

**Рубрика: хирургическая аритмология**

© Л.А. БОКЕРИЯ, Л.Д. ШЕНГЕЛИЯ, 2014  
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2014

**УДК 616.12-008.313.2**

**DOI: 10.15275/annaritmol.2014.1.1**

## МЕХАНИЗМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ОТ ИДЕЙ И ГИПОТЕЗ К ЭФФЕКТИВНОМУ ПОНИМАНИЮ ПРОБЛЕМЫ

*Тип статьи: обзорная статья*

*Л.А. Бокерия, Л.Д. Шенгелия*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»  
(директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) РАМН; Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552,  
Российская Федерация

Бокерия Лео Антонович, академик РАН и РАМН, директор ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» РАМН;  
Шенгелия Лаша Давидович, ординатор, e-mail: l.d.shengelia@mail.ru

*Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из самых распространенных и опасных аритмий, представляя собой важнейшую проблему медицины во всем мире. Заболевание характеризуется быстрой и неупорядоченной деполяризацией предсердий, приводящей к дезорганизованным сокращениям предсердного миокарда. В статье рассматриваются механизмы ФП, начиная с первых предположений о них и заканчивая современными данными. Фибрилляция предсердий – это комплексная патология, содержащая несколько этиопатогенетических механизмов. Многие исследования показывают, что данная аритмия требует триггера для ее запуска и наличия электрофизиологических и анатомических изменений для ее сохранения. Впервые в 1914 г. G. Mines выдвинул теорию повторного входа волны. Гораздо позже группа ученых во главе с M. Haissaguerre обнаружила триггерную активность устьев легочных вен, которая, по их предположению, могла способствовать формированию кругов макрориентри в одном или обоих предсердиях и запуску аритмии. В дальнейшем множество работ было посвящено анатомическим и электрофизиологическим особенностям устьев легочных вен. Важным аспектом понимания механизмов персистенции ФП является электрическое ремоделирование. Клетки, задействованные в процессе макрориентри, подвергаются изменениям с точки зрения характеристик реполяризации, проявляющимся в укорочении потенциала действия, а вследствие этого – и периода рефрактерности. Эти изменения, в свою очередь, способствуют сохранению кругов риентри. Чем больше предсердие находится в состоянии фибрилляции, тем больше оно склонно ее поддерживать по причине процессов электрического ремоделирования. Таким образом, ФП становится персистирующей, когда у кругов макрориентри возникает способность поддерживать себя самостоятельно, без участия триггеров. В этом заключается сущность теории M.A. Allesie. В дальнейшем также были выявлены другие очаги триггерной активности. К ним относятся участки около верхней полой вены, в коронарном синусе, связке Маршалла, АВ-клапанах, задней стенке левого предсердия, межпредсердной перегородке, ушке левого предсердия. Исследования, посвященные сравнению морфологических особенностей предсердий у пациентов с ФП и без нее, свидетельствуют о процессах анатомического ремоделирования при ФП, проявляющемся в резком увеличении фиброзной ткани в области синусного узла и (значительном ее увеличении) внутри дилатированных стенок левого предсердия. Также была установлена роль генов, в некоторых случаях принимающих участие в генезе ФП. В частности, это могут быть гены, кодирующие ионные каналы или белки щелевых соединений кардиомиоцитов – коннексины. Из всего перечисленного можно сделать вывод о сложности и комплексности патогенеза ФП, многие звенья которого требуют дальнейшего изучения для достижения больших успехов в лечении.*

*Ключевые слова: фибрилляция предсердий; эктопическая активность; макрориентри; электрическое ремоделирование.*

## MECHANISMS OF ATRIAL FIBRILLATION: FROM IDEAS AND HYPOTHESES TO EFFECTIVE UNDERSTANDING OF THE PROBLEM

L.A. Bockeria, L.D. Shengelia

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bockeria Leo Antonovich, Academician of Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences, Director of A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences;

Shengelia Lasha Davidovich, Resident Physician, e-mail: l.d.shengelia@mail.ru

*Atrial fibrillation (AF) is one of the most common and dangerous arrhythmias and one of the main problems of medicine all over the world. The disease is characterised with rapid and disordered atrial depolarization, which leads to the disorganized contraction of atrial myocardium. The article deals with the mechanisms of AF from the first ideas to the modern data. AF is a complex pathology with several etiopathogenetic mechanisms. Many investigations show that this arrhythmia needs a trigger for its induction and anatomical or electrophysiological changes for its preservation. First G. Mines in 1914 advanced the theory of wave reentry and much more later a group of scientists headed by M. Haissaguerre found trigger activity of pulmonary veins orifices, which may contribute to the formation of one or several macro-reentry circuits in one or both atriums and launch arrhythmia. After that many articles were dedicated to the anatomical and electrophysiological characteristics of pulmonary veins orifices. An important aspect of understanding of the mechanisms of persistence of AF is electrical remodeling. During this process, the cells involved into the of macro-reentrant circuits undergo changes in the characteristics of their repolarization, manifested as shortening of the action potential duration and consequently shortening of the refractoryness period. These changes contribute to the preservation of reentry circles. That means the more atrium is fibrillating, the more it tends to support fibrillation due to processes of electrical remodeling. Thus, AF becomes persistent, when the macro-reentry circles are able to support themselves without the participation of the triggers. Later other focuses of ectopic activity were found. Among them were sites of myocardium near superior vena cava, coronary sinus, posterior wall of left atrium, interatrial septum and left atrial appendage. Also the role of genes, which can take part in AF genesis in some cases, was established. For example, this can be genes encoding the ion channels or the proteins of the slot connections of the cardiomyocytes, named connexins. From all the above can be established the complexity of the pathogenesis of AF, many components of which require further studying to achieve more great success in its treatment.*

*Key words: atrial fibrillation; ectopic activity; macro-reentry; electrical remodeling.*

### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых и распространенных во всем мире нарушений ритма сердца. Только в США ФП страдает около 2,4 млн человек. Считается, что к 2050 г. число больных может составить более 5,6 млн. Распространенность ФП растет по мере увеличения возраста пациентов. Согласно данным Фрамингемского исследования, риску развития ФП подвержены 1 из 4 человек старше 40 лет. Заболевание оказывает огромное влияние на систему здравоохранения и ввиду растущих финансовых затрат. Следствием ФП является снижение продолжительности жизни, а также высокий риск тромбоэмболических осложнений. Нарушения мозгового кровообращения, причиной которых является ФП, характеризуются более тяжелым течением по сравнению с подобными состояниями другого генеза. За последние десятилетия были накопле-

ны значительные знания о причинах и электрофизиологических механизмах ФП и появился широкий арсенал хирургических методов лечения [1, 2].

### Классификация

Согласно современным данным, ФП подразделяется на следующие формы:

1. Пароксизмальная – ФП, которая купируется самостоятельно или в результате вмешательства в течение 7 сут после ее начала.
2. Персистирующая – продолжительная ФП длительностью от 7 сут до 12 мес.
3. Длительно существующая персистирующая ФП – продолжительная ФП длительностью более 12 мес.
4. Постоянная (перманентная) ФП – в случае совместного решения пациента и врача прекратить дальнейшие попытки восстановить или поддержать синусовый ритм. Кардиоверсия неэффективна либо не проводилась.

5. Неклапанная – наличие ФП при отсутствии ревматического митрального стеноза, механического или биологического клапана сердца, вмешательства на митральном клапане в анамнезе [3].

Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов, термин «изолированная ФП», ранее применявшийся у лиц моложе 60 лет без клинических и эхокардиографических данных, свидетельствующих о наличии сердечно-сосудистой и легочной патологии, может вводиться в заблуждение и не должен быть использован при принятии решений о выборе терапии.

Фибрилляция предсердий характеризуется высокой смертностью по причине нескольких неблагоприятных осложнений:

1. Нерегулярное сердцебиение, которое вызывает дискомфорт и настороженность у пациентов.

2. Потеря синхронности атриовентрикулярного сокращения, которая нарушает сердечную гемодинамику и приводит к различной степени выраженности сердечной недостаточности. Все это усугубляется снижением предсердного вклада в наполнение желудочков и уменьшением сердечного выброса примерно на 20%, чему также может способствовать нерегулярность желудочковых сокращений.

3. Застой крови в левом предсердии, который увеличивает склонность к тромбоэмболическим осложнениям [4].

4. Аритмогенная кардиомиопатия может формироваться за счет того, что при увеличении симпатических влияний и при физической нагрузке частота желудочковых сокращений может достигать до 160 уд/мин. У части таких пациентов может возникать аритмогенная кардиомиопатия, характеризующаяся ультраструктурными изменениями в миокарде желудочков и выраженной его дисфункцией, а также нарушениями внутрисердечной гемодинамики. С точки зрения комплексности лечения этому осложнению необходимо уделять больше внимания [5, 6].

### Механизмы

В течение многих лет вопрос, касающийся механизмов ФП, оставался неясным и ведущие специалисты этой области находились в поиске решения данной проблемы. Понимание механизмов, обеспечивающих возникновение и сохранение ФП, является ключом к определению основных принципов лечения.

Фибрилляция предсердий представляет собой комплексную патологию, основанную на нескольких этиопатогенетических механизмах. Несмотря на отсутствие на сегодняшний день абсолютной изученности анатомо-функциональных основ ФП, современные исследования показывают, что данная аритмия, как правило, требует триггера, необходимого для ее запуска, а также наличия электрофизиологических и анатомических изменений для ее сохранения.

В 1907 г. Winberg высказал предположение о наличии очагов эктопической активности в предсердиях, являющихся первостепенными факторами развития аритмии.

В 1914 г. G. Mines выдвинул концепцию повторного входа волны риентри и условий ее возникновения.

После публикации исследований G. Мое, J. Abildskov в 1959 г. ведущая роль гипотезы множественных волн риентри была общепринята и оставалась таковой до 1970-х годов, когда возможности картирования поспособствовали более детальному пониманию электрофизиологических механизмов ФП [7].

### Риентри

На молекулярном уровне риентри может возникать за счет двух разных патофизиологических механизмов. Во-первых, возникновение риентри и дальнейшее развитие ФП могут зависеть от локального баланса между клеточной рефрактерностью и скоростью проведения импульса (теория ведущего круга). Скорость проведения импульса и рефрактерные периоды волокон, участвующих в круге повторного входа возбуждения, определяют его длину, в то время как анатомические препятствия (устья вен) являются лишь пассивными зонами, вокруг которых распространяются уходящие из ведущего круга волны возбуждения. Формированию круга риентри небольших размеров способствует наличие волокон с разной рефрактерностью, расположенных в непосредственной близости друг к другу. Преждевременный импульс, запускающий риентри, блокируется в волокнах с длинным рефрактерным периодом и распространяется по участкам возбудимой ткани с более короткой рефрактерностью, возвращаясь к волокнам с длинным рефрактерным периодом в тот момент, когда возбудимость в них восстановлена. Если рефрактерность укорочена и межклеточная передача потенциала дейст-

вия осуществляется медленно, то вероятность циркулирующих импульсов после отдельного одиночного круга риентри, то есть дочерних повторных кругов, повышена (явление реверберации). Круг риентри завершается, когда эффективный рефрактерный период удлиняется или когда распространение импульса ускоряется, встречаясь с тканями, находящимися в периоде рефрактерности. Согласно второй модели (теория спиральных волн, роторов), волна риентри имеет сходство со спиралью, которая продолжительно и быстро вращается вокруг центрального ядра. Продолжительность данного вращения зависит от высокой клеточной возбудимости и короткой предсердной рефрактерности. Распространение вращения по предсердиям осуществляется с медленной скоростью, нарушающей их электрическую стабильность [7–10].

Вероятность сохранения ФП находится в зависимости от количества волн риентри. Если оно велико, то существует мало шансов, что они одновременно попадут в фазу рефрактерности или возбудимости. При небольшом числе волн (не более трех) возрастает вероятность их слияния, что приводит к восстановлению синусового ритма. Считается, что практически отсутствуют шансы на спонтанное восстановление синусового ритма, если число волн больше шести. Количество волн, в свою очередь, зависит от размера левого предсердия (ЛП), а также от рефрактерного периода. Небольшие размеры ЛП и долгий рефрактерный период лимитируют количество кругов риентри и предотвращают длительную ФП [3].

### **Эктопическая активность и триггеры. Роль легочных вен**

Группа ученых во главе с М. Haissaguerre обнаружили, что легочные вены (ЛВ) электрофизиологически соединены с ЛП с помощью участков предсердного миокарда, исходящих из ЛП к ЛВ. Такие участки в дальнейшем были найдены и в некоторых других отделах сердца. Эти очаги начинают проявлять локальную триггерную активность в ответ на быструю электрическую стимуляцию или механическое растяжение. Также было выявлено, что эти участки в случае наличия укорочения рефрактерного периода и/или снижения проводимости могут способствовать формированию кругов риентри и возникновению ФП [11–13].

В ранней работе ученых Н. Nathan, М. Eliakim подробно описана структура мышечных «рукавов», протягивающихся от ЛП к устьям ЛВ, со средней протяженностью 13 мм и максимальной – 25 мм. Они были более выражены в верхних ЛВ, чем в нижних [14]. Недавние гистологические исследования показывают, что стенка ЛВ содержит в себе очень тонкий эндотелий, медию из гладкомышечных клеток и тонкую адвентицию. Переход от предсердий к ЛВ происходит постепенно, а вытяжения предсердного миокарда перекрываются гладкомышечными клетками венозной стенки. Данные участки предсердного миокарда располагаются снаружи по отношению к медию венозной стенки и кнутри от адвентиции. Наименьшая их толщина отмечена в области непосредственно венопредсердного соединения (1,1 мм). Подобные истончения отличаются в различных ЛВ. Предсердные вытяжения содержат в себе большое количество фиброзной ткани. Структура пучков миоцитов внутри данных «рукавов» оказалась довольно сложной. В них отмечаются петлевидно расположенные мышечные волокна с циркулярно ориентированными пучками миоцитов, связанные с продольно расположенными мышечными волокнами. Такое расположение ведет к неравномерному проведению между пучками мышечных волокон, которое само по себе уже может быть локальным очагом эктопической активности и приводить к формированию кругов риентри. Неоднородные участки фиброза, которые также были обнаружены в вытяжениях предсердного миокарда, могут играть важную роль в провоцировании начала ФП. При этом ученые не наблюдали корреляции между возрастом пациента и гистологической картиной, хотя данный вопрос остается спорным [11].

Многие исследования сравнивали степень фиброза миокардиальных вытяжений у пациентов с ФП и без нее. У пациентов, страдающих ФП, степень фиброза была значительно больше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Степень фиброза была более выражена в периферической части вытяжений. Становится очевидным, что увеличение степени фиброза ведет к неравномерному электрическому проведению. Последнее может привести к образованию микроориентри и, таким образом, сформировать основу для макроориентри и повысить риск развития ФП [11].



Автоматизм данных участков может быть связан с нарушением соотношения процессов реполяризации и деполяризации, которые зависят от адренергического тонуса. Если наблюдается увеличение диастолической деполяризации, клетка достигает порога для потенциала действия и генерирует эктопическую активность. При присоединении ранних или поздних постдеполяризаций деполяризация может происходить до предполагаемого нормального потенциала действия. В этом случае возникает преждевременный потенциал действия. Ранние постдеполяризации возникают по причине удлинения продолжительности потенциала действия из-за снижения реполяризующих токов ионов калия. Поздние постдеполяризации вызываются спонтанным диастолическим высвобождением ионов кальция из саркоплазматического ретикулула, который связывают с его перегрузкой или дисфункцией [15].

Как уже отмечалось, предсердия и ЛВ обладают богатой вегетативной иннервацией. Многие исследования показывают, что вегетативный дисбаланс вызывает изменения длительности потенциала действия и длительности периода рефрактерности клеток предсердий и легочных вен. Скорее всего, потенциал действия укорачивается, что способствует возникновению риентри. Доказано, что абляция вегетативных ганглиев в сочетании с другими методами хирургического лечения увеличивает процент выздоровления от ФП.

По мнению J.L. Cox, «открытие Haissague, свидетельствующее о том, что большинство случаев фибрилляции предсердий берут начало из устьев легочных вен, было прекрасным открытием для базисных электрофизиологов, но, с другой стороны, было предательской ловушкой для интервенционных аритмологов и хирургов. Этот важный вклад в понимание фибрилляции предсердий не символизирует чашу Грааля с точки зрения целей лечения, а, скорее, является недостающим звеном в ранее неполной мозаике фибрилляции предсердий» [16].

S.W. Rha и соавт. с помощью неинвазивного 3D эндокардиального картирования пациентов с ФП изучали последовательность активации единичных спонтанных импульсов из устьев ЛВ, поступающих на заднюю стенку ЛП [17]. Они обнаружили, что большинство данных импульсов подвергались замедлению про-

ведения и разрыву у септопульмонального пучка (septopulmonary bundle) около устья правой верхней ЛВ. В дальнейших исследованиях S.L. Chang и соавт. предположили, что мышечные пучки задней стенки ЛП могут содержать субстрат, позволяющий ФП вновь инициироваться после катетерной абляции, изолирующей ЛВ [18].

На основании этих исследований была выдвинута гипотеза, что высокочастотные электрические волны, исходящие из ЛВ и поступающие в заднюю стенку ЛП, сталкиваются с резким изменением толщины мышечных волокон и их направления, когда подходят к септопульмональному пучку. Таким образом, происходит задержка проведения и разрыв волн, что в результате может приводить к образованию риентри [19].

Согласно наблюдениям J.W. Papez, мышечные вытяжения предсердного миокарда к устьям правых ЛВ исходят из субэпикардиально расположенного септопульмонального пучка, а к устьям левых ЛВ – от септопульмонального пучка и более глубокого субэндокардиального септоатриального пучка [20–22].

Источники ФП чаще расположены в ЛП. Этому можно найти ряд объяснений.

1. Левое предсердие имеет более высокое внутриволостное давление, поэтому его стенки тоньше и более гетерогенны по сравнению с правым предсердием.

2. В ЛП впадают четыре ЛВ, откуда исходит большая часть триггеров ФП.

3. Края септопульмонального пучка на задней стенке ЛП формируют эффективный барьер, который ослабляет распространение преждевременных электрических импульсов из устьев ЛВ. По мере продвижения по предсердию некоторые волны «разбиваются», инициируя риентри.

4. Более богатая иннервация задней стенки ЛП и высокая плотность калиевых каналов с большей вероятностью способствуют укорочению периодов рефрактерности в этой зоне и созданию градиента доминантных частот между ЛП и правым предсердием (ПП), характерного для ФП (если следовать теории, согласно которой в ЛП локализуются источники периодических высокоинтенсивных импульсов с проведением в сторону ПП, тем самым создавая градиент доминантных частот из ЛП в ПП. Однако данная теория подвергается сомнениям по причине описания случаев дли-

тельнотекущей ФП с отсутствием данного градиента).

5. Во время длительной ФП частота фибрилляции выше в ЛП, чем в ПП. Ремоделирование на уровне ионных каналов, ведущее к снижению входящих токов ионов кальция через каналы L-типа и повышению выходящих токов ионов калия, способствует еще большему укорочению рефрактерного периода в ЛП по сравнению с ПП.

6. Дилатации в большей степени подвергается ЛП.

7. Левое предсердие больше подвергается ионному и структурному ремоделированию, пролиферации фибробластов, отложению коллагена, фиброзу. Возрастные изменения и диастолическая дисфункция, вызывающие фиброз и ионное ремоделирование, создают идеальные условия для ФП и чаще охватывают ЛП [23].

### **Электрофизиологические механизмы инициирования и поддержания фибрилляции предсердий**

Считается, что благодаря близлежащей вегетативной иннервации область устьев ЛВ способствует формированию микроскопических кругов макрориентри, появляющихся в переходной зоне между эндотелием ЛВ и эндокардом ЛП, которые ведут к преждевременным деполяризациям, называемым триггерами. Однако, по мнению J.L. Cox, триггеры с большей вероятностью имеют эктопический характер, нежели их причиной является микрориентри. Триггеры распространяются от устьев ЛВ в ЛП, становясь хаотичными по мере столкновения с участками с различной скоростью проведения и различным периодом рефрактерности. В конце концов этот неупорядоченный поток волн приводит к образованию одного или более макроскопических кругов макрориентри в одном или обоих предсердиях, что приводит к ФП. Когда круги макрориентри прерываются спонтанно или в результате вмешательства, синусовый ритм восстанавливается. Около 10% пациентов с проходящей ФП имеют триггеры, исходящие не из ЛВ. Чаще всего это такие же участки эктопической активности, располагающиеся в других местах предсердий [24–26]. Известно, что причины, вызывающие начало ФП, включают в себя факторы, которые запускают аритмию и субстрат, который поддерживает ее. К факторам, запускающим аритмию, относят-

ся симпатическая и парасимпатическая стимуляция, а также брадикардия, предсердные преждевременные комплексы, тахикардия, добавочные пути АВ-проведения, дилатация предсердия. Установлено наличие в мембране клеток каналов, активирующихся растяжением и вносящих свой вклад в объем ионных токов. Более того, растяжение вызывает изменение длительности потенциала действия и запуск гипертрофии, в том числе и за счет увеличения синтеза ангиотензина II [27].

После своего начала ФП может быть короткой. Ряд причин могут способствовать ее сохранению. К ним относятся триггеры и факторы, запускающие аритмию. Но, с другой стороны, в некоторых случаях ФП персистирует и при их отсутствии.

Ключевым моментом в понимании развития персистирующей ФП является электрическое ремоделирование. В ходе этого процесса клетки, задействованные в макрориентри, подвергаются изменениям с точки зрения характеристик реполяризации, проявляющимся в укорочении потенциала действия, а вследствие этого и периода рефрактерности. Укорочение потенциала действия происходит вследствие снижения деполяризующего тока ионов кальция через каналы L-типа и повышения реполяризующего тока ионов калия. Эти изменения, способствующие сохранению кругов ориентри, требуют укорочения периода рефрактерности. Другими словами, чем дольше предсердие находится в состоянии фибрилляции, тем больше оно склонно поддерживать фибрилляцию по причине процессов электрического ремоделирования. Если однажды такое ремоделирование началось, то триггеры и микрориентри уже не требуются, так как ткань предсердий способна поддерживать ФП. Таким образом, ФП становится персистирующей, когда у кругов макрориентри возникает способность поддерживать себя самостоятельно, без участия триггеров. Именно это, по мнению M.A. Allesie, и относится к ремоделированию предсердий. Электрическое ремоделирование может как быть, так и не быть связано с анатомическим ремоделированием (гипертрофия, дилатация и фиброз предсердия). Сущность концепции M.A. Allesie заключается в том, что ФП порождает ФП («Fibrillation begets fibrillation»). Другими словами, чем дольше наблюдается ФП, тем больше вероятность ее рецидива. Более того, лечение перси-

стирующей или длительно текущей ФП, направленной исключительно на изоляцию легочных вен, с большой вероятностью окажется неэффективным [16, 24, 25, 28, 29].

### Другие источники триггерной активности

Другими очагами триггерной активности являются участки около верхней полой вены, в коронарном синусе, связке Маршалла, АВ-клапанах, задней стенке ЛП, межпредсердной перегородке, ушке ЛП.

*Верхняя полая вена (ВПВ).* Проксимальная часть ВПВ содержит миокард, который соединяется с правым предсердием. Таким образом, импульс из расположенного вблизи синусного узла может распространяться на ВПВ. Более того, кардиомиоциты устья ВПВ также могут выступать в качестве источников эктопической активности.

*Связка/косая вена Маршалла.* Косая вена — остаток от левой ВПВ, который спускается вдоль латеральной и нижней стенок ЛП, между ушком ЛП и левыми ЛВ. Длина вены 2–3 см. Обычно ее верхняя часть облитерируется, полная облитерация встречается в 5–12% случаев. В ходе клинических исследований была обнаружена электрическая активность, исходящая из вены Маршалла. Гистологические исследования показали наличие соединений между мышечными пучками, пересекающими косую вену и ЛП, коронарным синусом и устьями легочных вен. По мнению некоторых ученых, косая вена может служить своеобразным шунтом, который соединяет коронарный синус и левые ЛВ без участия ЛП. Такое соединение может быть одним из субстратов для формирования кругов макрориентри. В ходе доклинических исследований было доказано быстрое электрическое взаимодействие между левыми ЛВ и связкой Маршалла, задействованное в механизме ориентри во время ФП.

В стенке кривой вены проходят также вегетативные нервы и мышечные волокна. Симпатические нервы проходят вдоль вены Маршалла для иннервации ЛЖ. Парасимпатические нервные волокна от *n. vagus* пересекают вену и следуют к ЛП, левым ЛВ, коронарному синусу, жировой клетчатке задней стенки ЛП. Холинергические нервы, исходящие из связки Маршалла, вносят вклад в электрофизиологические профили окружающих ЛП структур. Считается, что эти нервы, а также ганглии у ЛП могут активи-

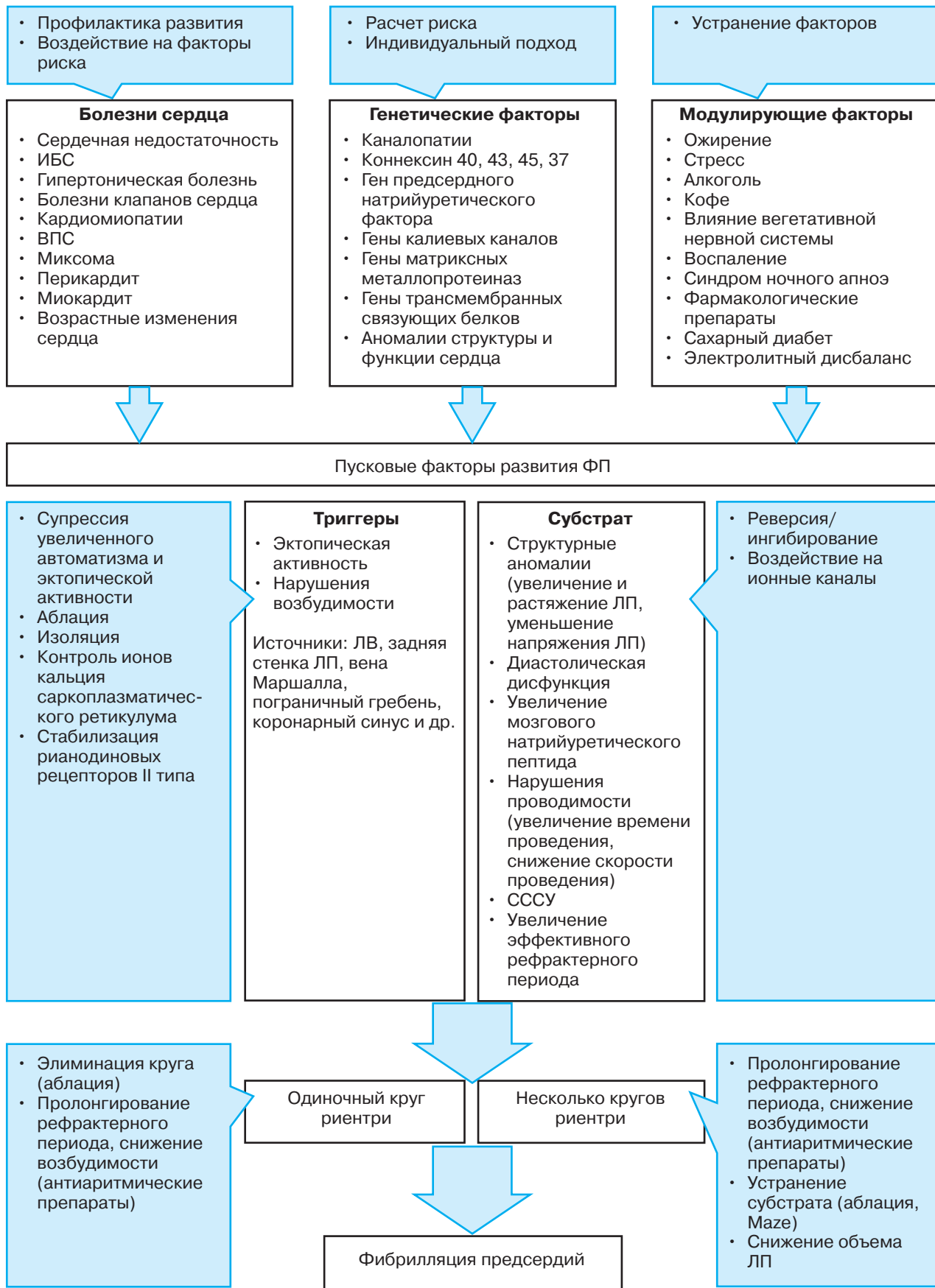
роваться независимо и способствовать развитию аритмии.

*Коронарный синус (КС).* Миокардиальные соединения между предсердиями осуществляют быстрое межпредсердное проведение и обеспечивают физиологически синхронное биатриальное сокращение. Одно из таких важных соединений расположено с задненижней стороны КС. Сам КС окружен миокардиальными вытяжениями длиной 25–50 мм, от которых отходят мышечные волокна различной толщины, соединяющиеся с миокардом ЛП вдоль нижней части фиброзного кольца митрального клапана и формирующие второе по величине межпредсердное соединение. Эти волокна могут играть роль в возникновении различных тахиаритмий, в том числе и ФП. Они могут быть причиной возврата ФП после операции. В некоторых случаях встречаются аномальные мышечные соединения КС с левым желудочком, формирующие дополнительные пути проведения и тем самым поддерживающие круги макрориентри. Электрическое разобщение КС и ЛП может устранить ФП, оставшуюся после изоляции ЛВ [25].

### Клинико-патогенетические аспекты фибрилляции предсердий

В норме частота сердечных сокращений (ЧСС) контролируется симпатической и парасимпатической нервной системой. В покое тонус *n. vagus* преобладает над симпатической иннервацией и ЧСС поддерживается на уровне 60–100 уд/мин. Фармакологическая блокада вегетативной нервной системы или денервация сердца, например после трансплантации, приводят к нерегулируемому синоатриальному автоматизму, и ЧСС в покое составляет приблизительно 100 уд/мин. Фибрилляция предсердий приводит к потере физиологического контроля хронотропной функции с частым уровнем желудочкового ответа. Постоянная предсердная тахикардия может привести к систолической дисфункции и клинической манифестации сердечной недостаточности у пациентов с ранее не нарушенной функцией сердца.

Во время ФП предсердные клетки сокращаются с ЧСС 400–600 уд/мин, в результате этого синхронность сокращения предсердий теряется. Также теряется вклад предсердий в сердечный выброс, что значительно его уменьшает. Более существенные изменения наблюдаются у



Базисные механизмы фибрилляции предсердий и точки приложения лечения.

ИБС – ишемическая болезнь сердца; CCCY – синдром слабости синусного узла



пациентов с изначально нарушенной систолической функцией ввиду сопутствующей патологии.

Большинство случаев ФП (около 85%) представляют собой вторичную ФП по отношению к другим патологиям сердца, таким как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, дисфункция клапанов сердца, болезни перикарда и какие-либо вмешательства на сердце. Развитие аритмии связывают с нарушением податливости сосудов, замедлением расслабления желудочков, увеличением диастолического давления и растяжением ЛП. Исследования, посвященные сравнению морфологических особенностей предсердий у пациентов с ФП и без нее, свидетельствуют о резком увеличении фиброзной ткани в области синоатриального узла и значительное ее увеличение внутри дилатированных стенок ЛП. В настоящее время механизмы фиброза предсердий изучены не полностью. Считается, что в них могут принимать участие ренин-ангиотензин альдостероновая система, TGF- $\beta$ 1 (трансформирующий фактор роста бета), интерлейкины (IL-6, 8, 10), фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), моноцитарный хемотаксический протеин (MCP-1), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), мозговой натрийуретический пептид (NTrpBNP), а также серотонин.

Примерно в 15% случаев ФП возникает без сопутствующих предрасполагающих изменений сердца и сосудов и называется изолированной. Тем не менее механизмы, лежащие в основе обеих категорий ФП, считаются едиными [7, 30].

### Генетические факторы развития фибрилляции предсердий

В развитии ФП могут принимать участие генетические факторы. Описаны случаи семейной формы заболевания. В 1997 г. R. Brugada и соавт. идентифицировали один из локусов семейной формы ФП в хромосоме 10q22-24 в трех семьях из Испании. Позже было найдено множество других локусов. Семейную форму также связывают с мутациями в генах CNE2, KCNJ2 и KCNQ1, кодирующих ионные каналы, обеспечивающие поддержание нормального синусового ритма. В настоящее время известно большое количество генов, мутации в которых могут приводить к ФП и другим нарушениям ритма [7, 31].

Электрофизиологические свойства проводящей системы сердца также обусловлены

функционированием щелевых соединений. Щелевые соединения представляют собой скопления близкорасположенных каналов, которые непосредственно соединяют цитоплазму соседних клеток и осуществляют передачу ионов и небольших молекул (менее 1 кДа). Одними из белков таких соединений являются коннексины. Разновидности 40, 43, 45, 37 встречаются в миокарде предсердий, проводящей системе и эндотелии. В миокарде коннексины отвечают за межклеточный перенос деполяризующего потенциала действия. Соответственно, мутации или полиморфизм их генов могут приводить к изменению их строения и функционального состояния, что может оказаться фактором, способствующим возникновению ФП. Известно также, что количество коннексинов меняется в ходе электрического ремоделирования как в предсердиях, так и в ЛВ. При ФП распределение вышеперечисленных коннексинов более разнородно по сравнению с нормальным миокардом. По некоторым данным, нарушение экспрессии и распределения коннексина 40 в устьях ЛВ может быть субстратом эктопической активности или приводить к формированию микроориентри в устьях ЛВ и дальнейшему развитию ФП в предсердиях. Кроме того, коннексины могут являться мишенями для терапии при ФП [32, 33].

### Заключение

Большой прорыв в понимании механизмов ФП был совершен за последние несколько десятилетий. Это, безусловно, принесло неоценимую пользу с точки зрения лечения данной аритмии. Понимание механизмов ФП у конкретного пациента позволяет сформировать правильную стратегию патогенетически обоснованного лечения. Главные известные на сегодня элементы этиопатогенеза и способы воздействия на них представлены на рисунке [30, 34, 35]. Тем не менее следует отметить, что многие звенья в патогенезе ФП требуют дальнейшего изучения. Лучшее понимание молекулярных и клеточных механизмов спонтанной инициации и персистенции ФП, механизмов, ответственных за конверсию пароксизмов ФП в синусовый ритм, несомненно, приведет к новым успехам в лечении.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

## Библиографический список

- Gillinov AM. Advances in surgical treatment of atrial fibrillation. *Stroke*. 2007; 38: 618–23. DOI: 10.1161/01.STR.0000247934.04848.79.
- Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 98: 946–52. DOI: 10.1161/01.CIR.98.10.946.
- AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- Cox J.L. Cardiac surgery for arrhythmias. *Pace*. 2004; 28: 266–82. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2004.00426.x.
- Bockeria L.A. A la Cox-Maze III procedure. Second Moscow International Course “Cardiovascular pathology: surgery and interventions”. Lectures. 2014: 27–36.
- Бокерия Л.А., Базаев В.А., Филатов А.Г. и др. Изолированная форма фибрилляции предсердия. *Анналы аритмологии*. 2006; 2: 39–47.
- Sie H.T. Manual of surgical treatment of Atrial Fibrillation. 1st ed. Blackwell Futura; 2008.
- Бокерия Л.А. Тахикардии. М.: Медицина; 1989.
- Bayes De Luna A. Clinical arrhythmology. 1st ed. Barcelona: John Wiley & Sons Ltd; 2011.
- Jalife J., Berenfeld O., Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 204–16. DOI: 10.1016/S0008-6363(02)00223-7.
- Roten L., Derval N., Pascale P. et al. Current hot potatoes in atrial fibrillation ablation. *Current Cardiol. Rev.* 2012; 8: 327–46. DOI: 10.2174/157340312803760802.
- Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 659–66. DOI: 10.1056/NEJM199809033391003.
- Chen S., Hsieh M., C. Tai et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 1999; 100: 1879–86. DOI: 10.1161/01.CIR.100.18.1879.
- Nathan H., Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins: an anatomic study of human hearts. *Circulation*. 1966; 34: 412–22. DOI: 10.1161/01.CIR.34.3.412.
- Schmidt C., Kisselbach J., Schweizer P.A. et al. The pathology and treatment of cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 193–202. DOI: 10.2147/VHRM.S10758.
- Cox J.L. Intraoperative options for treating atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 24–7. DOI: 10.1067/mtc.2003.215.
- Rha S.W., Kim Y.H., Hong M.K. et al. Mechanisms responsible for the initiation and maintenance of atrial fibrillation assessed by non-contact mapping system. *Int. J. Cardiol.* 2008; 124 (2): 218–26. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.02.013.
- Chang S.L., Tai C.T., Lin Y.J. et al. The role left atrial muscular bundles in the catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (10): 964–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.026.
- Klos M., Calvo D., Schweizer P.A. et al. Atrial septopulmonary bundle of the posterior left atrium provides a substrate for atrial fibrillation initiation in a model of vagally mediated pulmonary vein tachycardia of the structurally normal heart. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008; 1: 175–83. DOI: 10.1161/CIRCEP.107.760447.
- Papez J.W. Heart musculature of the atria. *Am. J. Anat.* 1920–21; 27: 255–77.
- Chen S.A., Haissaguerre M., Zipes D. Thoracic vein arrhythmias: mechanisms and treatment. Blackwell Futura; 2011.
- Ho S.Y., Anderson R.H., Sanchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 325–36. DOI: 10.1016/S0008-6363(02)00226-2.
- Jalife J. Déjà vu in the theories of atrial fibrillation dynamics. *Cardiovasc. Res.* 2011; 89: 766–75. DOI: 10.1093/cvr/cvq364.
- Cox J.L. Surgical treatment of atrial fibrillation: a review. *Europace*. 2004; 5: 20–9. DOI: 10.1016/j.eupc.2004.07.004.
- Poynter J.A., Beckman D.J., Abarbanell A.M. et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: the time is now. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90: 2079–86. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.05.046.
- Cox J.L. The longstanding, persistent confusion surrounding surgery for atrial fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 139: 1374–86. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.02.027.
- Allessie M.A., Boyden P.A., Camm A.J. et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 103: 769–77. DOI: 10.1161/01.CIR.103.5.769.
- Allessie M.A., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 230–46. DOI: 10.1016/S0008-6363(02)00258-4.
- Cox J.L. Atrial fibrillation I: A new classification system. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126: 1686–92. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.06.002.
- Wakili R., Voigt N., Käbb S. et al. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (8): 2955–68. DOI: 10.1172/JCI46315.
- Mahida S., Lubitz S.A., Rienstra M. et al. Monogenic atrial fibrillation as pathophysiological paradigms. *Cardiovasc. Res.* 2011; 89: 692–700. DOI: 10.1093/cvr/cvq381.
- Van der Velden H.M.W., Jongasma H.J. Cardiac gap junctions and connexins: their role in atrial fibrillation and potential as therapeutic targets. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 270–9. DOI: 10.1016/S0008-6363(01)00557-0.
- Chaldoupi S.M., Loh P., R.N.W. Hauer et al. The role of connexin 40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2009; 84: 15–23. DOI: 10.1093/cvr/cvp203.
- Gelsomino S., La Meir M., Lucà F. et al. Treatment of lone atrial fibrillation: a look at the past, a view of the present and a glance at the future. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 41: 1284–94. DOI: 10.1093/ejcts/ezr222.
- Iwasaki Y., Nishida K., Kato T. et al. Atrial Fibrillation Pathophysiology: Implications for Management. *Circulation*. 2011; 124: 2264–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893.

## References

- Gillinov AM. Advances in surgical treatment of atrial fibrillation. *Stroke*. 2007; 38: 618–23. DOI: 10.1161/01.STR.0000247934.04848.79..
- Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 98: 946–52. DOI: 10.1161/01.CIR.98.10.946.
- AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- Cox J.L. Cardiac surgery for arrhythmias. *Pace*. 2004; 28: 266–82. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2004.00426.x.
- Bockeria L.A. A la Cox-Maze III procedure. Second Moscow International Course “Cardiovascular pathology: surgery and interventions”. Lectures. 2014: 27–36.
- Bockeria L.A., Bazaev V.A., Filatov A.G. et al. Lone atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii*. 2006; (2): 39–47 (in Russian).
- Sie H.T. Manual of surgical treatment of Atrial Fibrillation. 1st ed. Blackwell Futura; 2008..
- Bockeria L.A. Tachyarrhythmias. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
- Bayes De Luna A. Clinical arrhythmology. 1st ed. Barcelona: John Wiley & Sons Ltd; 2011.
- Jalife J., Berenfeld O., Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 204–16. DOI: 10.1016/S0008-6363(02)00223-7.
- Roten L., Derval N., Pascale P. et al. Current hot potatoes in atrial fibrillation ablation. *Current Cardiol. Rev.* 2012; 8: 327–46. DOI: 10.2174/157340312803760802.
- Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 659–66. DOI: 10.1056/NEJM199809033391003.
- Chen S., Hsieh M., C. Tai et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 1999; 100: 1879–86. DOI: 10.1161/01.CIR.100.18.1879.
- Nathan H., Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins: an anatomic study of human hearts. *Circulation*. 1966; 34: 412–22. DOI: 10.1161/01.CIR.34.3.412.

15. Schmidt C., Kisselbach J., Schweizer P.A. et al. The pathology and treatment of cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 193–202. DOI: 10.2147/VHRM.S10758.
16. Cox J.L. Intraoperative options for treating atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 24–7. DOI: 10.1067/mtc.2003.215.
17. Rha S.W., Kim Y.H., Hong M.K. et al. Mechanisms responsible for the initiation and maintenance of atrial fibrillation assessed by non-contact mapping system. *Int. J. Cardiol.* 2008; 124 (2): 218–26. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.02.013.
18. Chang S.L., Tai C.T., Lin Y.J. et al. The role left atrial muscular bundles in the catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (10): 964–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.026.
19. Klos M., Calvo D., Schweizer P.A. et al. Atrial septopulmonary bundle of the posterior left atrium provides a substrate for atrial fibrillation initiation in a model of vagally mediated pulmonary vein tachycardia of the structurally normal heart. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008; 1: 175–83. DOI: 10.1161/CIRCEP.107.760447.
20. Papez J.W. Heart musculature of the atria. *Am. J. Anat.* 1920–21; 27: 255–77.
21. Chen S.A., Haïssaguerre M., Zipes D. Thoracic vein arrhythmias: mechanisms and treatment. Blackwell Futura; 2011.
22. Ho S.Y., Anderson R.H., Sanchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 325–36. DOI: 10.1016/S0008-6363(02)00226-2.
23. Jalife J. Déjà vu in the theories of atrial fibrillation dynamics. *Cardiovasc. Res.* 2011; 89: 766–75. DOI: 10.1093/cvr/cvq364.
24. Cox J.L. Surgical treatment of atrial fibrillation: a review. *Europace.* 2004; 5: 20–9. DOI: 10.1016/j.eupc.2004.07.004.
25. Poynter J.A., Beckman D.J., Abarbanell A.M. et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: the time is now. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90: 2079–86. DOI: 10.1016/j.athorac-surg.2010.05.046.
26. Cox J.L. The longstanding, persistent confusion surrounding surgery for atrial fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 139: 1374–86. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.02.027.
27. Allesie M.A., Boyden P.A., Camm A.J. et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001; 103: 769–77. DOI: 10.1161/01.CIR.103.5.769.
28. Allesie M.A., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 230–46. DOI: 10.1016/S0008-6363(02)00258-4.
29. Cox J.L. Atrial fibrillation I: A new classification system. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126: 1686–92. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.06.002.
30. Wakili R., Voigt N., Kääh S. et al. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (8): 2955–68. DOI: 10.1172/JCI46315.
31. Mahida S., Lubitz S.A., Rienstra M. et al. Monogenic atrial fibrillation as pathophysiological paradigms. *Cardiovasc. Res.* 2011; 89: 692–700. DOI: 10.1093/cvr/cvq381.
32. Van der Velden H.M.W., Jongsma H.J. Cardiac gap junctions and connexins: their role in atrial fibrillation and potential as therapeutic targets. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 270–9. DOI: 10.1016/S0008-6363(01)00557-0.
33. Chaldoupi S.M., Loh P., R.N.W. Hauer et al. The role of connexin 40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2009; 84: 15–23. DOI: 10.1093/cvr/cvp203.
34. Gelsomino S., La Meir M., Lucà F. et al. Treatment of lone atrial fibrillation: a look at the past, a view of the present and a glance at the future. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 41: 1284–94. DOI: 10.1093/ejcts/ezr222.
35. Iwasaki Y., Nishida K., Kato T. et al. Atrial Fibrillation Pathophysiology: Implications for Management. *Circulation.* 2011; 124: 2264–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893.

Поступила 15.07.2014 г.

Подписана в печать 20.07.2014 г.