

# ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.12-073.97-71

## К ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ АСПЕКТАМ ЭЛЕКТРОКАРДИОТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**И.Ш. Хасанов**

Фонд Макса Шальдаха, Кафедра биомедицинской техники, Университет Эрланген-Нюрнберг им. Фридриха-Александра,  
Эрланген, Германия  
E-mail: ildar.khassanov@biotronik.com

## ON PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF ELECTROTHERAPY OF THE HEART

**I.Sh. Khassanov**

Max Schaldach-Stiftungsprofessur für Biomedizinische Technik, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany

По мере развития электрокардиотерапии, применяемой сегодня, и для лечения сердечной недостаточности (СН) все большее значение приобретает решение задачи физиологичности терапии и предупреждения ятрогенных эффектов. Поиск направлен на достижение физиологичной частоты и последовательности возбуждения миокарда при искусственной стимуляции, минимизацию нарушений контуров регуляции работы сердечно-сосудистой системы (ССС). Критерием физиологичности электрокардиотерапии могло бы считаться улучшение гемодинамики без усиления системы неспецифической нейрогуморальной регуляции (НГР), свидетельствующей о стрессе. Частотно-адаптивная электрокардиотерапия, учитывающая состояние инотропной функции миокарда, прямым регулятором которой со стороны автономной нервной системы является  $\beta$ -адренергическая сигнальная сеть, может способствовать снижению адренергической стимуляции миокарда и таким образом может принести положительный эффект пациентам, в том числе больным СН. Наряду с нейрогуморальными факторами, являющимися основной причиной развития синдрома СН, ключевую роль играют различные провоспалительные цитокины, модулирующие функции СССР. Практически при всех основных формах кардиальной патологии и развитии нарушений ритма сердца независимо от локализации присутствует в той или иной форме воспаление, которое имеет единую патогенетическую и морфологическую картину, обусловленную различными системными маркерами, включая эндотоксин. Соответственно, различные биологические маркеры, участвующие в процессах НГР, специфической и неспецифической адаптации организма к метаболическим требованиям, имеют важное значение для определения физиологичности лечения, в том числе и на фоне проводимой электрокардиотерапии. Дальнейший поиск ведется на основе знаний как о принципах регуляции СССР, так и о различных механизмах специфической и неспецифической адаптации человеческого организма к различным факторам, таким как физическая нагрузка или психоэмоциональный стресс.

**Ключевые слова:** электрокардиотерапия, физиологичность лечения, нейрогуморальная регуляция, инотропная функция миокарда, провоспалительные факторы.

With progress in Electrotherapy of the heart, used nowadays also in heart failure (HF) patients, the problem of physiological character of therapy and prevention of iatrogenic effects become even more challenging. Clinical research is aimed on physiological rate adaptation and myocardium excitation pattern at pacing, and thus on minimizing the disturbances of the cardiovascular system (CVS) regulation loops. Criteria for physiological therapy could be the haemodynamic improvement avoiding the stress characteristic non-specific amplification of neurohumoral regulation (NHR). Rate adaptive pacing accounting for Inotropic myocardium function, regulated by the Autonomous nervous system directly via the  $\beta$ -adrenergic network, could decrease the myocardium adrenergic modulation for patients' benefit, also in HF. Along with the neurohumoral factors, being the main cause of HF syndrome, different inflammation cytokines play their key role by modulating the CVS functions. Inflammation in one or another form manifests itself practically in all cardiac pathologies and heart arrhythmias independent of their localization. It has rather common pathogenic and morphological pattern, mediated by different system markers, including Endotoxin as well. Appropriately, the biological markers, participating in the NHR processes, of specific and non-specific adaptation of the body to metabolic demand, are significant to determine the physiological character of the therapy, also in the heart pacing. Further research is based on the knowledge of both the CVS regulation loops and the mechanisms of specific and non-specific adaptation of the body to different factors, i.e. the physical load and the psycho emotional stress.

**Key words:** electrotherapy of the heart, physiological therapy, neurohumoral regulation, inotropic myocardium function, non-specific inflammation factors.

## Введение

Совершенная синхронизация многих лежащих в основе работы сердца процессов зависит от огромного числа контуров регуляции с прямой и обратной связью, наличие которых обеспечивает способность сердца к саморегуляции, адаптации, его жизнеспособность. Работа различных камер сердца подчинена ритму, задаваемому его внутренним ритмоводителем, синусовым узлом (СУ), и системой проведения возбуждения, которые управляются как высшими нервными центрами, нейрогуморальными влияниями, так и реагируют гемодинамические условия в самом сердце. Хронотропная функция сердца связана и регулируется взаимно с силой его сокращений, определяемой упругими свойствами миокарда, т.е. инотропной функцией сердца. Важную роль играет дромоторная функция, определяемая задержкой проведения электрического возбуждения в атриовентрикулярном (АВ) узле; согласуя сокращения предсердий и желудочков по времени, она влияет на степень наполнения желудочков кровью, таким образом, способствуя быстрой синхронизации хронотропной и инотропной функций. Высокая степень ритмичности работы здорового сердца подчинена поддержанию миокардиально-гемодинамического гомеостаза, уровень адаптации которого определяется состоянием вегетативной регуляции, с одной стороны, и энергетическими затратами на поддержание необходимого уровня функционирования системы кровообращения, с другой. Ритм сердца является обобщенной реакцией всего организма в ответ на воздействия факторов внешней среды и определяется множеством факторов, характеризующих состояние миокарда, сердца и организма в целом, т.е. является, таким образом, индикатором адаптационных реакций организма на внешние воздействия.

Электрокардиотерапия как наука о диагностике и лечении нарушений ритма сердца возникла и успешно развивается на протяжении столетия, благодаря знаниям об электрической природе процессов, лежащих в основе работы сердца, которые, с одной стороны, дают возможность мониторировать его работу на основе сигналов поверхностных (ЭКГ) или внутрисердечных электрограмм (ВЭГМ), а с другой, – воздействовать на него с помощью электрических импульсов (стимулов и/или шоковых разрядов).

В последние годы четко оформилась концепция, которая определяет подход к применению электротерапии сердца, – ресинхронизации работы сердца с помощью электрических стимулов. Современные приборы, электрокардиостимуляторы (ЭКС) и имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) существенно расширили возможности электрокардиотерапии не только для лечения нарушений ритма и проводимости сердца, но и сердечной недостаточности. Появление новых принципов и сенсоров частотной адаптации (например, на основе определения инотропного статуса миокарда), совершенствование алгоритмов работы приборов требуют нового системного подхода с точки зрения физиологии и патологии человека. Не в последнюю очередь, и в силу более глубокого осознания накопленных данных о по-

бочных ятрогенных эффектах применения методов электрокардиотерапии.

## Вариабельность сердечного ритма как маркер адаптации

Неблагоприятное патологическое воздействие факторов окружающей среды, как известно, вызывает впервые описанный Г. Селье общий адаптационный синдром [1, 2], основой развития которого является повышение активности симпатoadреналовой системы. В ответ на стрессорные воздействия могут наблюдаться разные реакции ритма сердца, отражающие как неспецифический, так и специфический компоненты адаптации (по Селье). Общая закономерность состоит в том, что более высокие уровни регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС), влияющие на сердечный ритм (СР), вмешиваются в работу нижележащих и тормозят их активность только в том случае, если возникает их перенапряжение и функциональная недостаточность.

В зависимости от адаптационных возможностей сердца и организма в целом при нагрузке меняется уровень регуляции ССС. Общей закономерностью является возрастание факторов риска по мере снижения резервов адаптации. Состояние регуляторных механизмов и уровень функционирования системы кровообращения, способность организма мобилизовать функциональные резервы отражаются показателями variability сердечного ритма (ВСР). Наличие 2 взаимосвязанных механизмов регуляции СР, нижележащего специфического (вазомоторного) и вышележащего неспецифического (симпатoadреналового), обеспечивающих единый ответ организма, адекватный новым условиям кровоснабжения тканей и органов, проявляется, например, при ортостатических воздействиях [3]. Снижение активности или торможение с возрастом специфического компонента регуляции, наблюдаемое по резкому снижению мощности дыхательных волн и медленных волн ВСР, ведет к ухудшению качества регуляции кровообращения. В свою очередь, с возрастом происходит также снижение энергетических и метаболических резервов организма, которое требует более высокого напряжения механизмов регуляции для обеспечения адекватного ответа на воздействующие факторы, мобилизацию которых осуществляет симпатический отдел АНС.

Возможность дифференциации уровней специфической и неспецифической регуляции по спектральным составляющим ЧСС представляет большой интерес для оценки как адекватности адаптации ССС к изменяющимся гемодинамическим потребностям, так и степени физиологичности вредного вмешательства, оказывающего влияние одновременно на оба компонента регуляции ССС.

## Критерии оценки физиологичности электрокардиотерапии

Понятие физиологичности стимуляции сердца появилось в аритмологии в 1970-е годы с появлением двухкамерных электрокардиостимуляторов (ЭКС), когда стало

возможным стимулировать правый желудочек (ПЖ) сердца синхронизированно с собственной предсердной активностью или стимуляцией правого предсердия у пациентов с АВ-блокадой [4]. В сравнении с однокамерной желудочковой стимуляцией АВ синхронная стимуляция улучшает ряд гемодинамических параметров: увеличивается ударный объем, увеличивается сердечный выброс, уменьшается давление наполнения основных сосудов [5]. Эти положительные изменения приводят к увеличению времени нагрузочного теста [6], увеличению максимальной потребности кислорода, улучшению показателей нейрорендокринных маркеров; так, концентрация ANP, маркера давления крови в правом и левом предсердиях, уменьшается вместе с концентрацией в плазме крови норадреналина – маркера системной симпатической активации [7]. Таким образом, критерием физиологичности электрокардиотерапии могло бы считаться улучшение гемодинамики без усиления сердечного эндокринного гормона [8], т.е. без усиления системы неспецифической НГР, свидетельствующей о стрессе.

Двухкамерная пейсмекерная терапия долгое время считалась оптимальной для большинства пациентов с симптомными брадикардиями. Однако мультицентровые исследования с применением двухкамерной терапии не смогли продемонстрировать явных ее преимуществ по сравнению с однокамерной терапией и, соответственно, лучшего прогноза для больных [9]. Причиной этому могут быть нефизиологичная последовательность возбуждения сердечной мышцы при искусственной стимуляции верхушки ПЖ и нарушение контуров регуляции работы ССС. Поэтому, в соответствии с современной концепцией электрокардиотерапии целесообразно максимально ограничивать время стимуляции верхушки ПЖ, т.к. вызванная стимуляцией межжелудочковая десинхронизация может увеличивать риск прогрессирования сердечной недостаточности (СН) [10–13] и повышения смертности [12–17]. Поиск физиологической желудочковой стимуляции идет в направлении возможности стимуляции межжелудочковой перегородки, ЛЖ или обоих желудочков вместо стимуляции верхушки ПЖ [18]. В экспериментах на животных было показано [19], что только стимуляция межжелудочковой перегородки со стороны ЛЖ обеспечивала такую же трансмуральную и транссептальную последовательность возбуждения, как при синусовом ритме. Стимуляция же верхушки ПЖ вызывает десинхронизацию желудочков, приводящую к хроническому ремоделированию ЛЖ, включая асимметричную гипертрофию и дилатацию [20, 21], и снижению фракции выброса [13, 22, 23].

Изменение последовательности возбуждения клеток миокарда, неоднородных по своим механическим и электрофизиологическим свойствам, может существенно изменить их коллективные свойства, изменить эффективность работы сердца и создать предпосылки для патологического ремоделирования миокарда и сердца в целом. Строение здорового сердца, сложный рисунок пространственной неоднородности структуры и функции миокарда обеспечивают необходимую последовательность и динамику сокращения кардиомиоцитов, которые коррелируют с их локализацией [24–26]: ранее стимулируемые

клетки эндокарда желудочков сокращаются и релаксируют медленнее (их потенциал действия и длительность кальциевого тока продолжительнее), чем позже стимулируемые клетки эпикарда [24, 25, 27]. Установлено, что временные задержки, вызванные конечной скоростью распространения возбуждения, могут оказывать сильное воздействие на динамические свойства ансамбля клеток [28–30]. Путем физического и математического моделирования было показано, что соответствие последовательности активации кардиомиоцитов их пространственно-временной гетерогенности является необходимым условием оптимизации функции желудочков и электрически стабильной ритмичности сокращений сердца [31]. Нарушение этого физиологического согласования структуры и последовательности возбуждения миокарда, которое имеет место при искусственной стимуляции верхушки ПЖ, может приводить к патологическому ремоделированию сердца.

Дальнейшим развитием электрокардиотерапии с точки зрения улучшения ее физиологичности стало внедрение мультифокальной желудочковой стимуляции (бивентрикулярной или ресинхронизирующей терапии сердца – РТС) [32, 33], способной улучшить систолическую функцию желудочков при уменьшении метаболических расходов, функционально устранять митральную регургитацию и у некоторых пациентов индуцировать благоприятное ремоделирование с уменьшением размеров камер сердца [34, 35]. При этом у больных СН наблюдается значительное улучшение функциональных показателей и уменьшение симптомов СН [36–38]. Улучшается качество жизни, увеличивается максимальная толерантная нагрузка [33], уменьшается смертность и частота госпитализаций [39]. Синхронизация электрического возбуждения ПЖ и ЛЖ приводит к улучшению механической синхронизации работы желудочков и усилению их контрактильности [40]. Достигается усиление насосной функции ЛЖ, при этом без значительного увеличения потребления кислорода миокардом [40, 41].

Однако трудно объяснить расхождение результатов и предсказать клиническую эффективность РТС у того или иного больного. Ни одно большое исследование не продемонстрировало клинических преимуществ РТС у пациентов без наличия удлинения QRS, даже если они были отобраны по эхокардиографическим показаниям диссинхронии [42]. Таким образом, открытым остается основной вопрос о критериях физиологичности этого метода стимуляции и о способности миокарда, сердца и организма в целом адаптироваться в условиях проводимой электрокардиотерапии.

Установлено [43], что физиологическая симпатическая стимуляция сердца через  $\beta$ -адренергические рецепторы не только усиливает силу сокращения сердца (инотропия), но ускоряет его релаксацию (лузитропия) и ускоряет процессы снижения внутриклеточного кальция  $[Ca^{2+}]_i$  в период релаксации. Десенсбилизация  $\beta$ -адренергических рецепторов, характерная для миокарда, не справляющегося с нагрузкой при СН, является адаптивным откликом, который дает миокарду большему с кардиомиопатией и СН потенциальные преимущества через ограничение расхода энергии и вторичное ремоделиро-

вание желудочков, отмирание миоцитов, связанное с длительной сигнальной реакцией [44]. Поэтому электрокардиотерапия, учитывающая состояние инотропной функции миокарда, способствует снижению адренергической стимуляции миокарда и может принести положительный эффект больным СН. Если стимулировать сердце с учетом его сократимости, с помощью прибора (ЭКС или ИКД) можно добиться эффективного использования энергии миокарда, используя оптимизацию насосной функции сердца, обеспечиваемую механизмом Франка-Старлинга, а также корреляцией сократимости миокарда, ЧСС и ударного объема.

С развитием электрокардиотерапии и расширением наших представлений о механизмах регуляции ССС все глубже становится смысл, вкладываемый в понятие физиологической стимуляции, имеющей большое практическое значение [45]. В поисках ответа на вопрос о физиологичности электрокардиотерапии первостепенной задачей является определение ее критериев и определение маркеров нефизиологичности электрической стимуляции сердца. Несомненно, необходимо учитывать информацию, которая может быть получена на основе анализа ВСР, тем более, что она наиболее доступна при использовании электронных имплантатов, измеряющих сигналы ВЭГМ. Важным является и учет сократимости миокарда, изменения которой могут быть зарегистрированы с помощью измерения внутрисердечного импеданса при применении имплантатов с CLS-сенсором (Closed Loop Stimulation) [46]. Огромный источник информации представляют собой различные биологические маркеры, участвующие в процессах НГР, специфической и неспецифической адаптации организма к метаболическим требованиям, в том числе и на фоне проводимой электрокардиотерапии.

### Воспалительная этиология заболеваний сердца и роль эндотоксина

Наряду с нейрогуморальными факторами, являющимися основной причиной развития синдрома СН путем гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем, ключевую роль в патогенезе СН играют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [47–51], и интерлейкины ИЛ-1 и ИЛ-6, модулирующие функции ССС [52, 53]. Источником избытка цитокинов при СН могут быть “перенапряженные” кардиомиоциты [54] или клетки периферической мускулатуры; однако есть данные, что выработку цитокинов провоцируют эндотоксины, проникающие в системный кровоток через отечную стенку кишечника у больных СН, периферические мононуклеарные клетки крови которых имеют повышенную чувствительность к таким стимулам, как липополисахариды (ЛПС) [55, 56], что связано со значительной активацией системы ренин-ангиотензин, наблюдающейся у больных в конечной стадии заболевания. Среди прочего, цитокины усиливают реакцию на эндотоксин, активируя нейтрофилы, эндотелиальные клетки, тромбоциты и вызывая выброс других медиаторов: фактора активации тромбоцитов, эйкозаноидов, компонентов комплемента, кини-

нов, гистамина, эндорфинов [52].

В моделях гипертрофии сердца и СН на животных [57, 58] было обнаружено увеличенное содержание в плазме крови остеопонтина (ОПН), выделение которого существенно увеличивается в ответ на увеличение механической нагрузки вследствие перегрузки давлением [59], генетической кардиомиопатии [60] и ИМ [61], вызывая ремоделирование миокарда и образование фиброзной ткани. Его концентрация, в сравнении со здоровыми людьми, была выше у больных СН, ДКМП, ИМ [62–66]. Полученные данные предположили новую роль ОПН в иммунном ответе. Он действует как регулирующий фактор для макрофагов, Т-клеток и НК-клеток, и его экспрессия макрофагами и Т-клетками в кальцинированных искусственных клапанах сердца говорит о том, что ОПН может играть роль в процессе дистрофического кальциноза. Он имеет много других свойств, уместных для воспаления и клеточного иммунного ответа, которые говорят, что ОПН в этих ситуациях ведет себя скорее как цитокин. Вследствие своей локализации и молекулярных свойств он вовлечен в связь между внеклеточной матрицей и кардиомиоцитами [67]. Важными для формирования синдрома СН являются “долговременные” эффекты провоспалительных цитокинов: постепенное разрушение внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатация желудочков и гипертрофия кардиомиоцитов. Эти процессы ремоделирования сердца могут приобретать необратимый характер [68] и наряду с цитокин-индуцированным усилением апоптоза кардиомиоцитов способствовать прогрессированию СН. Основная причина активации иммунитета у больных СН при отсутствии общепризнанных признаков воспаления остается неясной; существуют различные гипотезы, объясняющие причины и механизмы повышения уровня цитокинов, и ФНО- $\alpha$  как ведущего из них.

Помимо гипотезы миокардиальной продукции цитокинов (ФНО- $\alpha$ ), стимулируемой избыточным давлением, пропорциональной степени напряжения стенки миокарда и конечно-диастолическому давлению в ЛЖ [69], и гипотезы экстрамиокардиальной продукции цитокинов, стимулируемой тканевой гипоксией и избытком свободных радикалов [52], существует “эндотоксиновая” гипотеза [70]. Согласно последней, венозный застой в кишечнике, неизбежный при повреждении миокарда и падении сердечного выброса, способствует повышению проницаемости стенки для бактерий и/или их токсинов, которые, проникая в кровоток и взаимодействуя с CD14-рецептором иммунокомпетентных клеток, запускают синтез ФНО- $\alpha$  и других цитокинов [70, 71]. У больных СН концентрация эндотоксина, который является важным стимулом иммунной активации, тем выше, чем более выражен отек кишечной стенки [71], причем применение диуретиков снижает уровень как эндотоксина, так и ФНО- $\alpha$  [71]. “Кишечное” происхождение эндотоксина и его перенос в системе кровообращения у больных СН, не имеющих признаков активной инфекции, подтверждается тем фактом, что его концентрация в печеночных венах достоверно выше, чем в ЛЖ или легочных венах [72]. Отсутствие различий в уровне ФНО- $\alpha$  между легочной веной и ЛЖ, по-видимому, исключает сердце как источ-

ник систематически повышенного уровня цитокина [73].

Несомненно, эндотоксиновая гипотеза нуждается в дальнейшем развитии, поскольку известно, что, с одной стороны, повышение уровня цитокинов отмечается у больных СН уже на ранних стадиях заболевания, когда застойные явления на периферии (в кишечнике) еще не так выражены [74], а с другой стороны, такое повышение практически отсутствует у больных с СН, развившейся на почве легочной гипертензии, констриктивного перикардита или диастолической дисфункции [75]. Эндотоксин является важным триггером цитокинового выброса [75, 76], и хроническая эндотоксиновая “нагрузка” является, по крайней мере, одной из причин иммунной активации при СН [76]. Но эндотоксин способен вызывать также переходное состояние гипорективности к последующим нагрузкам, известное как липополисахаридная десенситизация: повторная стимуляция моноцитов приводит через механизм отрицательной обратной связи к снижению производству цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , и ИЛ-6 [77–79]. Явление эндотоксиновой толерантности, усиливающееся по мере развития СН, исследовано на уровне изменений молекул клеточной мембраны, сигнальных белков, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и других медиаторов [80]; оно является комплексным регуляторным откликом организма на воспалительный процесс. Таким образом, активность эндотоксина в плазме крови больных СН, являясь потенциальным стимулом иммунной активации, имеет патофизиологическое значение.

При СН наблюдается экспрессия толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor – TLR) TLR4, которая может быть следствием патофизиологического воздействия ЛПС [81], способных индуцировать защиту миокарда после процесса ишемии и реперфузии (I/R) [82, 83]. Врожденные иммунные отклики, опосредованные TLR [84, 85], участвуют в ранении миокарда в результате I/R и в развитии СН. Недостаток TLR4 [86, 87] или модуляция TLR4-опосредованной активации ядерного фактора каппа-В (NF $\kappa$ B) [84] значительно уменьшает повреждение миокарда, вызванное I/R, улучшает восстановление функции сердца, снижает экспрессию воспалительных цитокинов и генов адгезионных молекул [88].

Воспаление в той или иной форме или выраженности присутствует практически при всех основных формах кардиальной патологии. Патогенетическая и морфологическая картина воспаления практически одинакова и не зависит от его локализации за исключением небольших вариаций вовлечения клеточных элементов в процесс. Повышение в крови концентрации эндотоксина, которое ранее рассматривалось как признак сепсиса, сейчас констатируется при умеренно выраженном обострении хронических инфекционных процессов [89]. Показано также, что риск развития ОИМ у лиц с ИБС значительно возрастает в период эпидемий гриппа, после проведения оперативных вмешательств, а у лиц с пересаженным сердцем отмечается резко ускоренное атеросклеротическое поражение коронарной сосудистой системы.

Связь воспалительного процесса и аритмий была достаточно широко исследована для персистирующей формы (ФП), в частности, пароксизмальной ее формы, часто

возникающей после различных операций на сердце. Чрезмерный системный воспалительный отклик, обусловленный хирургической травмой, может быть одним из ее этиологических факторов [90–92]. Повышенный уровень в плазме крови С-реактивного белка (СРБ), системного маркера воспаления, и провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, обнаружен у больных как с пароксизмальной, так и ПФ [93–98], причем более высокий уровень СРБ наблюдается при ПФ [93, 94]. Более того, было обнаружено, что уровень СРБ может быть использован для предсказания восстановления синусового ритма или рецидива ФП у больных, подвергающихся кардиоверсии [99, 100]. У больных с постоянной формой ФП наблюдалась также экспрессия ИЛ-8 и mRNA [101]. Эти эффекты могут быть выражением воспалительного состояния, связанного с самой ФП, или могут быть связаны с другими условиями, которые часто сочетаются с ФП, такими как СН, ИБС или сахарный диабет [102–105].

Провоспалительные изменения наблюдались в предсердиях некоторых пациентов с фокальными тахикардиями [106]. Также пробы биопсии у некоторых пациентов с идиопатической пароксизмальной ФП, рефрактерной к антиаритмической терапии, показали воспалительные инфильтраты, некроз миоцитов и фиброз [107]. В связи с этим можно было бы предположить, что воспалительные процессы в предсердиях и/или в области легочных вен могут быть триггерами эктопических тахикардий и могут вызывать проаритмические структурные и электрические изменения, которые увеличивают склонность к аритмии у таких больных [106, 108–110]. Эти процессы могут иметь локальный или системный характер.

Увеличение уровня хемокина ИЛ-8 (стимулирующего миграцию иммунных клеток к месту инфицирования) у больных с постоянной формой ФП по сравнению с больными с пароксизмами ФП и контрольными субъектами указывает на связь между постоянной формой ФП с вялотекущим воспалительным процессом с источником в системном кровообращении [111]. В пользу возможной воспалительной природы ФП свидетельствуют и факты успешной терапии кортикостероидами рекуррентных форм ФП у нехирургических [112] и хирургических больных [113]. Известно, что депрессия, сопровождающая тяжелые инфекционные заболевания, отчасти обусловлена повышением уровня цитокинов – взаимосвязь последних с функционированием нейрогуморальных механизмов очевидна [114].

### **Возможности электрокардиотерапии с учетом инотропной функции миокарда**

Условием физиологичности электрокардиотерапии является компенсация хронотропной недостаточности сердца при условии сохранения или восстановления инотропной функции миокарда. Прямым регулятором сократимости миокарда со стороны АНС является  $\beta$ -адренергическая сигнальная сеть. Хроническая стимуляция адренергических рецепторов характерна как для больных с хронотропной недостаточностью, так и для несправляющегося с нагрузкой миокарда больных СН. И в том, и в другом случае патологически высокая механи-

ческая нагрузка на миокард и персистирующая нейрогуморальная и цитокиновая активация могут вести к прогрессирующей дилатации желудочков и снижению насосной функции желудочков [115–118]. В результате молекулярных, клеточных, биохимических, метаболических и внеклеточных аномалий происходит ремоделирование миокарда, желудочков, сердца в целом.

Разгрузка миокарда больных СН в определенной степени может быть достигнута с помощью диуретиков и ингибиторов АПФ, снижающих постнагрузку, но степень разгрузки ограничена необходимостью поддерживать гемодинамически адекватное давление крови и сердечный выброс. Фармакологическая блокада ключевых нейрогуморальных и цитокиновых путей позволяет задержать развитие болезни и улучшить выживаемость больных, но на этом пути таится опасность осложнений и ухудшения их состояния [119–122]. Поэтому необходимо постоянно анализировать возможности прямого улучшения насосной функции сердца как фармакологическими, так и приборными средствами [43].

В этой связи необходимо вспомнить о роли эффекта Франка–Старлинга как важного механизма, влияющего на инотропную функцию сердца [123], роль которого все более возрастает с возрастом индивидуума, когда эффективность катехоламиновой модуляции ударного объема и ЧСС уменьшается [124, 125]. Ясно, что изменение в ударном объеме, возникающее при изменении положения тела, тесно связано с изменением конечно-диастолического объема при этом [126, 127], и оба параметра вносят вклад в рост сердечного выброса при нагрузке [128, 129]. Обусловленные увеличением конечно-диастолического объема изменения в смещениях мышечного волокна и в развитии силы при его определенной длине покоя могут рассматриваться через изменения эффективности сопряжения “возбуждение – активация – сокращение”. Сердечная недостаточность, по определению, приводит к сдвигу кривой Франка–Старлинга в сторону повышения конечно-диастолического объема и уменьшения конечно-систолического давления [130]. Механизм Франка–Старлинга может быть сильно подавлен (в некоторых случаях десятикратно) в поздней стадии развития СН [131–133]. Достаточно часто, особенно при гипертензии, усиление фиброза сердечной ткани [134] ведет к увеличению жесткости стенки миокарда [135, 136], вследствие чего для наполнения желудочков необходимо увеличение диастолического давления. В противоположность этому наблюдалось и уменьшение жесткости (увеличение комплаенса) у больных с левосторонней СН, вызванной ИБС, которое было отнесено на счет увеличения N2BA–изоформ титина [137]. Изоформы титина с увеличенным комплаенсом при увеличении давления наполнения (вызванной легочной недостаточностью) могут вести к значительному снижению резервов ЛЖ (невозможность дальнейшего удлинения саркомеров или компактирование миофибрилл, ведущее к снижению функции мостиковых соединений между актином и миозином) [138]. Независимо от того, растет или уменьшается жесткость в состоянии болезни, любая независимая модуляция жесткости между ПЖ и ЛЖ может нарушить ключевую функцию механизма Франка–Старлинга согласования выброса ПЖ и ЛЖ,

нарушение которого создает предпосылки для отека и застоя.

Поиск истины в вопросах физиологичности электрокардиотерапии должен вестись на основе знаний как о принципах регуляции сердечно-сосудистой системы, так и о различных механизмах специфической и неспецифической адаптации человеческого организма к различным факторам, таким как физическая нагрузка или психоэмоциональный стресс. Принцип стимуляции CLS может обеспечить подход к решению проблемы стресса у больных, нуждающихся в электрокардиотерапии. При этом для адаптации частоты стимуляции используется информация об изменениях сократительной функции миокарда, необходимая для физиологичности терапии. В этом случае восстанавливается обратная связь между инотропной и хронотропной функциями сердца, с одной стороны, и АНС, с другой.

## Литература

1. Selye H. Stress and disease // *Science*. – 1955. – Vol. 122(3171). – P. 625–631.
2. Selye H. A Syndrome produced by nocuous agents // *Nature*. – 1936. – Vol. 138(3479). – P. 32.
3. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. – М.: Медицина, 1997. – С. 265.
4. Nathan D.A., Centre S., Wu C. et al. An implantable synchronous pacemaker for the long term correction of complete heart block // *Am. J. Cardiol.* – 1963. – Vol. 11. – P. 362–367.
5. Rediker D.E., Eagle K.A., Homma S. et al. Clinical and haemodynamic comparison of VVI versus DDD pacing in patients with DDD pacemakers // *Am. J. Cardiol.* – 1988. – Vol. 61. – P. 323–329.
6. Perrins J.E., Morley C.A., Chan S.L. et al. Randomized controlled trial of physiological and ventricular pacing // *Br. Heart J.* – 1983. – Vol. 50. – P. 112–117.
7. Pehrsson S.K., Hjemdhal P., Norlander R. et al. A comparison of sympathoadrenal activity and cardiac performance at rest and during exercise in patients with ventricular demand or atrial synchronous pacing // *Br. Heart J.* – 1988. – Vol. 60. – P. 212–220.
8. He G.X., Song Z.Y., Zhou L.X. et al. Effects of physiological pacing and non-physiological pacing on hemodynamics, atrial natriuretic peptide and renin-angiotensin // *J. HK Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 4. – P. 17–20.
9. Wiegand U.K.H., Bode F., Schunkert H. Physiological pacing – quo vadis // *Current Cardiology Reviews*. – 2005. – Vol. 1(3). – P. 225–230.
10. Sweeney M.O., Hellkamp A.S., Ellenbogen K.A. et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107(23). – P. 2932–2937.
11. Lamas G.A., Lee K.L., Sweeney M.O. et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1854–1862.
12. Steinberg J.S., Fischer A., Wang P. et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 359–365.
13. Nielsen J.C., Kristensen L., Andersen H.R. et al. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome:

- echocardiographic and clinical outcome // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 614–623.
14. Wilkoff B.L., Cook J.R., Epstein A.E. et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 3115–3123.
  15. Sweeney M.O., Hellkamp A.S. Heart failure during cardiac pacing // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 2082–2088.
  16. Shukla H.H., Hellkamp A.S., James E.A. et al. Heart failure hospitalization is more common in pacemaker patients with sinus node dysfunction and a prolonged paced QRS duration // *Heart Rhythm.* – 2005. – Vol. 2. – P. 245–251.
  17. Sweeney M.O., Hellkamp A.S., Lee K.L. et al. Association of prolonged QRS duration with death in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 2418–2423.
  18. Sweeney M.O., Prinzen F.W. A new paradigm for physiologic ventricular pacing // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 282–288.
  19. Kavanagh K.M., Belenkie I., Duff H.J. Transmural temporospatial left ventricular activation during pacing from different sites: potential implications for optimal pacing // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 77(1). – P. 81–88.
  20. Prinzen F.W., Cheriex E.C., Delhaas T. et al. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block // *Am. Heart J.* – 1995. – Vol. 130. – P. 1045–1053.
  21. Van Oosterhout M.F.M., Prinzen F.W., Arts T. et al. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 588–595.
  22. Nielsen J.C., Andersen H.R., Thomsen P.E.B. et al. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular pacing // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 987–995.
  23. Nahlawi M., Waligora M., Spies S.M. Left ventricular function during and after right ventricular pacing // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1883–1888.
  24. Wan X., Bryant S.M., Hart G. A topographical study of mechanical and electrical properties of single myocytes isolated from normal guinea-pig ventricular muscle // *J. Anat.* – 2003. – Vol. 202. – P. 525–536.
  25. Cordeiro J.M., Greene L., Heilmann C. Transmural heterogeneity of calcium activity and mechanical function in the canine left ventricle // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. H1471–H1479.
  26. Sommer J.R., Jennings R.B. Ultrastructure of Cardiac Muscle // *The Heart and Cardiovascular System* / Ed. by H.A. Fozzard, R.B. Jennings, E. Haber, A.M. Katz, H.E. Morgan. – New York: Raven Press, 1991.
  27. Katra R.P., Pruvot E., Laurita K.R. Intracellular calcium handling heterogeneities in intact guinea pig hearts // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. H648–H656.
  28. Baker C.T., Bocharov G.A., Paul C.A. Modelling and analysis of time-lags in some basic patterns of cell proliferation // *J. Math. Biol.* – 1998. – Vol. 37. – P. 341–371.
  29. Gardner T.S., Cantor C.R., Collins J.J. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli* // *Nature.* – 2000. – Vol. 403. – P. 339–342.
  30. Koulakov A.A., Raghavachari S., Kepecs A. et al. Model for a robust neural integrator // *Nat. Neurosci.* – 2002. – Vol. 5. – P. 775–782.
  31. Solovyova O., Katsnelson L.B., Konovalov P. et al. Activation sequence as a key factor in spatio-temporal optimization of myocardial function // *Philos Transact A Math Phys Eng Sci.* – 2006. – Vol. 364 (1843). – P. 1367–1383.
  32. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1845–1853.
  33. Auricchio A., Abraham W.T. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 300–307.
  34. Blanc J.J., Etienne Y., Gilard M. et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 3273–3277.
  35. Leclercq J.F., Chouty F., Cauchemez B. et al. Results of electrical fulguration in arrhythmogenic right ventricular disease // *Am. J. Cardiol.* – 1988. – Vol. 62. – P. 220–224.
  36. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T. et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 873–880.
  37. Stellbrink C., Breithardt O.A., Franke A. et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1957–1965.
  38. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. Cardiac resynchronization in heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1845–1853.
  39. Bristow M., Saxon L.A., Boehmer J. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2140–2150.
  40. Nelson G.S., Berger R.D., Fetters B.J. et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 3053–3059.
  41. Burkhoff D., Oikawa R.Y., Sagawa K. Influence of pacing site on canine left ventricular contraction // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1986. – Vol. 251. – P. H428–H435.
  42. Beshai J.F., Grimm R.A., Nagueh S.F. et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2461–2471.
  43. Dorn G.W., Molkentin J.D. Manipulating cardiac contractility in heart failure. Data from mice and men // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109(2). – P. 150–158.
  44. Bristow M.R.  $\beta$ -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 558–569.
  45. Диденко М.В., Шорохов К.Н., Хубулава Г.Г. Современные принципы физиологической электрокардиостимуляции // *Вестник аритмологии.* – 2007. – № 48. – С. 58–65.
  46. Schaldach M., Urbaszek A., Strobel J. et al. Rate-adaptive pacing using a closed-loop stimulation, autonomic nervous system controlled pacemaker // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 3. – P. 22–32.
  47. Levine B., Kalman J., Mayer L. et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323(4). – P. 236–241.
  48. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 3C–8C.
  49. Vonhof S., Brost B., Stille-Siegener M. et al. Monocyte activation in congestive heart failure due to coronary artery disease and idiopathic dilated cardiomyopathy // *Int. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 63(3). – P. 237–244.
  50. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumor // *Proc. Natl. Acad.*

- Sci. USA. – 1975. – Vol. 72. – P. 3666–3670.
51. Levine B., Kalman J., Mayer L. et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 236–241.
  52. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // *Сердечная недостаточность* – 2000. – № 1(4). – С. 135–138.
  53. Von Haehling S., Jankowska E.A., Anker S.D. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and the failing heart: pathophysiology and therapeutic implications // *Basic Res. Cardiol.* – 2004. – Vol. 99(1). – P. 18–28.
  54. Irwin M.W., Mak S., Mann D.L. et al. Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor- $\alpha$  in postinfarction dysfunctional myocardium // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 1492–1498.
  55. Zhao S.P., Xu T.D. Elevated tumor necrosis factor alpha of blood mononuclear cells in patients with congestive heart failure // *Int. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 71(3). – P. 257–261.
  56. Moore K., O'Garra A., de Wall Malefyt R. et al. Interleukin-10 // *Ann. Rev. Immunol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 165–171.
  57. Singh K., Sirokman G., Communal C. et al. Myocardial osteopontin expression coincides with the development of heart failure // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33. – P. 663–670.
  58. Graf K., Do Y.S., Ashizawa N. et al. Myocardial osteopontin expression is associated with left ventricular hypertrophy // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 3063–3071.
  59. Xie Z., Singh M., Singh K. Osteopontin modulates myocardial hypertrophy in response to chronic pressure overload in mice // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44. – P. 826–831.
  60. Williams E.B., Halpert I., Wickline S. et al. Osteopontin expression is increased in the heritable cardiomyopathy of Syrian hamsters // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 705–709.
  61. Komatsubara I., Murakami T., Kusachi S. et al. Spatially and temporally different expression of osteonectin and osteopontin in the infarct zone of experimentally induced myocardial infarction in rats // *Cardiovasc. Pathol.* – 2003. – Vol. 12. – P. 186–194.
  62. Rosenberg M., Zugck C., Nelles M. et al. Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure // *Circ. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 1(1). – P. 43–49.
  63. Stawowy P., Blaschke F., Pfautsch P. et al. Increased myocardial expression of osteopontin in patients with advanced heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4. – P. 139–146.
  64. Satoh M., Nakamura M., Akatsu T. et al. Myocardial osteopontin expression is associated with collagen fibrillogenesis in human dilated cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* – 2005. – Vol. 7. – P. 755–762.
  65. Suezawa C., Kusachi S., Murakami T. et al. Time dependent changes in plasma osteopontin levels in patients with anterior-wall acute myocardial infarction after successful reperfusion: correlation with left-ventricular volume and function // *J. Lab. Clin. Med.* – 2005. – Vol. 145. – P. 33–40.
  66. Kotlyar E., Vita J.A., Winter M.R. et al. The relationship between aldosterone, oxidative stress, and inflammation in chronic, stable human heart failure // *J. Card. Fail.* – 2006. – Vol. 12. – P. 122–127.
  67. Okamoto H. Osteopontin and the cardiovascular system // *Mol. Cell. Biochem.* – 2007. – Vol. 300. – P. 1–7.
  68. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1382–1391.
  69. Kapadia S.R., Oral H., Lee J. et al. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene and protein expression in adult feline myocardium // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 81. – P. 187–195.
  70. Anker S.D., Egerer K., Volk H.-D. et al. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 1426–1430.
  71. Neibauer J., Volk H.-D., Kemp M. et al. Endotoxin and immune activation in heart failure: a prospective cohort study // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 1838–1842.
  72. Peschel T., Anker S.D., Ziegenbalg K. et al. Endotoxemia in congestive heart failure: highest levels in hepatic veins suggestive of intestinal bacterial and/or endotoxin translocation // *Eur. J. Heart Fail.* – 2000. – Vol. 2 (Suppl. 2). – P. 22/10452.
  73. Peschel T. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2003. – Vol. 5(5). – P. 609–614.
  74. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1201–1206.
  75. Gurlek A., Kiliccap M., Dandachi R. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in diastolic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2000. – Vol. 2 (Suppl. 2). – P. 28/10381.
  76. Anker S.D., Engerer K.R., Volk H.D. et al. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79(10). – P. 1426–1430.
  77. Randow F., Syrbe U., Meisel C. et al. Mechanism of endotoxin desensitization: involvement of interleukin 10 and transforming growth factor beta // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 181. – P. 1887–1892.
  78. Sharma R., Bolger A., Rauchhaus M. et al. Cellular endotoxin desensitization in patients with severe chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2005. – Vol. 7(5). – P. 865–868.
  79. Genth-Zotz S., von Haehling S., Bolger A.P. et al. Pathophysiologic quantities of endotoxin-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  release in whole blood from patients with chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90(11). – P. 1226–1230.
  80. Fan H., Kuck J.A. Review: Molecular mechanisms of endotoxin tolerance // *J. Endotoxin Research.* – 2004. – Vol. 10(2). – P. 71–84.
  81. Frantz S., Kobzik L., Kim Y.D. et al. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium // *J. Gin. Invest.* – 1999. – Vol. 104. – P. 271–280.
  82. Brown J.M., Grosso M.A., Terada L.S. et al. Endotoxin pretreatment increases endogenous myocardial catalase activity and decreases ischemia-reperfusion injury of isolated rat hearts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1989. – Vol. 86. – P. 2516–2520.
  83. Yao Z., Auchampach J.A., Pieper G.M. et al. Cardioprotective effects of monophosphoryl lipid-A, a novel endotoxin analogue, in dog // *Cardiovasc. Res.* – 1993. – Vol. 27. – P. 832–838.
  84. Li C., Ha T., Kelley J. et al. Modulating Toll-like receptor mediated signaling by (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan rapidly induces cardioprotection // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 61. – P. 538–547.
  85. Li C., Browder W., Kao R.L. Early activation of transcription factor NF- $\kappa$ B during ischemia in perfused rat heart // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276. – P. H543–H552.
  86. Oyama J., Blais C. Jr., Liu X. et al. Reduced myocardial ischemia-reperfusion injury in Toll-like receptor 4-deficient mice // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 784–789.
  87. Hua F., Ha T., Ma J. et al. Protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in TLR4 deficient mice is mediated through a phosphoinositide 3-kinase dependent mechanism // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 7317–7324.
  88. Morishita R., Sugimoto T., Aoki M. et al. *In vivo* transfection of

- cis* element 'decoy' against nuclear factor- $\kappa$ B binding site prevents myocardial infarction // *Nat. Med.* – 1997. – Vol. 3. – P. 894–899.
89. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксинная теория атеросклероза // *Физиология человека.* – 2015. – Т. 41(1). – С. 1–11.
  90. Ishida K., Kimura F., Imamaki M. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 29. – P. 501–505.
  91. Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P. et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 3542–3548.
  92. Abdelhadi R.H., Gurm H.S., van Wagoner D.R. et al. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 1176–1178.
  93. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 3006–3010.
  94. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2886–2891.
  95. Conway D.S., Buggins P., Hughes E. et al. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 148. – P. 462–466.
  96. Conway D.S., Buggins P., Hughes E. et al. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 2075–2082.
  97. Ellinor P.T., Low A., Patton K.K. et al. C-reactive protein in lone atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 1346–1350.
  98. Rotter M., Jais P., Vergnes M.C. et al. Decline in C-reactive protein after successful ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1231–1233.
  99. Dernellis J., Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation // *Acta Cardiol.* – 2001. – Vol. 56. – P. 375–380.
  100. Wazni O.M., Martin D.O., Marrouche N.F. et al. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion // *Heart.* – 2005. – Vol. 91. – P. 1303–1305.
  101. Goette A., Arndt M., Rocken C. et al. Calpains and cytokines in fibrillating human atria // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. H264–H272.
  102. Madrid A.H. Atrial fibrillation and C-reactive protein // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1649–1650.
  103. Watson T., Kakar P., Lip G.Y. Cardioversion for atrial fibrillation: does inflammation matter? // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99. – P. 1617–1618.
  104. Murray D.R., Freeman G.L. Proinflammatory cytokines. Predictors of a failing heart? // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1460–1462.
  105. Haissaguerre M., Shah D.C., Jais P. et al. Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. K9–K19.
  106. Fromer M., Genton C., Schlaepfer J. et al. Is there an isolated arrhythmogenic right atrial myocarditis? // *Eur. Heart J.* – 1990. – Vol. 11. – P. 566–571.
  107. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1180–1184.
  108. Korantzopoulos P., Kolettis T., Siogas K. et al. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress // *Med. Sci. Monit.* – 2003. – Vol. 9. – P. RA225–RA229.
  109. Ishii Y., Schuessler R.B., Gaynor S.L. et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 2881–2888.
  110. Shiroshita-Takeshita A., Schram G., Lavoie J. et al. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 2313–2319.
  111. Liuba I., Ahlmroth H., Jonasson L. et al. Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation // *Europace.* – 2008. – Vol. 10(7). – P. 848–853.
  112. Waldo A.L. Mechanisms of atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14. – P. S267–S274.
  113. Halonen J., Halonen P., Jarvinen O. et al. Corticosteroids for the Prevention of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. A Randomized Controlled Trial // *J. Am. Med. Ass.* – 2007. – Vol. 297. – P. 1562–1567.
  114. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 933. – P. 222–234.
  115. Mann D.L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 91. – P. 988–998.
  116. Mann D.L. Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation // *Ann. Rev. Physiol.* – 2003. – Vol. 65. – P. 81–101.
  117. Packer M. Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure // *Circulation.* – 1988. – Vol. 77. – P. 721–730.
  118. Packer M. Role of the sympathetic nervous system in chronic heart failure: a historical and philosophical perspective // *Circulation.* – 1990. – Vol. 82, Suppl. I. – P. I1–I6.
  119. Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 3133–3140.
  120. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1667–1675.
  121. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1594–1602.
  122. Cohn J.N., Pfeffer M.A., Rouleau J. et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON) // *Eur. J. Heart Fail.* – 2003. – Vol. 5. – P. 659–667.
  123. Guz A. Chairman's Introduction // *The physiological basis of starling's law of the heart* / edited by R. Porter and D.W. Fitzsimons. – Amsterdam : Associated Scientific Publishers, 1974. – P. 1–6.
  124. Lakatta E.G. Age-related alterations in the cardiovascular response to adrenergic mediated stress // *Fed. Proc.* – 1980. – Vol. 39. – P. 3173–3177.
  125. Lakatta E.G., Gerstenblith G., Angell C.S. et al. Diminished inotropic response of aged myocardium to catecholamines // *Circulation.* – 1975. – Vol. 36. – P. 262–269.
  126. Poliner L.R., Dehmer G.J., Lewis S.E. et al. Left ventricular

- performance in normal subjects: A comparison of the responses to exercise in the upright and supine positions // *Circulation*. – 1980. – Vol. 62. – P. 528–534.
127. Rodeheffer R.J., Gerstenblith G., Beard E. et al. Postural changes in cardiac volumes in men in relation to adult age // *Exp. Gerontol.* – 1986. – Vol. 21. – P. 367–378.
128. Granath A., Jonsson B., Strandell T. Circulation in healthy old men studied by right heart catheterization at rest and during exercise in supine and sitting position // *Acta Med. Scand.* – 1964. – Vol. 169. – P. 125–126.
129. Rodeheffer R.J., Gerstenblith G., Becker L.C. et al. Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: Cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate // *Circulation*. – 1984. – Vol. 69. – P. 203–213.
130. Braunwald E., Ross J., Jr. Applicability of Starling's law of the heart to man // *Circ. Res.* – 1964. – Vol. 15. – P. 169–181.
131. Schwinger R.H., Bohm M., Koch A. et al. The failing human heart is unable to use the Frank–Starling mechanism // *Circ. Res.* – 1994. – Vol. 74. – P. 959–969.
132. Holubarsch C., Ruf T., Goldstein D.J. et al. Existence of the Frank–Starling mechanism in the failing human heart: investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 683–689.
133. Jacob R., Dierberger B., Kissling G. Functional significance of the Frank–Starling mechanism under physiological and pathophysiological conditions // *Eur. Heart J.* – 1992. – Vol. 13. – P. 7–14.
134. Berk B.C., Fujiwara K., Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 568–575.
135. Warren C.M., Jordan M.C., Roos K.P. et al. Titin isoform expression in normal and hypertensive myocardium // *Cardiovas. Res.* – 2003. – Vol. 59. – P. 86–94.
136. Borbely A., van der Velden J., Papp Z. et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 774–781.
137. Neagoe C., Kulke M., del Monte F. et al. Titin isoform switch in ischemic human heart disease // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 1333–1341.
138. Fuchs F., Martyn D.A. Length-dependent  $Ca^{2+}$  activation in cardiac muscle: some remaining questions // *J. Muscle Res. & Cell Motility*. – 2005. – Vol. 26. – P. 199–212.

Поступила 16.02.2015

### Сведения об авторе

**Хасанов Ильдар Шамильевич**, старший научный сотрудник кафедры биомедицинской техники Центра медицинской физики и технологии Университета Эрланген-Нюрнберг им. Фридриха-Александра, директор научных проектов компании BIOTRONIK в странах СНГ.  
E-mail: ildar.khassanov@biotronik.com.

УДК 616.12-008.331.1.-06:616.12-008.313.2-092

## РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ

**Е.М. Гупало, Н.А. Миронова, Т.А. Малкина, Т.Ю. Полевая, С.П. Голицын**

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" Минздрава России, Москва  
E-mail: eleno4ka\_g@mail.ru

## THE ROLE OF INFLAMMATION IN HEART RHYTHM AND CONDUCTION DISTURBANCES

**E.M. Gupalo, N.A. Mironova, T.A. Malkina, T.Yu. Polevaya, S.P. Golitsyn**

Federal State Budgetary Institution "Russian Cardiology Research-and-Production Complex" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

В обзоре освещаются патогенетические механизмы, лежащие в основе идиопатических нарушений ритма сердца (НРС) и проводимости. Основное внимание уделяется роли различных компонентов воспалительного поражения миокарда, в частности, аутоиммунных факторов и фиброзированию. Выявление потенциально обратимых аутоиммунных или воспалительных факторов патогенеза нарушений проводимости сердца может являться определяющим в прогнозировании развития заболевания у подобной категории больных и служить поводом для более тщательного наблюдения за этими пациентами, а также быть мишенью для новых лечебных подходов.

**Ключевые слова:** идиопатические нарушения ритма и проводимости сердца, воспаление, аутоантитела, фиброз.

This article reviews pathogenic mechanisms that underlie idiopathic cardiac rhythm and conduction disturbances. It focuses on the role of the various components of the inflammatory response of the myocardium, particularly on the autoimmune factors and fibrosis. Identification of potentially reversible autoimmune or inflammatory factors in the pathogenesis of cardiac conduction disturbances may be useful in predicting the development of the disease, serve as a rationale for more careful monitoring of these patients, and may become a target for new therapeutic approaches.

**Key words:** idiopathic heart rhythm and conduction disturbances, inflammation, autoantibodies, fibrosis.