На правах рукописи

КОВАЛЬЧУК
Татьяна Сергеевна

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПРЕДСЕРДНЫХ ТАХИКАРДИЙ У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:
Васичкина Елена Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:
Балыкова Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», администрация, исполняющий обязанности ректора; кафедра педиатрии, профессор

Садыкова Динара Ильгизаровна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий

Ведущая организация
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 21 октября 2026 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу, (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru)

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03),
кандидат медицинских наук, доцент Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Предсердные тахикардии (ПТ) составляют 14-25% всех суправентрикулярных тахикардий (СВТ) у детей, однако их истинная распространенность остается достоверно неизвестной в связи со значительной долей бессимптомных форм и высокой вероятностью спонтанного разрешения (Brugada J. et al., 2013; Кручина Т.К. и др., 2011; Kang K.T. et al., 2014; Salerno J.C. et al., 2004, Ko J. et al., 1992, Chen S.A. et al., 1994). ПТ у детей характеризуются преимущественно хроническим течением, длительным скрытым периодом и резистентностью к медикаментозной терапии. Эти особенности создают предпосылки для развития серьезных осложнений, среди которых наиболее значимыми являются тахииндуцированная кардиомиопатия (ТКМП), прогрессирующая сердечная недостаточность (СН) и, в редких случаях, внезапная сердечная смерть (Brugada J. et al., 2020; Кручина Т.К. и др., 2011; Школьникова М.А. и др., 2012; Moore J.P. et al., 2014; Baek S.M. et al., 2018).

Следует отметить, что предсердные тахикардии являются наиболее частой причиной ТКМП у детей (Moore J.P. et al., 2014), по данным различных исследований данное осложнение при очаговой ПТ отмечается в 21,6-28% случаев (Ge H. et al., 2015; Jiang H. et al., 2020; Kang K.T. et al., 2014; Toyohara K. et al., 2011). Патогенез развития ТКМП при ПТ остается предметом активного изучения. Согласно современным представлениям, ключевую роль в этом процессе играют три основных фактора: устойчиво высокая частота желудочковых сокращений, нарушение синхронности сердечной деятельности и нейрогуморальная активация (Guichard J.-B. et al., 2021; Rebs S. et al., 2021; Sossalla S. et al., 2018).

В настоящее время отсутствуют единые стандартизованные рекомендации по выбору тактики ведения пациентов с предсердными тахикардиями. Перед врачами-педиатрами стоит сложный выбор между тремя принципиально разными стратегиями: динамическим наблюдением, медикаментозной терапией и интервенционными методами (Балыкова Л.А. и др., 2011; Brugada J. et al., 2020; Behere S.P et al., 2025; Philip Saul J. et al., 2016; Kang K.T. et al., 2014). Целью лечения предсердных нарушений ритма является полное купирование тахикардии или значимое уменьшение ее представленности в течение суток, либо контроль частоты желудочковых сокращений за счет блокады проведения через атриовентрикулярное соединение, а также терапия ТКМП (Benatar A. et al., 2018).

Особую сложность представляет фармакологическая тактика СВТ в педиатрической практике. Все классы антиаритмических препаратов используются off-label, при этом отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие их эффективность и безопасность у детей. В ряде случаев требуется назначение комбинированной антиаритмической терапии (ААТ) (Brugada J. et al 2013; Page R.L. et al, 2016; Richardson C. et al., 2017; Weindling S.N. et al., 1996). При выборе терапевтической стратегии необходимо учитывать множество факторов: возраст дебюта аритмии, суточную представленность ПТ, особенности фармакокинетики препаратов у детей, риск развития побочных эффектов, а также вероятность формирования рефрактерности к проводимому лечению (Brugada J. et al., 2020; Ge H. et al., 2017; Свинцова Л.И. и др., 2008; Kang K.T. et al., 2014; Richardson C. et al., 2017). Перспективным направлением представляется разработка персонализированных подходов к терапии, учитывающих патофизиологические механизмы конкретной формы ПТ, индивидуальные фармакогенетические особенности пациента и прогностические факторы эффективности лечения.

Катетерная аблация (КА) приобретает все более широкое применение в педиатрической практике и является методом выбора для пациентов с ТКМП и/или рефрактерных к медикаментозной терапии, однако ее выполнение у детей раннего возраста сопряжено с рядом существенных ограничений (Brugada J. et al., 2020; Philip Saul J. et al., 2016). Эффективность интервенционного лечения и частота осложнений зависит от многих факторов, включая наличие структурной патологии сердца, характер аритмии, вес пациента, количество воздействий (Page R. L. et al., 2016). Эффективность катетерных методов лечения по данным

различных исследований варьирует от 69% до 100% (Philip Saul J. et al., 2020; Roberts-Thomson K.C. et al., 2006).

Таким образом, отсутствие четких критериев выбора оптимальной тактики ведения пациентов, а также потенциальные риски развития осложнений при любом из существующих подходов, диктуют необходимость тщательной оценки клинико-электрофизиологических особенностей предсердных тахикардий с учетом возраста и этиологии аритмии. Особую актуальность приобретает разработка научно-обоснованных алгоритмов ведения данной когорты пациентов.

Степень разработанности темы

Несмотря на большое количество литературных источников, посвященных суправентрикулярным тахикардиям у детей, фокус в данных документах сделан направлен преимущественно на более распространенные реципрокные аритмии, а особенности течения именно предсердных тахикардий у детей описаны в единичных работах (Brugada J. et al., 2020; Хамнагадаев И.А. и др., 2023; Baek S.M. et al., 2018; Behere S.P. et al., 2025; Dieks J.-K. et al., 2021; Kang K.T. et al., 2014; Salerno J.C. et al., 2004). Отсутствуют систематизированные данные об их антропометрических характеристиках, особенностях анамнеза и профиле сопутствующих заболеваний у данной группы пациентов.

Для предсердных тахикардий описана вероятность спонтанного разрешения, однако независимые предикторы данного исхода недостаточно изучены (Ковальчук Т.С. и др., 2021; Kang K.T. et al., 2014; Klersy C. et al., 1993; Salerno J.C. et al., 2004; Wang J.N. et al., 2000). ПТ являются наиболее частой причиной ТКМП у детей (Moore J.P. et al., 2014; Kamel O. et al., 2024; Abozaid W. et al., 2024; Arslan A. et al., 2019). Однако, большинстве исследований, посвященных поиску предикторов развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей, включены несколько видов аритмий, а также сделан акцент на поиск предикторов восстановления миокарда на фоне лечения (Moore J.P. et al., 2014; Varrenti M. et al., 2025). Таким образом, актуально выявление независимых прогностических факторов, определяющих вероятность развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей, в контексте изучаемой патологии.

В настоящее время отсутствует унифицированный алгоритм выбора тактики ведения пациентов с предсердными тахикардиями. По данным литературы описаны подходы к ведению пациентов с ПТ, основанные на наблюдении за естественным течением аритмии (Bernuth G. et al., 1992; Koike K. et al., 1988; Naheed Z.J. et al., 1995; Leenhardt A. et al., 1999), а также медикаментозные и интервенционные методы (Brugada J. et al., 2020; Philip Saul J. et al., 2016; Kang K.T. et al., 2014; Meyer C. et al., 2025). Однако, при необходимости назначения лечения ПТ не получено данных о преимуществе какой-либо схемы антиаритмической терапии, либо катетерной абляции эктопических очагов. Сформулированные выше положения послужили теоретической базой для проведения настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Изучить характер течения предсердных тахикардий у детей разного возраста и разработать оптимальный алгоритм лечения и ведения детей с предсердными тахикардиями.

Задачи исследования

1. Представить клиническую характеристику и особенности течения предсердных тахикардий у пациентов различных возрастных групп. Установить предикторы, ассоциированные с вероятностью их спонтанного разрешения.
2. Определить ключевые факторы, способствующие развитию ремоделирования камер сердца у детей с предсердными тахикардиями, на основе комплексного клинико-инструментального обследования.
3. Провести оценку эффективности медикаментозной терапии и интервенционного лечения предсердных тахикардий у детей, а также выявить факторы, ассоциированные с положительным и отрицательным ответом на лечение для персонализированного выбора

оптимального метода.

4. Разработать дифференцированный подход к лечению предсердных тахикардий у детей, основанный на оценке вероятности спонтанного разрешения, индивидуального риска развития ремоделирования камер сердца, ожидаемого эффекта от катетерной абляции, с обоснованием критериев выбора между стратегиями активного наблюдения, медикаментозной терапии и интервенционного лечения, а также ведению на амбулаторном этапе.

Научная новизна

Впервые систематизированы и проанализированы клинико-анамнестические характеристики, уровень физического развития и структура сопутствующей патологии у детей с предсердными тахикардиями с учётом их распределения по возрастным группам.

Впервые установлены независимые предикторы развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с предсердными тахикардиями, к которым относятся наличие структурной патологии сердца, наличие жалоб, вид предсердной тахикардии, плотность аритмии, среднесуточные значения частоты сердечных сокращений.

Впервые определены прогностические факторы, ассоциированные со спонтанным разрешением предсердных тахикардий у детей, включающие в себя возраст, отсутствие жалоб и наличие признаков тахииндуцированной кардиомиопатии к моменту первичной регистрации аритмии.

Показана прогностическая значимость плотности аритмии, наличия пресинкопальных состояний, очага в правом предсердии и количества эктопических очагов в отношении эффективного исхода катетерной абляции предсердных тахикардий у детей.

Впервые предложен алгоритм ведения пациентов с предсердными тахикардиями, основанный на оценке их клинического течения.

Теоретическая и практическая значимость

В настоящем исследовании были проанализированы данные детей с предсердными тахикардиями в зависимости от возрастных категорий. Продемонстрировано, что предсердные тахикардии с манифестацией в раннем детском возрасте имеют более тяжелую клиническую картину, но при этом более высокую вероятность спонтанного разрешения.

Выявлены факторы, определяющие тяжесть клинического течения и прогноз предсердных тахикардий у детей, оценка которых будет вспомогательным инструментом в выборе индивидуальной тактики ведения пациентов.

Проведена оценка эффективности медикаментозного и интервенционного лечения предсердных тахикардий у детей, выявлены независимые предикторы эффективности катетерной абляции предсердных тахикардий у пациентов школьного возраста.

Разработан алгоритм диагностики, лечения и наблюдения детей с предсердными тахикардиями, использование которого в клинической практике позволит оптимизировать выбор лечебной тактики для каждого пациента, основываясь на возможности развития у него осложнений, ожидаемой эффективности лечения и вероятности спонтанного разрешения аритмии.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование является одноцентровым нерандомизированным ретроспективным и проспективным неинтервенционным наблюдением. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 03.11.2021 г (протокол заседания № 11-21).

На первом этапе ретроспективно отобраны истории болезни пациентов детского возраста с предсердными тахикардиями, которые проходили обследование и лечение в условиях отделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с июля 2009 по декабрь 2024 гг. В выборку включались случаи, удовлетворявшие заранее определённым критериям.

На втором этапе выполнен комплексный анализ: изучены анамнестические сведения,

данные физикального осмотра, результаты лабораторной и инструментальной диагностики, проанализированы естественное течение заболевания. Были идентифицированы предикторы развития тахииндуцированной кардиомиопатии и спонтанного разрешения аритмии. Дополнительно проведена оценка эффективности медикаментозного и интервенционного лечения предсердных тахикардий у детей.

Обработка полученных данных выполнена с использованием современных статистических методов.

По результатам проведенного исследования, с учетом возрастных особенностей течения и полученных прогностических моделей, сформулирован алгоритм ведения детей с предсердными тахикардиями.

Положения, выносимые на защиту

1. Для детей раннего возраста с предсердными тахикардиями характерно более тяжелое клиническое течение по сравнению со старшими возрастными группами, что проявляется значительным риском развития тахииндуцированной кардиомиопатии и частой потребностью в проведении интенсивной терапии. Вместе с тем в этой возрастной группе отмечается наиболее высокая вероятность спонтанного разрешения аритмии. Независимыми прогностическими факторами данного исхода являются: возраст, отсутствие жалоб и наличие признаков аритмогенного ремоделирования миокарда на этапе первичной регистрации нарушений ритма сердца.
2. Развитие тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с предсердными тахикардиями характеризуется бимодальным возрастным распределением с пиками на первом году жизни и в подростковом возрасте. В 42,5% случаев предсердные аритмии диагностируются лишь при манифестации тахииндуцированной кардиомиопатии, что указывает на позднее выявление нарушений ритма. Факторами риска развития тахииндуцированной кардиомиопатии являются: наличие симптомов, тип тахикардии, среднесуточная плотность аритмии (более 74% ассоциирована с высокой вероятностью развития), среднесуточная частота сердечных сокращений (у детей до 3 лет пороговое значение — более 136 ударов в минуту) и структурная патология сердца.
3. Результаты медикаментозной терапии и интервенционных методов лечения при предсердных тахикардиях у детей в целом сопоставимы. Эффективность антиаритмической терапии, включая применение комбинированных схем, составила 48,8%, тогда как эффективность катетерной аблации аритмогенного субстрата достигла 59,5%. У пациентов школьного возраста выделены независимые предикторы неэффективности катетерной аблации предсердных тахикардий. К ним относятся: высокая плотность аритмии по данным суточного мониторирования, наличие пресинкопальных состояний, локализация эктопического очага в правом предсердии, а также наличие множественных (более одного) аритмогенных очагов. Выявленные факторы следует учитывать при отборе кандидатов на катетерную аблацию предсердных тахикардий и прогнозировании ее исходов у детей школьного возраста.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования представлены в качестве докладов на Российских и зарубежных научных конференциях, съездах и конгрессах: ESC Congress 2017 (Барселона, Испания, 2017), XI Российская научно-практическая конференция «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2018» (Санкт-Петербург, Россия, 2018), XIII Международный конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2018» (Санкт-Петербург, Россия, 2018), II Санкт-Петербургский аритмологический форум, 2018, (Санкт-Петербург, Россия, 2018), XII Всероссийская молодежная медицинская конференция с международным участием «Алмазовские чтения – 2018 (Санкт-Петербург, Россия, 2018), AEPC 2018 - 52nd Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (Афины, Греция, 2018), ECR 2019 (Вена, Австрия, 2019), AEPC 2019 - 53 Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (Севилья, Испания, 2019), ESC

Congress 2021 (Барселона, Испания, 2021), XXIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, Россия, 2021), Форум молодых кардиологов (Москва, Россия, 2022), AEPC 2022 - 55th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (2022, Женева, Швейцария, 2022), XVII Всероссийская научно-практическая конференция «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2024», (Санкт-Петербург, Россия, 2024), V Санкт-Петербургский аритмологический форум (Санкт- Петербург, Россия, 2024), XIII Санкт-Петербургская Школа аритмологии 2025 (Санкт-Петербург, Россия, 2025).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс СПбГБУЗ «Детская городская больница №2 святой Марии Магдалины», отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации, педиатрии и медицинской реабилитации для детей № 1 детского лечебно-реабилитационного комплекса, а также отделения сердечно-сосудистой хирургии для детей Клиники материнства и детства ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России; СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44»; внедрены в учебный процесс и лекционный процесс на кафедре перинатологии и педиатрии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, выполнен обзор литературы, проведён сбор, анализ и статистическая обработка клинического материала. Результаты работы представлены в виде выступлений на профильных научно-практических конференциях, а также публикаций в журналах, включенных в перечень Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и базу данных Scopus.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 работ. Из них 4 статьи опубликовано в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и 5 статей, входящих в базу данных Scopus. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных №2022620959 от 04.05.2022 «Регистр пациентов детского возраста с аритмогенной кардиомиопатией».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и включает в себя введение, 4 главы: обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение, а также заключение, выводы диссертационного исследования, практические рекомендации, список сокращений и использованной литературы. Текст диссертации дополнен 38 таблицами и 38 рисунками. В списке литературы указаны 320 источников, из них 46 отечественных и 274 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования

Настоящее одноцентровое наблюдательное нерандомизированное ретроспективное и проспективное исследование включает в себя группу детей с предсердными нарушениями ритма сердца, которые проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с июля 2009 по декабрь 2024 гг. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 03.11.2021 г (протокол заседания № 11-21).

Критерии включения: пациенты с предсердными нарушениями ритма сердца, которые

проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; возраст на момент первичного обследования от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней.

Критерии невключения: пациенты в возрасте старше 18 лет на момент дебюта предсердных нарушений ритма сердца; пациенты после хирургической коррекции врожденных пороков сердца; наличие гемодинамически значимых пороков сердца, требующих кардиохирургической коррекции; наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

В исследование было включено 205 пациентов с ПТ, которым был проведен анализ анамнестических и клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, оценка естественного течения аритмии, а также результатов медикаментозного лечения и КА субстрата аритмии. Исходя из полученных данных, определены возрастные особенности течения заболевания, предикторы развития ТКМП и спонтанного разрешения предсердных тахикардий у детей. На заключительном этапе разработан алгоритм выбора оптимальной тактики ведения пациентов с предсердными нарушениями ритма в педиатрической практике**.** Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

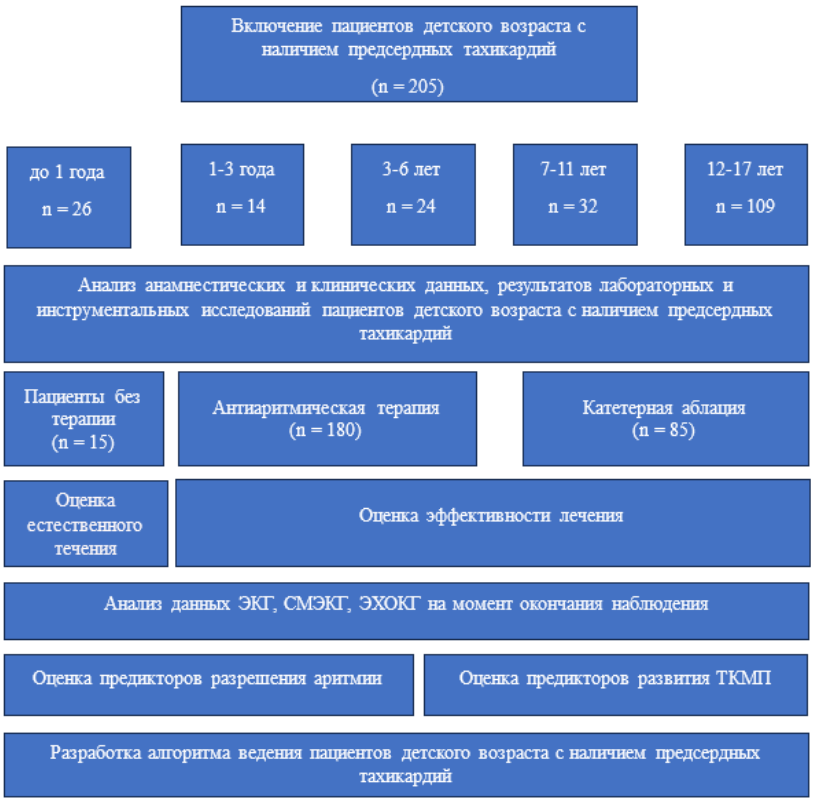


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Примечание: СМЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, ЭКГ – электрокардиограмма, ЭХОКГ - эхокардиография

Клиническая характеристика пациентов

В исследование было включено 205 пациентов с предсердной тахикардией в возрасте от 1 дня до 17 лет 11 месяцев 29 дней которые проходили обследование и лечение на базе детских отделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с июля 2009 по декабрь 2024 года. Медиана возраста составила 12,4 [4,6; 15,7] года. Из них 129 мальчиков (62,9%). Медиана возраста дебюта предсердных нарушений ритма составила 9,1 [1,84; 13,0] года. Длительность наблюдения за пациентами с момента постановки диагноза составила 4,5 [1,83; 7,25] года. Наиболее часто регистрировалась очаговая предсердная тахикардия (81,5% (167/205) пациентов). Антиаритмическая терапия и/или интервенционное лечение применялись у 93,1% (191/205) пациентов.

Методы обследования

Оценка результатов общеклинического обследования включала в себя изучение жалоб, данных анамнеза и клинического осмотра.

Оценка инструментальных данных:

- анализ показателей поверхностной ЭКГ покоя
- анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ (значения ЧСС, оценка вида, плотности ПТ, ее частотных характеристик).
- анализ результатов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле по стандартному протоколу Bruce, динамика ПТ на каждой ступени.
- анализ показателей двухмерной трансторакальной эхокардиографии с учетом индивидуальных антропометрических данных и использованием системы z-score (для предсердий и ЛЖ - z-score Boston Children's Hospital system, для ПЖ - z-score Koestenberger (Koestenberger и др. 2014). При значении z-score> +2,0 определялась дилатация полостей сердца и гипертрофия миокарда левого желудочка, систолическая дисфункция определялась при ФВ ЛЖ по Симпсону менее 55%.
- анализ показателей фетальной эхокардиографии, выполненной на аппарате GE Voluson E10 с использованием стандартного протокола обследования.
- анализ показателей чреспищеводного и/или эндокардиального электрофизиологического исследования, выполненного по стандартному протоколу с определением доступных для данного метода электрофизиологических параметров.
- анализ результатов магнитно-резонансной томография сердца с введением гадолиний-содержащего контрастного вещества, выполненного на МР-томографе MAGNETOM Trio A Tim, Siemens (Германия) с индукцией магнитного поля 3,0 Тл. Проводилась оценка морфофункциональных показателей, структурных изменений миокарда.
- оценка результатов молекулярно-генетического тестирования (методом полноэкзомного секвенирования и методом секвенирования нового поколения с применением целевой панели обогащения на приборе Illumina MiSeq (США) с последующей верификацией результата методом секвенирования по Сенгеру). Частота встречаемости выявленных вариантов генетических мутаций определялась в базе GnomAD. Предполагаемый функциональный эффект варианта мутации определялся в соответствии с критериями ACMG.

Оценка эффективности и безопасности лечения: анализ показателей ЭКГ покоя и суточного мониторирования ЭКГ на фоне титрации, после достижения целевой дозы ААП, до и после проведения КА, при динамическом наблюдении.

Спонтанным разрешением аритмии считалось отсутствие регистрации патологической предсердной эктопической активности под данным СМЭКГ в отсутствие или после отмены ААТ (минимум через 1 месяц) у пациентов, которым не проводилась КА.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента, в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных - U-критерий Манна-Уитни, для нескольких выборок - критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия $\chi 2$ Пирсона и точного критерия Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценка влияния заранее определенных независимых переменных на этот риск проводились по методу регрессии Кокса.

Результаты собственных исследований

Возрастные особенности клинического течения предсердных тахикардий

У большинства детей (124/205, 60,5%) аритмии впервые были выявлены либо аускультативно различными специалистами, либо при проведении планового обследования с выполнением ЭКГ или ЭХОКГ, а при кардиологическом обследовании, инициированном в связи с наличием жалоб, только у одной трети пациентов. У 18 пациентов диагноз был поставлен внутриутробно, на сроке гестации 33,5±3,1 недель, однако подтверждение предсердного источника аритмии было получено после рождения. Среди специалистов, выявивших «аритмии» при первичном обращении по иным причинам, наиболее часто встречался педиатр.

Для определения особенностей течения заболевания пациенты были разделены на 5 групп в соответствии с возрастом на момент первичного обследования в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» согласно классификации периодов детства: 1 группа – дети в возрасте до 1 года (n=26, 12,7%), 2 группа – дети в возрасте от 1 года до 2 лет 11 месяцев 29 дней (n=14, 6,8%), 3 группа – дети в возрасте от 3 лет до 6 лет 11 месяцев 29 дней (n=24, 11,7%), 4 группа – дети в возрасте от 7 лет до 11 лет 11 месяцев 29 дней (n=32, 15,6%), 5 группа – дети в возрасте от 12 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней (n=109, 53,2%).

Был проведен сравнительный анализ анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных в различных возрастных группах, а также у пациентов с различной этиологией заболевания. При оценке пренатального анамнеза были получены статистически значимые различия, обусловленные преобладанием случаев ОРВИ (p=0,004) и анемии (p=0,049) во время беременности у матерей пациентов раннего возраста по сравнению со старшими возрастными группами. Получены достоверные различия по частоте встречаемости преждевременных родов, родоразрешения путем Кесарева сечения у пациентов раннего возраста по сравнению со старшими возрастными группами (p=0,001 и p<0,001 соответственно). У пациентов в возрасте до 1 года достоверно чаще на первом году жизни отмечалось развитие перинатальной энцефалопатии (p=0,007), имели место указания на наличие внутриутробных инфекций (p=0,015).

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялась патология нервной системы (n=73, 35,6%) с тенденцией к преобладанию в раннем возрасте. Частые интеркуррентные респираторные заболевания были характерны преимущественно для детей 1-6 лет (p=0,013; p_{1-2}=0,022; p_{1-3}=0,025). Патология ЛОР-органов достоверно преобладала у пациентов старше 3 лет (p=0,012) с наибольшей представленностью в возрастной группе 3-6 лет (41,7%). Патология системы кроветворения преобладала у детей раннего возраста (p<0,001), что было обусловлено в основном диагностикой анемии. Также статистически значимые различия были установлены при оценке патологии опорно-двигательного аппарата (p=0,011) и кожных покровов (p=0,026).

У пациентов школьного возраста ПТ были достоверно чаще выявлены в результате обследования в связи с наличием жалоб, а у детей раннего возраста – при плановых осмотрах по другим причинам и в ходе диспансеризации (p<0,001). У 48/205 пациентов (23,4%) регистрации ПТ предшествовал эпизод инфекционного заболевания, что было более характерно для группы детей от 1 до 3 лет по сравнению с возрастом до 1 года и старше 12 лет (p=0,001; p_{1-2}=0,008, p_{2-5}<0,001). Также отмечена тенденция к преобладанию первичной регистрации предсердной экстрасистолии до развития эпизодов ПТ у пациентов старше 3 лет (p=0,051).

При детальном сборе анамнеза было установлено, что 38 пациентов (18,5%) были бессимптомными, достоверных отличий по данному фактору в различных возрастных группах получено не было (p=0,072). Остальные 167 пациентов или их законные представители предъявляли от 1 до 11 различных жалоб. Учащенное сердцебиение было самым частым симптомом (n=133, 79,6%), однако статистически значимой разницы по возрасту получено не было (p=0,215). Жалобы на слабость преобладали у пациентов в возрастных группах от 1 до 3 лет и от 3 лет до 7 лет. (p <0,001; p_{1-2}=0,005; p_{1-3}=0,009; p_{2-5}=0,005; p_{3-5}=0,009). Головокружение и боли в области сердца были характерны для детей более старшего возраста (p=0,016 и p<0,001, соответственно). А у пациентов раннего возраста достоверно чаще отмечались жалобы на

снижение аппетита (p<0,001), диспептические явления (p=0,036), потливость (p<0,001), бледность (p=0,001) и беспокойство (p=0,006), характерные для клинической картины сердечной недостаточности.

Статистически значимых различий показателей физического развития пациентов на момент первичной госпитализации в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России при сравнении возрастных групп получено не было.

При оценке клинико-электрофизиологических особенностей ПТ получены достоверные различия по частоте встречаемости пароксизмальной и постоянно-возвратной формы хронической тахикардии в различных возрастных группах (p=0,030 и p=0,006 соответственно). Хаотическая ПТ чаще регистрировалась у пациентов раннего возраста (p<0,001), а ФП – в старшей возрастной группе (p=0,018). А также отмечено статистически значимое преобладание ТП у пациентов в возрасте до 1 года и от 3 до 6 лет по сравнению с группой детей от 7 до 11 лет (p=0,004; p_{1-4}=0,025, p_{3-4}=0,025). Необходимо подчеркнуть, что у всех пациентов в возрасте до 1 года с ТП имел место внутриутробный дебют аритмии.

Структурная патология сердца была выявлена у 63 (30,7%) пациентов, наиболее часто встречались миокардит (n=30, 47,6%) и кардиомиопатии (n=11, 17,4%). У 142 (69,3%) пациентов аритмии расценивались как идиопатические. Распределение по предполагаемому этиологическому фактору показано на рисунке 2. Достоверных различий у пациентов различных возрастных групп в зависимости от наличия структурной патологии сердца, а также конкретной нозологической группы получено не было (p=0,232 и p=0,280 соответственно).

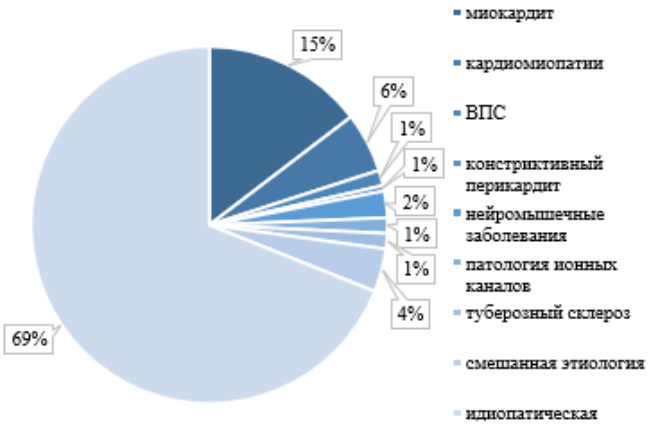


Рисунок 2 – Структура предполагаемых причин развития предсердных тахикардий у детей
Примечание: ВПС – врожденные пороки сердца

На момент первичного обследования в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России признаки ТКМП были выявлены у 65 пациентов (31,7%). В группе пациентов в возрасте до 1 года данное осложнение наблюдалось у 17 пациентов (65,4%), от 1 до 2 лет – у 6 (42,9%), от 3 до 6 лет – у 8 (33,3%), от 7 до 11 лет – у 3 (9,4), а от 12 до 17 лет – у 31 (28,4%) пациентов. Были получены статистически значимые различия, обусловленные более высокой частотой ТКМП у пациентов младших возрастных групп по сравнению со старшими (p<0,001). У 49 пациентов (23,9%) клиническое течение заболевания расценивалось как тяжелое за счет наличия сердечной недостаточности II ФК и выше и/или ПТ, рефрактерной к проводимому лечению, сопряженной с необходимостью повторных смен схем антиаритмической терапии. Достоверно чаще тяжелое течение наблюдалось у детей в возрасте до 3 лет (p<0,001), наиболее высокий процент отмечался в группе от 1 до 2 лет (64,3%, n=9). За время наблюдения 53 пациента (25,9%) хотя бы один раз госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), из них пациенты младших возрастных групп достоверно чаще по сравнению с детьми школьного возраста (p<0,001, p_{1-4}=0,002, p_{1-5}<0,001, p_{2-5}=0,032).

В свою очередь, у 54 пациентов (26,3%) наблюдалось спонтанное разрешение аритмии по мере наблюдения, которое было более характерно для пациентов младших возрастных групп.

Были получены статистически значимые различия при сравнении разрешения аритмии у пациентов различных возрастных групп (p <0,001), которые были обусловлены более высокой частотой у пациентов в возрасте до 1 года и 3-6 лет по сравнению со старшими возрастными группами (p_{1-4}<0,001, p_{1-5}<0,001, p_{3-4}=0,002, p_{3-5}<0,001). У детей старше 7 лет количество пациентов с данным исходом составило не более 12,5%. Данные представлены на рисунке 3.

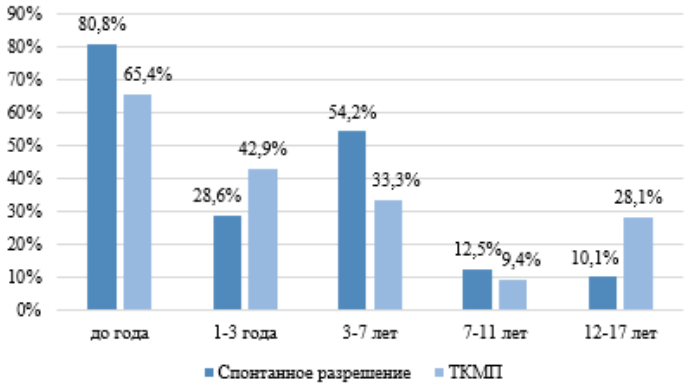
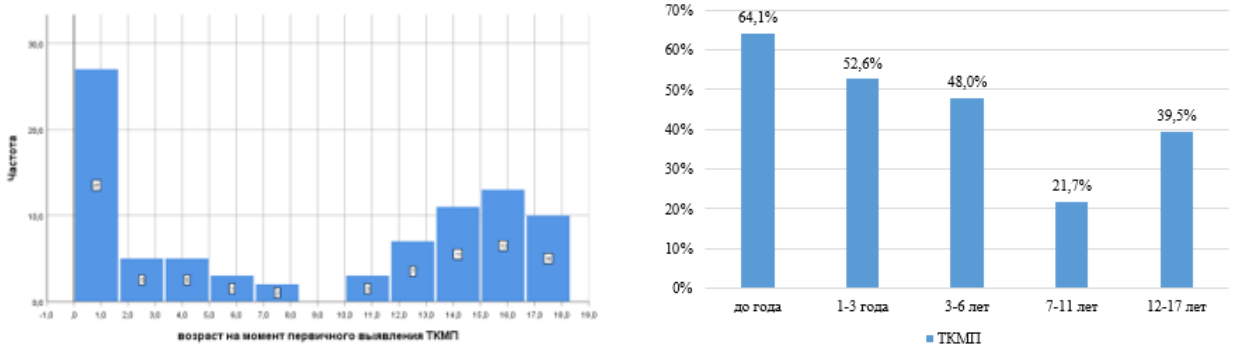


Рисунок 3 – Частота развития тахииндуцированной кардиомиопатии и спонтанного разрешения у пациентов различных возрастных групп.

Тахииндуцированная кардиомиопатия у детей с предсердными тахикардиями

Признаки тахииндуцированной кардиомиопатии были выявлены у 87 (42,4%) пациентов, при этом у 37 (18%) из них ТКМП была обнаружена одновременно с первичной регистрацией самой аритмии. Наиболее часто отмечалось изолированное снижение ФВ ЛЖ (n=30, 34,5%).

Медиана возраста на момент диагностики ТКМП составила 10,5 [0,67; 15,0] лет. Распределение пациентов по возрасту на момент выявления ТКМП было следующим: до 1 года - 26,4% (n=23), 1-3 года - 8,0% (n=7), 3-6 лет - 11,5% (n=10), 7-11 лет - 5,7% (n=5), старше 12 лет - 47,1% (n=41). Данные об одном пациенте были недоступны. Таким образом, отмечается бимодальное распределение частоты ТКМП с пиками заболеваемости на первом году жизни и подростковом возрасте (Рисунок 4а). При манифестации аритмии на первом году жизни ТКМП развивалась у 64,1% (n=25), в возрасте от 1 до 2 лет – у 52,6% (n=10), от 3 до 6 лет – у 48% (n=12), от 7 до 11 лет – у 21,7% (n=10), от 12 до 17 лет – у 39,5% (n=30) (Рисунок 4б).



(а) (б)

Рисунок 4 - Распределение пациентов с ТКМП по возрасту первичного выявления данного осложнения (а) и частота развития ТКМП в зависимости от возраста первичной регистрации аритмии на электрокардиограмме (б).
Примечание: ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия

Были получены достоверные различия частоты развития ТКМП в зависимости от возраста первичной регистрации аритмии на ЭКГ за счет преобладания данного осложнения у детей раннего возраста по сравнению с детьми школьного возраста (p=0,002; p_{1-4}=0,001, p_{1-5}=0,047, p_{2-4}=0,047). Медиана длительности аритмологического анамнеза до выявления ТКМП составила 0,5 [0,0; 18,0] месяцев, максимальное значение – 117 месяцев.

Данные ЭХОКГ в динамике были доступны у 86 пациентов. Полная нормализация показателей была достигнута у 79 из них (91,9%), у остальных 7 пациентов с сопутствующей структурной патологией наблюдалась их положительная динамика при снижении аритмической нагрузки. При этом полное подавление эктопической активности было зафиксировано лишь в 55,2% случаев. Медиана времени до полной нормализации ЭХОКГ картины составила 2 [0,5; 6,0] месяцев (от 1 дня до 19 месяцев).

Для пациентов с ТКМП были характерны более ранний возраст манифестации аритмии (p=0,005), более высокая частота регистрации аритмии в антенатальном периоде (p=0,003), преждевременного родоразрешения (p=0,026), наличие клинических симптомов на момент первичного обращения, среди которых преобладали признаки сердечной недостаточности (p<0,05), наличие сопутствующей структурной патологии сердца (p<0,001), более высокие значения средней ЧСС (p<0,001), максимальной ЧСЖ на тахикардии (p=0,020 и p<0,001), плотности аритмии (p<0,001) по данным СМЭКГ, функционального класса сердечной недостаточности (p<0,001). Кроме того, наличие ТКМП статистически значимо ассоциировалось с потребностью в назначении трёх и более схем антиаритмической терапии (p <0,001) и с необходимостью госпитализации в ОРИТ (p=0,008). У пациентов с отсутствием ТКМП в дебюте заболевания статистически значимо чаще преобладала регистрация предсердной экстрасистолии без тахикардии (p<0,001).

В результате исследования была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития ТКМП в зависимости от данных анамнеза, клинического статуса и инструментальных методов обследования методом бинарной логистической регрессии.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$p = 1 / (1+e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -7{,}865 + 1{,}226*X_{стр} + 1{,}356*X_{жал} + 0{,}891*X_{тип} + 0{,}037*X_{чСС} + 0{,}014*X_{плот}, \quad (1)$$

где p – вероятность развития ТКМП (%); e – число Эйлера, математическая константа (≈2,718); z – показатель степени в логистической функции; $X_{стр}$ - структурная патология сердца (0 - отсутствие, 1 - наличие); $X_{жал}$ - жалобы (0 - отсутствие, 1 - наличие); $X_{тип}$ – тип ПТ (1 – ПТ, 2 – ТП, 3 – ФП); $X_{чСС}$ – среднесуточные значения ЧСС по данным СМЭКГ, ударов в минуту; $X_{плот}$ - плотность аритмии по данным СМЭКГ, %.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) определяет 47,8% дисперсии вероятности возникновения ТКМП. Анализ регрессионных коэффициентов позволяет заключить, что все описанные факторы имеют прямую связь с вероятностью развития ТКМП. Характеристики факторов представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика связи предикторов прогностической модели (1) с вероятностью развития тахииндуцированной кардиомиопатии

Предиктор	ОШ	95%ДИ	p-value
Структурная патология сердца	3,408	1,429-8,130	0,006
Наличие жалоб	3,880	1,150-13,10	0,029
Тип ПТ	2,438	1,312-4,532	0,005
Среднесуточные значения ЧСС	1,038	1,019-1,057	<0,001
Плотность аритмии	1,014	1,002-1,025	0,021
Примечание: ДИ – доверительный интервал, ПТ – предсердная тахикардия, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОШ – скорректированное отношение шансов, p-value – уровень статистической значимости.			

Пороговое значение функции P в точке cut-off составило 0,40. Значение функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу развития ТКМП. Чувствительность и специфичность метода составили 75,4% и 81,2% соответственно.

Для оптимизации применения данных в клинической практике была разработана шкала определения вероятности развития ТКМП, выраженной в сумме баллов (Таблица 2).

Пограничные значения суммы баллов, которые разделяют пациентов на группы высокой, средней и низкой вероятности развития ТКМП были определены методом ROC-анализа. По итогу были выделены 3 группы: пациенты с низкой вероятностью (сумма баллов от 0 до 2,5), со средней вероятностью (сумма баллов от 3 до 4,5) и с высокой вероятностью развития ТКМП (сумма баллов от 5 до 9).

Таблица 2 – Шкала определения вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с предсердными тахикардиями

Предиктор	ОШ	p-value	Балл для шкалы
Наличие структурной патологии	2,54	0,015	1,5
Наличие жалоб	2,79	0,043	1,5
Тип ПТ			
Очаговая ПТ	1,97	0,016	0
Трепетание предсердий			1
Фибрилляция предсердий			2
ЧСС средняя			
До 100 уд/мин	3,4	<0,001	0
100-130 уд/мин			1,5
Более 130 уд/мин			3
Плотность аритмии			
До 50%	2,22	0,048	0
Более 50%			1
Вероятность развития ТКМП			**Сумма баллов**
Низкая			0-2,5
Средняя			3-4,5
Высокая			5-9
Примечание: ОШ – отношение шансов, ПТ – предсердная тахикардия, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, уд/мин – ударов в минуту, ЧСС – частота сердечных сокращений.			

Также методом ROC-анализа для пациентов с хронической тахикардией определено пороговое значение плотности аритмии, при которой прогнозируется высокий риск развития ТКМП, составившее 74%. Полученная модель была статистически значимой ($p<0,001$). Чувствительность и специфичность метода составили 76,0% и 75,3% соответственно.

Принимая во внимание возрастные особенности течения ТКМП, было определено пороговое значение среднесуточной ЧСС для детей младше 3 лет, равное 136 ударам в минуту. Полученная модель была статистически значимой ($p<0,001$). Чувствительность и специфичность метода составили 78,3% и 81,8% соответственно.

Спонтанное разрешение аритмии у детей с предсердными тахикардиями

Спонтанное разрешение аритмии на момент окончания наблюдения отмечалось у 54 пациентов (26,3%): при очаговой ПТ – в 26,3% (44/167), при ТП – в 42,1% (8/19), а при ФП – в 10,5% (2/19) случаев. Медиана возраста спонтанного разрешения - 5,79 [1,33; 14,0] года. Время наблюдения от дебюта заболевания до разрешения аритмии составило 1,85 [1,0; 5,5] года, максимальное значение - 12,6 лет. После спонтанного разрешения за пациентами было продолжено наблюдение в течение 16,5 [11,0; 44,0] месяцев (максимум - 9 лет).

Были получены статистически значимые различия разрешения аритмии по возрасту первичной регистрации аритмии ($p<0,001$), которые были обусловлены более высокой его частотой при манифестации ПТ до 3 лет по сравнению с более поздним дебютом ($p_{1-3}=0,020$, $p_{1-4}<0,001$, $p_{1-5}<0,001$, $p_{2-4}=0,017$, $p_{2-5}=0,002$, $p_{3-5}=0,015$). Так, в группе пациентов с первичной регистрацией аритмии до 1 года спонтанное разрешение отмечалось у 64,1% (n=25), от 1 до 3 лет – у 42,1% (n=8), от 3 до 7 лет – у 32% (n=8), от 7 до 12 лет – у 12,8% (n=6), а старше 12 лет – у 9,3% (n=7) (Рисунок 5).

Для группы со спонтанным разрешением аритмии по сравнению с группой пациентов с отсутствием данного исхода были характерны более высокая частота дебюта в антенатальном периоде (p<0,001), выявления ПТ в ходе диспансеризации или обследования по иным причинам, а не в связи с наличием жалоб (p<0,001), преобладание хронических форм ПТ (p=0,031), более высокие значения средней ЧСЖ тахикардии (p<0,001), более тяжелое клиническое течение заболевания (развитие ТКМП, необходимость госпитализации в ОРИТ, ФК СН).

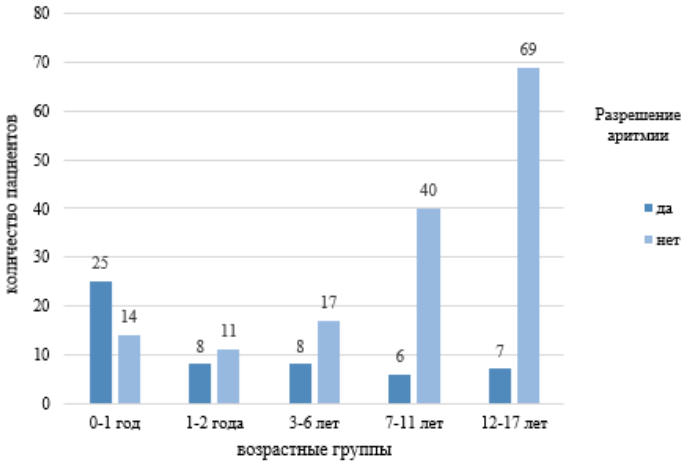


Рисунок 5 – Спонтанное разрешение предсердной тахикардии в различных возрастных группах в зависимости от возраста первичной регистрации аритмии

Методом ROC-анализа проведена оценка прогностической вероятности разрешения аритмии от возраста первичной регистрации аритмии и получено пороговое значение – 6,5 лет. При превышении данного значения прогнозировалась низкая вероятность спонтанного разрешения аритмии. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001). Чувствительность и специфичность метода составили 74,1% и 73,5% соответственно.

При оценке комплексного влияния факторов на вероятность разрешения аритмии у пациентов с ПТ с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков (2):

$$hi(t) = h0(t) \times \exp(1{,}244 \times X1 + 0{,}694 \times X2 + 0{,}315 \times X3), \quad (2)$$

где hi(t) – прогнозируемая вероятность спонтанного разрешения для i-того пациента за определенный период времени, %; h0(t) – базовая вероятность спонтанного разрешения за определенный временной период (t), %; X1 – наличие ТКМП исходно (0 – отсутствие ТКМП исходно, 1 – наличие ТКМП исходно); X2 – отсутствие жалоб (0 – наличие жалоб, 1 – отсутствие жалоб); X3 – возрастная группа на момент первичной регистрации аритмии (1 - от 12 до 17 лет 11 месяцев 29 дней, 2 - от 7 до 11 лет, 3 – от 3 до 6 лет, 4 – от года 3 лет, 5 – от рождения до 1 года). Модель (2) была статистически значимой (p<0,001). Изменения рисков спонтанного разрешения аритмии в зависимости от влияния отдельных факторов представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Изменения рисков спонтанного разрешения аритмии в зависимости от влияния отдельных факторов

Фактор риска	Изменения рисков при наличии фактора или при увеличении его на 1		p-value
	ОР	95% ДИ	
Наличие ТКМП исходно	3,471	1,840-6,546	<0,001
Отсутствие жалоб	2,002	1,036-3,870	0,039
Возрастные группы	1,370	1,110-1,691	0,003
Примечание: ОР – отношение рисков, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, ДИ – доверительный интервал, p-value – уровень статистической значимости.			

С целью возможности использования полученных результатов в клинической практике

была разработана шкала определения вероятности спонтанного разрешения ПТ (Таблица 4). Были выделены 3 группы: пациенты с низкой вероятностью (сумма баллов от 0,0 до 3,0), со средней вероятностью (сумма баллов от 4,0 до 6,0) и высокой вероятностью спонтанного разрешения ПТ (сумма баллов от 6,5 до 10,5).

Таблица 4 - Баллы для каждого предиктора и суммы баллов, прогнозирующие вероятность спонтанного разрешения предсердной тахикардии у детей

Предиктор	Отношение рисков	Баллы
Возрастные группы		
0-1 лет	1,37	4
1-3 года		3
3-6 лет		2
7-11 лет		1
12-17 лет		0
Жалобы		
Наличие	2,00	0
Отсутствие		2
ТКМП		
Наличие	3,47	3,5
Отсутствие		0
Вероятность спонтанного разрешения ПТ	**Сумма баллов**	
Низкая	0-3	
Средняя	4-6	
Высокая	6,5 – 10,5	
Примечание: ПТ – предсердная тахикардия, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия		

В ходе исследования выявлены статистически значимые различия сроков разрешения аритмии у исследуемых в зависимости от возраста первичной регистрации на ЭКГ (p=0,001). При сравнении групп попарно было установлено, что данный показатель при первичной регистрации аритмии в возрасте до 1 года, а также в возрасте старше 12 лет был существенно ниже, чем в остальных возрастных группах (Рисунок 6).

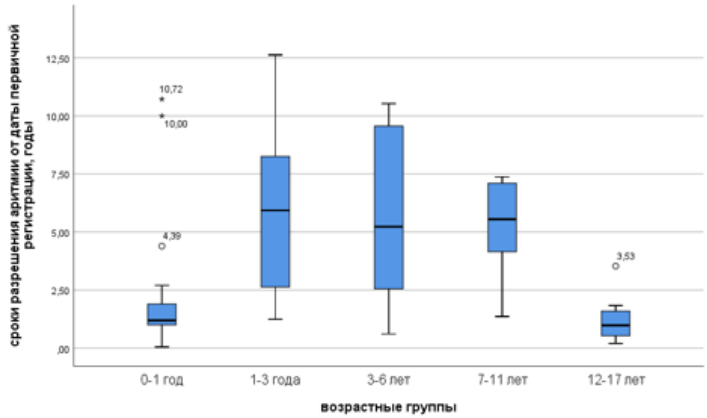


Рисунок 6 - Сроки разрешения аритмии у исследуемых в зависимости от возраста первичной регистрации на электрокардиограмме

Оценка эффективности медикаментозного и интервенционного лечения предсердных тахикардий у детей

Медикаментозная терапия предсердных тахикардий у детей

180 (87,8%) пациентов получали ААТ. Из них критерии эффективности терапии были достигнуты непосредственно после назначения медикаментов у 114 (63,3%), а на момент окончания медикаментозной терапии/наблюдения – у 88 (48,9%) пациентов. Медиана

длительности приема медикаментов составила 17,5 [6,0; 40,0] месяцев. Медикаментозная терапия назначалась в равной степени во всех возрастных группах. Применение комбинированной терапии потребовалось у 57 (31,7%) пациентов. Всего 180 пациентам было назначено 475 схем антиаритмической терапии, из них 362 (76,2%) назначений одного препарата (монотерапия) и 113 (23,8%) назначений комбинированной ААТ. Из монотерапии наиболее часто пациентам назначались бета-блокаторы (n=122, 25,7%) и препараты IC класса (n=112, 23,6%), из комбинированной - сочетание бета-блокаторов с препаратами IC класса (n=43, 9,1%). 62 пациентам (34,4%) назначалась только одна схема ААТ, 42 (23,3%) – две схемы, а 76 пациентам (42,2%) три и более схем ААТ. В качестве первой линии терапии в большинстве случаев использовался один препарат, однако у 12 (6,7%) пациентов была назначена комбинированная терапия с использованием двух препаратов. Данные об эффективности медикаментозной терапии ПТ были доступны в 472 случаях назначений (99,4%). При оценке индивидуальных назначений критерии эффективности на старте терапии были достигнуты в 36,2% (n=171/472), а на момент окончания наблюдения – в 23,9% (n=113/472) случаев.

После назначения ААТ было получено достоверное улучшение самочувствия, снижение значений ЧСС, улучшение эхокардиографических параметров при наличии ТКМП. У пациентов с хронической тахикардией снижение средней ЧСС отмечалось в 78,5%, средней ЧСС тахикардии – в 75,8%, максимальной ЧСС тахикардии - в 76,6%, плотности аритмии - в 56,9% случаев назначения ААТ. У пациентов из группы эффективной ААТ медиана процента снижения плотности аритмии составила 26,4 [7; 71] %.

Получено статистически значимое различие эффективности ААТ при назначении монотерапии (p=0,045). Наибольшую эффективность показал ивабрадин (50%). Самая часто назначаемая группа препаратов - бета-блокаторы (ББ), обладали меньшей эффективностью, чем препараты IC и III классов (31,1%). Верапамил не был эффективен ни в одном случае назначения. Был проведен анализ эффективности используемых медикаментов внутри группы бета-блокаторов, IC класса и III класса, однако достоверного преимущества получено не было (p=0,542, p=0,099 и p=0,325 соответственно). Также нами было выполнено сравнение эффективности в зависимости от дозы различных ААП, используемых в монотерапии, однако объективных отличий выявлено не было. При оценке абсолютных значений наибольшую эффективность при использовании комбинированной терапии показало сочетание бета-блокаторов и препаратов III класса (47,6%), а наименьшую - сочетание IC и III классов ААП (15,4%) но статистически значимой разницы получено не было.

В ходе исследования была проанализирована эффективность ААТ в соответствии с клинико-электрофизиологическим типом аритмии. Эффективность ААТ была достоверно ниже у пациентов с очаговой ПТ по сравнению с другими видами аритмии (монотерапия: $p<0,001$, $p_{1-2}=0,002$, $p_{1-3}=0,002$, комбинированная терапия: $p<0,001$, $p_{1-2}=0,019$, $p_{1-3}=0,001$). Абсолютные значения показаны на рисунке 7.

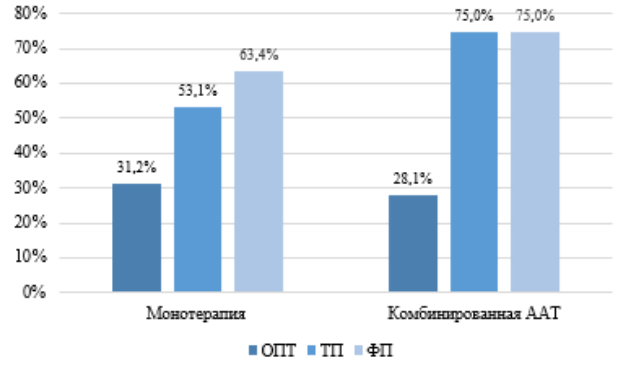


Рисунок 7 - Эффективность монотерапии и комбинированной антиаритмической терапии при различных электрофизиологических типах предсердной тахикардии

Примечание: ААТ – антиаритмическая терапия, ОПТ – очаговая предсердная тахикардия, ПТ – предсердная тахикардия, ТП – трепетание предсердий, ФП – фибрилляция предсердий

Препараты IC и ББ и класса были достоверно эффективнее при ТП и ФП, чем при очаговой ПТ (p=0,007 и p=0,004). При назначении комбинированной терапии при ТП и ФП эффективность комбинаций ББ с препаратами IC или III класса была достоверно выше, чем при очаговой ПТ (p=0,001 и p=0,021). У пациентов с очаговой ПТ получена статистически значимая разница при назначении монотерапии (p=0,021) за счет преимущества назначения ивабрадина перед группой ББ (p_{1-4}=0,025). При назначении комбинированной терапии не получено статистически значимого преобладания эффективности какой-либо из используемых схем лечения при всех видах аритмий.

Проведен анализ эффективности ААТ в зависимости от возраста ее назначения. Медиана возраста в группе эффективной терапии составила 12,3 [5,28; 14,8] года, а в группе неэффективной ААТ - 9,7 [2,6; 14,7] года. Возраст пациентов в группе эффективной терапии был статистически значимо выше (p=0,030). Показатели эффективности ААТ в группе детей от 1 до 3 лет составили 78,6%, а в остальных возрастных группах - от 60 до 68%. Статистически обоснованной оптимальной схемы ААТ для какой-либо из возрастных групп выявлено не было.

Данные о побочных эффектах антиаритмической терапии были доступны для анализа при 471 назначениях и были зарегистрированы в 13,4% (n=63) случаев. Из них в 12 случаях – 2 побочных эффекта, а в 2 случаях – 3 побочных эффекта при одном назначении. Наиболее часто регистрировалась брадикардия (20,8%), АВ блокада (19,5%) и, при назначении амиодарона – патология щитовидной железы (19,5%). У 3 пациентов отмечалось развитие желудочковой тахикардии, причем у одного из них – устойчивого пароксизма полиморфной ЖТ, потребовавшего оказания реанимационных мероприятий.

Была отдельно проанализирована группа пациентов, получавших ивабрадин. Данный препарат назначался 42 пациентам: 41 с очаговой предсердной тахикардией и 1 с ТП. Средний возраст на момент появления жалоб на аритмию у данной группы пациентов составил 7,31±4,4 года, на момент постановки диагноза – 8,2±4,7 года. Медиана возраста на момент назначения ивабрадина составила 12,0 [8,0; 14,6] лет. Окончательная доза препарата составила 0,25 [0,18; 0,32] мг/кг/сутки, максимальная доза у одного пациента составила 0,67 мг/кг/сутки. Эффективность назначения препарата в целом по группе составила 50% на старте терапии. Длительность терапии ивабрадином составила 10,4 [0,4; 24,7] месяцев, в группе пациентов с хорошим эффектом – 22,9 [8,7; 46,7] месяцев. Установлено, что выявление аритмии в связи с наличием жалоб повышает шансы эффективности ивабрадина в 4,08 раза (95%ДИ 1,12-14,8), а регистрация хронической ПТ с плотностью аритмии более 90% - в 5,1 раза (95%ДИ 1,33-19,4). Побочные эффекты были зарегистрированы в 3 случаях назначения (все пациенты с эффективной ААТ): 1 – фотопсии (0,51 мг/кг/сут), 1 – брадикардия и головокружение (0,17 мг/кг/сут), 1 – головная боль (0, 33 мг/кг/сут).

Катетерная аблация субстрата предсердных тахикардий у детей

Катетерная аблация (КА) субстрата предсердной тахикардии выполнена 41,5% (85/205) пациентам, причем в 5,4% (11/205) - в качестве первой линии терапии. Медиана возраста на момент выполнения КА составила 15,5 [12,9; 16,8] лет. Всего 85 пациентам было проведено 98 процедур КА: одна у 73 пациентов (85,9%), две у 11 (12,9%) пациентов и три у одного пациента (1,2%). Наиболее часто КА проводилась по поводу очаговой ПТ – у 72 пациентов (84,7%), аблация в области каватрикуспидального истмуса при типичном ТП была проведена у 5 пациентов (5,9%), а изоляция устьев ЛВ пациентам у 8 пациентов с ФП (9,4%). У 22 пациентов (25,9%) предсердная тахикардия имела полифокусный характер. Интраоперационная эффективность была достигнута у 69 (81,2%) пациентов, а окончательная эффективность - у 50 (59,4%) пациентов.

Для более достоверного выявления факторов, ассоциированных с эффективностью КА в отдаленном периоде, было принято решение взять наиболее однородную когорту пациентов по клиническим и морфометрическим показателям. Группу исследования составили 57 детей в возрасте от 11 до 17 лет 11 месяцев (Me 15,8, Q1; Q3: 14,63; 17,0) с очаговой ПТ. Окончательная эффективность КА в данной группе была достигнута у 32 пациентов (56,1%).

По результатам предварительного анализа данных нами были выделены следующие потенциальные факторы риска неэффективности КА: наличие структурной патологии сердца, высокая представленность аритмии по данным СМЭКГ, наличие более одного аритмического очага, локализация аритмического субстрата, индукция ФП в ходе процедуры КА и клинически более тяжелое течение заболевания.

При включении в пошаговый регрессионный анализ клинико-анамнестических и инструментальных данных методом исключения была разработана прогностическая модель для определения вероятности эффективного исхода КА, включающая 4 независимых предиктора. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (3):

$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$

$z = 5{,}4 – 0{,}02*X_{плотаритм} – 1{,}734*X_{прес} – 1{,}23*X_{кол.оч} – 2{,}34*X_{локправ}$, (3)

где p – вероятность наличия эффективной КА, %; e – число Эйлера, математическая константа (≈2,718); z – показатель степени в логистической функции; $X_{плотаритм}$ – плотность аритмии, %; $X_{прес}$ – пресинкопе (0 - отсутствие, 1 - наличие); $X_{кол.оч}$ – количество очагов (1 – один, 2 – два, 3 – три и более); $X_{локправ}$ – очаг в правом предсердии (0 - отсутствие, 1 - наличие).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0{,}001$). В соответствии со значением коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (3) определяет 44,9% дисперсии вероятности развития эффективного исхода КА. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, все предикторы имеют обратную связь с вероятностью развития эффективного исхода КА. Их характеристики представлены в Таблице 5.

Таблица 5 - Характеристики предикторов эффективного исхода катетерной аблации

Предиктор	ОШ	95% ДИ	p-value
Плотность аритмии	0,981	0,962-0,999	0,043
Пресинкопальные состояния	0,177	0,035-0,903	0,037
Количество очагов	0,289	0,281-0,649	0,003
Наличие очага в правом предсердии	0,097	0,013-0,699	0,021
Примечание: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, p-value – уровень статистической значимости			

Пороговое значение функции P в точке cut-off составляло 0,5. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу эффективной КА. Чувствительность метода составила 81,3%, специфичность – 76,0%.

Разработка алгоритма выбора индивидуальной тактики ведения пациентов детского возраста с предсердными тахикардиями

В основе оптимизации подхода к ведению пациентов детского возраста с предсердной тахикардией лежит интеграция действующих клинических рекомендаций с оценкой индивидуального риска развития осложнений, вероятности благоприятного исхода и ожидаемого эффекта от катетерной аблации. Разработанный в ходе данного исследования алгоритм позволит в спорных клинических ситуациях определиться с выбором между стратегиями активного наблюдения, медикаментозной терапии и интервенционного лечения (Рисунок 8).

Каждому пациенту с впервые выявленной ПТ изначально необходимо проведение комплексного обследования с определением типа и представленности ПТ в течение суток и ЭХОКГ. При тяжелом клиническом течении ПТ, развитии осложнений и/или наличии отягощенного преморбидного фона в отношении пациента будет предпринята активная лечебная тактика. В спорных клинических ситуациях рекомендовано провести оценку возможности развития ТКМП с помощью предложенной шкалы и в случае высокой вероятности принять решение о необходимости незамедлительного начала лечения. При обратной ситуации – продолжить наблюдение ребенка в условиях амбулаторно-поликлинического звена с

регулярным контролем динамики. При определении показаний к назначению лечения целесообразно определить вероятность спонтанного разрешения аритмии с помощью предложенной шкалы, разработанной в ходе данного исследования. При высокой вероятности данного исхода - сделать выбор в пользу назначения ААТ с регулярным контролем клинических и инструментальных данных и последующими попытками отмены терапии при достижении критериев разрешения аритмии. При ожидаемой низкой вероятности спонтанного разрешения аритмии представляется возможным в качестве альтернативы медикаментозному лечению рассмотреть проведение КА субстрата ПТ. В выборе интервенционной тактики необходимо учитывать возраст и антропометрические показатели пациента, тип аритмии, эффективность проводимой ранее ААТ, желание семьи, а также проводить оценку прогностических факторов, ассоциированных с исходом КА, полученных по результатам данной работы.

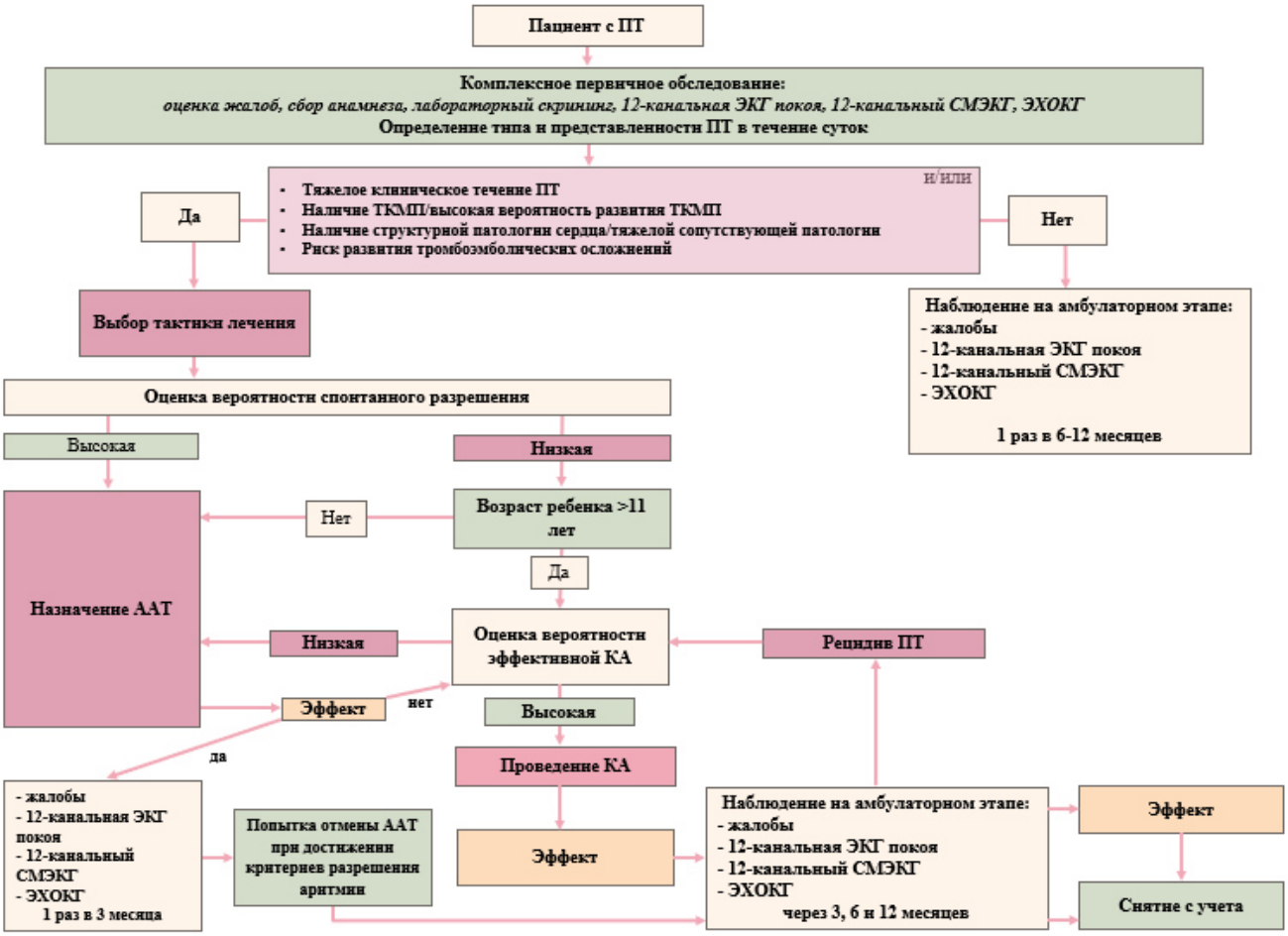


Рисунок 8 - Алгоритм дифференцированного подхода к наблюдению и лечению детей с предсердными тахикардиями.

Примечание: ААТ – антиаритмическая терапия, КА – катетерная аблация, СМЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы, ПТ – предсердная тахикардия, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, ЭКГ – электрокардиограмма, ЭХОКГ – эхокардиографическое исследование

Заключение

Проведенное исследование позволило определить особенности клинического течения предсердных тахикардий у детей в различных возрастных группах. В рамках работы были установлены независимые предикторы развития аритмогенного ремоделирования миокарда, а также вероятности спонтанного разрешения предсердных тахикардий. Было показано отсутствие преимуществ применения различных подходов к лечению данных аритмий в плане

эффективности, в то же время определены факторы, ассоциированные с эффективностью катетерной аблации предсердных тахикардий.

Выводы

1. Течение предсердных тахикардий у детей имеет возрастные особенности: ранний возраст ассоциирован с более тяжелой клинической картиной, но высокой вероятностью спонтанного разрешения; у детей дошкольного и подросткового возраста симптомы заболевания менее выражены, однако вероятность спонтанного разрешения низкая. Независимыми предикторами спонтанного разрешения предсердной тахикардии являются возраст (пороговое значение 6,5 лет), наличие тахииндуцированной кардиомиопатии при первичной регистрации аритмии и отсутствие жалоб.
2. Независимыми предикторами развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с предсердными тахикардиями являются: тип аритмии, плотность аритмии в течение суток, среднесуточная частота сердечных сокращений, наличие пресинкопальных состояний и структурная патология сердца.
3. Отдаленная эффективность антиаритмической терапии и катетерной аблации у детей с предсердными тахикардиями сопоставима. Предикторы неэффективности катетерной аблации предсердных тахикардий у пациентов школьного возраста: высокая плотность аритмии, пресинкопальные состояния, правопредсердная локализация очага тахикардии и наличие нескольких очагов предсердной тахикардии.
4. Разработан алгоритм дифференцированного подхода к лечению и наблюдению пациентов с предсердными тахикардиями, основанный на возрасте, клиническом течении, вероятности развития осложнений и спонтанного разрешения.

Практические рекомендации

1. Пациентам детского возраста с предсердными тахикардиями рекомендовано проведение комплексного обследования с оценкой тяжести клинического течения, вероятности развития осложнений, а также спонтанного разрешения с целью выбора тактики ведения.
2. В случае отсутствия показаний для инициации терапии в совокупности с низким риском развития тахииндуцированной кардиомиопатии предпочтительна тактика активного наблюдения с регулярным амбулаторным мониторингом. Осмотры с оценкой жалоб, соматического статуса и результатов обследования целесообразно проводить каждые 6-12 месяцев
3. При лечении предсердных тахикардий необходимо учитывать два фактора: вероятность спонтанного разрешения аритмии и прогнозируемую эффективность интервенционного лечения. Медикаментозное лечение назначается при высокой вероятности спонтанного разрешения всем пациентам независимо от возраста, а также при низкой вероятности спонтанного разрешения и прогнозируемой низкой эффективности катетерной аблации. Интервенционное лечение рекомендуется пациентам старше 11 лет только при низкой вероятности спонтанного прекращения и высокой прогнозируемой эффективности процедуры.
4. При достижении критериев разрешения аритмии целесообразно продолжить амбулаторное наблюдение с оценкой результатов электрокардиограммы, суточного мониторирования электрокардиограммы через 3, 6 и 12 месяцев, а эхокардиографии через 6 и 12 месяцев и при отсутствии рецидива предсердной тахикардии рассмотреть вопрос снятия пациента с диспансерного учета у кардиолога. Однако, при проведении обследования в декретированные сроки, дополнительно к электрокардиограмме и эхокардиографии выполнять данным пациентам суточное мониторирование электрокардиограммы с целью исключения позднего рецидива предсердной тахикардии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением является проведение валидации полученных моделей вероятности спонтанного разрешения, развития тахииндуцированной кардиомиопатии и

эффективности катетерной аблации. В дальнейшем также целесообразно проведение многоцентрового исследования с большей выборкой пациентов для поиска оптимальных методов лечения. Кроме того, с учетом современных тенденций, интересным также представляется генетическое тестирование пациентов с предсердными тахикардиями для выявления наследственных причин.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Прогностические факторы эффективности катетерной аблации очаговых предсердных тахикардий у детей школьного возраста: данные одноцентрового регистрового исследования / Т.С. Ковальчук, Р.Б. Татарский, Д.Ю. Алексеева, [и др.] // Вестник аритмологии. – 2024. – Т. 31. – № 3. – С. 41-50.**
2. **Опыт ведения детей раннего возраста с хаотической предсердной тахикардией / Т. С. Ковальчук, Т. К. Кручина, Р. Б. Татарский [и др.] // Вестник аритмологии. – 2021. – Т. 28. - № 4(106). – С. 24-33.**
3. **Эффективность радиочастотной аблации у детей и подростков с тахиаритмиями: двухлетний опыт исследования / О. Л. Перегудина, Е. С. Васичкина, К. А. Чуева [и др.] // Детские болезни сердца и сосудов. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 110-117.**
4. **Особенности клинического течения кардиомиопатий на фоне укорачивающих вариантов в гене TTN: обзор литературы и анализ клинических случаев / Ю. А. Вахрушев, С. Е. Андреева, А. Я. Гудкова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2023. – Т. 10, № 5. – С. 430-448.**
5. Фибрилляция предсердий с дебютом в детском возрасте, вероятно ассоциированная с вариантом D1907H в гене SCN10A / Т. С. Ковальчук, А. А. Костарева, Е. С. Сивущина [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2, № 2. – С. 121-128.
6. Опыт применения пропафенона у новорожденных и детей раннего возраста с нарушениями ритма сердца / Т. К. Кручина, Т. С. Ковальчук, Е. С. Васичкина, Б. А. Татарский // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 164-171.
7. Проявления нарушений ритма сердца у младенца с синдромом обструктивного апноэ сна, связанного с врожденной аномалией верхних дыхательных путей / А. В. Бородин, Т. А. Левко, Т. С. Ковальчук [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2, № 2. – С. 113-120.
8. Клинический случай сочетания аномалии Эбштейна и генетически детерминированной кардиомиопатии у ребенка, потребовавшей трансплантации сердца в детском возрасте / Е. С. Васичкина, Т. Л. Вершинина, А. А. Морозов [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2023. – Т. 3, № 2. – С. 139-147.
9. Case Reports: Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy Presenting as a Heart Rhythm Disorders in Children. / T. Kovalchuk, E. Yakovleva, S. Fetisova [et al.] // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 668231.
10. Use, effectiveness and safety of Ivabradine in paediatric patients with atrial tachycardia / Loevets T.S. (Kovalchuk T.S.), Pervunina T.M., Butish L. [et al.] // Cardiology in the Young/ - 2018. - Vol. 28(S1)/ - P. S69.
11. The phenotypic and genetic features of arrhythmogenic cardiomyopathy in the pediatric population. / O. Kofeynikova, D. Alekseeva, T. Vershinina [et al.] // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2023. – Vol. 10:1216976.
12. Spectrum of Cardiac Arrhythmias in children with left ventricular non-compaction / // E. S. Vasichkina, T. S Kovalchuk, T. M Pervunina [et al] // European Heart Journal. – 2020. -Vol. 41(S2).
13. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621121 Российская Федерация. Регистр пациентов детского возраста с аритмогенной кардиомиопатией: № 2022620959: заявл. 04.05.2022: опубл. 18.05.2022 / Е. С. Васичкина, О. А. Кофейникова, Д. Ю. Алексеева [и др.]; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.