

© С.Ю. СЕРГУЛАДЗЕ, Ж.Х. ТЕМБОТОВА, В.Г. СУЛАДЗЕ, 2019

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2019

УДК 616.12-008.311:575

DOI: 10.15275/annaritmol.2019.1.7

## ДИЗЭМБРИОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ ЭКТОПИЧЕСКИХ ПРЕДСЕРДНЫХ ТАХИКАРДИЙ

*Тип статьи: обзорная статья*

**С.Ю. Сергуладзе, Ж.Х. Темботова, В.Г. Суладзе**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Сергуладзе Сергей Юрьевич, доктор мед. наук, ст. науч. сотр., зам. заведующего отделением;  
Темботова Жанна Хасановна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.;

Суладзе Владимир Георгиевич, ординатор, E-mail: Vsuladze@yandex.ru

*Эктопические предсердные тахикардии – группа суправентрикулярных аритмий, которые характеризуются наличием зон проводящей ткани, генерирующих импульс и эксцентрически распространяющих его на миокард с подавлением синусового ритма. Наличие данных зон, а также их участие в генерации и проведении импульса вызывает немало вопросов. Существуют ли предпосылки к развитию так называемых переходных зон или их появление вторично – вот один из самых главных вопросов этиопатогенеза эктопических предсердных тахикардий. Лечение данных видов нарушений ритма сердца до сих пор представляет определенную проблему для практикующего врача по причине преходящего характера аритмий и, в ряде случаев, асимптомного течения, что затрудняет их выявление и диагностику. Идентификация источника аритмии и установление механизма ее развития играют ведущую роль в выборе метода лечения. В связи с этим современные алгоритмы верификации механизма аритмии, позволяющие подбирать протоколы диагностики и катетерного лечения, крайне необходимы в клинической практике. В данном обзоре представлено их актуальное освещение. Приведены последние данные об эмбриогенетических особенностях развития проводящей ткани, а также нарушениях развития, впоследствии, вполне вероятно, приводящих к появлению переходных зон. Отдельно рассмотрены гистологические аспекты верификации данных зон, отмечены классические гистологические критерии и современные иммуногистохимические анализы, позволяющие верифицировать зоны дизэмбриогенеза. Продемонстрированы места наиболее вероятной локализации эктопий в правом и левом предсердиях. Затронуты проблемы катетерного лечения с точки зрения местоположения электродов и их точек приложения к эндокарду, что позволяет минимизировать рецидивы эктопий и повысить эффективность лечения. Также приведены унифицированные параметры аблации, зарекомендовавшие себя на практике как наиболее эффективные в отношении купирования эктопических предсердных аритмий. Освещены показания к открытым хирургическим вмешательствам. Отмечена важность данных вмешательств, позволяющих устранить эктопии после ряда неуспешных радиочастотных воздействий.*

*Ключевые слова:* нарушения ритма сердца; дизэмбриогенез; электрофизиологическое исследование; радиочастотная абляция; некоронарный синус.

## DISEMBRIOGENETIC PRECONDITIONS FOR THE DEVELOPMENT OF ECTOPIC ATRIAL TACHYCARDIAS

**S.Yu. Serguladze, Zh.Kh. Tembotova, V.G. Suladze**

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Sergey Yu. Serguladze, Dr. Med. Sc., Senior Researcher, Deputy Head of Department;

Zhanna Kh. Tembotova, Cand. Med. Sc., Senior Researcher;

Vladimir G. Suladze, Resident Physician, E-mail: Vsuladze@yandex.ru

*Ectopic atrial tachycardias is a group of supraventricular arrhythmias, characterized by the presence of areas of conductive tissue generating impulse and eccentrically propagating it to the myocardium with the suppression of sinus rhythm. The presence of these zones, as well as their participation in the generation and*

*conduction of impulse raises many questions. Are there prerequisites for the development of so-called "transition zones" or they appear secondary – this is one of the main issues of the etiopathogenesis of ectopic atrial tachycardia. Treatment of these types of cardiac arrhythmias still poses a problem for a practical physician, which is caused by the transient nature of arrhythmias and, in some cases, asymptomatic clinical course, making it difficult to detect and diagnose. Identifying the mechanism and source of arrhythmia plays a leading role in choosing the method of treatment. In this regard, modern algorithms of the mechanism of arrhythmias verification which allow to select protocols of diagnostics and catheter treatment are extremely necessary in clinical practice. Their current coverage is offered in this review. The latest data on the embryogenetic features of the conductive tissue development, as well as the developmental disturbances, subsequently leading to the emergence of "transition zones" are presented. We analyzed histological aspects of "transition zones" verification and marked classical histological criteria and immunohistochemical modern tests that allow to verify zones of disemбриogenesis. The places of the most probable localization of ectopias in the right and left atriums are demonstrated. The problems of catheter treatment in terms of location of electrodes and their application points to endocardium are discussed, allowing to minimize recurrences of ectopias and to increase the effectiveness of treatment. The unified parameters of ablation which proved to be the most effective in practice for ectopic atrial arrhythmias treatment are also presented. The indications for open surgical interventions are highlighted. The importance of open surgical intervention which allows to eliminate ectopia after a number of unsuccessful radiofrequency influences is noted.*

*Keywords: heart rhythm disturbances; disemбриogenesis; electrophysiological study; radiofrequency ablation; non-coronary aortic cusp.*

## Введение

Эктопические (очаговые) предсердные тахикардии (ЭПТ) – это собирательное название группы суправентрикулярных аритмий, большинство которых характеризуются резистентностью к медикаментозной терапии, персистенцией эктопических зон, очагов, самопроизвольно генерирующих импульс, с последующим эксцентрическим распространением активации на миокард предсердий [1]. В настоящее время, по данным Американского кардиологического общества, предсердные эктопические аритмии выявляются в 3–17% всех случаев обращений по поводу суправентрикулярных аритмий [2]. При этом отмечено, что наши представления о распространенности этого вида аритмий в популяции меняются с течением времени ввиду ранней диагностики в детском возрасте.

Указанная распространенность, по данным ряда авторов, касается исключительно случаев устойчивых ЭПТ, при этом неустойчивые ЭПТ не подвергаются статистическому учету ввиду преходящего характера нарушений ритма и отсутствия симптоматических проявлений. Установлена корреляция между персистенцией эктопии и возрастом больного. Как сообщает Американское кардиологическое общество, количество случаев зарегистрированных ЭПТ обратно пропорционально возрасту пациентов [2]. Цель данной работы – установление причин указанной закономерности и выявление так называемых дизэмбриогенетических предпосылок развития ЭПТ.

## Анатомо-эмбриогенетические особенности венозно-предсердного комплекса и его нарушения, приводящие к развитию эктопических предсердных аритмий

Основными анатомическими составляющими предсердий являются тело, ушко, венозный компонент, вестибуль и перегородки. Оба тела и ушки дифференцируются в качестве рабочего миокарда, в основном из первичной венозной части сердечной трубки. Тело помещается своей большей частью в левом предсердии, и лишь малая его часть сохраняется в правом предсердии между венозным компонентом и перегородкой. Известно, что тело образует значительную часть левого предсердия, поэтому эта камера сохраняет большие объемы, даже в отсутствие его венозного компонента. Ушки также образуются из тела в результате их выпячивания вперед на ранних стадиях эмбриогенеза.

Венозные компоненты расположены сзади в обоих предсердиях. Венозный синус правого предсердия, дифференцированный от первоначального, двусторонне симметрично расположенного системного венозного притока, получает верхнюю и нижнюю полые вены в области его крыши и дна соответственно, а также коронарный синус, который отвечает за венозный отток крови из самого сердца в правое предсердие. Венозный компонент левого предсердия в конечном итоге получает одну легочную вену на каждом из четырех углов и образует крышу левого предсердия, хотя вероятно и наличие большего числа венозных отверстий.

Вестибюли представляют собой гладкие стенки предсердий, ведущие затем в отверстия атриовентрикулярных клапанов. Они образуются из первичной мускулатуры атриовентрикулярного канала. В правом предсердии вестибюль отделен от венозного синуса на всем протяжении атриовентрикулярного соединения гребенчатыми мышцами правого ушка. С левой стороны, в отличие от правой, вестибюль переходит плавно в стенки легочных вен и компоненты тела, а гребенчатые мышцы имеются только в области ушка левого предсердия. Перегородка состоит в основном из фиброзной ткани овальной ямки, которая представляет собой место эмбрионального межпредсердного сообщения.

Большая часть предсердного миокарда состоит из обычных рабочих кардиомиоцитов. Кардиомиоциты объединяет и поддерживает матрица фиброзной ткани. Благодаря параллельному выравниванию кардиомиоцитов создаются условия для предпочтительной проводимости в направлении их продольной оси. В общей структуре предсердной стенки, тем не менее, некоторые части миокарда гистологически демонстрируют так называемые специализированные характеристики. Одна из этих областей, синусный узел, как известно, является генератором сердечного импульса. Еще одна область – атриовентрикулярный узел и зоны переходных клеток – является предсердным компонентом единой оси мышечной ткани, которая соединяет миокард предсердий и желудочков.

Независимо друг от друга несколько исследователей предположили, что другие части миокарда предсердий могут быть гистологически специализированными. Совсем недавно появилась гипотеза о том, что дополнительные области специализированных тканей могут стать очагом для аномального предсердного автоматизма. Для гистологического подтверждения данной концепции в современной анатомо-гистологической практике приняты критерии, созданные немецкими патологоанатомами L. Aschoff (1866–1942) и J.C. Mönckeberg (1839–1908) на основе работы японского патолога и физиолога S. Tawara (1873–1952), опубликованной в 1906 г. в Марбурге и посвященной исследованию особенностей атриовентрикулярной проводимости. В своей монографии *Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens* («Система проводимости сердца млекопитающих») S. Tawara не только впервые описал все отделы атриовентрикулярной

проводимости как непрерывную систему, но и вывел ее функцию из морфологических особенностей [3].

Отталкиваясь от исследований S. Tawara, L. Aschoff и J.C. Mönckeberg предположили, что специализированные участки в миокарде должны, во-первых, состоять из клеток, которые гистологически отличаются от соседнего рабочего миокарда, во-вторых, иметь фиброзную оболочку, в-третьих, проследившись от участка к участку при гистологическом исследовании миокарда с использованием техники серийных срезов. При этом следует отметить, что при исследовании предсердий не было выявлено ни одного участка миокарда, соответствующего всем вышеперечисленным критериям. Однако при исследовании гистологических препаратов синусного и атриовентрикулярного узлов, структура и функции которых уже не вызывают сомнений, можно обнаружить, что они удовлетворяют только двум из трех критериев. А именно, клетки узлов являются неизолрованными от соседнего миокарда. Таким образом, нивелируя один из критериев и проводя анализ только по двум, можно обнаружить иные зоны гистологически специализированного миокарда предсердий.

Впервые такие зоны были выявлены в пределах вестибулярной части правого предсердия, а также в пределах отверстия трехстворчатого клапана. Позже к ним присоединились зоны устья ушка левого предсердия и фиброзного кольца митрального клапана. В дальнейшем была подтверждена теория о дизэмбриогенезе и стало ясно, что вышеперечисленные зоны – это остатки более обширного кольца первичного миокарда, которое первоначально окружало атриовентрикулярное соединение и тоже участвует в развитии вестибюля правого предсердия, но в нормально сформированном сердце эти узловые остатки не имеют никаких контактов с миокардом желудочков и подвергаются апоптозу [4]. Персистенция данного кольца связано с эмбриогенетическими особенностями образования сердца у млекопитающих.

На этапе формирования сердечной трубки ни в сердце рыбы, ни в начальной стадии развития сердца птиц и млекопитающих нельзя признать морфологически дискретные элементы, которые мы в дальнейшем определяем как проводящие ткани с помощью критериев L. Aschoff и J.C. Mönckeberg. В стенах трубки на данном этапе каждый из миоцитов обладает

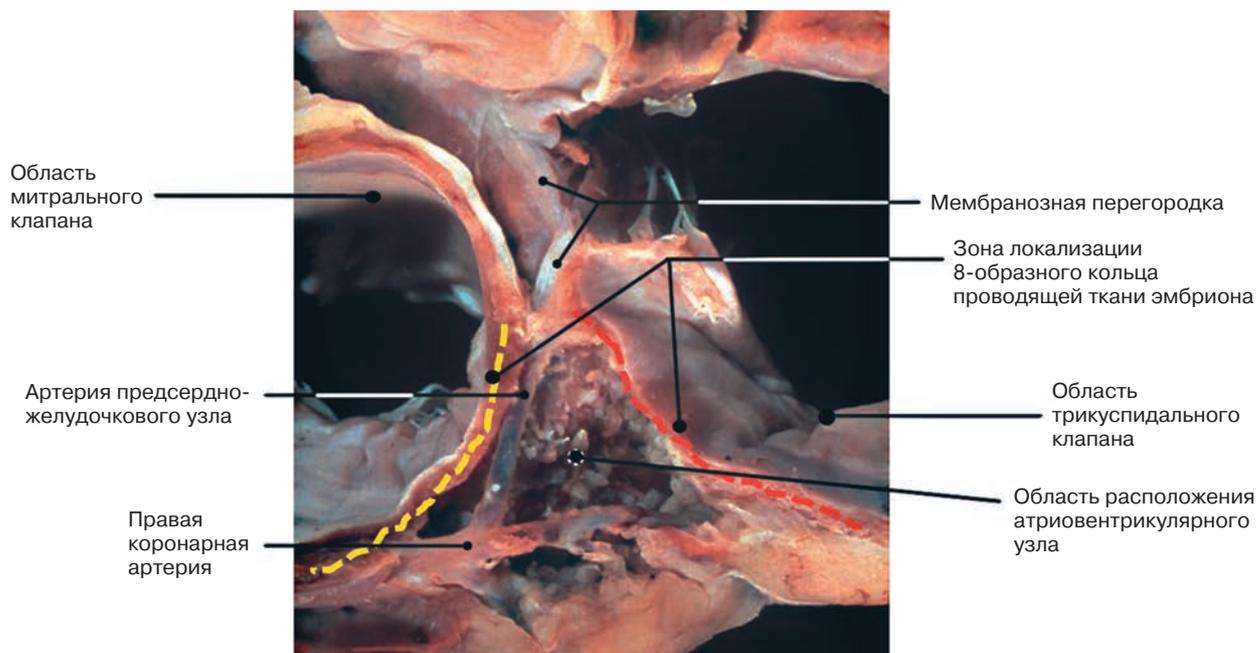


Рис. 1. Топографическая анатомия 8-образного кольца проводящей системы сердца (вид сверху, предсердия удалены). В области атриовентрикулярной борозды пунктиром обозначено ориентировочное расположение 8-образного кольца проводящей ткани сердца, подвергающегося апоптозу в ходе онтогенеза (адаптировано по R.H. Anderson et al. [5])

потенциально пейсмекерной активностью, будучи по своей сути ритмичным и слабо связанным с соседями. Именно миокард этого типа и может быть назван первичным миокардом (рис. 1) [4]. Отмечено, что функции этих клеток, которые отличают их от остальной части миокарда предсердия, не могут быть определены на основе классической гистологии. В связи с этим в практику были введены иммуногистохимические методики, такие как радиоиммунный и иммуноферментный анализы, однако встал вопрос о верификации наиболее репрезентативного маркера, характерного исключительно для специализированного миокарда.

Был проведен целый ряд работ по изучению клеточной стенки кардиомиоцитов и, в частности, коннексинов (Cx). Коннексин является составной частью гексамера — коннексона. Два коннексона в паре формируют ионный канал, который, в свою очередь, участвует в создании гар-соединения, обеспечивающего перенос импульса с одного кардиомиоцита на другой. На данный момент выявлено более 20 генов, кодирующих коннексины. Из них выявлены наиболее характерные для проводящей ткани изоформы, к которым относятся Cx40, Cx43, Cx45.

В обзорной работе J.A. Jansen et al. была предпринята попытка определения функции каждо-

го из трех изоформ коннексинов путем отключения каждой изоформы поочередно в эксперименте на мышах, при этом оценивали функцию синоатриального узла [6]. Были получены следующие результаты: мыши, у которых были отключены Cx43 и Cx45 отдельно или сочетанно, не показали существенных нарушений ритма, в случае же с Cx40 отмечалась пролонгация зубца P. Одновременно в другом эксперименте были получены данные, свидетельствующие о том, что в случае снижения Cx40 происходит резкое возрастание числа суправентрикулярных аритмий [7]. Кроме того, S. Kirchhoff et al. отмечали, что снижение Cx40 ассоциируется с развитием структурной сердечной патологии, такой как врожденные пороки сердца, гипертрофическая кардиомиопатия и общий атриовентрикулярный канал [8].

Из вышесказанного следует, что изоформа Cx40 является доминирующей в обеспечении проведения импульса по миокарду. Также существует мнение по поводу роли изоформы Cx40 в развитии так называемой субстратной фибрилляции предсердий [9]. Показано, что существует корреляция между персистенцией данной аритмии и чрезмерной экспрессией Cx40 на поверхности кардиомиоцитов левого предсердия. Таким образом, чрезмерная экспрессия Cx40 приводит к так

называемому неоднородному электрическому соединению и создает предпосылки к развитию аритмий.

Регулирование экспрессии коннексина Sx40 обусловлено геном Tbx5. Ген Tbx5 производит белок, называемый T-Vox 5, который действует как транскрипционный фактор. Tbx5, как известно, экспрессируется по каудо-краниальному градиенту вдоль сердечной трубки. Он участвует в регуляции адекватного развития сердечных камер, перегородки, разделяющей правую и левую половины сердца, а также отдельных компонентов анатомической проводящей системы [10]. Поэтому гаплонедостаточность гена Tbx5 приводит не только к дефектам перегородки, но и к нарушениям проводимости. Транскрипционный фактор T-Vox 5 необходим также для активации гена, который кодирует образование предсердного натрийуретического пептида и Sx40. При супрессии T-Vox 5 происходит подавление экспрессии генов, обуславливающих продукцию предсердного натрийуретического фактора и Sx40 [10]. В результате нарушается распределение Sx40, а также, по-видимому, сохраняется первичный миокард в некоторых частях развивающихся предсердий.

Отдельно следует отметить изоформу Sx45. Коннексин 45 – это первый коннексин, обнаруженный в эмбриональной сердечной трубке, который впервые выявляется в середине 8-го дня развития мыши. Он может быть впоследствии найден во всех индивидуально узнаваемых компонентах проводящей системы, в терминальном гребне и атриовентрикулярной области, а также в миокарде развивающегося выводного тракта. При этом отмечено, что именно наличие Sx45 служит идентификатором начального расположения первичного миокарда, его последующего места в анатомической проводящей системе и его сохранения в ряде смежных областей [11].

Таким образом, вопрос о наиболее достоверном маркере первичного миокарда до сих пор остается открытым. В данном контексте обращают на себя внимание изоформы Sx40 и Sx45. Следует заметить, что верификация наиболее репрезентативного маркера специализированного миокарда предсердий позволит в дальнейшем более детально оценить персистенцию эмбрионального миокарда и его роль в развитии эктопических предсердных тахикардий.

### Топические и электрофизиологические особенности эктопических предсердных тахикардий

На основе изучения ряда работ, авторы которых проводили ретроспективный анализ случаев эктопических предсердных аритмий, можно установить места наиболее частой локализации предсердных эктопий: зоны пограничного гребня, фиброзного кольца трикуспидального клапана, устья коронарного синуса, входа в ушко правого предсердия, области устьев легочных вен, кольца митрального клапана, устья ушка левого предсердия, а также межпредсердной перегородки [12–17].

На сегодняшний день наряду с основными механизмами развития эктопических предсердных тахикардий, к которым относятся повышенный автоматизм и триггерная активность, ряд авторов выделяет микроориентри. Для повышенного автоматизма характерно наличие в переходной зоне клеток, обладающих пейсмекерными свойствами благодаря наличию фазы спонтанной медленной диастолической деполяризации. Триггерный механизм связан с наличием ранних и поздних постдеполяризаций, которые, попадая в периоды относительной рефрактерности и имея амплитуду пороговой величины, запускают повторный потенциал действия. Микроориентри – наиболее редкий и малоизученный механизм развития эктопических предсердных тахикардий, для которого характерно формирование локальной цепи ориентри. Этиологическая значимость данного механизма была подтверждена авторами исследований, сумевшими доказать наличие микроориентри благодаря использованию современных навигационных систем (Carto 3, NavX) [18].

Эктопические предсердные тахикардии характеризуются регулярным повышенным ритмом, исходящим из определенного участка предсердий с центробежным распространением его на миокард. При этом на 12-канальной электрокардиограмме (ЭКГ) *P*-волны могут быть изоэлектричными, положительными, отрицательными или двухфазными (положительно-отрицательными или отрицательно-положительно-отрицательными). Существует несколько методик топической диагностики очага аритмии по морфологии *P*-волны на этапе анализа ЭКГ. Однако на сегодняшний день главенствующая роль в наиболее точной верификации источника

аритмии принадлежит инвазивным методам, основным из которых является электрофизиологическое исследование (ЭФИ).

В работе С.Ф. Vabbs et al. были установлены места наиболее частой локализации эктопий [19]. Для исследования были отобраны 186 пациентов со 196 случаями ЭПИ пароксизмального и персистирующего характера. Всем больным были отменены антиаритмические препараты за 5 периодов полувыведения, а также было проведено ЭФИ, в ходе которого использовались стандартные протоколы для диагностики эктопий, в частности была предпринята попытка проведения интрейнмент-стимуляции, индукции тахикардии путем программированной и частой стимуляции предсердий. Во время исследования проводили сравнительную оценку локальных потенциалов и морфологии *P*-волны. Местом локализации эктопического очага считали зону наиболее ранней активации по отношению к *P*-волне на поверхностной ЭКГ. Картирование проводили 4-миллиметровым абляционным катетером. Целью исследования было определение наиболее частых участков локализации эктопий, а также создание алгоритма анализа поверхностной ЭКГ для верификации ориентировочного расположения очага. Были получены следующие результаты: локализация эктопии в правом предсердии составила 73%, в левом – 27%. Наиболее частым местом локализации оказался пограничный гребень (31% от

общего числа аритмий), далее – область фиброзного кольца трикуспидального клапана (22%) и легочные вены (19%). Более детальное распределение по анатомическим образованиям и частота встречаемости при ЭФИ представлены на рисунке 2 [19, 20].

Было выполнено несколько исследований для создания единого алгоритма диагностики ЭПТ с определением механизма их развития. С.Ф. Liu et al. провели исследование, целью которого явилось изучение механизмов развития ЭПТ и, в частности, механизма микроориентри, а также сравнение эктопий с различными механизмами [22]. В работе приняли участие 59 пациентов, которым были проведены ЭФИ и катетерная абляция эктопий, а также каждому был назначен аденозин с оценкой его эффективности. Картирование в ходе ЭФИ выполняли четырехполюсными электродами, установленными в области пучка Гиса, в верхушке правого желудочка и в правом предсердии. ЭФИ проводили по стандартным протоколам, включающим в себя частую стимуляцию, программированную стимуляцию с одним или несколькими экстрастимулами. В случае если аритмию невозможно было индуцировать стимуляцией, вводили агонист адренорецепторов изопротеренол. В ходе ЭФИ применяли топографические навигационные системы (CARTO, Ensite NavX). Тахикардию считали эктопической при обнаружении центростремительной активации предсердий, исходя-

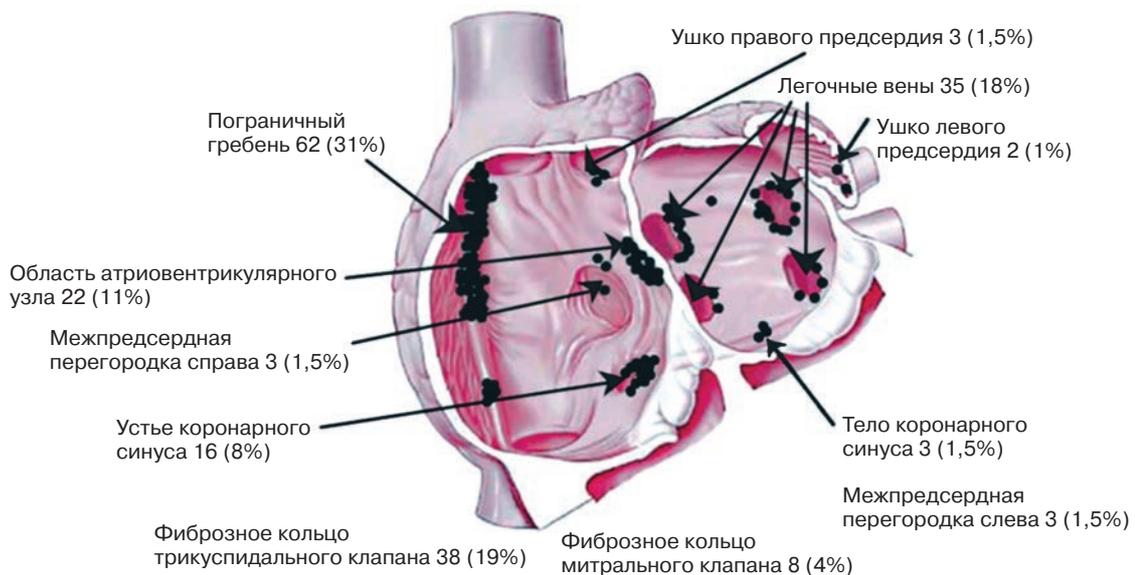


Рис. 2. На схеме представлены места преимущественной локализации очагов эктопических предсердных аритмий по результатам анализа внутрисердечного электрофизиологического исследования и поверхностной электрокардиограммы в 12 отведениях в 196 случаях эктопической предсердной тахикардии (адаптировано по Р.М. Kistler et al. [21])

щей из определенного очага, где и определялась наиболее ранняя зона активации. Были выявлены некоторые свойства эктопий, характерные для конкретного механизма, лежащего в основе аритмии. Так, для тахикардий с триггерным механизмом характерна возможность индукции и прерывания с помощью программированной стимуляции. В случае повышенного автоматизма предсердную тахикардию часто не удается индуцировать с помощью программированной стимуляции, индукция осуществляется с помощью внутривенного введения катехоламинов (изопроterenол). Для данного типа аритмий характерны периоды «разогрева» и «охлаждения».

В исследовании S.M. Markowitz et al. продемонстрировано, что эктопии с механизмом микроориентри индуцируются программированной стимуляцией, однако решающую роль в диагностике данной патологии играют навигационные системы, также в случае микроориентри возможно проведение интрейнмент-стимуляции [23]. Были получены следующие результаты: 10 пациентов были исключены из исследования, механизм микроориентри был выявлен у 17 исследуемых, повышенный автоматизм — у 6, триггерная активность — у 26. Была оценена эффективность применения аденозина с целью верификации механизма аритмии. Для эктопий по механизму повышенного автоматизма и триггерной активности характерна наиболее выраженная чувствительность, при этом в случае триггерного механизма при инфузии аденозина наблюдаются прекращение аритмии и восстановление синусового ритма, тогда как в случае повышенного автоматизма имеет место лишь частичное угнетение тахикардии без восстановления ритма. При этом был описан ряд эктопических предсердных тахикардий, не чувствительных к аденозину. Таким образом, исследование S.M. Markowitz et al. показало, что немаловажным аспектом диагностики эктопических предсердных тахикардий является тест чувствительности аритмии к аденозину, а микроориентри стоит рассматривать как механизм развития эктопий [23]. На основе результатов авторы разработали алгоритм диагностики предсердных эктопических аритмий, включающий в себя определение механизма аритмии.

Стоит подробнее остановиться на интрейнмент-стимуляции. Метод используется для определения критических участков цепи ориентри, абляция в которых приводит к разрыву круга. Одним из показателей интрейнмент-стимуля-

ции является PPI (post pacing interval). При этом при проведении интрейнмент-стимуляции и получении PPI-TCL (tachycardia cycle length) не более 30 мс можно говорить о нахождении в зоне ориентри. Однако все вышеперечисленное характерно для макроориентри, в то время как в данном случае применение метода интрейнмент-стимуляции продиктовано научным интересом, и зачастую на практике осуществить данную манипуляцию бывает крайне сложно [23].

### Лечение и прогноз

С прогностической точки зрения эктопические тахиаритмии крайне неблагоприятны. Доказано, что постоянные ЭПТ в течение 11–12 мес приводят к развитию аритмогенной кардиомиопатии [24]. В частности, в исследовании H. Ge et al. были изучены 115 детей с диагнозом «эктопическая предсердная тахикардия» [25]. Были проанализированы данные анамнеза, схемы терапии и ответы на применяемую терапию в каждом конкретном случае и получены следующие результаты. В 22,6% случаев диагностирована аритмогенная кардиомиопатия как следствие ЭПТ. Постоянная очаговая предсердная тахикардия выявлена у 44,3% пациентов, несмотря на то что контроль над аритмией был установлен у 73,9% из общего числа детей. Отмечено, что восстановление синусового ритма было достигнуто в течение 24 сут, а средняя продолжительность терапии составила 11 мес. Выявлены предикторы успешности терапии: возраст начала антиаритмической терапии, а также вид аритмии. Так, наиболее благоприятный прогноз терапии отмечался у больных в возрасте до 1 года с пароксизмальной формой предсердной тахикардии. Установлена четкая корреляция между эффективностью консервативной терапии и возрастом пациента. Наиболее адекватный ответ на антиаритмическую терапию наблюдается у детей до 1 года, при этом резистентность к терапии растет прямо пропорционально возрасту [24, 25]. Была выведена наиболее оптимальная комбинация антиаритмических препаратов для купирования эктопических предсердных тахикардий, включающая применение соталола в дозировке 4,5–5,7 мг/кг/сут, разделенного на два приема с пропafenоном в дозировке 10–15 мг/кг/сут. Иные комбинации — амиодарон и метопролол, метопролол и дигоксин, верапамил и пропafenон — оказались менее эффективными. Также следует отметить применение M-холинолитических

препаратов (атропин, ипратропия бромид), которые, ингибируя парасимпатическое влияние на проводящую систему сердца, стимулируют синусный узел и способствуют восстановлению ритма [25].

Основным методом лечения устойчивых эктопических предсердных тахикардий на сегодняшний день является радиочастотная абляция (РЧА). Абляции подвергают участки с наиболее ранней активацией, выявленные в ходе эндокардиального картирования. Параметры РЧА подбирают индивидуально, однако на основе ряда последних работ были установлены унифицированные параметры радиочастотного воздействия, достаточные для изоляции эктопического очага. РЧА проводится с мощностью 30–50 Вт при температуре 50–60 °С. Показано, что применение нескольких многополюсных электродов (HALO, BW Lasso) для картирования полости правого и левого предсердий позволяет сократить время процедуры и способствует повышению ее успешности [26]. Критериями эффективности РЧА являются отсутствие аритмии в течение 30 мин после процедуры, неиндуцируемость программируемой или учащающейся стимуляцией, а также после введения агонистов адренорецепторов (изопреналин) либо атропина.

Отдельно следует отметить абляцию эктопических очагов в области атриовентрикулярного узла доступом из некоронарного аортального

синуса [27]. Применение данного метода возможно благодаря особенностям корня аорты (рис. 3) и, в частности, некоронарного аортального синуса, который располагается в тесном контакте с миокардом предсердий в области нижней части межпредсердной перегородки (рис. 4).

Также заслуживает внимания локализация эктопического очага в области непосредственно некоронарного синуса. А. Gami et al. обследовали 603 аутопсийных сердца [28]. В 342 сердцах (около 57%) были выявлены миокардиальные муфты вокруг аортального клапана, при этом в 446 сердцах наблюдались миокардиальные муфты у клапана легочной артерии. При детализированном разборе было выявлено, что в 332 случаях муфта была локализована в области правой коронарной створки, в 145 случаях – в области левой коронарной створки, в 4 случаях – в области некоронарной створки. При этом отмечены так называемые интрамуральные внутриворотчатые муфты в 13 случаях. Именно наличие таких муфт вызвало у ряда авторов подозрение в аритмогенности самого некоронарного синуса [28, 29].

Наряду с интервенционными методами лечения тахиаритмий немаловажным остается хирургическое вмешательство с использованием аппарата искусственного кровообращения, позволяющего купировать эктопии в ситуациях, когда несколько интервенционных пособий не

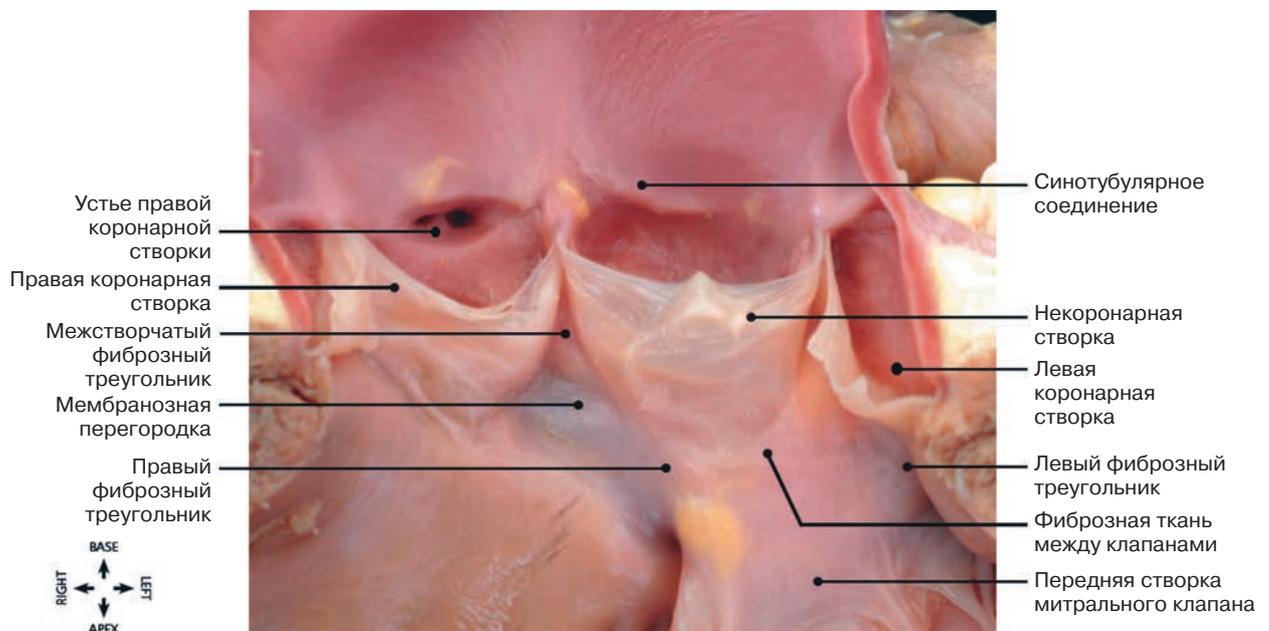


Рис. 3. Анатомо-физиологические особенности области аортального клапана (адаптировано по R.H. Anderson et al. [5])

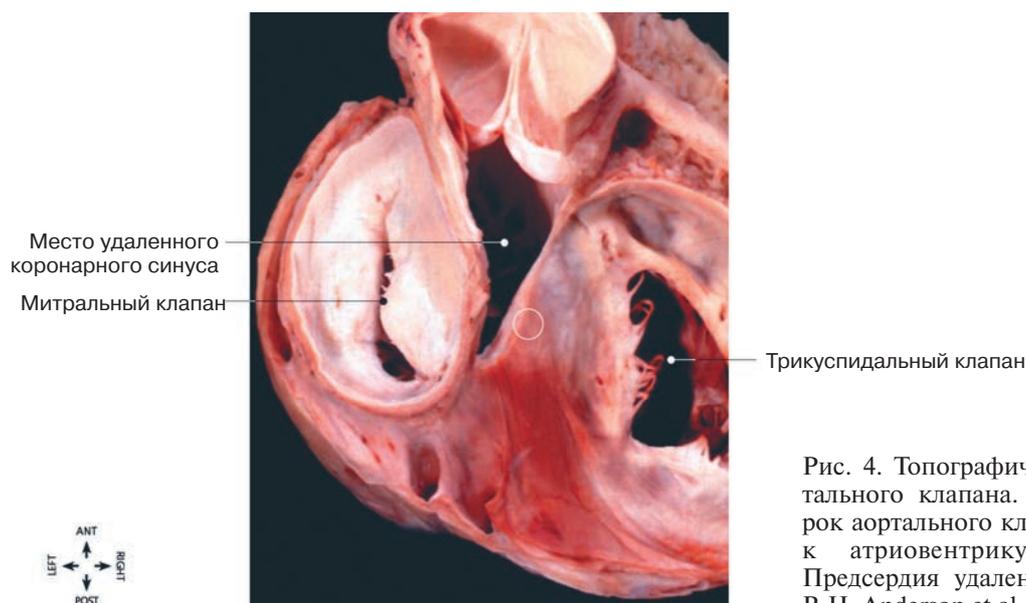


Рис. 4. Топографическая анатомия аортального клапана. Расположение створок аортального клапана по отношению к атриовентрикулярным клапанам. Предсердия удалены (адаптировано по R.H. Anderson et al. [5])

принесли должного результата [30]. Одной из причин неэффективности интервенционного лечения у пациентов с ЭПТ может быть эпикардальное залегание аритмогенного очага, при этом невозможность купирования данной аритмии будет обусловлена нехваткой трансмуральности радиочастотного воздействия. Кроме того, плотные фиброзные рубцы (например, вокруг хирургического шрама после атриотомии, предыдущих воздействий) в зоне РЧА могут препятствовать глубокому повреждению ткани [31]. Были верифицированы неблагоприятные предикторы интервенционного пособия, к которым относятся: эктопическая активность менее 6,3% в сутки; абляция в пределах зоны, эквивалентной менее 15 мс начальной эктопической активации; рецидив эктопической активности в раннем послеоперационном периоде; количество аппликаций более 5. Также выделяют два периода рецидивирования аритмии: ранний – 3–6-е сутки после абляции и поздний – 2–4-й месяцы после операции. Ранние рецидивы связаны в основном с возобновлением активности исходного фокуса, а поздние – с появлением нового. Кроме того, частота ранних рецидивов во время госпитализации особенно высока при биатриальной локализации очагов [32].

Согласно Л.А. Бокерия, кандидатами на хирургическое лечение эктопий в условиях искусственного кровообращения являются [30]:

1) пациенты с симптомной предсердной тахикардией, у которых планируется проведение кардиохирургической процедуры по поводу сопутствующего органического заболевания сердца;

2) больные с симптомной предсердной тахикардией без сопутствующего органического заболевания сердца:

- если пациент предпочитает хирургический подход,
- при неэффективности одной или более эндоваскулярных процедур,
- при противопоказаниях к эндоваскулярному вмешательству и/или невозможности его проведения.

Таким образом, хирургическое лечение ЭПТ в условиях искусственного кровообращения может быть эффективным у пациентов, у которых были безуспешны одна или более попыток ее интервенционного устранения, а также в случае эпикардальной локализации аритмогенного очага.

## Заключение

На сегодняшний день вопрос об этиологии эктопических предсердных тахикардий остается открытым. На основании экспериментальных данных была предложена и обоснована дизэмбриогенетическая природа эктопий и описаны наиболее частые и вероятные места их локализации.

Гистологические критерии, разработанные в начале XX века, до сих пор сохраняют свою актуальность. Современное понимание особенностей строения стенки кардиомиоцитов и, в частности, распределения коннексинов и использование их для верификации участков специализированного миокарда могут сыграть ведущую роль в оценке дизэмбриогенетических особенностей формирования ЭПТ. Остается

открытым вопросом о специфичности и репрезентативности коннексинов Cx40 и Cx45 как маркеров проводящей ткани сердца.

Следует отметить, что современные алгоритмы и критерии анализа ЭКГ позволяют на начальном этапе предположить локализацию очага эктопической активности, а проведение ЭФИ остается «золотым стандартом» диагностики.

Медикаментозная терапия сохраняет свою значимость в раннем возрасте и теряет эффективность по мере взросления детей. Проведен ряд исследований по верификации наиболее эффективных комбинаций антиаритмических препаратов.

Радиочастотная абляция продолжает играть главенствующую роль в терапии эктопических предсердных аритмий. Отдельно отмечено купирование эктопий при РЧА в области некоронарного синуса аорты, что также вызывает немало вопросов. Анализ анатомических исследований выявил особенности строения створок аортального и легочного клапанов, а именно наличие в створках проаритмогенных миокардиальных муфт.

Наряду с развитием интервенционных пособий не утратила своего значения хирургическая методика устранения ЭПТ, которая может быть эффективной у пациентов, у которых были безуспешны одна или несколько попыток интервенционного лечения. Необходимы дальнейшее внедрение инвазивных и неинвазивных методик в практику лечащего врача, повышение качества рутинных методов диагностики, а также постоянное совершенствование медикаментозных, интервенционных и хирургических подходов в терапии данных аритмий.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

#### Библиографический список [References]

- Lee J.M., Fynn S.P. P wave morphology in guiding the ablation strategy of focal atrial tachycardias and atrial flutter. *Curr. Cardiol. Rev.* 2015; 11 (2): 103–10. DOI: 10.2174/1573403X10666141013121252
- Page R.L., Joglar A.J., Caldwell M.A., Calkins H., Conti J.B., Deal B.J. et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (13): e27–115. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.856
- Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Eine anatomisch-histologische Studie über das Atrioventrikulärbündel und die Purkinjeschen Fäden. Fischer: Jena; 1906.
- Anderson R.H., Yanni J., Boyett M.R., Chandler N.J., Dobrzynski H. The anatomy of the cardiac conduction system. *Clin. Anat.* 2009; 22 (1): 99–113. DOI: 10.1002/ca.20700
- Anderson R.H., Spicer D.E., Hlavacek A.M., Cook A.C., Backer C.L. Wilcox's surgical anatomy of the heart. 4th ed. Cambridge University Press; 2013.
- Jansen J.A., van Veen T.A., de Bakker J.M., van Rijen H.V. Cardiac connexins and impulse propagation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010; 48 (1): 76–82. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.08.018
- Verheule S., Kaese S. Connexin diversity in the heart: insights from transgenic mouse models. *Front. Pharmacol.* 2013; 4: 81. DOI: 10.3389/fphar.2013.00081
- Kirchhoff S., Kim J.S., Hagendorff A., Thönnissen E., Krüger O., Lamers W.H., Willecke K. Abnormal cardiac conduction and morphogenesis in connexin40 and connexin43 double-deficient mice. *Circ. Res.* 2000; 87 (5): 399–405. DOI: 10.1161/01.res.87.5.399
- Gemel J., Levy A.E., Simon A.R., Bennett K.B., Ai X., Akhter S., Beyer E.C. Connexin40 abnormalities and atrial fibrillation in the human heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2014; 76: 159–68. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.08.021
- Booger C.J., Evans S.M. TBX5 and NuRD divide the heart. *Dev. Cell.* 2016; 36 (3): 242–4. DOI: 10.1016/j.devcel.2016.01.015
- Пронищева И.В., Ревিশвили А.Ш. Роль коннексинов и натриевого канала Nav1.5, кодируемого геном SCN5A, в нарушениях проведения электрического импульса в миокарде. *Вестник аритмологии.* 2012; 67: 59–62. [Pronicheva I.V., Revishvili A.Sh. Role of connexins and sodium channel Nav1.5 coded by the SCN5A gene in alterations of the electric impulse conduction in the myocardium. *Journal of Arrhythmology.* 2012; 67: 59–62 (in Russ.)]
- Morton J.B., Sanders P., Das A., Vohra J.K., Sparks P.B., Kalman J.M. Focal atrial tachycardia arising from the tricuspid annulus: electrophysiological and electrocardiographical characteristics. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12 (6): 653–9. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2001.00653.x
- Wang J., Zhao Z., Li X., Guo J. Electrophysiological characteristics of atrial tachycardia originating from the coronary sinus. *OJIM.* 2011; 1: 56–9. DOI: 10.4236/ojim.2011.13012
- Kistler P.M., Sanders P., Fynn S.P., Stevenson I.H., Hussin A., Vohra J.K. et al. Electrophysiological and electrocardiographic characteristics of focal atrial tachycardia originating from the pulmonary veins: acute and long-term outcomes of radiofrequency ablation. *Circulation.* 2003; 108 (16): 1968–75. DOI: 10.1161/01.CIR.0000095269.36984.75
- Wang Y., Li D., Zhang J., Han Z., Wang Y., Ren X. et al. Focal atrial tachycardia originating from the septal mitral annulus: electrocardiographic and electrophysiological characteristics and radiofrequency ablation. *Europace.* 2016; 18 (7): 1061–8. DOI: 10.1093/europace/euv256
- Wang Z., Ouyang J., Liang Y., Jin Z., Yang G., Liang M. et al. Focal atrial tachycardia surrounding the anterior septum: strategy for mapping and catheter ablation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015; 8 (3): 575–82. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.002281
- Wang Y.L., Li X.B., Quan X., Ma J.X., Zhang P., Xu Y. et al. Focal atrial tachycardia originating from the distal portion of the left atrial appendage: characterization and long-term outcomes of radiofrequency ablation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007; 18 (5): 459–64. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2007.00808.x
- Taylor C.M., Samardhi H., Haqqani H.M. Atrial tachycardias arising from the atrial appendages and aortic sinus of valsalva. *Curr. Cardiol. Rev.* 2015; 11 (2): 118–26. DOI: 10.2174/1573403x10666141013121631
- Babbs C.F. A potential new technique to estimate the origins of focal atrial tachycardias from 12-lead electrocardiograms. *J. Hypertens. Cardiol.* 2016; 2 (1): 17–22. DOI: 10.14302/issn.2329-9487.jhc-16-931

20. Patel A., Markowitz S.M. Atrial tachycardia: mechanisms and management. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2008; 6 (6): 811–22. DOI: 10.1586/14779072.6.6.811
21. Kistler P.M., Roberts-Thomson K.C., Haqqani H.M., Fynn S.P., Singarayar S., Vohra J.K. et al. P-wave morphology in focal atrial tachycardia: development of an algorithm to predict the anatomic site of origin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (5): 1010–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.058
22. Liu C.F., Cheung J.W., Ip J.E., Thomas G., Yang H., Sharma S. et al. Unifying algorithm for mechanistic diagnosis of atrial tachycardia. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2016; 9 (8): e004028. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004028
23. Markowitz S.M., Nemirovsky D., Stein K.M., Mittal S., Iwai S., Shah B.K. et al. Adenosine-insensitive focal atrial tachycardia evidence for de novo micro-re-entry in the human atrium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (12): 1324–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.11.037
24. Bibas L., Levi M., Essebag V. Diagnosis and management of supraventricular tachycardias. *CMAJ.* 2016; 188 (17–18): E466–73. DOI: 10.1503/cmaj.160079
25. Ge H., Li X., Liu H., Jiang H. Predictors of pharmacological therapy of ectopic atrial tachycardia in children. *Pediatr. Cardiol.* 2017; 38 (2): 289–95. DOI: 10.1007/s00246-016-1511-7
26. Бокерия Л.А., Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Случай успешной радиочастотной абляции очагов эктопических предсердных тахикардий левого предсердия и абляции левого заднебокового дополнительного предсердно-желудочкового соединения. *Анналы аритмологии.* 2017; 14 (3): 165–70. DOI: 10.15275/annaritm.2017.3.7 [Bockeria L.A., Filatov A.G., Tarashvili E.G. The case of successful radiofrequency ablation of ectopic left atrial tachycardias foci and ablation of the left posterolateral accessory atrioventricular pathways. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology).* 2017; 14 (3): 165–70 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2017.3.7]
27. Beukema R.J., Smit J.J., Adiyaman A., Van Casteren L., Delnoy P.P., Ramdat Misier A.R., Elvan A. Ablation of focal atrial tachycardia from the non-coronary aortic cusp: case series and review of the literature. *Europace.* 2015; 17 (6): 953–61. DOI: 10.1093/europace/euu227
28. Gami A., Noheria A., Lachman N., Edwards W., Friedman P.A., Talreja D. et al. Anatomical correlates relevant to ablation above the semilunar valves for the cardiac electrophysiologist: a study of 603 hearts. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2011; 30 (1): 5–15. DOI: 10.1007/s10840-010-9523-3
29. Rillig A., Meyerfeldt U., Birkemeyer R., Jung W. Ablation within the sinus of Valsalva for treatment of supraventricular and ventricular tachycardias: what is known so far? *Europace.* 2009; 11 (9): 1142–50. DOI: 10.1093/europace/eup194
30. Бокерия Л.А. Тахикардии: диагностика и хирургическое лечение. Л.: Медицина; 1989. [Bockeria L.A. Tachyarrhythmias: diagnosis and surgical treatment. Leningrad: Meditsina; 1989 (in Russ.).]
31. Kohári M., Pap R. Atrial tachycardias occurring late after open heart surgery. *Curr. Cardiol. Rev.* 2015; 11 (2): 134–40. DOI: 10.2174/1573403x10666141013122021
32. Busch S., Forkmann M., Kuck K.H., Lewalter T., Ince H., Straube F. et al. Acute and long-term outcome of focal atrial tachycardia ablation in the real world: results of the german ablation registry. *Clin. Res. Cardiol.* 2018; 107 (5): 430–6. DOI: 10.1007/s00392-018-1204-8

Поступила 18.02.2019

Принята к печати 13.03.2019