

19. *Nattel S.* Therapeutic implications of atrial fibrillation mechanisms: Can mechanistic insights be used to improve AF management ? // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 54. — P. 347–360.
20. *Ruffy R.* Atrial fibrillation. Ch. 63 // *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside* / D. Zipes, J. Jalife (eds). 2nd ed. — Philadelphia: WB Saunders Co, 1995. — P. 682–690.
21. *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.

© М. В. НОСКОВА, 2006

УДК 616.125-008.313.2:616-002+616.9

ВОСПАЛЕНИЕ И ИНФЕКЦИЯ – НЕРАСПОЗНАННЫЕ ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

М. В. Носкова

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

Фибрилляция предсердий – самая распространенная и в то же время самая загадочная для врача, с точки зрения этиологии и патогенеза, аритмия. Разнообразие ее клинических форм поражает воображение как начинающих докторов, так и опытных клиницистов: от бессимптомного течения до жизнеугрожающих проявлений. Широкая распространенность фибрилляции предсердий среди различных возрастных групп и высокая частота тяжелых осложнений (тромбоз полостей сердца, системные эмболии, усугубление сердечной недостаточности, резкое снижение качества жизни и др.) определяют чрезвычайную медицинскую и социальную актуальность этой проблемы.

Очевидно, что фибрилляция предсердий не является самостоятельной нозологической формой, а всегда выступает в качестве симптомокомплекса на фоне кардиальной или экстракардиальной патологии, поэтому выявление основного заболевания – стратегически важный и необходимый этап в лечении пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий. В ряде случаев этиология очевидна и не вызывает сомнений у врача: это различные формы ИБС, кардиомиопатии, артериальные гипертензии, клапанные пороки сердца, диабет, гипертиреоз, тяжелые токсические повреждения миокарда, острые вирусные и бактериальные миокардиты, так называемое «оперированное сердце», сердечная недостаточность. Корректная диагностика основного заболевания, приведшего к возникновению фибрилляции предсердий, дает возможность проводить не только симптоматическое (назначение антиаритмических препаратов, применение интервенционных методов воздейст-

вия на субстрат аритмии), но и патогенетическое лечение; прогнозировать течение и оценивать риск имеющегося патологического состояния в целом, что, безусловно, увеличивает эффективность врачебного воздействия.

Однако, по данным различных статистических исследований, от 20 до 35% всех случаев фибрилляции предсердий остаются «идиопатическими», и особенно велико их число среди молодых пациентов и пациентов среднего возраста без очевидной сердечной патологии. У значительной части таких больных прослеживается хронологическая связь дебюта аритмии с перенесенным инфекционным заболеванием и выявляется набор неспецифических признаков, включающих в себя наличие очагов хронической инфекции, немотивированный субфебрилитет, повышенную утомляемость, пограничную дилатацию камер сердца, в том числе предсердий, возможно выявление небольшого количества жидкости в полости перикарда и умеренное снижение сократительной способности миокарда, признаки диастолической дисфункции и прочее. Понятно, что такой набор клинических признаков заставляет врача пытаться верифицировать диагноз латентного миокардита или миокардитического кардиосклероза.

Миокардитический кардиосклероз (МКС) без текущего воспаления сердечной мышцы, судя по всему, не имеет самостоятельного клинического значения, если речь идет о небольших островках фиброза и склероза в миокарде предсердий и желудочков, не повлекших за собой снижения сократимости и клинически значимых аритмий. Однако практический опыт показывает, что даже небольшие зоны кардиосклероза, локализованные

в «критических точках» миокарда, могут быть причиной стойких, резистентных к терапии, а в ряде случаев и жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма. Клиническая картина латентного миокардита очень вариабельна, малоспецифична и определяется протяженностью и выраженностью очагов воспаления в миокарде, их влиянием на систолическую функцию и сопутствующими нарушениями сердечного ритма [3, 4, 6, 7, 16]. Понятно, что выявление этиологии в этом случае играет первостепенную роль в выборе тактики лечения аритмий и во многом определяет течение заболевания и прогноз.

Не секрет, что диагноз «МКС» в подавляющем большинстве случаев ставится умозрительно, без морфологической визуализации субстрата, что, конечно, является недостаточно корректным. Трудности диагностики МКС связаны с отсутствием общепризнанных диагностических критериев, выявляемых при проведении доступных клинических исследований. Так, если при подозрении на латентный миокардит можно опираться на лабораторные тесты (острофазовые показатели, реакцию торможения миграции лимфоцитов с сердечным антигеном, тест дегрануляции базофилов [5], титр антимиеокардиального Ig M и проч.), то для диагностики МКС необходимо выявление долгосрочной иммунологической памяти (антимиеокардиальные Ig G в диагностически значимом титре) в сочетании с верификацией зоны фиброза. В этом случае даже эндомиокардиальная биопсия не дает полной гарантии установления диагноза, поскольку при очаговом процессе велика вероятность забора неизмененного участка миокарда и получения «ложноотрицательного» результата. Опыт многих авторов показывает, что эндомиокардиальная биопсия подтверждает клинический диагноз миокардита и МКС только в 17–37% случаев [2, 12, 15, 17]. В последние годы разработаны и внедрены в клиническую практику методы комплексной радиоизотопной диагностики, позволяющие визуализировать поля нейтрофильной инфильтрации в миокарде не только желудочков, но и предсердий, их выраженность и протяженность, оценивать перфузию миокарда и судить о степени выраженности очагов кардиосклероза [1, 2, 7, 8].

Значительно реже врачам приходится наблюдать семейные случаи фибрилляции предсердий и ранний дебют заболевания при отсутствии кардиальных и экстракардиальных причин, что естественным образом наталкивает на мысль о генетической детерминированности обсуждаемой нозологии у определенного (довольно узкого) круга пациентов.

Необходимо также отметить, что развитие методов интервенционного лечения фибрилляции предсердий, и в частности появление операции

радиочастотной изоляции устьев легочных вен, привело к необходимости детального изучения анатомии левого предсердия. С внедрением в начале 90-х годов в клиническую практику технологии спирального сканирования появилась качественно новая технология рентгеновской визуализации сердечно-сосудистой системы (Макаренко В. Н., 2001; Тюрин И. Е., 2003). Специфика получения КТ-изображений и возможность последующей трехмерной реконструкции позволяют оценить пространственную анатомию, размеры и диаметры устьев легочных вен.

В НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН научным сотрудником отделения компьютерной томографии к.м.н. С. А. Александровой под руководством профессора А. Ш. Ревитшвили и д.м.н. В. Н. Макаренко проанализировано и изучено 180 легочных вен у пациентов в группе с ФП и 287 легочных вен в группе сравнения. В результате исследования было выявлено, что у пациентов с ФП достоверно чаще встречаются аномалии ветвления легочных вен, такие как впадение легочных вен общим стволом (рис. 1, а), общим вестибюлем (рис. 1, б), дополнительные легочные вены (рис. 1, в).

Приведенные данные также позволяют предполагать, что первопричиной возникновения аритмогенного субстрата у части пациентов с «идиопатической» и структурно-обусловленной формой фибрилляции предсердий являются генетические мутации, приведшие к формированию аномальной анатомии легочных вен.

Кроме того, аспирантом отделения хирургического лечения тахикардий НЦССХ им. А. Н. Бакулева Г. Г. Имнадзе проведено гистологическое исследование легочных вен пациентов, имевших фибрилляцию предсердий. При большом увеличении (20×10 и 40×10) найдены локальные изменения в мышечных муфтах легочных вен, которые большей частью представлены сетчатым фиброзом – формированием мелких рубцовых включений (рис. 2), что является типичной микроскопической картиной миокардитического кардиосклероза. В единичных наблюдениях выявлены фибролипоматозные зоны, создающие впечатление «аритмогенной дисплазии», в типичных случаях наблюдаемой в правом желудочке сердца (рис. 3). И, что самое главное, показано, что при нормальной анатомии левого предсердия аритмогенными являются легочные вены с расширением устьев. В мышечных муфтах этих легочных вен в ряде случаев выявляется лимфогистоцитарная инфильтрация, характеризующая текущий воспалительный процесс – очаговый миокардит (рис. 4).

У больных без фибрилляции предсердий при таком же увеличении вышеуказанных изменений выявлено не было.



Рис. 1. Варианты впадения легочных вен.

a – впадение легочных вен общим стволом; *б* – впадение легочных вен общим вестибюлем; *в* – дополнительные легочные вены.

В свете обсуждаемой проблематики заслуживает также внимания исследование A. Frustaci и соавт. [13], в котором была проведена эндомикардиальная биопсия межпредсердной перегородки у 12 пациентов с «идиопатической» пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, рефрактерной к комбинированной антиаритмической терапии. Группа контроля состояла из 11 пациентов с синдромом WPW и пароксизмальной ортодромной тахикардией в анамнезе, которым была проведена операция радиочастотной абляции (РЧА) дополнительных предсердно-желудочковых соединений (проведений) (ДПЖС). Биопсийный материал был подвергнут гистологическому исследованию и электронной микроскопии, в результате которых выяснилось, что во всех случаях биопсии при синдроме WPW отклонений от нормы не выявлено, а во всех 10 наблюдениях при фибрилляции предсердий имелись те или иные патологические изменения. Так, у 2-х пациентов была выявлена гипертрофия предсердных кардиомиоцитов с вакуолярной дегенерацией, что на ультраструктурном уровне выражалось фибриллолизисом. У 8 пациентов обнаружилась лимфоноуклеарная инфильтрация и некроз единичных кардиомиоцитов (у 5 в сочетании с фиброзом, у 3 – без такового), что полностью соответствует даллосовским критериям миокардита. И только у двоих были выявлены неспецифические фиброзные изменения. Эндомикардиальная биопсия правого и левого желудочка только у 3-х пациентов с фибрилляцией предсердий выявила воспалительные инфильтраты, аналогичные обнаруженным в предсердиях.

Отсутствие аналогичных изменений у пациентов с синдромом WPW в проведенном исследовании убедительно доказывает определяющую роль бессимптомного или малосимптомного очагового (локального для предсердий) воспаления миокар-

да у пациентов с фибрилляцией предсердий, которая ранее, до изучения гистологического субстрата, считалась идиопатической.

В исследовании M. N. Chang и соавт. [11] обнаружено более чем двукратное повышение уровня С-реактивного белка у пациентов в группе с фибрилляцией предсердий, тогда как в контрольной группе у пациентов, не имевших анамнеза предсердных аритмий, уровень СРБ был в пределах нормальных значений. Таким образом, не исключено, что повышение СРБ у пациентов с фибрилляцией предсердий может быть обусловлено хронической инфекцией, являющейся первопричиной нарушений ритма.

Следующий закономерный вопрос, который интересует исследователя – выявление возбудителя заболевания. Здесь возникает немало трудностей, поскольку стойкие аритмогенные фокусы в миокарде формируются, как правило, на этапе отсроченного аутоиммунного ответа, а к этому времени антигены возбудителя могут быть уже элиминированы из организма. Тем не менее современная иммунология пытается дать ответы и на эти вопросы: «золотым стандартом» иммунологического скрининга у пациентов с предполагаемым латентным миокардитом должно стать определение специфических антимиокардиальных антител из фракции иммуноглобулинов М (короткоживущих) и G (долгоживущих). Диагностические титры одного из них будут соответствовать острому или хроническому (перенесенному) воспалительному процессу в миокарде. Однако до настоящего времени остаются нерешенными вопросы специфичности, так как возможно перекрестное реагирование со скелетной и гладкой мускулатурой, а с повышением специфичности иммунологического теста неизбежно и значительно повышается его стоимость.

Одним из направлений поиска инфекционного агента, вызывающего данное состояние, стало

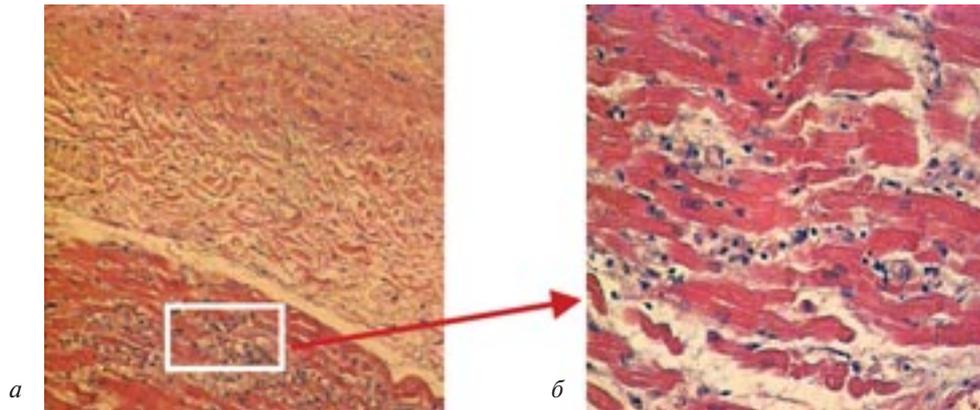


Рис. 2. Формирование мелких рубцов в мышечных муфтах.

a – увеличение 10×20; *б* – увеличение 10×40 (окраска гематоксилином и эозином).

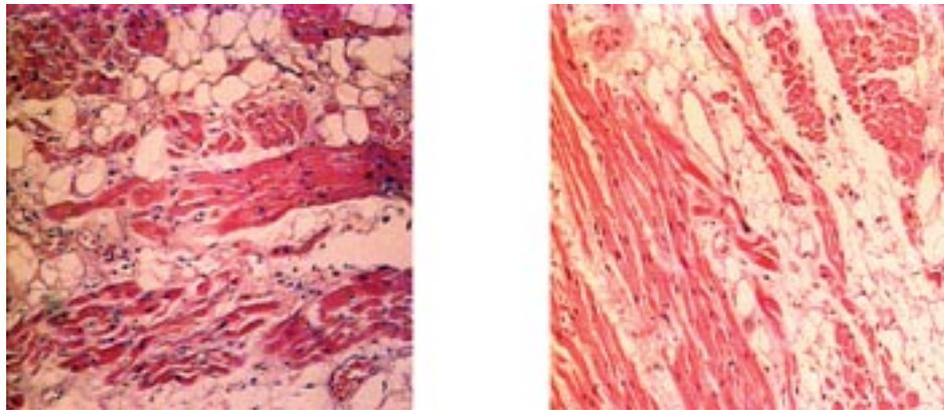


Рис. 3. Зоны фибролипоматоза в мышечных муфтах легочных вен (увеличение 10×20; окраска гематоксилином и эозином).

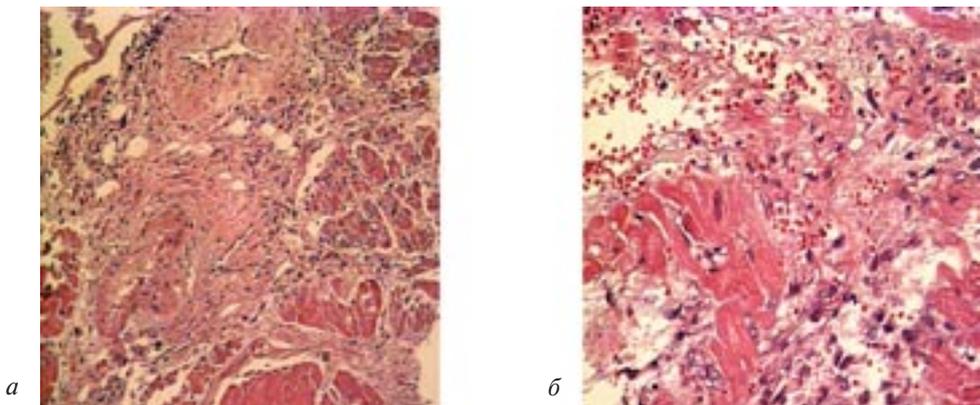


Рис. 4. Лимфогистоцитарная инфильтрация.

a – увеличение 10×20; *б* – увеличение 10×40 (окраска гематоксилином и эозином).

обследование пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *helicobacter pylori*; хронический гастрит рассматривался как потенциальное экстракардиальное заболевание, могущее быть предрасполагающим фактором возникновения фибрилляции предсердий. Несмотря на то что *H. pylori* инфицирована большая часть общей попу-

ляции (заражение происходит, как правило, в детстве и детерминирует развитие хронического гастрита), некоторые исследования говорят о возможности возникновения системных субклинических воспалительных реакций, обусловленных этим возбудителем. В исследовании А. Montero и соавт. (Heart, 2005, vol. 91, p. 960–961) показана высокая

степень корреляции между антителами к *H. pylori* и персистентной формой фибрилляции предсердий, возникшей у пациентов без структурной сердечной патологии и резистентной к антиаритмической терапии и интервенционному лечению (РЧА устьев легочных вен). И, что наиболее убедительно, прослежена четкая взаимосвязь между эрадикацией бактериального агента и значительным улучшением аритмического статуса пациентов без применения антиаритмических препаратов. Это может быть объяснено тем, что в крови пациентов, инфицированных *H. pylori*, определяется высокий уровень аутоантител к H^+/K^+ АТФ-азе париетальных клеток желудка, данные антитела являются перекрестно-реагирующими с Na^+/K^+ АТФ-азой кардиомиоцитов, так как протонные помпы как желудка, так и миокарда имеют в своем составе 35-kDa гликопротеин, ответственный за сокращение кардиомиоцитов. Его повреждение ведет к нарушению электролитного баланса, изменению заряда на поверхности мембраны клетки и, как следствие, — возникновению триггерной активности по типу поздних постдеполяризации. А в настоящее время известно, что именно этот электрофизиологический механизм лежит в основе эктопических форм фибрилляции предсердий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной клинической аритмологии все более очевидным и популярным становится мнение о том, что «идиопатических» аритмий не бывает. За каждым аритмическим событием стоит определенная генетически детерминированная или приобретенная причина, и наше неумение в ряде случаев ее распознать нельзя считать доказательством ее отсутствия.

Все больше исследователей, изучающих «идиопатические» аритмии, приходит к выводу об определяющей роли хронического субклинического воспаления в аритмогенности миокарда у определенного контингента пациентов.

Подводя итог сказанному, считаем необходимым подчеркнуть, что критерии Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) относительно неревматических миокардитов — это начальный этап диагностики некоронарогенных заболеваний миокарда, применимый почти исключительно для острых, манифестирующих форм данной патологии. Для выявления латентного миокардита необходимо иммунологическое подтверждение (наличие антител к миокарду, положительная реакция торможения миграции лимфоцитов с кардиальным антигеном, тест дегрануляции базофилов) в сочетании с визуализацией зон воспаления в миокарде (гистологическое исследование, комплексное радиоизотопное исследование сердца с оценкой

выраженности воспалительного процесса в миокарде и выявлением зон кардиосклероза [1, 7], выявление межклеточного отека в миокарде).

Сложность заключается в том, что все клинические, инструментальные и лабораторные признаки миокардитического кардиосклероза и латентных миокардитов являются малоспецифичными, за исключением миокардиальных антител, но комплексная оценка этих симптомов с учетом конкретной клинической ситуации позволяет предполагать обсуждаемую нозологию.

Кроме того, вполне вероятно, что МКС и латентный миокардит являются последовательными фазами волнообразно протекающего субклинического хронического воспалительного процесса в миокарде, выявление которого играет решающую роль для выбора правильного этиотропного лечения пациента и определяет долгосрочный прогноз заболевания.

Безусловно, обследование пациентов с идиопатическими аритмиями не должно ограничиваться только поисками маркеров инфекции, эта проблема гораздо более многогранная и сложная, и в ней до сегодняшнего дня больше вопросов, чем ответов. И настоящее сообщение — это лишь попытка обратить внимание читателей на один из возможных аспектов проблемы идиопатической фибрилляции предсердий, поскольку «все, что мы делаем — только рабочая гипотеза» (Ю. Злотников).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бойцов С. А., Дерюгин М. В.* Современные возможности диагностики неревматических миокардитов // *Consilium medicum*. — 2002. — № 3. — С. 117–124.
2. *Бойцов С. А., Дерюгин М. В., Сухов В. Ю.* // *Кардиология*. — 2001. — № 11. — С. 48–52.
3. *Валема К.* Инфекционный миокардит. — Таллинн: Валгус, 1990.
4. *Василенко В. Х., Фельдман С. Б., Хитров Н. К.* Миокардиодистрофия. — М.: Медицина, 1989.
5. *Мравян С. Р.* Значение эндомикардиальной биопсии в диагностике некоторых некоронарогенных заболеваний миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
6. *Палеев Н. Р.* Миокардиты // *Болезни сердца и сосудов* / Под ред. Е. И. Чазова. — М.: Медицина, 2005. — С. 178–198.
7. *Фадеев Н. П., Сухов В. Ю., Шевченко Ю. Л.* // *Визуализация в клинике*. — 1998. — № 13. — С. 9–13.
8. *Фадеев Н. П., Сухов В. Ю., Шевченко Ю. Л.* и др. Способ топической диагностики воспалительных заболеваний сердца. Описание изобретения к патенту РФ. — М., 1999.
9. *Basso C., Thiene G., Corrado D.* et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Dysplasia, dystrophy or myocarditis? // *Circulation*. — 1996. — Vol. 94. — P. 983–991.
10. *Caforio A. L. P., Vauce B., Nava A.* et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Is there any evidence for an autoimmune pathogenesis? // *First International Symposium on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: Cardiomyopathy*. Book of Abstracts. — Paris, 1996:6/10 (abstract).
11. *Chang M. N., Martin O. M.* et al. C-reactive protein elevation in patient with atrial arrhythmias. Inflammatory mechanism and persistence of atrial fibrillation // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 2886–2891.

12. *Fowles R., Mason J.* // Ann. Int. Med. — 1982. — Vol. 97. — P. 885–894.
13. *Frustaci A., Chimenti C., Bellotti F.* et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // Circulation. — 1997. — Vol. 96, № 4. — P. 1180–1184.
14. *Montenero A. S.* Inflammation and infection: Underestimated Causes of Atrial Fibrillation? // Cardiac Arrhythmias. — 2005. — P. 61–66.
15. *Morita H., Kitaura Y., Deguchi et al.* // Jap. Circul. J. — 1983. — Vol. 47. — P. 1077–1083.
16. *Nakagawa M., Sato A., Okagawa H.* et al. // Chest. — 1999. — Vol. 116. — P. 340–346.
17. World Heart Federation classification and consensus conference on the histo- and immunohistopathology of myocarditis. — Marburg, April 28–29, 1997.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 615.22:616.125-008.313.2

ДРОНЕДАРОН В ПРОФИЛАКТИКЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: НЕВЫПОЛНЕННОЕ ОБЕЩАНИЕ?

Е. З. Лабарткава, Ф. Г. Рзаев, О. В. Сопов, З. Г. Рубаева, А. Ш. Ревшвили

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

Фибрилляция предсердий (ФП) является широко распространенным нарушением ритма. Оно встречается у 1% людей старше 60 лет и более чем у 5% людей старше 69 лет. На основании Фрамингемского исследования (Framingham date) установлено, что относительный риск развития ФП в течение 2-х декад жизни после 30 лет составляет 2% [7]. Превалянтность ФП после 65 лет при наличии или отсутствии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний достигает 9,1% и 1,6% соответственно [9].

При рассмотрении патофизиологии фибрилляции предсердий становится очевидным наличие двух разных механизмов:

- иницирующий фактор (триггер);
- субстратный (поддерживающий) фактор.

Триггерными факторами представляются: симпатическая и парасимпатическая стимуляция, брадикардия, предсердная экстрасистолия или тахикардия, наличие дополнительных предсердно-желудочковых соединений (ДПЖС), растяжение предсердного миокарда. Недавно было идентифицировано наличие соседствующих предсердию эктопических аритмогенных очагов в мышечных муфтах легочных вен (ЛВ) и верхней полой вены (ВПВ), представляющих собой островки миокарда, которые в ответ на сверхчастую стимуляцию или растяжение проявляют задержанную постдеполяризацию и триггерную активность. Быстрые электрические разряды аритмогенных очагов, располагающиеся в большей степени в мышечных волокнах ЛВ, продвигаются в сторону предсердного миокарда и инициируют множественные круги ри-

ентри (если длина волны достаточно мала). Сокращению длины волны способствуют укорочение рефрактерного периода и замедление проводимости. После появления приступов ФП приводит к электрическим и структурно-морфологическим изменениям предсердной мышечной ткани (электрическое ремоделирование), при этом способствует поддержанию и рецидивированию приступов, одновременно изменяя ответ на антиаритмические препараты. Поэтому первичные эпизоды пароксизмальной формы ФП могут постепенно прогрессировать и переходить в персистентную и/или перманентную (хроническую) форму. Для сохранения фибрилляторной активности нужны благоприятные электрофизиологические условия и наличие анатомического субстрата, которыми являются удлинение и дисперсия эффективного рефрактерного периода (ЭРП) предсердий, нарушение внутрисердечного проведения и нарушение связи между мышечными волокнами. Степень влияния изменений со стороны межклеточных соединений на нарушение проводимости пока не понятна, но наличие дезорганизаций и фрагментаций межклеточных соединений является характерным сопровождающим элементом при хронической форме мерцательной аритмии. Несмотря на то, что многие исследования, направленные на изучение коннексинов (протеинов, придающих форму межклеточным каналам), дали несущественные результаты, мнения насчет наличия аномалии в строении этих каналов расходятся [8].

Усилия паллиативного лечения должны быть направлены на восстановление и сохранение