

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.12-008.318

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

*Л. А. Бокерия**, *О. Л. Бокерия*, *Л. А. Глушко*

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

Нарушения ритма сердца могут быть определены как отклонение от нормального сердечного ритма и / или ритм, который не является физиологическим. Аритмии бывают регулярными, как в случае мономорфных тахикардий или трепетания, и нерегулярными, как в случае фибрилляции или

полиморфной тахикардии. Кроме того, выделяют нарушения ритма относительно доброкачественные, например преждевременные желудочковые сокращения (ПЖС), и злокачественные, в частности фибрилляцию желудочков, способную привести к внезапной смерти. Самой распространенной

* Адрес для переписки: e-mail: leoan@online.ru

Таблица 1

Механизмы предсердных и желудочковых тахикардий

Тахикардия	Механизм	Диапазон частоты, уд/мин
Синусовая тахикардия	Автоматизм (нормальный)	≥ 100
Риентри синусного узла	Риентри	110–180
Предсердная тахикардия	Риентри, автоматизм или триггерная активность (ППД, обусловленные интоксикацией сердечными гликозидами)	150–240
Трепетание предсердий	Риентри	240–350 (в основном) 300±20
Фибрилляция предсердий	Риентри Проведение фибрилляции от триггерных зон устьев легочных вен и ВПВ	240–450
Наджелудочковая тахикардия – АВ-узловая реципрокная	Риентри	120–250 (в основном) 150–220
Наджелудочковая тахикардия – дополнительный путь (WPW)	Риентри	140–250 (в основном) 150–220
Ускоренный идиовентрикулярный ритм	Аномальный автоматизм	>60
Желудочковая тахикардия	Риентри автоматизм	120–300 (в основном) 140–240
Желудочковая тахикардия из выводного тракта правого желудочка	Триггерный? (ППД)	120–220
Риентри ножки пучка Гиса	Риентри	160–250 (в основном) 190–240
Пируэтная желудочковая тахикардия	РПД-индуцированная триггерная активность, поддерживаемая риентри	>200

Примечание. ППД – поздняя постдеполяризация; РПД – ранняя постдеполяризация; ВПВ – верхняя полая вена; WPW – синдром Wolff–Parkinson–White.

устойчивой аритмией в клинической практике является фибрилляция предсердий.

В последние годы наблюдается значительный прогресс в понимании молекулярных, генетических и электрофизиологических механизмов, лежащих в основе развития разнообразных нарушений сердечного ритма (табл. 1) и нарушения проводимости. Прогресс в понимании этих явлений был обусловлен инновационными разработками в области генетических основ и предрасположенности к электрической дисфункции сердца. Однако, несмотря на эти достижения, остаются вопросы, связанные с формированием данной патологии. В данной статье рассматриваются наши современные представления (по мере возможности в хронологическом порядке) о клеточных, ионных, генетических и молекулярных механизмах, ответственных за нарушения сердечного ритма.

Сердечную аритмическую активность можно классифицировать как пассивную (например, атриовентрикулярная блокада) и активную. Механизмы, ответственные за активные нарушения сердечного ритма, как правило, делятся на две основные категории: 1) усиленное или аномальное формирование импульса, 2) риентри (повторный вход) (рис. 1).

Для возникновения повторного входа импульса необходимы:

- наличие двух или более путей проведения;
- однонаправленная (или временная двунаправленная) блокада проведения импульса в одном из путей;
- замедление проведения импульса по смежным отделам миокарда, достаточное для того, чтобы импульс мог ретроградно пройти место блокады и повторно деполяризовать участок миокарда проксимальнее блокады.

Возникновению аритмий по типу повторного входа способствуют замедление скорости проведения и уменьшение продолжительности рефрактерных периодов. Наиболее частым предрасполагающим фактором является разность продолжительности рефрактерных периодов в различных отделах или клетках миокарда. Проведение импульса блокируется на уровне клеток, входящих в эффективный рефрактерный период (ЭРП), импульс нормально проводится по полностью возбудимым клеткам, а на уровне клеток, находящихся в относительном рефрактерном периоде (ОРП), наблюдается замедление проведения импульса. В результате импульс может вернуться к клетке, которая была в ЭРП с противоположной стороны, если она за это время вышла из состояния рефрак-

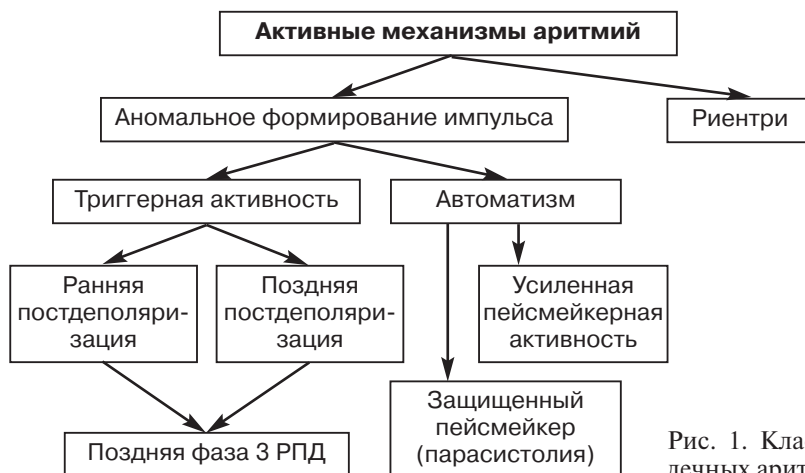


Рис. 1. Классификация активных механизмов сердечных аритмий

терности (повторный вход) [2]. Фаза 2 риентри [32] является интересным аспектом формирования аритмии по типу повторного входа, способна объяснить развитие экстрасистолической активности. Механизмы, ответственные за аномальное формирование импульса, включают повышение автоматизма и триггерную активность. Автоматизм можно также подразделить на нормальную, аномальную и триггерную активность. Последняя, в свою очередь, представлена ранними и поздними постдеполяризациями. Недавние исследования выявили новый механизм, называемый поздней стадией 3 РПД, являющийся промежуточным между механизмами, обусловленными РПД и ППД [10]. Ключевым различием между автоматизмом и триггерной активностью является то, что первый может появиться заново, а возникновению второго должна предшествовать активация (этим обусловлен термин «триггерная активность»).

АНОМАЛЬНОЕ ФОРМИРОВАНИЕ ИМПУЛЬСА

Нормальный автоматизм. Автоматизм — это способность клеток сердца к созданию спонтанных потенциалов действия. Спонтанная активность является результатом диастолической деполяризации, обусловленной входящим током во время фазы 4 потенциала действия, в результате чего мембранный потенциал достигает пороговых значений (рис. 2, слева).

Синоатриальный (СА) узел обычно генерирует максимальное количество собственных импульсов. Все остальные пейсмейкеры упоминаются в качестве вспомогательных или скрытых, так как они принимают на себя функцию инициирования возбуждения сердца только тогда, когда СА-узел не в состоянии генерировать импульсы или когда эти импульсы не могут распространяться. Существует иерархия среди вспомогательных водителей ритма, обладающих нормальным автоматизмом:

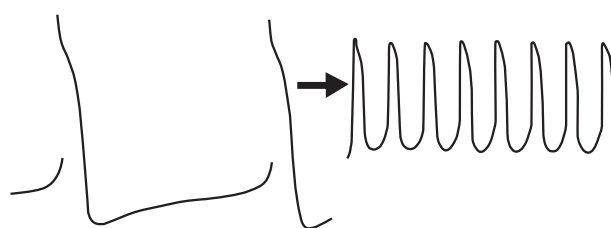


Рис. 2. Переход от нормального автоматизма к аномальному (деполяризация вызванной низкой активностью напряжения) в волокнах Пуркинье

предсердные водители ритма генерируют импульсы с большей частотой, чем водители ритма из АВ-соединения, а они, в свою очередь, вырабатывают импульсы с большей частотой, чем пейсмейкеры в желудочках.

Ионные механизмы, лежащие в основе нормального автоматизма СА- и АВ-узлов и системы Пуркинье, включают: 1) активированный гиперполяризацией входящий ток (I_p) [17] и/или 2) прекращение выхода тока калия (I_K). Вклад I_p и I_K отличается в СА/АВ-узлах и в волокнах Пуркинье из-за различия уровней потенциалов в этих двух типах пейсмейкеров (например, от -70 до -35 мВ и от -90 до -65 мВ соответственно). Вклад других потенциалзависимых токов может также быть разным в различных типах клеток сердца. Например, I_{CaL} -типа участвует в поздней стадии диастолической деполяризации в СА- и АВ-узлах, но не в волокнах Пуркинье. В исследованиях J. Nusser и соавт. был описан вклад Т-типа I_{Ca} в клетках водителя ритма предсердий. Последний, активированный низким вольтажем, способствует высвобождению кальция из саркоплазматического ретикулума, что, в свою очередь, стимулирует входящий I_{Na-Ca} [22]. Генетические нарушения Т-типа Ca^{2+} субъединицы, формирующей поры каналов (Cav3.1/ $\alpha 1G$), вызывают замедление автоматизма в СА- и АВ-узлах. Возрастание потенциала

действия обеспечивается в значительной степени за счет быстрых натриевых токов в системе Гиса–Пуркинье и преимущественно медленных кальциевых токов в СА- и АВ-узлах. В настоящее время уделяется большое внимание роли ионного внутреннего тока (I_{ST}), а также высвобождению Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (СР) [1]. Несмотря на обширные электрофизиологические исследования, ионные механизмы СА-деятельности пейсмейкера первого порядка остаются неясными.

Скорость, с которой пейсмейкерные клетки инициируют импульсы, определяется взаимодействием следующих трех факторов [15]: 1) максимальный диастолический потенциал; 2) пороговый потенциал; 3) наклон фазы 4 деполяризации. Изменение любого из этих факторов приведет к изменению времени, необходимого для фазы 4 деполяризации с целью изменения мембранного потенциала от максимального диастолического уровня до порогового, и, следовательно, изменит скорость импульса инициирования. Если максимальный диастолический потенциал увеличивается (становится более отрицательным), спонтанная деполяризация к пороговому потенциалу займет больше времени и скорость инициирования импульса замедлится. Парасимпатические и симпатические влияния, так же как внеклеточный уровень калия, могут изменить один или несколько из этих трех параметров и таким образом модулировать собственную скорость разрядки биологических пейсмейкеров. В общем, β -адренорецепторная стимуляция увеличивает скорость деполяризации фазы 4, в то время как стимуляция мускариновых рецепторов ее снижает. Парасимпатические агонисты, такие как ацетилхолин, оказывают это действие путем активации тока K (I_{K-ACH}), снижения входящего тока Ca^{2+} (I_{Ca}), а также снижения пейсмейкерного тока (I_p) [4]. Агонисты β -адренорецепторов, такие как норадреналин или изопротеренол, увеличивают спонтанную скорость в основном за счет увеличения I_{Ca} и пейсмейкерного тока (I_p). Ацетилхолин также гиперполяризует главные пейсмейкерные клетки, что, в свою очередь, приводит к увеличению максимального диастолического потенциала. Гиперполяризация, обусловленная вагусным влиянием, и замедление фазы 4 деполяризации вызывают замедление синусового ритма и являются основными причинами синусовой брадикардии. Преобладание активности симпатической нервной системы над парасимпатической во время физических упражнений или стресса во многом объясняет ускорение сердечного ритма в этих условиях. Обратная ситуация наблюдается во время сна. Вспомогательные предсердные пейсмейкеры с более отри-

цательным диастолическим потенциалом (от -75 до -70 мВ) по сравнению с СА-узловыми клетками находятся в области соединения нижнего правого предсердия с нижней полую вену, вблизи (или на) евстахиевой заслонки [12]. Другие предсердные пейсмейкеры были найдены на пограничном гребне, а также в отверстии коронарного синуса и в мышце предсердий, которая простирается в трехстворчатый и митральный клапаны [12]. Миокардиальные муфты, которые окружают сердечные вены (полые и легочные вены), могут также обладать нормальным автоматизмом [37]. Тем не менее некоторые исследователи сообщают об отсутствии каких-либо признаков автоматизма в муфтах легочных вен. Латентные пейсмейкерные клетки в АВ-узле отвечают за ритм из АВ-соединения [1]. Вспомогательные предсердные и АВ-узловые пейсмейкерные клетки находятся под контролем вегетативной нервной системы (ВНС), с ускорением ритма при активации симпатической нервной системы и замедлением ритма при парасимпатикотонии.

Система Гиса–Пуркинье в желудочках сердца содержит более медленные вспомогательные пейсмейкеры. В этой системе парасимпатические эффекты менее заметны, чем влияние симпатической нервной системы. Хотя ацетилхолин обладает малым прямым воздействием, однако он может значительно снизить автоматизм системы Пуркинье посредством торможения симпатического влияния – так называемое явление акцентуированного антагонизма [1]. Как и в предсердиях, симпатическая стимуляция увеличивает частоту сердечных сокращений. В системе Гиса–Пуркинье, как и во всех пейсмейкерных клетках, повышение внеклеточной концентрации калия уменьшает скорость диастолической деполяризации, а снижение внеклеточного калия имеет противоположный эффект. Этот эффект $[K^+]_o$ обусловлен в значительной степени изменением входящего выпрямительного тока I_{K1} . Снижение I_{K1} может также возникать вторично по отношению к мутации в *KCNJ2* (ген, который кодирует этот канал), что приводит к увеличению автоматизма и экстрасистолической активности предположительно клеток системы Гиса–Пуркинье. Интересно, что, поскольку стимуляция β -адренорецепторов эффективна в увеличении I_{K1} , симпатическая стимуляция может привести к парадоксальному замедлению автоматизма и эктопии в этой области.

Аномальный автоматизм. Аномальный автоматизм, или автоматизм, вызванный деполяризацией, наблюдается в условиях пониженного мембранного потенциала покоя, таких как ишемия, инфаркт или другие деполяризующие воздействия (рис. 2, справа). Аномальный автоматизм экспери-

ментально наблюдался как в тканях, в которых обычно возникает диастолическая деполяризация (то есть в волокнах Пуркинью), так и в тканях, в которых обычно не проявляется такая способность (например, миокарда желудочков или предсердий). Мембранный потенциал, при котором развивается аномальный автоматизм, колеблется между -70 и -30 мВ. По сравнению с нормальным автоматизмом патологический автоматизм в волокнах Пуркинью или в миокарде желудочков и предсердий легче подавляется блокаторами кальциевых каналов. Частота ритма при аномальном автоматизме существенно выше, чем при нормальном, и является чувствительным показателем мембранного потенциала покоя (то есть чем более деполяризованный потенциал покоя, тем быстрее ритм). Как и нормальный автоматизм, патологический автоматизм усиливается агонистами β -адренорецепторов и снижением содержания внешнего калия.

Ионная основа для диастолической деполяризации при патологическом автоматизме может быть аналогична таковой при нормальном автоматизме и состоит из времязависимой активации тока натрия и пейсмейкерного тока I_p , а также спада I_K [16]. Эксперименты на деполяризованном миокарде расширенных предсердий человека показывают, что Ca^{2+} -зависимые процессы также могут способствовать аномальной деятельности пейсмейкерных клеток при низких мембранных потенциалах [9]. Было высказано мнение, что освобождение Ca^{2+} из СР может активировать натрий-кальциевый обменник тока (I_{Na-Ca}), что приводит к спонтанной диастолической деполяризации и аномальному автоматизму. Этот механизм схож с тем, который отвечает за генерацию ППД.

Деполяризация мембранного потенциала, связанная с болезненными состояниями, возникает чаще всего в результате: 1) увеличения внеклеточного K^+ , что уменьшает возвратный потенциал для I_{K1} , внешний ток, который во многом определяет мембранный потенциал покоя или максимальный диастолический потенциал; 2) сокращения числа I_{K1} -каналов; 3) снижения способности каналов I_{K1} проводить ионы калия; 4) электролитных влияний соседних деполяризованных областей. Увеличение $[K^+]_O$ уменьшает мембранный потенциал, но не вызывает аномальный автоматизм. Действительно, повышение $[K^+]_O$ эффективно в подавлении аномального автоматизма предсердий, желудочков и волокон Пуркинью [17].

Деполяризация мембраны может также возникнуть в результате уменьшения I_K , как было показано в волокнах Пуркинью, выживших после инфаркта миокарда, и может сохраняться в течение по крайней мере 24 ч после окклюзии коро-

нарной артерии. Сокращение I_K вызывает низкий мембранный потенциал и аномальный автоматизм [18].

В тканях человека, выделенных из больных предсердий и желудочков миокарда, возникает фаза 4 деполяризации и аномальный автоматизм на уровне мембранного потенциала в диапазоне от -50 до $-60...-75$ мВ. Было показано, что уменьшение проводимости мембран калия является важной причиной низкого потенциала мембраны в предсердных волокнах [15]. Известно, что в настоящее время I_{K1} гораздо меньше в предсердиях по сравнению с миоцитами желудочков. Поскольку проводимость I_{K1} -каналов является чувствительной функцией $[K^+]_O$, гипокалиемия может повлечь за собой значительное сокращение входящего тока электролитов, приводя к деполяризации и возникновению патологического автоматизма, особенно в пейсмейкерных волокнах Пуркинью. Примером наследственных заболеваний, связанных со снижением I_{K1} , является синдром Андерсена–Товиля. Потеря функции I_{K1} происходит вторично по отношению к мутации в *KCNJ2*-гене, кодирующем Kir2.1, белок, который формирует I_{K1} -канал. Синдром Андерсена–Товиля связан с очень высоким уровнем эктопии вследствие повышенной активности пейсмейкеров системы Пуркинью, обусловленной низким уровнем I_{K1} [9, 22, 29, 33, 35, 36].

АВТОМАТИЗМ КАК МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Аритмии, вызванные патологическим автоматизмом, могут возникнуть в результате различных механизмов. Синусовая брадикардия и тахикардия вызваны простым изменением скорости инициирования импульса нормального СА-узла (см. табл. 1). Изменения синусовой частоты сердечных сокращений могут сопровождаться изменениями в происхождении доминирующих пейсмейкеров (из синусового узла или вспомогательных пейсмейкерных клеток других участков предсердия). Проводимость импульса из СА-узла может быть замедлена или заблокирована в результате болезни или повышения активности блуждающего нерва, что ведет к развитию брадикардии. Ритмы из АВ-соединения возникают тогда, когда пейсмейкеры из АВ-соединения располагаются либо в АВ-узле, либо в ножке пучка Гиса, являющейся главным пейсмейкером в случае АВ-блокады. Когда возникает идиовентрикулярный ритм из системы Пуркинью при полной поперечной блокаде, частота сердечных сокращений, как правило, уменьшается, и на ЭКГ характеризуется широким аномальным QRS-комплексом.

Нормальная или вспомогательная пейсмейкерная активность также может быть повышена, что приводит к синусовой тахикардии или активации эктопических очагов в предсердиях, вызывая предсердную тахикардию. Одной из причин может быть повышенная активность симпатической нервной системы. Другой причиной может быть течение поврежденного тока между частично деполяризованным миокардом и, как правило, латентными поляризованными пейсмейкерными клетками. Этот механизм, как полагают, несет ответственность за эктопические сокращения, которые возникают на границах ишемических зон. Ускоренные идиовентрикулярные ритмы были отнесены к повышенному нормальному автоматизму в системе Гиса–Пуркинье. Хотя экспериментальные и клинические исследования трехмерного отображения показали, что желудочковые аритмии, возникающие в условиях острой ишемии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, кардиомиопатии и других, могут быть отнесены к очаговым механизмам, часто бывает трудно дифференцировать автоматический и фокусный риентри механизмы (отражение, фаза 2 риентри, микрориентри).

Хотя автоматизм не вызывает самые быстрые тахиаритмии, он может ускорить или выступать триггером риентри аритмий. М. Haissaguerre и соавт. [19] показали, что фибрилляция предсердий может быть вызвана быстрым автоматизмом, возникающим в легочных венах. Следует отметить, что ткани предсердий больных с мерцательной аритмией характеризуются повышенным уровнем мРНК I_f .

Нормальный автоматизм всех вспомогательных пейсмейкеров в сердце тормозится, когда стимуляция инициируется из вышележащих водителей ритма. Такое торможение называется иерархическим подавлением. В противоположность этому устойчивая деятельность, обусловленная аномальным автоматизмом, обычно практически не отвечает на овердрайв-стимуляцию. В нормальных физиологических условиях все вспомогательные пейсмейкеры подавлены деятельностью водителя ритма первого порядка – СА-узла. Овердрайв подавления в основном реализуется посредством внутриклеточного накопления Na^+ , что приводит к повышенной активности натриевого насоса (Na^+K^+ -АТФаза), которая генерирует гиперполярирующий электрогенный ток, противостоящий 4 фазе деполяризации. Чем больше частота сердечных сокращений или длительнее овердрайв, тем выше активность натриевого насоса [30]. Синусный узел сам по себе может быть подавлен овердрайвом, если он стимулируется с большей частотой, чем его собственная, хотя степень перегрузки

подавления меньше, чем вспомогательных пейсмейкеров, управляемых сопоставимыми частотами. Эта разница может быть связана с тем, что потенциал действия синусного узла во многом зависит от тока L-типа Ca^{2+} -каналов и в меньшей степени – от накопления внутриклеточного Na^+ , стимулирующего натриевый насос.

Интересно, что спонтанный автоматизм в центре синусного узла может хорошо сохраняться при фибрилляции предсердий из-за минимальной степени перегрузки подавления, а также высокой степени синоатриальной блокады входа.

Парасистолия и модулированная парасистолия.

Латентные пейсмейкеры во всем сердце в основном подавляются волновым фронтом, распространяющимся доминирующим пейсмейкером, и поэтому не могут активировать сердце. Исключение из этого правила возникает в тех случаях, когда пейсмейкерная ткань защищена от импульсов синусового происхождения. Область блока входа возникает тогда, когда клетки, вызывающие автоматизм, окружены барьером высокого сопротивления из-за ишемии, инфаркта миокарда или иным образом скомпрометированной сердечной ткани, это предотвращает распространение волны, но позволяет генерировать спонтанные импульсы с помощью очага автоматизма для выхода возбуждения за его пределы и активации оставшегося миокарда. Область пейсмейкерных миоцитов, представляющих собой блок входа и выход проводимости, называется парасистолическим очагом (рис. 3). Эктопическая активность, генерируемая парасистолическим очагом, характеризуется преждевременными желудочковыми комплексами с различными R–R-интервалами связи, сливными комплексами, межэктопическими интервалами, кратными общему знаменателю. Этот ритм довольно редкий. Несмотря на то что обычно он считается доброкачественным, любая преждевременная



Рис. 3. Классическая парасистолия. Эктопический пейсмейкер защищен от входа активности за пределами фокуса (вход блока), но когда пейсмейкер заканчивает свою деятельность, генерируемый импульс может распространяться из фокуса для возбуждения остальных участков миокарда (проведение выхода)

активация желудочков может вызывать злокачественные желудочковые ритмы в ишемизированном миокарде или при наличии подходящего субстрата в миокарде.

В конце 1970-х – начале 1980-х гг. G. K. Moe и его сотрудники описали вариант классической парасистолии, которую они называют «модулированной парасистолией». Этот вариант аритмии был предложен как результат неполного блока входа парасистолического очага.

Постдеполяризация и триггерная активность.

Колебательные деполяризации, которые сопровождают сердечный потенциал действия и зависят от предыдущей трансмембранной активности, называются постдеполяризациями. Обычно различают два подкласса – раннюю и позднюю постдеполяризацию. РПД прерывает или задерживает реполяризацию на этапе 2 и/или 3 фазы сердечного потенциала действия, в то время как ППД возникает после полной реполяризации. По результатам последних исследований, проведенных группой авторов во главе с С. Antzelevitch, выявлен новый механизм возникновения триггерной активности, называемый «поздней фазой 3 РПД» [12], которая сочетает в себе свойства как РПД, так и ППД, но имеет свою неповторимую характеристику. Когда РПД или ППД обладают достаточной амплитудой для перенесения потенциала с мембранного до его порогового, спонтанный потенциал действия называют триггерным ответом. Эти триггерные события могут вызывать экстрасистолы и тахикардии, которые развиваются в условиях, предрасполагающих к развитию постдеполяризаций.

РАННИЕ ПОСТДЕПОЛЯРИЗАЦИИ И ТРИГГЕРНАЯ АКТИВНОСТЬ

Характеристики ранней постдеполяризации и индуцированной триггерной активности. Ранние постдеполяризации наблюдаются в изолированных тканях сердца с нарушенным электролитным составом, подвергшихся гипоксии, ацидозу, воздействию катехоламинов и фармакологических веществ, в том числе антиаритмических препаратов [20]. Желудочковая гипертрофия и сердечная недостаточность также предрасполагают к развитию РПД. Гипертермия способствует возникновению РПД, а гипотермия подавляет ее [6].

Характеристики РПД варьируют в зависимости от вида животных, тканей или типов клеток, методов, с помощью которых она вызвана. Хотя специфические механизмы индукции РПД могут различаться, критическое удлинение реполяризации сопровождается большинством (но не все) РПД. Осцилляции импульсов появляются при потенциалах выше -30 мВ и, как правило, называются фазой 2 РПД. Те из них, которые возникают при

более отрицательных потенциалах, называются фазой 3 РПД. Фазы 2 и 3 РПД иногда появляются в одном и том же препарате. РПД-активность, регистрируемая в препарате желудочков, в отличие от таковой в волокнах Пуркинью, всегда больше РПД фазы 2 [32].

РПД-индуцированная триггерная активность является чувствительной функцией для стимулирования частоты ритма. Антиаритмические препараты III класса обычно вызывают РПД-активность, направленную на замедление ритма стимуляции, и полностью подавляют быстрый ритм. Напротив, агонист-индуцированная β -адренорецепторная РПД вызывает физиологически нормальную частоту сердечных сокращений [30].

Клеточные основы ранней постдеполяризации.

До 1990-х гг. наше понимание РПД было основано главным образом на данных, полученных из исследований, проводившихся на препаратах волокон Пуркинью. За некоторыми исключениями, РПД не наблюдалась в начале экспериментов в тканях желудочков сердца млекопитающих. Более поздние исследования показали, что, хотя в эпикардиальных и эндокардиальных тканях собак обычно не развиваются РПД при контакте с препаратами, удлиняющими продолжительность потенциала действия, в миокардиальных М-клетках легко возникает РПД-активность при этих условиях. Неспособность эпикардиальных и эндокардиальных тканей формировать РПД была объяснена наличием сильного I_{Ks} в этих клетках. М-клетки имеют слабый I_{Ks} , что предрасполагает к развитию РПД в присутствии заблокированного I_{Ks} . В присутствии хроманола 293В для блокирования I_{Ks} блокаторы I_{Kr} , такие как E-4031 или соталол, вызывают РПД-активность в изолированных эпикардиальных и эндокардиальных тканях собак, а также в М-клетках. Предрасположенность кардиомиоцитов к развитию РПД зависит главным образом от снижения I_{Ks} и I_{Kr} , как это происходит при различных формах кардиомиопатий. В этих условиях РПД может появиться в любой части желудочка миокарда.

Трехмерное отображение аритмии типа пируэт (TDP) в экспериментальных моделях у собак показывает, что экстрасистола, которая инициирует TDP, может исходить из субэндокардиальной, миокардиальной или субэпикардиальной областей левого желудочка [5]. Эти данные указывают, что волокна Пуркинью и М-клетки являются основными источниками РПД-индуцированной активности в естественных условиях (*in vivo*). При наличии комбинированного I_{Ks} - и I_{Kr} -блока зачастую сначала в эпикарде развивается РПД. Хотя РПД-индуцированная экстрасистола может инициировать TDP, данная аритмия, по мнению

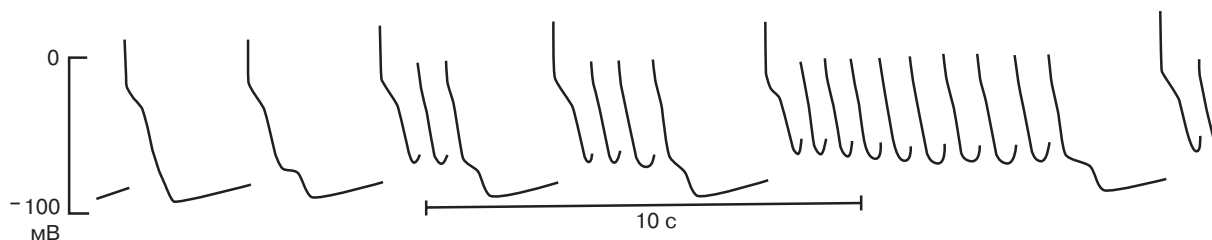


Рис. 4. Спонтанная активность в изолированных волокнах Пуркинье у собаки. В перфузат добавляется аконитин в очень низкой концентрации (10^{-6} – 10^{-8} г/мл), что вызывает замедление реполяризации; после третьего потенциала действия возникают два спонтанных возбуждения. За четвертым и пятым потенциалами действия следует целый ряд спонтанных импульсов

многих авторов, должна поддерживаться механизмом риентри [25].

Деполаризация может также начаться во время реполяризации или до момента ее завершения. Было бы неправильно называть это фазой 4 деполаризации, так как в данном случае деполаризация начинается с низкого уровня мембранного потенциала (например, -30 мВ). Для обозначения этого явления Р. F. Cranfield использует термин «ранняя постдеполяризация». Если такая постдеполяризация окажется достаточно сильной, она может привести к возникновению потенциала действия с низкой амплитудой.

В норме суммарный ионный ток, текущий через клеточную мембрану во время реполяризации, направлен из клетки наружу. Если ингибировать выходящий ток или увеличить фоновый входящий ток, то суммарный ток может стать входящим, что практически означает начало деполаризации мембраны; такая деполаризация способна вызвать повторное возбуждение волокна. Подобное уменьшение выходящего (реполяризующего) тока может произойти при снижении проницаемости мембраны для ионов калия, как это наблюдается, например, в случае выраженного снижения внеклеточной концентрации калия. Увеличение фонового входящего тока может быть обусловлено гипоксией, повреждениями или действием некоторых препаратов [5]. Примером последнего может служить исследование Scherf, показавшего, что локальное нанесение аконитина на внешнюю поверхность предсердия собаки вызывает тахикардию с частотой от 200 до 300 уд/мин, возникающую в месте нанесения раствора. Хотя этот препарат почти не имеет практического применения, он позволяет четко продемонстрировать феномен ранней постдеполяризации. К. Matsuda и соавт. [28] показали, что в изолированном желудочковом миокарде собаки локальное применение аконитина замедляет (увеличивает) реполяризацию и последующее возникновение «спонтанных», или «не вызванных стимуляцией», потенциалов действия. То же явление обнаружено R. F. Shmidt [30] и продемонстрирова-

но нами на рисунке 4: аконитин угнетает или задерживает инактивацию системы натриевых каналов, так что фоновый входящий ток резко возрастает во время реполяризации. Если мембранный потенциал группы волокон искусственно повысить (например, посредством деполаризирующего тока) до уровня между -40 и -10 мВ, то могут возникнуть спонтанные потенциалы действия; это показано на рисунке 5 [33] (использованы предсердные трабекулы лягушки). В принципе аналогичное явление было продемонстрировано на желудочковом миокарде морской свинки [12, 13]. Тот же феномен может иметь место в пораженной ткани предсердия у человека; если эти волокна выделить и поместить в перфузионную камеру, то они деполаризуются и спонтанно активируются [14].

Задержанная постдеполяризация. Постдеполяризация может наблюдаться и после того, как волокно полностью (или почти полностью) реполяризуется. Если амплитуда такой постдеполяризации достаточно высока, может возникнуть один или несколько спонтанных потенциалов действия. Постдеполяризация подобного типа была зарегистрирована в экспериментальных исследованиях, в которых миокардиальная ткань подвергалась воздействию токсических концентраций сердечных гликозидов; это обнаруживается не только в волокнах Пуркинье или желудочковых волокнах [21], но и в специализированных предсердных волокнах [35], а также в пораженной ткани предсердия человека [24]. В то же время К. Saito и соавт. недавно сообщили, что в препаратах правого предсердия кролика в определенных условиях (в отсутствие спонтанной активности, при концентрации калия в перфузате $2,6$ мМ и температуре перфузата 32 °С) с помощью ритмичной стимуляции можно вызвать задержанную постдеполяризацию, а при применении экстрастимула — стойкую ритмическую активность; это показано на рисунке 6. К. Saito [29] отметил, что некоторые спонтанно активные изолированные ткани «успокаиваются» при повышении внеклеточной концентрации калия с $2,6$ до $5,2$ мМ. Пока неясно, имеет ли этот феномен

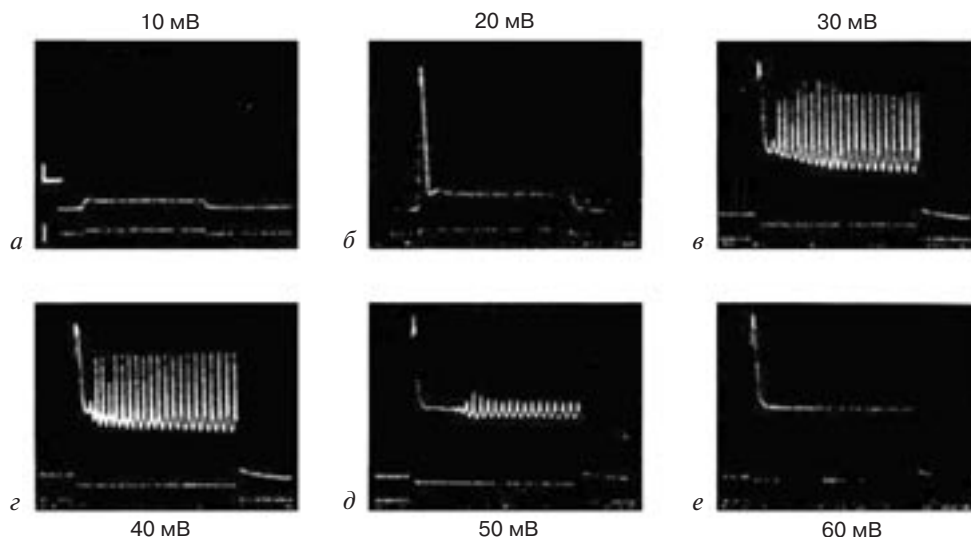


Рис. 5. Влияние деполяризующего тока на предсердную трабекулу лягушки. Верхняя кривая на каждом фрагменте представляет мембранный потенциал, а нижняя — величину тока, подаваемого на миокардиальный препарат:

a — ток деполяризует препарат при 10 мВ; *б* — деполяризация при 20 мВ вызывает появление одного потенциала действия, за которым следуют подпороговые колебания; *в*, *г* — ток большей амплитуды вызывает более сильную деполяризацию (30 и 40 мВ соответственно), и после первого потенциала действия развивается поддерживающаяся ритмическая активность; *д* — в случае деполяризации мембраны при 50 мВ за потенциалом действия следуют лишь низкоамплитудные колебания; *е* — при большей деполяризации (60 мВ) после потенциала действия отмечается стабильный мембранный потенциал. На фрагменте *a* дана калибровка: 20 мВ и 1 с — для верхних кривых и 5×10^{-7} А — для нижних. Данные получены методом фиксации потенциала в двойной сахарозной мели

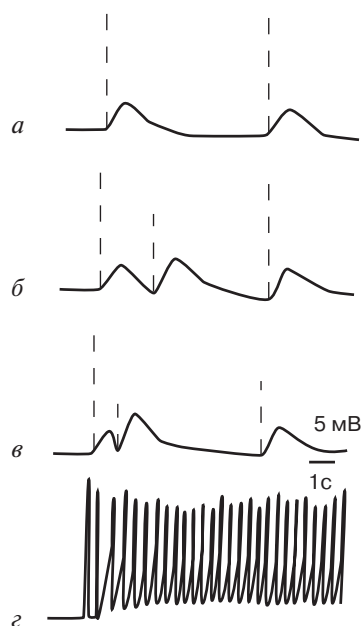


Рис. 6. Следовые потенциалы, иногда обнаруживаемые в волокнах изолированного правого предсердия кролика. В данном эксперименте препарат стимулировался каждые 6 с. На представленных записях видна только нижняя часть потенциала действия (обратите внимание на калибровку):

a — контрольная запись; остальные фрагменты — регистрация после экстрасимула с интервалом сцепления 2 с (*б*), 1 с (*в*) и 500 мс (*г*). На фрагменте *г* после реакции на экстрасимул возникает целый ряд спонтанных потенциалов действия

какое-либо значение в нормальных условиях и в сердце человека.

Такая задержанная постдеполяризация наблюдается также в волокнах клапанов сердца собаки, обезьяны и человека [29], в коронарном синусе собаки [23] и в поврежденном в результате заболевания предсердия человека [28]. Во всех случаях постдеполяризация возникает только в связи с предшествующим потенциалом действия и никогда не развивается спонтанно. Следовательно, термин «триггерная активность» можно использовать в том случае, когда амплитуда постдеполяризации достаточно высока, чтобы инициировать не вызванный стимуляцией потенциал действия (рис. 7) [34]. А. L. Wit и P. F. Cranfield показали, что для поддерживающейся триггерной тахикардии характерно постепенное сокращение длительности цикла во время первых 10–20 возбуждений (возрастание частоты; явление «разогрева»). Поддерживающаяся активность всегда самопроизвольно прекращается через несколько секунд или минут. Перед ее прекращением частота резко снижается, и за последним не вызванным стимуляцией потенциалом действия следует подпороговая постдеполяризация (одна или более). Затем в течение нескольких секунд мембранный потенциал повышается до уровня, наблюдавшегося непосредственно перед началом триггерной активности (рис. 8).

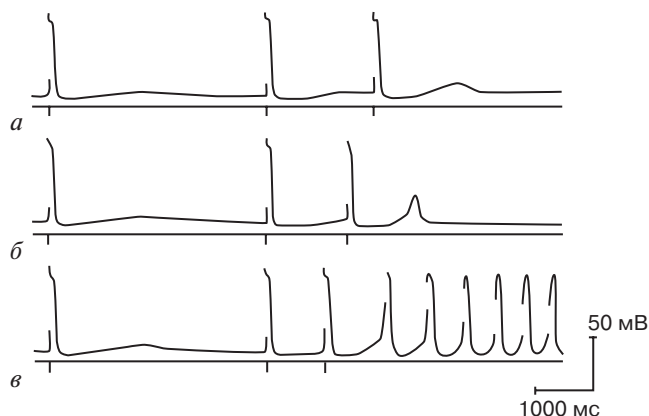


Рис. 7. Регистрация электрической активности в волокне коронарного синуса собаки на фоне норадреналина (10^{-6} г/мл). На каждом фрагменте показаны последние два потенциала из серии, включающей 10 вызванных потенциалов с интервалом 4000 мс, после которых преждевременный импульс вызывался с постоянно уменьшающимся интервалом сцепления:

a – 2000 мс; *б* – 1400 мс; *в* – 1000 мс. На фрагменте *б* за преждевременным потенциалом действия следует постдеполяризация примерно при 30 мВ, тогда как на фрагменте *в* постдеполяризация, возникающая после преждевременного потенциала действия, приводит к развитию поддерживающейся ритмической активности

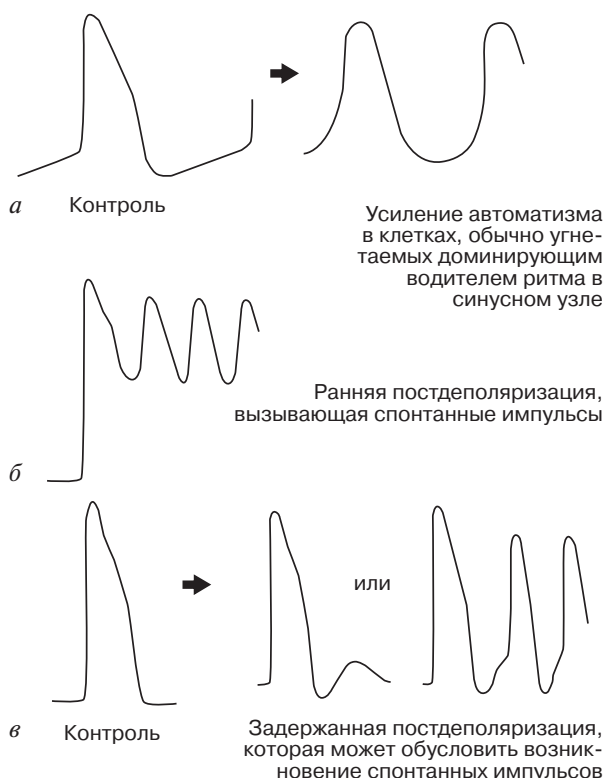


Рис. 9. Механизмы развития эктопической спонтанной активности:

a – усиление автоматизма (диастолическая деполяризация); *б* – ранняя постдеполяризация, приводящая к появлению спонтанных импульсов; *в* – задержанная постдеполяризация, также способная вызывать спонтанные импульсы



Рис. 8. Регистрация электрической активности клетки коронарного синуса собаки при стимуляции с интервалом 4000 мс. Амплитуда постдеполяризации постепенно возрастает до момента возникновения поддерживающейся ритмической активности. Во время этой резкой активности мембранный потенциал и амплитуда потенциалов действия снижаются. Справа – окончание быстрого ритма, хотя запись проводилась со скоростью, десятикратно превышающей таковую для левой части. За последним потенциалом действия следует постдеполяризация, а затем мембранный потенциал возвращается к уровню, наблюдавшемуся до начала спонтанной активности. Интервал в конце периода быстрого ритма в этом случае составляет примерно 400 мс. Амплитуда потенциала действия на записи слева равна приблизительно 90 мВ. В перфузионный раствор добавляли норадреналин (10^{-6} г/мл)

Механизм развития задержанной постдеполяризации остается неясным. Вероятно, важную роль играют ионы кальция, так как амплитуда постдеполяризации возрастает под влиянием катехоламинов и повышенной внеклеточной концентрации кальция. В то же время амплитуда снижается под действием блокаторов входа кальция (например, верапамила). Однако не менее важна и роль ионов натрия, так как амплитуда постдеполяризации уменьшается при снижении внеклеточной концентрации натрия, под действием тетродотоксина и антиаритмических препаратов I класса. Предположительно при задержанной постдеполяризации транзитный входящий (деполярирующий) ток переносится ионами натрия, тогда как проводимость мембраны изменяется в зависимости от внутриклеточной концентрации кальция [19].

На рисунке 9 схематически представлены три типа аномального генерирования импульса: повышенный автоматизм, ранняя постдеполяризация и задержанная постдеполяризация – триггерная активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекции по кардиологии; под ред. Л. А. Бокерия, Е. З. Голуховой. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2001. – 226 с.
2. Сердечно-сосудистая хирургия: руководство; под ред. В. И. Бураковского, Л. А. Бокерия. – М.: Медицина, 1996. – 752 с.
3. Anderson, M. E. QT interval prolongation and arrhythmia: An unbreakable connection? / M. E. Anderson // J. Intern. Med. – 2006. – Vol. 259. – P. 81–90.
4. Antzelevitch, C. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada

- syndromes / C. Antzelevitch, A. Oliva // *J. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 259. – P. 48–58.
5. *Antzelevitch, C.* Basic mechanisms of reentrant arrhythmias / C. Antzelevitch // *J. Curr. Opin. Cardiol.* – 2001. – Vol. 16. – P. 1–7.
 6. *Antzelevitch, C.* Cardiac repolarization. The long and short QT / C. Antzelevitch // *Europace.* – 2005. – Vol. 7. – P. 3–9 (Suppl.).
 7. *Antzelevitch, C.* Cellular and ionic mechanisms underlying arrhythmogenesis // *Cardiac Repolarization. Bridging Basic and Clinical Sciences* / C. Antzelevitch, A. Burashnikov, J. M. Di Diego; eds I. Gussak, C. Antzelevitch. – Totowa, NJ: Humana Press, 2003. – P. 201–251.
 8. *Antzelevitch, C.* In vivo human demonstration of phase 2 reentry / C. Antzelevitch // *Heart Rhythm.* – 2005. – Vol. 2. – P. 804–806.
 9. *Antzelevitch, C.* LQT7 (Andersen syndrome) / C. Antzelevitch et al. // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 381–388.
 10. *Antzelevitch, C.* Role of transmural dispersion of repolarization in the genesis of drug-induced torsades de pointes / C. Antzelevitch // *Heart Rhythm.* – 2005. – Vol. 2. – P. 9–15.
 11. *Belardinelli, L.* Assessing predictors of drug-induced torsade de pointes / L. Belardinelli, C. Antzelevitch, M. A. Vos // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2003. – Vol. 24. – P. 619–625.
 12. *Burashnikov, A.* Late-phase 3 EAD. A unique mechanism contributing to initiation of atrial fibrillation / A. Burashnikov, C. Antzelevitch // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 29. – P. 290–295.
 13. *Burashnikov, A.* Transmembrane action potential heterogeneity in the canine isolated arterially-perfused atrium: Effect of IKr and Ito/IKur block / A. Burashnikov, S. Mannava, C. Antzelevitch // *Am. J. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. 2393–2400.
 14. *Chattipakorn, N.* Delayed afterdepolarization inhibitor: A potential pharmacologic intervention to improve defibrillation efficacy / N. Chattipakorn, R. E. Ideker // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 72–75.
 15. *Cranfield, P. F.* The Conduction of the Cardiac Impulse / P. F. Cranfield. – New York: Futura, 1975.
 16. *Donaldson, M. R.* Andersen-Tawil syndrome: A model of clinical variability, pleiotropy, and genetic heterogeneity / M. R. Donaldson, G. Yoon, Y. H. Fu, L. J. Ptacek // *Ann. Med.* – 2004. – Vol. 36. – P. 92–97 (Suppl. 1).
 17. *Emori, T.* Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I(Kr) and I(Ks) block / T. Emori, C. Antzelevitch // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 1369–1378.
 18. *Ghosh, S.* KCNQ1 assembly and function is blocked by long-QT syndrome mutations that disrupt interaction with calmodulin / S. Ghosh, D. A. Nunziato, G. S. Pitt // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 98. – P. 1048–1054.
 19. *Haissaguerre, M.* Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias / M. Haissaguerre, B. F. Hoffman, M. R. Rosen // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 49. – P. 1–15.
 20. *Hordof, A. J.* Electrophysiologic properties and response to pharmacologic agents of fibers from diseased human atria / A. J. Hordof, R. Edie, J. R. Malm et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 74. – P. 774–779.
 21. *Hordof, A. J.* The cellular electrophysiologic effects of digitalis on human atria fibers / A. J. Hordof, A. Sponitz, L. Mary-Rabine // *Circulation.* – 2003. – Vol. 64. – P. 223–229.
 22. *Huser, J.* Intracellular Ca₂ release contributes to automaticity in cat atrial pacemaker cells / J. Huser, L. A. Blatter, S. L. Lipsius // *J. Physiol.* – 2000. – Vol. 524 (Pt. 2). – P. 415–422.
 23. *Imanishi, S.* Automatic activity in depolarized guinea pig ventricular myocardium. Characteristics and mechanisms / S. Imanishi, B. Surawicz // *J. Circ. Res.* – 2001. – Vol. 43. – P. 751–759.
 24. *Janse, M. J.* Circus movement within the AV node as a basis for supraventricular tachycardia as shown by multiple microelectrode recordings in the isolated rabbit heart / M. J. Janse, F. J. L. Van Capelle, G. E. Freud, D. Durrer // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 43. – P. 403–414.
 25. *Katzung, B. G.* Effects of extracellular calcium and sodium on depolarization-induced automaticity in guinea pig papillary muscle / B. G. Katzung // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 52. – P. 118–127.
 26. *Kirchhof, P.* Mechanism of catecholamine-induced ventricular tachycardias in mice with heart-directed expression of junctin and triadin: Shortening of action potentials and prolonging calcium transients / P. Kirchhof, J. Klimas, L. Fabritz et al. // *Heart Rhythm.* – 2005. – Vol. 2. – P. 69 (Abstract).
 27. *Lenfant, J.* Activité répétitive de la fibre sino-auriculaire de grenouille: analyse des courants membranaires responsables de l'automatisme cardiaque / J. Lenfant, J. Mironneau, J. K. Aka // *J. Physiol.* – 2005. – Vol. 84. – P. 5–18.
 28. *Matsuda, K.* Effects of aconitine on the cardiac membrane potential of the dog / K. Matsuda, T. Hoshi, S. Kameyama // *Jpn. J. Physiol.* – 1959. – Vol. 9. – P. 419–429.
 29. *Saito, K.* Cellular mechanisms underlying the development of catecholaminergic ventricular tachycardia / K. Saito, G.-B. Nam, A. Burashnikov, C. Antzelevitch // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 2727–2733.
 30. *Shmidt, R. F.* Versuch mit Aconitin zum Problem der spontanen Erregungsbildung in Herzen / R. F. Schmidt // *Pflügers Arch.* – 1960. – Bd. 271. – S. 526–536.
 31. *Tsuboi, M.* Cellular basis for electrocardiographic and arrhythmic manifestations of Andersen-Tawil syndrome (LQT7) / M. Tsuboi, C. Antzelevitch // *Heart Rhythm.* – 2006. – Vol. 3. – P. 328–335.
 32. *Undrovinas, A. I.* Ranolazine improves abnormal repolarization and contraction in left ventricular myocytes of dogs with heart failure by inhibiting late sodium current / A. I. Undrovinas, L. Belardinelli, N. A. Undrovinas, H. N. Sabbah // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 161–177.
 33. *West, T. S.* Single fiber recording during the production and control of flutter in the isolated atrium of the rabbit / T. S. West, A. R. Cox // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1960. – Vol. 130. – P. 303–310.
 34. *Wit, A. L.* Triggered and automatic activity in the canine coronary sinus / A. L. Wit, P. F. Cranfield // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 53. – P. 435–445.
 35. *Wu, L.* Antiarrhythmic effects of ranolazine in a guinea pig in vitro model of long-QT syndrome / L. Wu, J. C. Shryock, Y. Song et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2004. – Vol. 310. – P. 599–605.
 36. *Zhang, L.* Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with KCNJ2 mutations: Characteristic T-U-wave patterns predict the KCNJ2 genotype / L. Zhang, D. W. Benson, M. Tristani-Firouzi et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 2720–2726.
 37. *Zygmunt, A. C.* Larger late sodium conductance in M cells contributes to electrical heterogeneity in canine ventricle / A. C. Zygmunt, G. T. Eddlestone, G. P. Thomas et al. // *Am. J. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 689–697.

Поступила 30.11.2010