

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.125-008.313.2-08

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

*Л. А. Бокерия, М. Л. Ермоленко, В. А. Базаев, О. Л. Бокерия,
Р. В. Висков, А. Г. Филатов, А. Н. Грицай*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из самых давно известных и наиболее часто диагностируемых аритмий сердца [18]. В последние годы значительно увеличился интерес к изучению ФП. Одно из главных объяснений этому — успешное лечение большинства других видов наджелудочковых аритмий позволило «освободить» бесчисленное войско аритмологов и направить их внимание на лечение трудноустраняемых до сих пор сложных аритмий, таких как ФП и желудочковые тахикардии (ЖТА). В отличие от ЖТА, ФП не представляет непосредственной угрозы для жизни пациента. Тем не менее острые нарушения гемодинамики, вызываемые ФП, часто являются причиной госпитализаций. В США ФП ежегодно является причиной около 1,5 млн обращений к врачам и 384 тыс. госпитализаций (из них 50% — экстренных), причем с каждым годом наблюдается неуклонный рост числа обращений и госпитализаций [4, 5]. Смертность от ФП в США за 2001 год составила 8338 чел., а общая смертность с упоминанием ФП — более 61 500 чел. ФП сопровождается повышенной заболеваемостью (осложнения в виде сердечной недостаточности и тромбозов эмболии) и смертностью, поэтому требуются более агрессивные меры, направленные на поддержание синусового ритма, и предпочтение контролю ритма в дилемме «восстановление синусового ритма против контроля частоты сердечных сокращений» [5, 41, 43].

Сегодняшнее нефармакологическое лечение ФП включает: классическую операцию «лабиринт» и различные ее модификации, катетерную линейную абляцию предсердий и/или фокусов в сосудах сердца и предсердиях, профилактическую стимуляцию одного или нескольких участков в предсердиях, использование имплантируемых предсердных дефибрилляторов и сочетание различных методов (гибридное лечение). Однако, не-

смотря на огромный арсенал методов лечения, на сегодняшний день управление ФП может быть охарактеризовано как «лечение наиболее проверенным способом», но мы не знаем, какие из методов являются лучшими. Чтобы выбрать наиболее эффективный метод лечения ФП для конкретного пациента, нам необходимо знать патофизиологические механизмы ее возникновения, развития и поддержания [4, 31].

МЕХАНИЗМЫ ФП

ФП часто сопутствует различным сердечным и внесердечным заболеваниям, но может встречаться и изолированно (идиопатическая форма ФП). Однако даже при идиопатических формах ФП патолого-анатомические исследования предсердий продемонстрировали различные изменения, включающие гипертрофию миокарда, вакуольную дегенерацию, ультраструктурные доказательства лизиса миофибрилл, инфильтрацию лимфоцитов и патологические участки фиброза, каждое из которых подтверждает процесс кардиомиопатии с различной степенью воспаления [13]. Развитию ФП способствует и очень сложная анатомия предсердий: имеются нечетко отделенные друг от друга гладкая и трабекулярная части предсердий, фиброзные кольца митрального и трехстворчатого клапанов, область овальной ямки, а также множество отверстий — устья полых и легочных вен, коронарного синуса. Эти аномальные области сами по себе и/или вкуче с другими факторами приводят к аномалии распространения импульса, даже в отсутствие различающихся электрофизиологических свойств проводящей системы и «рабочего» миокарда предсердий. Однако в более сложном виде клеточная электрофизиология различных частей предсердий значительно отличается друг от друга. Например, клетки вдоль пограничного гребня (ПГ) обладают фазой 4 деполяризации

и удлинённой фазой 2, а клетки миокарда межпредсердной перегородки не имеют фазы 4 диастолической деполяризации, имея треугольную форму потенциала действия (ПД) [30]. Другие области предсердий проявляют постреполяризационную рефрактерность за счёт различной скорости восстановления токов калия. Следовательно, имеется неоднородность восстановления возбудимости или функциональной рефрактерности предсердий в целом. Анизотропное проведение всегда неоднородно, но с возрастом становится более выраженным. На электрофизиологические свойства предсердий значительно влияет автономная нервная система — симпатическая и парасимпатическая. Эти влияния на различные участки предсердий также неоднородны [32]. Следовательно, предсердия имеют анатомическую, электрофизиологическую и нейрогенную неоднородность, поэтому неудивительно, что не у каждого человека возникают предсердные тахикардии.

Гипополяризация клеточной мембраны

Ранние исследования показали, что потенциалы покоя предсердий при ФП значительно снижены по сравнению с потенциалами покоя в нормально сокращающихся предсердиях [4, 22]. Гипополяризация предполагает уменьшенную скорость проведения, так как снижаются амплитуда и скорость нарастания положительной части потенциала действия. Более того, в частично деполяризованных клетках увеличивается рефрактерный период и задерживается процесс реполяризации, в связи со значительной задержкой движения быстрых и медленных ионных токов, направленных внутрь клетки. Эта постреполяризационная рефрактерность приводит к пространственной дисперсии рефрактерных периодов (неоднородности эффективных рефрактерных периодов, или ЭРП, между клетками предсердий). Как редуцированная скорость проведения, так и увеличенная дисперсия рефрактерности predisполагают к риентри [29].

Фиброз предсердий

Ясно, что дисперсия рефрактерности у пациентов с ФП является не единственной причиной учащенного возбуждения предсердий. Дополнительные факторы могут также включаться в этот процесс; например, стимуляция блуждающего нерва укорачивает рефрактерность предсердий, но неодинаково в различных отделах предсердий, что приводит к функциональной неоднородности [2, 30]. Предполагается, что фиброз также играет важную роль в патологической основе электрофизиологической неоднородности миокарда предсердий. С возрастом в предсердиях разрастаются коллагеновые волокна, что приводит к прогрессивной потере связей между параллельно ориен-

тированными предсердными волокнами [39]. Фиброз может вызывать не только замедленное проведение, но и дисперсию рефрактерности. Дисперсия рефрактерности предсердий увеличивается с возрастом, особенно у пациентов с ФП [29].

Длина волны

Важным компонентом теоретического понимания ФП является концепция длины волны риентри [35]. Длина волны — это дистанция, которую проходит электрический импульс за один рефрактерный период. Она вычисляется по формуле: $ДВ = РП \times СП$, где ДВ — длина волны, РП — рефрактерный период, а СП — скорость проведения импульса. Если длина пути потенциального круга меньше, чем длина волны, то импульс будет возвращаться в начальную точку, когда ткань ещё находится в рефрактерном периоде, что приводит к блокаде проведения импульса и купированию тахикардии. В экспериментальных исследованиях на собаках во время программируемой стимуляции предсердий [35] не было выявлено четкой зависимости вызываемости ФП от одной скорости прове-

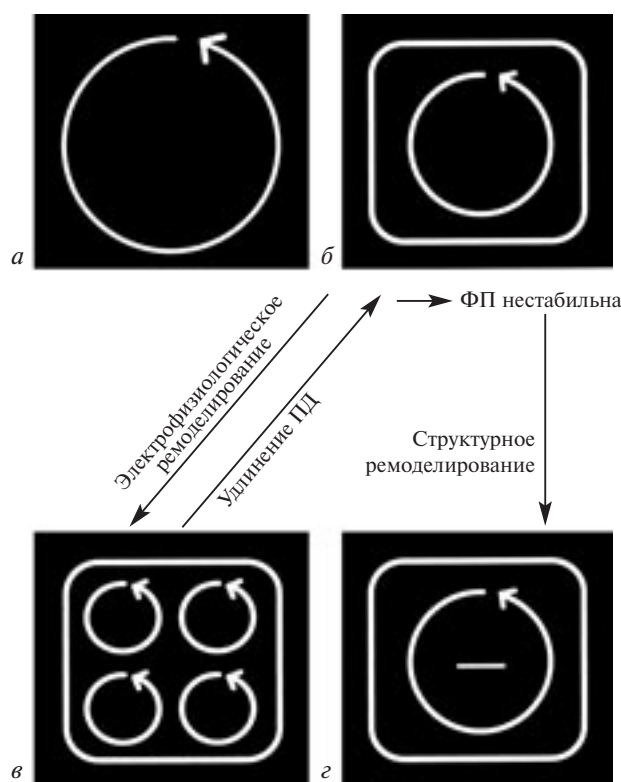


Рис. 1. Факторы возникновения и развития ФП: риентри по типу «Leading circle» и множественные волны микрориентри (Nattel S., Ehrlich J. [30]).

а — $ДВ = РП \times СП$; минимальная длина пути для риентри, размер круга функционального риентри; б — нормальный размер предсердий, нормальная ДВ — риентри нестабильно; в — нормальный размер предсердий, короткая ДВ — стабильная ФП; г — нормальный размер предсердий, нормальная ДВ плюс локальные нарушения проводимости — стабильное риентри.

дения или одного рефрактерного периода. Наоборот, длина волны (произведение скорости проведения на рефрактерный период) хорошо коррелировала с возникновением аритмии. Чем короче длина волны предсердного импульса, тем большее количество волн риентри может распространяться в одно и то же время без затухания и, следовательно, выше риск возникновения ФП (рис. 1).

Таким образом, круг риентри, поддерживающий ФП, будет существовать только тогда, когда длина волны будет короче длины пути, проходимого этим импульсом [35]. Как показал М. Allesie [3], рефрактерный период левого предсердия (ЛП) короче, чем правого, что вполне облегчает объяснение способности ЛП поддерживать ФП (множественные мелкие круги риентри), а правого — в основном трепетание (большой одиночный круг риентри). Отсюда можно сделать важный практический вывод, что для лечения ФП необходимо или увеличить длину волны за счет увеличения рефрактерного периода (антиаритмические препараты), либо уменьшить или вовсе прервать путь прохождения импульса, разделив предсердия на небольшие, электрически изолированные части — операция «лабиринт» [8].

Площадь поверхности предсердий

Многочисленные исследования на различных моделях животных показали, что риск возникновения ФП увеличивается пропорционально увеличению размера предсердий [1]. Таким же образом у людей увеличение площади поверхности предсердий и объема коррелирует с повышенной уязвимостью к появлению ФП. При увеличении площади поверхности предсердий вероятность достижения критического количества кругов риентри для поддержания ФП повышается.

Электрофизиологические механизмы ФП

Настоящие концепции о механизмах ФП могут рассматриваться в рамках существовавших идей,

выдвинутых почти 100 лет назад [30]. Общепринято, что ФП поддерживается за счет множественных кругов риентри [27], одиночного фокуса эктопической активности [17] или одиночного круга риентри [23] (последние два вида тахикардии с фибрилляторным проведением). Теория о множественных волнах риентри [27] была доминирующей десятки лет и оставалась таковой до совсем недавнего времени (рис. 2).

Множественные круги риентри

Множественные круги риентри характеризуются несколькими одновременно функционирующими волнами риентри различной длины, локализации и длительности (см. рис. 2). Существование множественных волн риентри зависит от способности ткани поддерживать достаточное количество одновременно вращающихся фронтов волны, активность которых невозможно погасить во всех участках предсердий одновременно. Классическая теория ведущего круга риентри предполагает, что функциональные круги риентри спонтанно устанавливают минимальную длину пути для риентри или длину волны, являющуюся произведением рефрактерного периода на скорость проведения (см. рис. 1). Короткий ЭРП и низкая скорость проведения создают условия для поддержания множественных волн риентри, а ФП за счет уменьшения минимального размера круга позволяет предсердиям поддерживать большее количество кругов риентри. Из этого следует вывод, что увеличенный размер предсердий всегда будет поддерживать множественные круги риентри. Дисперсия рефрактерности также помогает вызвать и стабилизировать существование множественных кругов риентри, но за счет неоднородности пространственного проведения через различные по рефрактерности ткани предсердий. Однако для инициации риентри активности в любой форме и в любой ткани всегда требуется наличие преждевременных импульсов или триггеров.

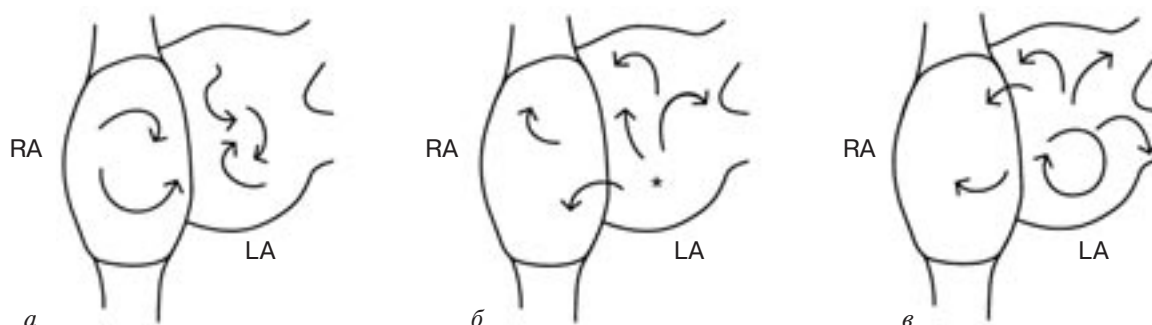


Рис. 2. Механизмы риентри, лежащие в основе ФП (Nattel S., Ehrlich J. [30]).

a — множественные микрориентри в правом и левом предсердии; *б* — эктопический фокус в левом предсердии; *в* — одиночный круг риентри.

Экспериментальные и клинические факты. Первые доказательства существования множественных кругов риентри были основаны на наблюдениях за фибриллирующей тканью [23] и связаны с фактом, что если предсердия разрезались на совсем маленькие участки, то ФП спонтанно купировалась. М. Alessie использовал картирование с помощью множества электродов, окутывающих предсердия, для доказательства существования одновременно нескольких фронтов распространения волн риентри в предсердиях у собак, с индуцированной с помощью ацетилхолина ФП [1]. Концепция множественных кругов была использована для идеи процедуры «лабиринт» — хирургической операции, направленной на разделение предсердий на слишком малые участки, чтобы проведение импульса не прерывалось, но исчезали условия для поддержания процесса риентри [8]. Высокая эффективность процедуры «лабиринт» (более 90% для хронической ФП) также свидетельствует в пользу концепции множественных кругов риентри как механизма поддержания хронической ФП.

Клиническое значение. Способность поддерживать несколько кругов риентри при ФП должна четко зависеть от размера круга (определяемого большей частью длиной волны) и размеров предсердий. Введение препаратов, которые увеличивают ЭРП предсердий, должно увеличить размер круга, делая невозможным поддержание нескольких кругов риентри, и купировать ФП. Многие антиаритмические препараты (ААП), увеличивающие ЭРП предсердий (класс I или III), являются эффективными для купирования, а часто и профилактики ФП. Способность купировать приступ ФП четко зависит от влияния препарата на длину волны при высокой частоте предсердных сокращений во время ФП, а для профилактики пароксиз-

мов ФП требуется удлинение ЭРП предсердий при невысоких частотах во время синусового ритма. Следовательно, препараты, которые увеличивают ЭРП при синусовом ритме, но с меньшим эффектом удлиняют ЭРП при фибрилляции, такие как ААП III группы, оказываются менее эффективными для купирования ФП, но лучше подходят для профилактики рецидивов ФП [9]. Препараты группы IC за счет блокирования натриевых каналов и замедления проведения по предсердиям гипотетически должны поддерживать существование множественных кругов риентри. Однако клинический опыт говорит об обратном: эти препараты оказались наиболее эффективными в купировании и профилактике ФП, что противоречит классическому мнению об определяющих факторах концепции множественных кругов риентри. Возможность лечить ФП с помощью повреждения критической массы миокарда предсердий является очень привлекательной. Единственным до недавнего времени способом разрушения критической массы для устранения субстрата ФП являлась процедура «лабиринт» (эффективность этой процедуры связана с устранением условий существования критического количества волн риентри) [8], но сегодня предложены эндокардиальные методы катетерного картирования и аблации критических областей замедленного проведения [29]. Большая часть записываемых сложных фрагментированных предсердных электрограмм относится к межпредсердной перегородке (МПП), легочным венам (ЛВ), крыше левого предсердия (ЛП), устью коронарного синуса (КС) и левой заднесептальной части митрального клапана (МК) (рис. 3).

Учитывая все вышесказанное, в ближайшем будущем ожидается широкое внедрение в клиническую практику миниинвазивных эндокардиальных катетерных и эпикардиальных торакотомиче-

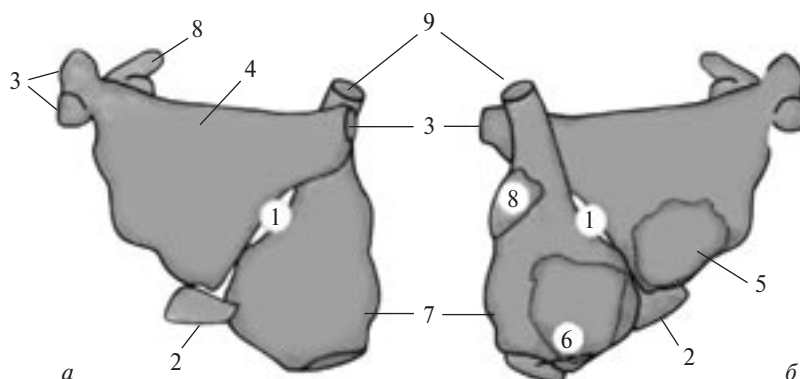


Рис. 3. Мишени для аблации при ФП, основанные на данных электроанатомического картирования (CARTO) 9 областей замедленного проведения в предсердиях.

a — прямая проекция; *б* — левая косая проекция.

1 — перегородка в области пучка Бахмана; 2 — устье КС и левая заднесептальная часть МК; 3 — легочные вены; 4 — крыша ЛП; 5 — кольцо МК; 6 — правый перешеек; 7 — пограничный гребень; 8 — ушко правого и левого предсердия; 9 — область впадения верхней полой вены в правое предсердие.

ских вариантов лечения постоянной формы ФП путем устранения субстрата аритмии.

Эктопическая активность

Эктопическая активность фокусов может иметь различные механизмы. Например, ускорение фазы 4 деполяризации приводит к повышенному нормальному автоматизму. Задержанная постдеполяризация возникает в состоянии избытка ионов кальция внутри клетки, что приводит в диастолу к появлению кальцийзависимых деполяризующих токов, являющихся причиной триггерной активности. Ранняя постдеполяризация приводит к значительному удлинению ПД и повторной активации кальциевых токов в фазу плато, что способствует вторичным аритмичным деполяризациям в фазу 2 и 3 ПД. Имеются доказательства того, что перерастянутая ткань, которая всегда присутствует при застойной сердечной недостаточности (СН), может также приводить к задержанной постдеполяризации и соответственно возникновению эктопической активности. Одиночный эктопический фокус должен вызывать регулярную предсердную тахикардию, однако если частота импульсаций слишком высока и предсердная ткань не в состоянии проводить эти импульсы 1:1, то возникает ФП. Кроме того, предсердная тахикардия может также приводить к структурному и электрическому ремоделированию предсердий, что в дальнейшем может способствовать образованию и поддержанию множественных кругов риентри.

Экспериментальные и клинические факты. G. Мое [27] показал, что ФП может вызываться приложением к кончику ушка предсердия препарата аконитина, которое приводит к появлению высокочастотной импульсации от этого участка. ФП моментально проходила после того, как ушко механически зажималось зажимом. M. Haissague и соавт. [16] показали, что ФП часто инициируется за счет эктопической активности из области впадения легочных вен или внутри них. Соответствующие доказательства роли фокусов быстрой активности ЛВ получены как в экспериментальных [21, 41], так и в клинических исследованиях [16, 33, 34].

Клиническое значение. Так как любой источник высокочастотной активности, приводящий к ФП, может быть идентифицирован и разрушен с помощью радиочастотной или другой энергии, то аритмия должна быть эффективно устранена, а пациент вылечен. Получение доказательств важной роли эктопии из ЛВ [16] привело к широкому внедрению в клиническую практику аблации фокусов эктопии в ЛВ или изоляции ЛВ от ткани предсердий для лечения пароксизмальной и персистирующей форм ФП, а в последнее время — и постоянной формы ФП, в сочетании с линейной аблацией в предсердиях. Сегментарная или циркулярная

изоляция ЛВ может иметь успех до 90% в профилактике пароксизмальной ФП [16, 33, 34]. Однако необходимо понимать, что эктопия из ЛВ является скорее триггером, а не критическим элементом субстрата ФП, поэтому эффективность никогда не сможет достичь цифр выше 90% из-за существования или появления с возрастом в предсердиях других триггеров, совсем необязательно из участков соединений крупных вен с предсердиями.

Одиночный круг риентри

Поддержание одиночного круга риентри зависит от существования состояний, показанных на рис. 1, а. Так как одиночный круг риентри имеет тенденцию быть менее стабильным, чем множественные круги, особые условия требуются для стабилизации одиночного круга в предсердиях. Трепетание предсердий обычно поддерживается за счет одиночного стабильного круга риентри в предсердии. ФП появляется как результат фибрилляторного проведения, если длительность цикла одиночного круга риентри такая короткая, что некоторые участки предсердий не в состоянии их провести 1:1. Фибрилляторное проведение возникает либо за счет высокой дисперсии рефрактерности различных участков предсердий, либо за счет неоднородности структуры предсердной ткани, приводящих к пространственному градиенту скорости проведения [30, 39].

Экспериментальные и клинические факты. Исследования с использованием многоканального картирования подтвердили важность одиночных кругов риентри при ФП в изолированном предсердии собаки, находящемся под воздействием высокой концентрации ацетилхолина [37]. В экспериментальных моделях застойной СН получены доказательства наличия одиночных кругов риентри, явившихся основой для поддержания ФП в некоторых случаях [10]. Клинические доказательства того, что ФП может вызываться и поддерживаться одиночным кругом риентри, получены из результатов аблации у пациентов с ФП и ТП в анамнезе, когда прерывание одиночного круга трепетания (в нижнем перешейке ПП) привело к излечению от обоих видов предсердной тахикардии [20].

Клиническое значение. Катетерная аблация показала свою высокую эффективность и безопасность для лечения самых различных аритмий, кроме ФП [9]. Если в аритмогенезе ФП ведущая роль принадлежит одиночному кругу риентри, то можно на основании картирования активации и во время тахикардии определить критический участок круга риентри и эффективно устранить его (без применения для этого сложных, небезопасных процедур типа «лабиринт»). Доказательства этому получены в клинических исследованиях, когда при аблации правого перешейка и

пограничного гребня авторам удалось одновременно устранить и ТП и ФП [20, 26].

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ ФП

Ключевой находкой в понимании патофизиологии ФП явился тот факт, что ФП и другие формы предсердных тахикардий изменяют электрофизиологические свойства предсердий таким образом, что позволяют инициировать и самостоятельно поддерживать ФП [40]. Самым характерным электрофизиологическим параметром ремоделирования является укорочение рефрактерных периодов и нарушение адаптации ЭРП к повышению частоты стимуляции [40]. Изменения ЭРП являются пространственно неоднородными, что способствует увеличению уязвимости предсердий и поддержанию ФП [11]. Концепция электрического ремоделирования предсердий приводит к изменению нашего понимания механизмов ФП: эти механизмы являются скорее очень динамичными, чем оригинальными и постоянными. ФП, которая начинается через частую эктопическую активность или через одиночный круг ригентри, за счет ремоделирования, связанного с предсердной тахикардией, становится причиной пространственной неоднородности ЭРП и постепенно приводит к формированию множественных кругов ригентри в предсердиях [19]. Фокус эктопической активности предсердий может быть причиной ФП за счет фибрилляторного проведения, но при наличии субстрата он может являться и триггером для возникновения ригентри. Наконец, стабильная предсердная тахикардия сама может способствовать возникновению эктопических фокусов в ЛВ за счет перерастяжения предсердий [6, 16].

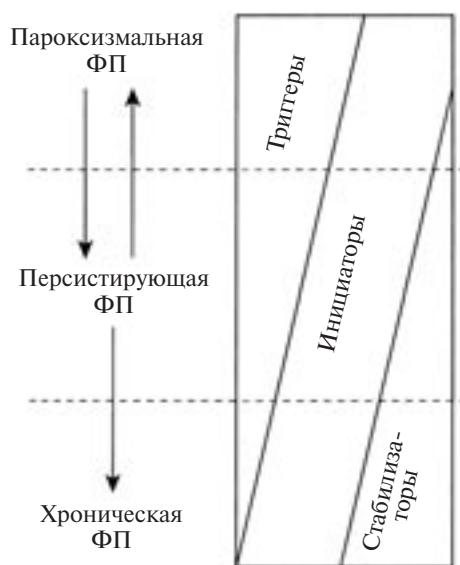


Рис. 4. Патофизиологическая триада ФП [30].

Патофизиологическая триада ФП (рис. 4) состоит из факторов, играющих роль пускового механизма (триггеры), факторов, вызывающих возникновение фибрилляции (инициаторы), и факторов, поддерживающих стабильную аритмию (стабилизаторы).

Триггеры, или пусковой механизм ФП

Триггеры включают повышенный тонус симпатической или парасимпатической автономной нервной системы, брадикардию, одиночные или множественные преждевременные сокращения в предсердиях или сосудах сердца, быстрые фокусы, приводящие к фибрилляторному проведению, или предшествующие частые или непрерывно-рецидивирующие тахикардии, дополнительные пути проведения и острую перегрузку предсердий [7, 11, 20, 30, 42].

Механизмы возникновения ФП (инициаторы, или первичный субстрат ФП)

Первичный субстрат ФП (морфологический или структурный), как правило, всегда определен анатомическими особенностями предсердий и формируется под влиянием самых различных факторов, таких как:

- 1) фиброзные изменения в предсердиях, увеличивающиеся с возрастом (приблизительно 1% ткани предсердий ежегодно после 50 лет);
- 2) фиброз, развивающийся на фоне сердечно-сосудистых заболеваний (хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и др.);
- 3) воспалительные процессы;
- 4) растяжение и увеличение предсердий.

Хроническая сердечная недостаточность вызывает структурные изменения в предсердиях вследствие активации апоптоза, что характеризуется существенным увеличением количества фиброзной ткани как внутри, так и между пучками мышечных волокон, что приводит к ФП, часто по механизму одиночного круга ригентри [31]. Оказалось, что если ФП длится более месяца, то наблюдаются выраженные структурные изменения предсердий, которые не исчезают полностью даже через 7 дней после восстановления синусового ритма, несмотря на восстановление электрофизиологических свойств миокарда [38]. Авторами было показано, что при застойной СН значительно возрастают длительность индуцированной ФП и ее повторная воспроизводимость. После прекращения стимуляции электрофизиологические свойства почти полностью возвращались к норме, в то время как морфологические изменения в предсердиях не только не уменьшались, но и имели тенденцию к увеличению.

Еще одним серьезным предиктором возникновения ФП является размер предсердий. Он в числе трех основных факторов (размер предсердий,

возраст больного и длительность ФП) значительно влияет на прогноз восстановления синусового ритма у больных с ФП. Вероятными механизмами здесь являются увеличение длины пути прохождения импульса, а также количества кругов реентри. Основными факторами, ведущими к увеличению предсердий, вероятней всего, являются нарушения внутрисердечной гемодинамики. Классическим примером может служить атриомегалия при митральном стенозе, но увеличение предсердий может также встречаться и при недостаточности атриовентрикулярных клапанов. Еще одной причиной повышенной нагрузки на левое предсердие может служить диастолическая дисфункция ЛЖ, например, при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

Механизмы поддержания ФП (стабилизаторы, или вторичный субстрат ФП)

В норме при увеличении частоты синусового ритма укорачивается рефрактерный период предсердий. Однако укорочение рефрактерных периодов может быть результатом длительно текущих эпизодов учащенной предсердной активности (любая тахикардия, в том числе и фибрилляция). Из клинической практики хорошо известно, что чем дольше существует ФП, тем труднее восстановить синусовый ритм. Переход ФП от пароксизмальной формы к персистирующей, а затем и постоянной форме включает структурные и биохимические изменения в миокарде предсердий. Эта патофизиологическая адаптация предсердий к фибрилляции была названа «ремоделированием». Возникнув один раз, ФП способствует собственному поддержанию [40]. Электрическое ремоделирование завершается в течение 24–48 часов после начала аритмии. В течение этого периода частое возбуждение предсердий приводит к нарастающему укорочению рефрактерного периода и снижению порога уязвимости к ФП, что способствует возникновению персистирующей формы ФП. К электрофизиологическим изменениям при этом относят укорочение длительности ПД, а также подавление фазы плато ПД. Критическим компонентом изменений в клеточной электрофизиологии является меняющаяся длительность ПД, что способствует увеличению распространения преждевременных деполяризаций. При хронических заболеваниях и дилатированных предсердиях уменьшается потенциал покоя клетки и скорость нарастания положительного спайка ПД. В основе вышеуказанных изменений ПД лежат процессы на уровне ионных каналов, предрасполагающие к развитию ФП.

Процесс ремоделирования обратим, рефрактерности предсердий нормализуются уже к первым 24 часам после кардиоверсии. Длительные

периоды синусового ритма вновь удлиняют ЭРП предсердий, синусовый ритм как бы «порождает» синусовый ритм. Поэтому быстрое восстановление синусового ритма не только замедляет прогрессирование ФП, но у некоторых пациентов позволяет добиться даже регресса ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженность осложнений, связанных с ФП, резко повысила внимание к этой относительно «доброкачественной» аритмии. Для предотвращения этих осложнений и прогрессирования ФП (переход ФП в постоянную форму) предлагается использовать более агрессивные, не всегда безопасные методы медикаментозного и немедикаментозного лечения. Большинство из имеющихся в арсенале врачей методов лечения ФП имеют свои ограничения. Последние достижения науки, позволившие лучше понять основные механизмы ФП, открыли новые возможности для устранения более специфичных компонентов субстрата ФП.

Так, у части больных с ФП, у которых не удается адекватно предотвращать рецидивы с помощью фармакологических препаратов, приходится использовать соответствующие методы нефармакологического лечения на основании полученных данных об этиологии и механизмах возникновения и поддержания аритмии. Например, у пациента с дилатационной кардиомиопатией в сочетании с хронической ФП и неконтролируемой частотой желудочковых сокращений, особенно на фоне гипотонии, оптимальным будет создание полной поперечной блокады и имплантация «физиологического» бивентрикулярного электрокардиостимулятора. У пациента со слабостью синусового узла лучшим методом может оказаться предсердно-зависимая стимуляция (возможно, биатриальная или стимуляция межпредсердной перегородки в области первичной перегородки или пучка Бахмана). У пациентов, которым показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной сердечной смерти от жизнеугрожающих желудочковых тахикардий и которые имеют нечастые пароксизмы ФП, имплантация устройства, способного производить предсердную и желудочковую дефибрилляцию, также будет оптимальной.

Если молодой пациент имеет идиопатическую пароксизмальную форму ФП, где основную роль играют триггеры в левом предсердии и/или ЛВ, то попытка полного излечения с помощью катетерной радиочастотной абляции эктопического фокуса или сегментарной изоляции ЛВ является наиболее привлекательной. У большинства же пациентов с хронической формой ФП имеется сочетание нескольких механизмов развития и поддержания ФП, поэтому для них катетерная методика лечения

пока не определена. Основываясь на отдаленных результатах хирургического лечения и предварительных результатах катетерного лечения пациентов с хронической ФП, полагаем, что для них оптимальным является применение циркулярной изоляции всех легочных вен в комбинации с линейной аблацией аритмогенного субстрата в предсердиях [29]. Однако использование фармакологического лечения для минимизации симптомов тахикардии, профилактики аритмогенной кардиомиопатии и исключения тромбоэмболических осложнений также оправдано до тех пор, пока не появятся более эффективные и безопасные методы нефармакологического лечения хронической ФП. Чем больше мы узнаем о механизмах ФП, тем больше возможностей для появления новых, более эффективных и безопасных способов лечения и профилактики различных форм ФП [29, 36]. Совершенно ясно, что для повышения эффективности лечения пациентов с ФП необходимо комбинированное использование фармакотерапии, аблации, стимуляции с алгоритмами профилактики ФП и антитахистимуляции и дефибрилляции, то есть комбинированное лечение на сегодня остается оптимальным выбором в борьбе с ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Allessie M., Lammers W., Bonke I.* et al. Intraatrial reentry as a mechanism for atrial flutter induced by acetylcholine and rapid pacing in the dog // *Circulation*. — 1984. — Vol. 70. — P. 123.
2. *Allessie M. A.* Mechanisms of initiation of atrial fibrillation: Implications for non-pharmacological treatment // *Cardiology International For A Global Perspective On Cardiac Care (Special issue)*. — Summer 2002. — Atrial fibrillation. — P. S34–S39.
3. *Allessie M., Konings K., Kirchhof C.* et al. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation // *Amer. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 77. — P. 10A–23A.
4. *Allessie M. A., Boyden P. A., Camm A. J.* et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P. 769–777.
5. *Bialy D., Lehmann M. H., Schumacher D. N.* et al. Hospitalization for arrhythmias in the United States: Importance of atrial fibrillation // *JACC*. — 1992. — Vol. 19. — P. 41A (abstract).
6. *Chen Y. J., Chen S. A., Chen Y. C.* et al. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: Implication in initiation of atrial fibrillation // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 2849–2854.
7. *Coumel P.* Role of the autonomic nervous system in paroxysmal atrial fibrillation // *Atrial Arrhythmias: Current Concepts and Management* / P. Touboul, A. L. Walso (eds). — St. Louis, Mo: Mosby-Year Book, 1990. — P. 248–261.
8. *Cox J., Canavan T., Schuessler R.* et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II: Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1991. — Vol. 101. — P. 406–426.
9. *Dakhchan K., Villemaire C., Talajic M., Nattel S.* The class III antiarrhythmic drugs dofetilide and sotalol prevent AF induction by atrial premature complexes at doses that fail to terminate AF // *Cardiovasc. Res.* — 2001. — Vol. 50. — P. 75–84.
10. *Derakhchan K., Li D., Courtemanche M.* et al. Method for simultaneous epicardial and endocardial mapping of in vivo canine heart: Application to atrial conduction properties and arrhythmia mechanisms // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 548–555.
11. *Fareh S., Villemaire C., Nattel S.* Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced electrical remodeling // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98. — P. 2202–2209.
12. *Franz M. R., Karasik P. L., Li C.* et al. Electrical remodeling of the human atrium: Similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 30. — P. 1785–1792.
13. *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.
14. *Fuster V.* et al. Patients with atrial fibrillation. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary // *Ibid.* — 2001. — Vol. 104. — P. 2118–2150.
15. *Gallagher M. G., Camm A. J.* Classification of atrial fibrillation // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 1997. — Vol. 20. — P. 1603–1605.
16. *Haissaguerre M., Jais P., Shah D.* et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 659–666.
17. *Harrey W.* Auricular fibrillation // *Physiol. Rev.* — 1924. — Vol. 4. — P. 215–250.
18. *Harvey W.* Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus // Suptibus Guilielmo Fitzeri, Francofurti, 1628. Translation by K. Franklin. Movement of the heart and blood in animals. — Oxford: Blackwell, Oxford, 1957.
19. *Hobbs W. J., Van Gelder I. C., Fitzpatrick A. P.* et al. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 866–870.
20. *Katritsis D., Iliodromitis E., Fragakis N.* et al. Ablation therapy of type I atrial flutter may eradicate paroxysmal atrial fibrillation // *Amer. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 78. — P. 345–347.
21. *Konings K., Kirchhof C., Smeets J.* et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans // *Circulation*. — 1994. — Vol. 89. — P. 1665–1680.
22. *Le Heuzey J. Y., Boutidier M., Laverne T.* et al. Cellular aspects of atrial vulnerability // *The atrium in health and disease* / P. Attuel, P. Coumel, M. J. Janse (eds). — Mt Kisco, N.Y.: Futura Publishing Co, 1989. — P. 81–94.
23. *Lewis T.* Auricular fibrillation: A common clinical condition // *Brit. Med. J.* — 1909. — Vol. 2. — P. 1528.
24. *Li D., Melnyk P., Feng J.* et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 2631–2638.
25. *Li D., Shinagawa K., Pang L.* et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure // *Ibid.* — 2001. — Vol. 104. — P. 2608–2614.
26. *Liu T. Y., Tai C. T., Chen S. A.* Treatment of atrial fibrillation by catheter ablation of conduction gaps in the crista terminalis and cavotricuspid isthmus of the right atrium // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 1044–1046.
27. *Moe G., Abidskov J.* Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge // *Amer. Heart J.* — 1959. — Vol. 58. — P. 59–70.
28. *Misier A., Opthof T., Van Hemel* et al. Increased dispersion of «refractoriness» in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 1531–1535.
29. *Nademanee K., McKenzie J., Kosar E.* et al. A new approach for catheter ablation atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43. — P. 2044–2053.
30. *Nattel S., Ehrlich J.* Atrial fibrillation // *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside* / D. Zipes, J. Jalife (eds). — Saunders Co, 2004. — P. 512–522.

31. Nattel S. Therapeutic implications of atrial fibrillation mechanisms // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 54. — P. 347–360.
32. Olgin J. E., Sin H. J., Hanish S. et al. Heterogeneous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. — P. 2608–2614.
33. Oral H., Knight B. P., Tada H. et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation // *Ibid.* — 2002. — Vol. 105. — P. 1077–1081.
34. Pappone C., Rosanio S., Oreto G. et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation // *Ibid.* — 2000. — Vol. 102. — P. 2619–2628.
35. Rensma P., Allessie M., Lammers W. et al. The length of the excitation wave as an index for the susceptibility to reentrant atrial arrhythmias // *Circ. Res.* — 1988. — Vol. 62. — P. 395–410.
36. Saksena S., Domanski M. J., Benjamin E. J. et al. Report of the NASPE round table on future research directions in atrial fibrillation // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 2001. — Vol. 24. — P. 1435–1451.
37. Schuessler R. B., Grayson T. M., Bromberg B. I. et al. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium // *Circ Res.* — 1992. — Vol. 71. — P. 1254–1267.
38. Shinagawa K., Shiroshita-Takeshita A., Schram G., Nattel S. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: Insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 1440–1446.
39. Spach M. S., Dolber P. C. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: Evidence/or electrical uncoupling of side-to-side connections with increasing age // *Circ. Res.* — 1986.
40. Wjiffels M. C., Kirchhof C. J., Dorland R., Allessie M. A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92. — P. 1954–1968.
41. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study // *Stroke.* — 1991. — Vol. 22. — P. 983–988.
42. Wu T. J., Ong J. J., Chang C. M. et al. Pulmonary veins and ligament of marshall as sources of rapid activations in a canine model of sustained atrial fibrillation // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 1157–1163.
43. Wyse D., Waldo A., DiMarco J. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation (AFFIRM trial) // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1825–1833.

© М. В. НОСКОВА, 2005

УДК 616.125-008.313.2:575

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

М. В. Носкова

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. — академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Последние десятилетия развития кардиологии ознаменовались активным изучением генетических аспектов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, в аритмологии появилось понимание молекулярно-генетических механизмов формирования таких заболеваний, как различные варианты синдрома удлиненного интервала $Q-T$, синдрома Бругада, катехоламинергической желудочковой тахикардии и прочее. Сейчас уже ни у кого не возникает сомнений в том, что в ближайшем будущем генетическая диагностика и скрининг станут частью стандартной клинической практики (см. табл.).

Моногенные заболевания, такие как, например, синдром Бругада, в кардиологической практике встречаются не часто и относительно просто могут быть подтверждены генетическим тестированием. Полигенные заболевания лежат в основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний и по понятным причинам значительно труднее поддаются генетическому картированию.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частая из всех встречающихся аритмий (рис. 1). В литературе есть сведения о том, что из всех пациентов, госпитализированных с аритмиями, пациенты с ФП составляют 34,5% (Bialy D., Lehmann M., 1992). В США 2,2 млн человек страдают ФП

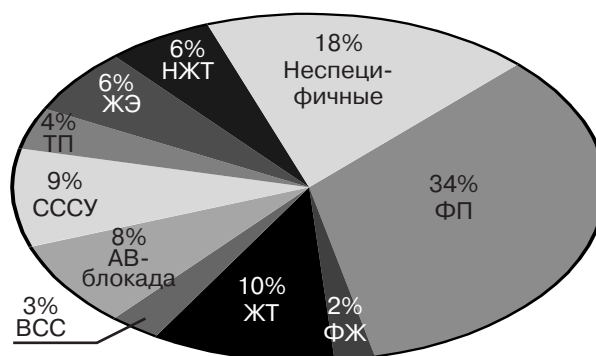


Рис. 1. Распространение всех аритмий в клинической практике (Baily D. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1992. — Vol. 19, № 3. — P. 41A).