокардиограмма, суточное мониторирование ЭКГ, результаты эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии сердца, селективной коронарографии, гистологического и молекулярно-генетического исследования. Медиана длительности наблюдения за пациентами АКМП составила 27 месяцев [16,5-38].

Результаты. Все пациенты были неродственными пробандами. У всех детей дебютом заболевания явились бессимптомные желудочковые аритмии (ЖА). Двадцать три (95,8%) пациента жаловались на: сердцебиения - 21 (87,5%) ребенок, синкопальные состояния - 14 (58,3%) детей, симптомы сердечной недостаточности - 12 (50,0%), 4 (16,7%) отмечали изолированную боль в груди. Пять (20,8%) детей имели «горячую» фазу. При анализе аритмических данных был выявлен ряд особенностей АКМП в детском возрасте: ЖА носили полиморфный характер, суточная плотность ЖА составляла менее 20% на момент диагностики, наличие поздних потенциалов желудочков у большинства пациентов, ряд критериев заболевания из группы «аномалий реполяризации» обладали низкой информативностью. В процессе наблюдения 9 (37,5%) детей имели праводоминантную форму АКМП, 7 (29,9%) - АКМП с поражением левого желудочка и 8 (33,3%) - бивентрикулярную форму. Десмосомные мутации были обнаружены у 16 детей (66,7%), генетические варианты в недесмосомных генах - у 8 пациентов (33,3%)

Заключение. Показано, что АКМП может проявляться в раннем возрасте, что связано с развитием аритмических событий и/или тяжелым течением сердечной недостаточности.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия; дети; внезапная сердечная смерть; желудочковые аритмии; сердечная недостаточность; генетически-детерминированная кардиомиопатия

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 28.04.2025 **Исправленная версия получена:** 06.05.2025 **Принята к публикации:** 13.05.2025

Ответственный за переписку: Кофейникова Ольга Александровна, E-mail: kofeolyaa@gmail.com

О.А.Кофейникова - ORCID ID 0000-0003-4720-9023, К.А.Чуева - ORCID ID 0000-0002-5027-0565, А.А.Костарева - ORCID ID 0000-0002-9349-6257, С.Г.Фетисова - ORCID ID 0000-0002-2207-8920, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0001-9948-7303, Т.М.Первунина - ORCID ID 0000-0001-9948-7303, Е.С.Васичкина - ORCID ID 0000-0001-7336-4102

Для цитирования: Кофейникова ОА, Чуева КА, Костарева АА, Фетисова СГ, Лебедев ДС, Первунина ТМ, Васичкина ЕС. Аритмогенная кардиомиопатия у детей: генетические основы и фенотипические проявления. Опыт одного центра. *Вестник аритмологии*. 2025;32(2): 43-51. <https://doi.org/10.35336/VA-1515>.

ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY IN CHILDREN: GENETIC BASIS AND PHENOTYPIC
MANIFESTATIONS. A SINGLE CENTER EXPERIENCE

О.А.Kofeynikova, К.А.Chueva, А.А.Kostareva, S.G.Fetisova, D.S.Lebedev, T.M.Pervunina, E.S.Vasichkina
Almazov National Medical Research Center, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.

Aim. To investigate clinical manifestations, phenotypic variants, genetic features, and outcomes in children with arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM).

Methods. The study group consisted of 24 patients (< 18 years of age) with ACM, who were under observation from 2011 to 2024. The median age at ACM diagnosis was 13 years [12-15]. The following data were analyzed: complaints and medical history, laboratory parameters (biochemical markers of inflammation and serum myocardial damage markers, NT-proBNP levels), electrocardiogram, Holter monitoring, echocardiography results, cardiac magnetic resonance imaging, selective coronary angiography, histological and molecular genetic studies. The median follow-up duration for ACM patients was 27 months [16.5-38].

Results. All patients were unrelated probands. All children presented with asymptomatic ventricular arrhythmias (VA) as the initial manifestation of the disease, 23 (95.8%) patients had complaints: palpitations in 21 (87.5%) children, syncope in 14 (58.3%) children, heart failure symptoms in 12 (50.0%), and isolated chest pain in 4 (16.7%) patients. 5 (20.8%) children had a “hot” phase. Analysis of arrhythmic data revealed several features of ACM in childhood: VAs were polymorphic, daily VA density was less than 20% at the time of diagnosis, presence of late ventricular potentials in most patients, and several criteria from the «repolarization abnormalities» group had low informativeness. During follow-up, 9 (37.5%) children had the right-dominant ACM, 7 (29.9%) had ACM with left ventricle involvement, and 8 (33.3%) had biventricular form. Desmosomal mutations were found in 16 children (66.7%), non-desmosomal gene variants in 8 patients (33.3%).

Conclusion. It has been shown that ACM can manifest at an early age and is associated with the development of arrhythmic events and/or severe heart failure. Increasing awareness among physicians about the early onset of ACM is crucial for timely treatment of heart failure, prevention of sudden cardiac death, and family screening.

Key words: arrhythmogenic cardiomyopathy; children; sudden cardiac disease; ventricle arrhythmias; heart failure; genetic cardiomyopathy

Conflict of Interests: none.

Funding: none.

Received: 28.04.2025 **Revision received:** 06.05.2025 **Accepted:** 13.05.2025

Corresponding author: Kofeynikova Olga, E-mail: kofeolyaa@gmail.com

O.A.Kofeynikova - ORCID ID 0000-0003-4720-9023, K.A.Chueva - ORCID ID 0000-0002-5027-0565, A.A.Kostareva - ORCID ID 0000-0002-9349-6257, S.G.Fetisova - ORCID ID 0000-0002-2207-8920, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0001-9948-7303, T.M.Pervunina - ORCID ID 0000-0001-9948-7303, E.S.Vasichkina - ORCID ID 0000-0001-7336-4102

For citation: Kofeynikova OA, Chueva KA, Kostareva AA, Fetisova SG, Lebedev DS, Pervunina T.M, Vasichkina ES. Arrhythmogenic cardiomyopathy in children: genetic basis and phenotypic manifestations. A single center experience. *Journal of Arrhythmology*. 2025;32(2): 43-51. <https://doi.org/10.35336/VA-1515>.

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) - редкая наследственная кардиомиопатия, характеризующаяся фиброзно-жировым замещением миокарда обоих желудочков [1-3]. По современным представлениям распространенность АКМП у взрослых пациентов варьируется от 1:1000 до 1:5000 [4].

Несмотря на то, что АКМП встречается нечасто, её клиническое значение крайне высоко ввиду высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений, включая желудочковые аритмии (ЖА), сердечную недостаточность (СН) и внезапную сердечную смерть (ВСС) [1-3]. Согласно опубликованным данным, среди детей и подростков до 25% эпизодов внезапной сердечной смерти обусловлены АКМП [5].

Несмотря на значимость проблемы, в современной педиатрической практике отмечается недостаточная осведомленность о данной кардиомиопатии, что обусловлено несколькими причинами.

Во-первых, долгое время АКМП считалась заболеванием, поражающим преимущественно лиц старше 30-40 лет и крайне редко встречающимся у детей [1-3, 6-7]. На сегодняшний день мировая литература содержит лишь ограниченное число исследований, описывающих небольшие группы детей с АКМП, причем период наблюдения в этих работах был относительно коротким [8-14]. В отечественных источниках нам удалось встретить лишь единичные описания случаев этого заболевания у детей [15-17].

Во-вторых, до 2019 года данная кардиомиопатия рассматривалась исключительно как заболевание, поражающее правый желудочек (ПЖ) [2]. Однако последующие исследователи доказали возможность

поражения и левого желудочка (ЛЖ), что привело к выделению новых фенотипов заболевания - леводоминантного и бивентрикулярного [2, 18-20]. Важно отметить, что ранее критерии диагностики Task Force Criteria 2010 (TFC 2010) были ориентированы на верификацию исключительно ПЖ формы, что существенно ограничивало выявление других фенотипов заболевания [18-21]. Для устранения этого недостатка в 2020 году были разработаны критерии Падуи, включившие диагностические параметры для оценки поражения обоих желудочков, тем самым расширив возможности диагностики [18, 22].

В-третьих, существующие диагностические критерии не адаптированы для использования их у детей [23-24]. Так, для оценки ряда критериев АКМП требуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием и эндомиокардиальная биопсия, что часто невозможно у детей из-за возрастных ограничений и высокого риска осложнений. Кроме того, такие ЭКГ-критерии, как инверсия зубца Т в правых грудных отведениях (V1-V3) является возрастной нормой у пациентов младше 14-16 лет, а эpsilon-волна практически не встречается в детской популяции, в связи с тем, что регистрируется на более поздних стадиях заболевания [23-25]. Важно отметить, что проявления АКМП (ЖА и морфофункциональные изменения миокарда), не обладают достаточной специфичностью и требуют тщательной дифференциальной диагностики с другими схожими заболеваниями.

В-четвертых, у детей заболевание часто протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, что затрудняет его раннюю диагности-

ку и лечение. Нередко именно ВСС у детей является первым и последним проявлением заболевания [2, 8-9].

Таким образом, вышеизложенное требует усиленного внимания к этому заболеванию в детской популяции и принятия мер для повышения эффективности ранней диагностики с целью уменьшения детской смертности. На сегодня остаются нерешенными ключевые вопросы, касающиеся особенностей клинического течения АКМП в детском возрасте, отсутствия валидированных диагностических критериев для педиатрической практики, включая дифференциальную диагностику.

Целью настоящего исследования явилось описание клинических проявлений, фенотипических вариантов и генетических особенностей, а также исходов АКМП в крупнейшей российской педиатрической когорте пациентов с данным заболеванием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2011 по 2024 гг. под наблюдением находилось 24 пациента моложе 18 лет, включенных в регистр пациентов детского возраста с АКМП (свидетельство о регистрации базы данных №2022621121 от 04.05.2022 г.). Диагноз АКМП был установлен в соответствии с диагностическими критериями - TFC 2010, Падуанскими [21-22]. Медиана возраста диагностики АКМП составила 13 лет [12-15]. Среди пациентов 15 (62,5%) мальчиков и 9 (37,5%) девочек. Медиана длительности наблюдения за пациентами АКМП составила 27 месяцев [16,5-38].

Комплексное обследование пациентов включало изучение жалоб и анамнеза, оценку лабораторных показателей (определение биохимических маркеров воспаления и сывороточных маркеров повреждения миокарда, уровень NT-proBNP и проведение инструментального обследования сердечно-сосудистой системы: ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), МРТ сердца с контрастированием, селективная коронарография (по показаниям), гистологическое исследование (по показаниям), молекулярно-генетическое исследование.

По данным ЭКГ и СМ-ЭКГ проводился поиск ЭКГ-критериев АКМП: аномалий деполяризации и реполяризации (оценка процессов реполяризации в грудных отведениях в соответствии с возрастом, наличие эпсилон-волны, вольтаж комплекса QRS в отведениях от конечностей - низкий вольтаж определялся как <0,5 мВ). При регистрации желудочковых нарушений ритма оценивались их плотность, характер, морфология и локализация.

Протокол ЭхоКГ исследования включал оценку размеров камер сердца, сократительной способности миокарда обоих желудочков, нарушения кинетики стенок. ЭхоКГ критерии для дилатации и/или дисфункции ПЖ / выходного тракта ПЖ / ЛЖ были следующими: дилатация ПЖ >2 z-score, FAC <35%, PLAX выходного отдела ПЖ / BSA ≥ 16 мм/м², PSAX выходного отдела ПЖ / BSA ≥ 18 мм/м², дилатация ЛЖ >z-score², фракция выброса ЛЖ <50% и нарушения движения стенки ЛЖ или ПЖ. Значения z-score для ПЖ оценивались по

калькулятору z-score Koestenberger, для ЛЖ - калькулятор z-score Boston Children's Hospital system (BCH Z-Score calculator).

Протокол МРТ сердца с контрастированием включал оценку размеров камер сердца, сократительной способности миокарда обоих желудочков, наличие фиброзных изменений. Дилатация и/или дисфункция ЛЖ по МРТ сердца определялась путем выявления следующих показателей: конечно-диастолический объем (КДО) ≥ 120 мл/м², фракция выброса <50%; ПЖ - фракция выброса ПЖ <40%, КДО ≥ 120 мл/м² у лиц мужского пола и ≥ 110 мл/м² у лиц женского пола и нарушения движения стенки.

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

Генотипирование осуществлялось методом целевого секвенирования нового поколения с применением панели, содержащей 172 гена, наиболее часто ассоциированных с развитием кардиомиопатии. Классификация патогенности генетических вариантов была проведена в соответствии с критериями ACMG 2015 [26].

После установления диагноза пациентам назначалась антиаритмическая терапия и терапия СН, проводились интервенционные методы лечения (радиочастотная абляция аритмогенных зон сердца и постановка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД)) согласно актуальным клиническим рекомендациям на момент принятия решений. При развитии терминальной СН пациенты включались в лист ожидания трансплантации сердца (ЛЮТС) с последующим проведением трансплантации сердца. Ортопическая трансплантация выполнялась по бикавальной методике в условиях искусственного кровообращения с применением фармакоологической кардиопротекции

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией 1964 года и одобрено этическим комитетом НМИЦ им. В.А.Алмазова (протокол № 01-23 от 23.01.2023 года). Перед включением в исследование от всех законных представителей несовершеннолетних было получено письменное информированное согласие.

Таблица 1.

Сведения о возрасте дебюта заболевания у детей разных возрастных групп в соответствии с периодизацией детского возраста по И.М.Воронцову, А.В.Мазуриной (2009 г.)

Возрастная группа	Всего, n (%)
1-3 года	0
4-6 лет	3 (12,5)
7-11 лет	6 (25,0)
>12 лет	15 (62,5)

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation, США) с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Учитывая количество пациентов, включенных в исследование, для оценки нормальности использовались критерий Шапиро-Уилка. Дискретные данные в нашей работе представлены в виде абсолютных значений и процентов. Для описания количественных признаков в зависимости от нормальности распределения использовались среднее арифметическое \pm среднеквадратичное отклонение (в случае нормального распределения) или в виде квартилей 50 [25, 75] (при распределении, отличном от нормального). Для сравнения категориальных показателей использовались критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Статистически значимыми различия показателей считались при

уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки выживаемости без аритмического события использовался метод Каплана-Мейера.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты были неродственными пробандами. После анализа медицинской документации было установлено, что у всех детей дебютом заболевания явились бессимптомные ЖА, причем у трети пациентов ЖА появились в возрасте до 12 лет (табл. 1). У 7 (29,2%) детей желудочковые нарушения ритма были выявлены во время профилактического осмотра и диспансеризации, у 17 (70,8%) при осмотре врачом-педиатром после перенесенных интеркуррентных заболеваний. Анализ ЖА продемонстрировал, что в большинстве случаев в дебюте имела место редкая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) - у 22 (91,7%) пациентов и только у 2 (8,3%) детей была зарегистрирована изолированная устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ). Клинические проявления и морфофункциональные изменения заболевания выявлялись позже ЖА. Медиана возраста появления жалоб и морфофункциональных изменений составила 12 лет [10,5-15] и 12 лет [11-15] соответственно. Медиана возраста диагностики АКМП составила 13 лет [12-15].

Клиническая картина и семейный анамнез

Двадцать три (95,8%) пациента имели жалобы, 1 (4,2%) ребенок оставался бессимптомным. Сердцебиения были описаны у 21 (87,5%) ребенка, синкопальные состояния - у 14 (58,3%) детей, симптомы СН в виде одышки и снижения толерантности к физической нагрузке - у 12 (50,0%), у 4 (16,7%) отмечалась изолированная боль в груди. 5 (20,8%) детей имели новое уникальное, редкое проявление данного заболевания - симптомокомплекс, сопровождающийся болью в груди и повышением уровня тропонина I («горячая» фаза). Данное проявление не зависело от фенотипа АКМП, наблюдалось преимущественно у пациентов с десмосомными мутациями. В динамике у всех детей после «горячей» фазы отмечено прогрессирование заболевания. Всем пациентам с «горячей» фазой исключался миокардит и острый коронарный синдром (в связи

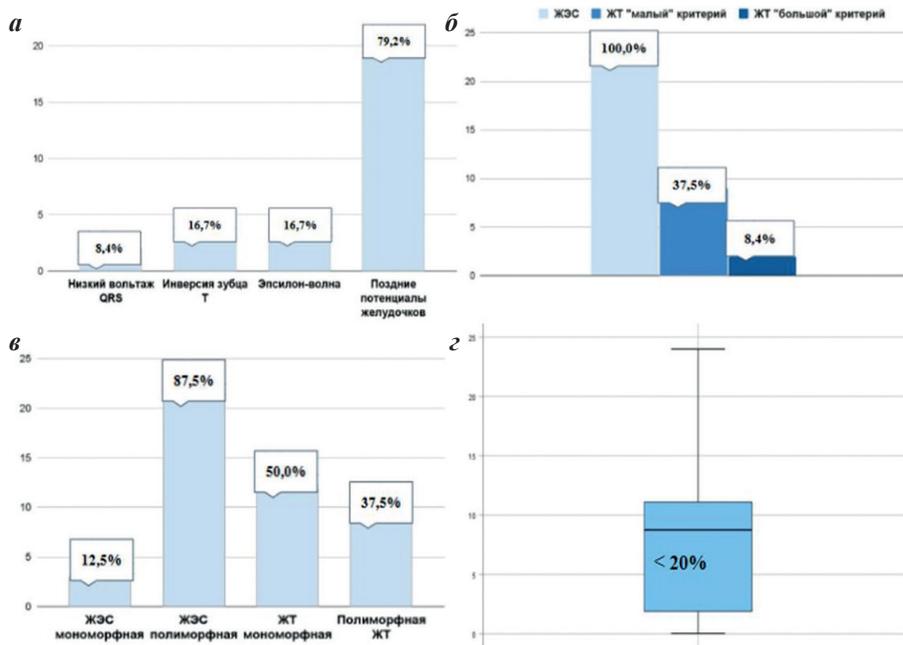


Рис. 1. Электрокардиографические и аритмические критерии аритмогенной кардиомиопатии у пациентов детского возраста, где а - критерии «реполяризации и депполяризации», б - аритмические критерии, в - характер желудочковых нарушений ритма, г - плотность желудочковой аритмии на момент диагностики, ЖЭС - желудочковая экстрасистолия, ЖТ - желудочковая тахикардия.

Таблица 2.

Данные гистологического исследования у педиатрических пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

№	Генотип	Условия	Остаточные КМЦ, %	Фиброз	Липоматоз	Воспаление
1	PKP2/PKP2	НС	0-30	+	-	+
2	PKP2	ЭМБ	37	+	+	-
3	MYH7	НС	5-10	+	+	+
4	FLNC	ЭМБ	-	+	-	-
5	SYNE1	ЭМБ	38	+	-	-
6	PKP2	НС	<40	+	+	+

Примечание: КМЦ - кардиомиоциты, НС - нативное сердце; ЭМБ - эндомиокардиальная биопсия.

со схожестью клинической картины и лабораторных показателей). Ни у одного нашего пациента не было внезапной остановки сердца. Однако у 4 (16,7%) пациентов был отягощен семейный анамнез ВСС (у всех это ВСС родственников 1 и 2 порядка). Семейный анамнез АКМП не был отягощен ни у одного пациента.

Электрокардиографические и аритмические проявления

У всех пациентов детского возраста было зарегистрировано более 500 ЖЭС/сутки, а ЖТ была зарегистрирована у 16 (66,7%) пациентов. Следует отметить, что только у 3 (12,5%) пациентов ЖЭС имела мономорфный характер, во всех остальных случаях ($n=21$; 87,5%) ЖЭС имели полиморфный характер и были представлены от 2 до 4 морфологий. В целом в группе пациентов с ЖТ у 12 (50,0%) детей отмечался мономорфный характер, у 9 (37,5%) - полиморфный, причем у 4 (16,7%) детей имело место только полиморфная ЖТ. По данным СМ-ЭКГ до назначения антиаритмической терапии медиана суточной плотности ЖА составила 8,75% [1,9-11,1].

«Малый» ЭКГ-критерий по TFC 2010 в виде инверсии зубца Т в V1-V4 при наличии полной блокады правой ножки пучка Гиса - отмечен лишь у 1 (4,2%) пациента с поражением ПЖ, в возрасте 17 лет. Двое (8,3%) детей с вовлечением ЛЖ в возрасте 16 лет имели отрицательные зубцы Т в V4-V6, что являлось «малым» Падуанским критерием. У 1 (4,2%) пациента с бивентрикулярной формой АКМП имел отрицательные зубцы Т в V1-V4 в возрасте 17 лет, что также соответствовало «большому» Падуанскому критерию. Эпсилон-волна («большой» критерий по TFC 2010 и «малый» - по критериям Падуи) была выявлен только у 4 (16,7%) пациентов с бивентрикулярным вариантом на поздней стадии заболевания, через 4 и 5 лет наблюдения. В 19 (79,2%) случаях были обнаружены поздние потенциалы желудочков.

Таким образом, при анализе ЭКГ и аритмических данных был выявлен ряд особенностей АКМП в детском возрасте: ЖА носили полиморфный характер, суточная плотность ЖА составляла менее 20% на момент диагностики, наличие ППЖ у большинства пациентов, ряд диагностических критериев заболевания из группы «аномалий реполяризации» обладали низкой информативностью (рис. 1).

Морфофункциональные и структурные особенности

На момент диагностики 11 (45,8%) детей имели праводоминантную форму АКМП, 9 (37,5%) - АКМП с поражением ЛЖ и 4 (16,7%) - бивентрикулярную форму. В ходе последующего наблюдения у ряда пациентов с первичным поражением одного из желудочков наблюдалось прогрессирование заболевания до бивентрикулярного поражения. Так, по 2 (8,3%) пациента с левожелудочковой и правожелудочковой формами АКМП сформировали бивентрикулярный фенотип.

У 7 (29,2%) детей при динамическом наблюдении было отмечено формирование

аневризмы. Так, у 5 (20,8%) пациентов была выявлена аневризма ПЖ, у 1 (4,2%) ребёнка - ЛЖ и у ещё 2 детей (8,3%) сформировались аневризмы обоих желудочков.

Типичные для заболевания фиброзные изменения были выявлены у всех детей, кому была выполнена МРТ сердца с контрастированием - 22 (91,7%). 2 (8,3%) пациентам МРТ сердца не выполнялась в связи с тяжёлыми нарушениями ритма.

Гистологическое исследование

Шести (25,0%) больным было проведено гистологическое исследование (табл. 2). Следует отметить, что 3 (12,5%) пациентам было проведено гистологическое исследование нативного сердца после ТС, а другим 3 (12,5%) была выполнена эндомикардиальная биопсия в ходе проведения радиочастотной абляции ЖА. По результатам исследования у всех пациентов был подтвержден диагноз АКМП по наличию характерных фиброзных изменений в миокарде («большой» Падуанский критерий), при этом остаточное количество кардиомиоцитов во всех случаях было <40% («большой» критерий по TFC 2010). У 3 (12,5%) кроме фиброзных изменений, был выявлен липоматоз, что также является характерной чертой данного заболевания.

Генетическое исследование и семейный скрининг

При проведении генетического исследования десмосомные мутации были обнаружены у 16 детей (66,7%), включая 8/16 пациентов с вариантами *PKP2*, 3/16 ребёнка с *DSP*, по 2/16 пациента с *DSC* и *DSG2*, 1/16 больного с вариантом *JUP*. 3/16 пациента имели сложную гетерозиготность и имели два варианта *PKP2*, а у 1/16 ребёнка было два варианта в *DSP* с соответствующими клиническими признаками синдрома Карвахалы. Генетические варианты в недесмосомных генах, таких как *FLNC*, *MYH7/FKTN*, *RYR2*, *ALPK3*, *SCN5A* и *SYNE1*, были обнаружены у 8 пациентов (33,3%) (рис. 2). 2 (8,3%) пациента имели дигенные мутации - *MYH7/FKTN*, *PKP2/CDH2*. Необходимо отметить, что 2 (8,3%) пациента имели гомозиготную мутацию в гене *DSC2*, все остальные варианты были в гетерозиготном состоянии. Мутации в недесмосомных генах достоверно чаще ассоциированы с развитием ЛЖ форм АКМП ($p < 0,05$).

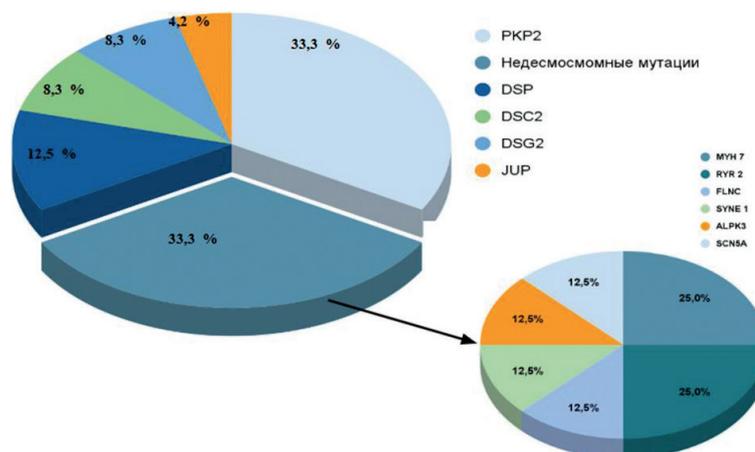


Рис. 2. Генетический спектр аритмогенной кардиомиопатии у детей.

Всем семьям пациентов был предложен кардиоваскулярный и генетический каскадный скрининг. Кардиологическое обследование проведено во всех семьях - родители и сибсы были бессимптомными на момент обследования. Генетическое обследование удалось выполнить лишь 3 семьям, в которых пробанд имел раннее начало и тяжелое течение, и как правило, имел сложный генотип в виде компаунд. Так, данные генетического скрининга были доступны только для трех семей с компаунд-вариантами в *RKР2* у пробандов, при этом во всех трех случаях один или два родителя были носителями одного варианта *RKР2*, тем не менее, оставались бессимптомными на момент клинического исследования.

Таблица 3.

Исходы у детей с аритмогенной кардиомиопатией

Исход	Количество
Синкопе, n (%)	14 (58,3)
Устойчивая ЖТ, n (%)	8 (33,3)
Срабатывание ИКД, n (%)	5 (20,8)
ЛОТС / ТС, n (%)	5 (20,8)

Примечание: ЖТ - желудочковая тахикардия, ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛОТС - лист ожидания трансплантации сердца, ТС - трансплантация сердца.

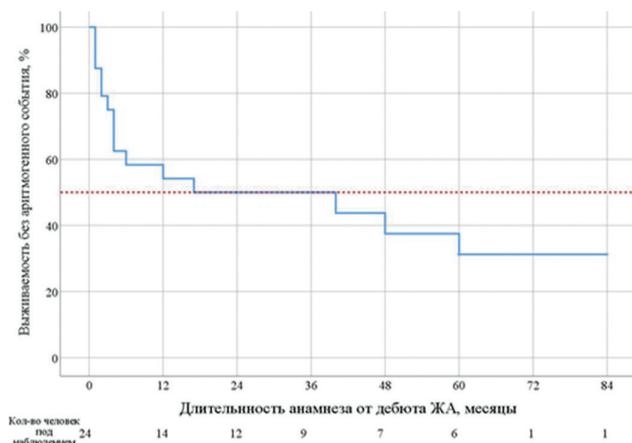


Рис. 3. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость без развития аритмического события.

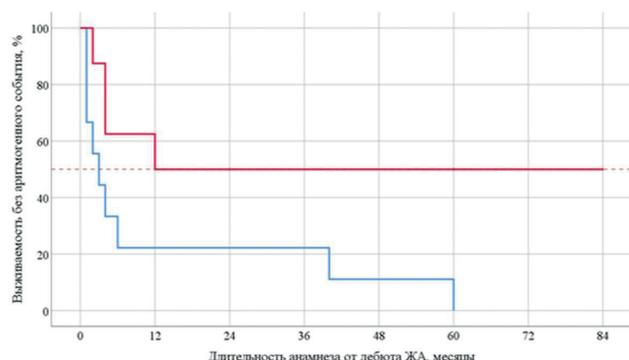


Рис. 4. Кривые Каплана-Мейера, характеризующие выживаемость без развития аритмического события, где красной линией показана выживаемость у пациентов с мутацией в гене *RKР2*, синей линией - у пациентов с неплакофиллиновым генотипом.

Течение и исходы заболевания

Медиана длительности наблюдения за пациентами АКМП составила 27 месяцев [16,5-38]. К неблагоприятным исходам заболевания в процессе динамического наблюдения мы относили аритмические события (синкопе, устойчивая ЖТ, срабатывание ИКД) и включение в ЛОТС / ТС (табл. 3).

У 15 (62,5%) детей были зарегистрированы аритмические события. Важно отметить, что за весь период наблюдения ни у одного пациента не было ВСС, летального исхода. Однако за время наблюдения в 5 (20,8%) случаях были зарегистрированы обоснованные срабатывания ИКД, а в 4 эпизодах из них отмечались неоднократные срабатывания - от 3 до 8 раз.

Проведенный методом Каплана-Мейера анализ показал, что медиана срока наступления аритмического события составила 17 месяцев от дебюта ЖА (95% ДИ: 0,00 - 63,64). Аритмическим событием считалось любое первое произошедшее из следующих после дебюта ЖА: устойчивая ЖТ / фибрилляция желудочков, синкопе, срабатывание ИКД. Таким образом к 17 месяцев от дебюта заболевания не менее чем у 50% детей с АКМП произойдет аритмическое событие (рис. 3). Медиана времени до возникновения аритмического события в нашей группе составила 4 месяца [2-12].

Учитывая, что в нашей когорте самыми часто встречающимися мутациями были в гене *RKР2*, была проведена оценка выживаемости без аритмического события у пациентов с вариантами в *RKР2* в сравнении с другими генами. Так, зависимость выживаемости без аритмического события от типа генетической мутации была статистически значимой ($p=0,025$). Медиана срока развития аритмического события у пациентов с мутацией в гене *RKР2* не была достигнута, а у пациентов с мутациями в других генах составила 3,0 месяца (95% ДИ: 0,078 - 5,92) (рис. 4).

Пять (20,8%) детей имели тяжелое течение хронической СН. Генотип пациентов этой группы характеризовался следующими особенностями: 3 (12,5%) пациента с мутациями в десмосомных генах имели патогенные компаунд-мутации, 2 (8,3%) ребенка имели дигенные мутации как в десмосомных, так и недесмосомных генах и 1 (4,2%) больной имел гомозиготную мутацию (табл. 4)

Клиническая картина СН III-IV ФК развилась в течение 12 месяцев [12-26] наблюдения. Медиана возраста включения в ЛОТС/ТС 12 лет [11-14]. На данный момент 3 (12,5%) детям проведена ТС.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании представлена характеристика когорты детей с АКМП. Ранее считалось, что данное заболевание в основном затрагивает пациентов взрослого возраста, причем максимальная заболеваемость отмечается в третьем и четвертом десятилетиях жизни [1-3, 6-7, 18-20]. Однако современные данные свидетельствуют о возможности более раннего дебюта - вплоть до младенческого возраста [27-28]. В нашем исследовании у 3 детей (12,5%) первые проявления в виде ЖА зарегистрированы в возрасте 4 лет. В одном

случае ранний дебют наблюдался у пациента с синдромом Карвахала, для которого характерно раннее формирование клинического фенотипа. У трети детей начало заболевания отмечено в возрасте до 12 лет. Современные исследования свидетельствуют о том, что у педиатрических пациентов с АКМП риск развития жизнеугрожающих ЖА и ВСС, а также тяжелой СН выше, чем у взрослых. Так, в исследовании L.Daliento продемонстрировано, что частота ВСС у молодых пациентов более высокая по сравнению со взрослыми с АКМП [8]. Исследование A.Te Riele подтвердило, что ВСС является характерным осложнением именно детских форм АКМП [10]. Согласно данным литературы, терминальная стадия СН, требующая ТС, все чаще встречается при АКМП, в том числе у пациентов детского возраста. В исследовании K.Chen показано, что частота ТС и летального исхода вследствие СН при данном заболевании составляет от 2 до 22% [29]. В нашей когорте аритмические события были зарегистрированы у 50% пациентов (медиана времени от дебюта ЖА до первого аритмического события составила 4 месяца от дебюта ЖА. Медиана срока наступления аритмического события, определенная методом Каплана-Мейера, составила 17 месяцев от дебюта ЖА (95% ДИ: 0,00-63,64). Тяжелая СН (III-IV ФК по NYHA) диагностирована у 20% пациентов.

Полученные данные подчеркивают критическую важность ранней диагностики АКМП в педиатрической практике, в первую очередь для профилактики ВСС и своевременного включения в ЛОТС. Однако диагностика АКМП у детей представляет собой существенные трудности.

У детей на ранних стадиях данное заболевание может не иметь явных симптомов, что делает его трудноуловимым при рутинных обследованиях [29, 30]. Так, в нашем исследовании у 100% пациентов дебют заболевания проявлялся редкой бессимптомной ЖА, выявляемой случайно. Аналогичные данные приводят M.Cicenia et al. в исследовании итальянской педиатрической когорты пациентов с АКМП, описывая бессимптомное начало заболевания с незначительного количества желудочковых нарушений ритма, обнаруженных случайно [13]. Возможно, одной из причин поздней диагностики АКМП является как раз то, что ЖА долгое время остаётся незамеченной в силу ее редкости и отсутствия субъективных симптомов. Кроме того, при диагностике АКМП следует принимать во внимание тот факт, что клинические проявления могут быть схожи с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. В первую очередь, сложности с дифференциальной диагностикой возникают при появлении рецидивирующих эпизодов загрудинных болей, сопровождающихся повыше-

нием уровня тропонина I, так называемой «горячей» фазы [28, 32]. В отличие от взрослых пациентов с АКМП, у детей данный симптомокомплекс наблюдается чаще и может быть первым проявлением заболевания, требуя тщательной дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом и острым миокардитом [28, 32].

Согласно данным литературы, диагностика АКМП в детском возрасте является результатом каскадного семейного скрининга взрослых родственников с АКМП [8-13]. Отсутствие семейного анамнеза может затруднять диагностический поиск у ребенка. В нашей когорте лишь 4 (16,7%) пациента имели отягощенный семейный анамнез в отношении ВСС, при этом случаев установленного диагноза АКМП среди родственников ни было ни у одного пациента. Это не всегда связано с наличием мутации de-novo, но наиболее часто может объясняться поздней манифестацией заболевания у носителей, ограничениями диагностики у предыдущих поколений, неполной пенетрантностью гена [33-35].

ЭКГ критерии в виде изменений процессов реполяризации и деполяризации нередко возникают до морфологического ремоделирования миокарда и позволяют заподозрить АКМП [2]. В нашей работе аномалии реполяризации (инверсия зубца T) из-за возрастных ограничений имели диагностическую ценность лишь в 16,7% (4/24) случаев. Эпсилон-волна выявлялась с аналогичной частотой (16,7%). Полученные данные согласуются с международными исследованиями, подтверждающими низкую информативность критериев реполяризации и эпсилон-волны в педиатрии [23-25, 36].

Наше исследование подтвердило высокую распространенность аритмических симптомов при АКМП у детей, 100% пациентов имели ЖА. Однако только 8,3% (2/24) соответствовали «большому» критерию TFC 2010 (ЖТ с блокадой левой ножки пучка Гиса и верхней осью). У остальных пациентов в дебюте наблюдались ЖТ другой морфологии, включая полиморфные варианты. Эти данные подчеркивают потенциальные ограничения использования в том числе аритмических

Таблица 4.

Фенотип-генотипические особенности у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью при аритмогенной кардиомиопатии

№	1	2	3	4	5
Пол	ж	ж	м	ж	м
Возраст на момент ТС / включения в ЛОТС, лет	11	16	8	12	16
Первичное вовлечение	ПЖ	ПЖ	ЛЖ	ПЖ	ПЖ
Фенотип	БиВ	БиВ	БиВ	БиВ	БиВ
Генотип	PKP2/ CDH2 L/P/VUS	MYH7/ FKTN P VUS	DSP/ DSP P/LP	PKP2/ PKP2 P/LP	DSC2 L/P
ТС	+	+	ЛОТС	+	ЛОТС

Примечание: БиВ - бивентрикулярный, ЛЖ - левый желудочек, ЛОТС - лист ожидания трансплантации сердца, ПЖ - правый желудочек, ТС - трансплантация сердца

критериев в педиатрической популяции. Подтверждается гипотеза R.Shriprasad и соавт. о том, что любая ЖТ у детей может быть маркером АКМП [37].

Следующим диагностическим вызовом и причиной поздней диагностики АКМП является возможность поражения ЛЖ при леводоминантной и бивентрикулярной формах заболевания. В нашей группе >50% пациентов имели «неклассический» (леводоминантный или бивентрикулярный) фенотип заболевания, в связи с чем изначально были поставлены ошибочные диагнозы дилатационная КМП, тахииндуцированная КМП или миокардит. Проведение МРТ сердца с контрастированием, генетического исследования, а в ряде случаев гистологического исследования сыграло ключевую роль в подтверждении наличия «неклассических» фенотипов АКМП [11].

Все пациенты в нашей группе имели патогенные варианты. У 66,7% (16/24) это были десмосомные мутации: наиболее частый вариант - *PKP2*, а также *DSP*, *DSG2*, *DSC2* и *JUP* (ассоциирован с синдромом Карвахаля) [15]. Среди недесмосомных генов были выявлены мутации в *FLNC*, *RYR2*, *MYH7*, *SCN5A*, *ALPK3* и *SYNE1*. Интересно, что нами была установлена четкая ассоциация недесмосомных мутаций с вовлечением ЛЖ. Кроме того, у нескольких пациентов мы обнаружили патогенные варианты в генах, связанных с другими наследственными кардиологическими заболеваниями (*MYH7*, *SCN5A*, *FLNC* и *RYR2*) [2]. Это указывает на возможное различие молекулярных механизмов развития этих заболеваний по сравнению с АКМП и подчеркивает значение долгосрочного наблюдения для лучшего понимания клинических фенотипов. Важно отметить, что в нашей когорте были выявлены редкие генотипы АКМП - *MYH7* и *ALPK3*, ассоциированные с бивентрикулярным фенотипом заболевания. В литературе описаны лишь несколько подобных клинических случаев, свидетельствующих о высоком риске возникновения аритмических событий при этих генетических вариантах [29, 38-39]. В одном случае была выявлена мутация в гене *SYNE1*, которая ранее не описывалась как причинная при АКМП, но фенотипические критерии, включая гистологические данные данного пациента соответствовали критериям АКМП.

Генетическое исследование имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение. Так, пациенты с тяжелой СН имели либо сложные гетеро-

зиготные или гомозиготные, либо дигенные мутации. Такие выводы коррелируют с данными литературы. Кроме того, мы установили, что у пациентов с вариантами в гене *PKP2* аритмические события (синкопе, устойчивая ЖТ/фибрилляция желудочков, срабатывание ИКД) наблюдались гораздо реже по сравнению с детьми с мутациями в других генах. Данные согласуются с международными исследованиями подтверждающими более высокий аритмогенный риск у пациентов с мутациями в генах *ALPK3*, *DSP* и *FLNC* [2, 38-39].

Таким образом, настороженность в отношении АКМП, проведение комплексного кардиологического обследования, включая МРТ сердца с контрастированием и генетический скрининг, а также тщательное динамическое наблюдение за такими пациентами, могут помочь в раннем выявлении заболевания даже при минимальных симптомах, стратификации риска жизнеугрожающих осложнений, а также формировании персонализированной программы лечения и наблюдения.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это небольшой размер когорты, обусловленный редкостью патологии в педиатрической популяции. Во-вторых, неполнота клинических данных, например, МРТ сердца с контрастированием выполнена у 91,7% (22/24) пациентов, гистологическое подтверждение получено лишь у 25% (6/24), что может повлиять на точность верификации диагноза в некоторых случаях. Другим важным ограничением является отсутствие родительского генетического тестирования в большинстве случаев, что не позволило установить происхождение мутаций (*de novo* или унаследованные), ограничивая оценку пенетрантности и семейного риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование представляет первое в отечественной практике комплексное описание педиатрической когорты пациентов с АКМП. Наша работа позволит расширить понимание особенностей течения и исходов заболевания у детей. Показано, что АКМП может проявляться в раннем возрасте и связана с развитием аритмических событий и/или тяжелым течением СН. Повышение осведомленности врачей о раннем начале АКМП, внедрение современных методов обследования крайне важно для своевременного лечения СН и профилактики ВСС, а также для проведения семейного скрининга, что позволит улучшить прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2017;376: 61-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1509267>.
2. 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. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007>.
3. Marrone D, Zampieri F, Basso C, et al. History of the discovery of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2019;40: 1100-1104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz145>.
4. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121(7): 722-730. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309711>.
5. Thiene G, Nava A, Corrado D et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med.* 1988;318(3): 129-33. <https://doi.org/10.1056/NEJM198801213180301>.
6. Te Riele AS, James CA, Groeneweg JA, et al. Approach to family screening in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2016;37(9): 755-63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv387>.

7. Te Riele AS, James CA, Calkins H, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Pediatric Patients: An Important but Underrecognized Clinical Entity. *Front Pediatr*. 2021;9: 750916. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.750916>.
8. D'Alto 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. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00433-Q](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00433-Q).
9. Baucé B, Rampazzo A, Basso C, et al. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. *Heart Rhythm*. 2011;8(11): 1686-95. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.06.026>.
10. Te Riele AS, 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): 551-560. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.08.004>.
11. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.041>.
12. DeWitt ES, Chandler SF, Hyland RJ, et al. Phenotypic Manifestations of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Children and Adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3): 346-358. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.022>.
13. 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: 83-89. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.008>.
14. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010346>.
15. Фетисова СГ, Сивущина ЕС, Кофейникова ОА, и др. Случай редкой формы аритмогенной кардиомиопатии у ребенка 5 лет. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(2): 104-112. [Fetisova SG, Sivushchina ES, Kofeynikova OA, et al. Rare form of arrhythmogenic cardiomyopathy in a 5-year-old child. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(2): 104-112. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-2-104-112>.
16. Кофейникова ОА, Алексеева ДЮ, Фетисова СГ и др. Клиническая картина «горячей фазы» аритмогенной кардиомиопатии у пациента детского возраста. *Вестник аритмологии*. 2023;30(2):e6-e11. [Kofeynikova OA, Alekseeva DYU, Fetisova SG, et al. Clinical characteristics of the "hot phase" of arrhythmogenic cardiomyopathy in a pediatric patient. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(2): e6-e11. (In Russ)] <https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-11>.
17. Парфененко МА, Раджабова ГМ, Цибульская ДС и др. Сочетание аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка с синдромом Лоиса-Дитца: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): 54-61. [Parfenenko MA, Radzhabova GM, Tsybul'skaya DS, et al. Combination of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with Loeys-Dietz syndrome: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2):54-61. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-1206>.
18. Comments on the 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2023; <https://doi.org/10.1016/j.rec.2023.11.008>.
19. Corrado D, Anastakis A, Basso C, et al. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol*. 2024;395: 131447. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131447>.
20. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2021: heartjnl-2020-316944. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316944>.
21. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Baucé B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121: 1533-1541.
22. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Boffagna G, Cipriani A, Lazzari MD, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319: 106-114.
23. Алексеева ДЮ, Кофейникова ОА, Маратов ДИ и др. Электрокардиографические параметры и особенности желудочковых нарушений ритма при различных фенотипических формах аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S): 5147. [Alekseeva DYU, Kofeynikova OA, Maratov DI, Vasichkina ES. Electrocardiographic parameters and features of ventricular arrhythmias in various arrhythmogenic cardiomyopathy forms in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S): 5147. (In Russ)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5147>.
24. Deshpande SR, Herman HK, Quigley PC, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D): Review of 16 Pediatric Cases and a Proposal of Modified Pediatric Criteria. *Pediatr Cardiol*. 2016;37: 646-655.
25. Макаров Л.М. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Методические рекомендации. ИД МЕДПРАКТИКА-М, Москва, 2018 г. ISBN: 978-5-98803-384-4 [Makarov L.M. Normative parameters of ECG in children. Methodical recommendations. ID MEDPRAKTIKA-M, Moscow, 2018. ISBN: 978-5-98803-384-4 (In Russ)].
26. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17: 405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
27. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet*. 2020;9: 2761-2766.

28. Martins D, Ovaert C, Khraiche D, et al. Myocardial Inflammation Detected by Cardiac MRI in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Paediatric Case Series. *Int J Cardiol.* 2018;271: 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.116>.
29. Chen K, Rao M, Guo G, et al. Sarcomere variants in arrhythmogenic cardiomyopathy: Pathogenic factor or bystander? *Gene.* 2019;687: 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.10.080>.
30. Pilmer CM, Kirsh JA, Hildebrandt D, et al. Sudden cardiac death in children and adolescents between 1 and 19 years of age. *Heart Rhythm.* 2014;11(2): 239-45. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.11.006>.
31. Cicienia M, Drago F. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Diagnosis, Evolution, Risk Stratification and Pediatric Population - Where Are We? *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9: 98. <https://doi.org/10.3390/jcdd9040098>.
32. Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, et al. 'Hot phase' clinical presentation in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace.* 2021;23(6): 907-917. <https://doi.org/10.1093/EURPAC/EUAA343>.
33. Haggerty CM, James CA, Calkins H, et al. Electronic health record phenotype in subjects with genetic variants associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a study of 30,716 subjects with exome sequencing. *Genet Med.* 2017;19(11): 1245-52. [10.1038/gim.2017.40](https://doi.org/10.1038/gim.2017.40).
34. Headrick AT, Rosenfeld JA, Yang Y, et al. Incidentally identified genetic variants in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-associated genes among children undergoing exome sequencing reflect healthy population variation. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(6): e593. <https://doi.org/10.1002/mgg3>.
35. Hyland RJ, Pereira AC, Quiat D, et al. Population prevalence of premature truncating variants in plakophilin-2 and association with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a UK biobank analysis. *Circ Genom Precis Med.* 2022;15(3): e003507. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003507>.
36. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation.* 2010;121: 1533-1541.
37. Shriprasada R, Deshpande SR, Herman HK, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D): review of 16 pediatric cases and a proposal of modified pediatric criteria. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(4): 646-55. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1327-x>.
38. Ferradini V, Parca L, Martino A, et al. Variants in *MHY7* Gene Cause Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Genes (Basel).* 2021;12(6): 793. <https://doi.org/10.3390/genes12060793>.
39. Herkert JC, Verhagen JMA, Yotti R et al. Expanding the clinical and genetic spectrum of ALPK3 variants: Phenotypes identified in pediatric cardiomyopathy patients and adults with heterozygous variants. *American Heart Journal.* 2020;225: 108-119. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.03.023>.