

ПРЕДСЕРДНОЕ ПРОВЕДЕНИЕ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: ЧТО МЫ ОБ ЭТОМ ЗНАЕМ?

Department of Cardiology, Clinical Sciences, Faculty of Medicine, Lund University, Sweden

Известно, что для возникновения фибрилляции предсердий (ФП) необходимо наличие пускового механизма (триггера) и механизма поддержания аритмии, который во многом зависит от свойств миокарда предсердий (субстрата). Несмотря на то, что триггерная роль фокального автоматизма предсердий в возникновении и поддержании ФП уже ни у кого не вызывает сомнений, все же не каждая экстрасистола из устья легочных вен способна вызвать пароксизм ФП и у многих людей есть экстрасистолы, но нет ФП. Какими свойствами должны обладать предсердия, чтобы возникновение ФП стало возможным? Каким должен быть субстрат, чтобы триггерные механизмы могли себя реализовать?

Роль re-entry в механизме ФП

В настоящее время re-entry считается основополагающим механизмом ФП, подтвержденным как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях, которые недавно были подробно освещены в обзоре, опубликованном Nattel и др. [1]. Способность триггера вызвать re-entry, который бы мог просуществовать достаточно долгое время, поддерживая сам себя, зависит от так называемой длины волны, т.е. расстояния, которое волна возбуждения проходит в течение времени, необходимого для восстановления возбудимости миокарда предсердий (рефрактерный период). Длина волны, таким образом, определяется как результат умножения скорости распространения возбуждения на длительность рефрактерного периода.

Исходя из этого, для возникновения устойчивого re-entry длина волны не должна превышать размеры стенки предсердия, по которой волна возбуждения может распространиться. В противном случае кольцо re-entry останется незамкнутым и устойчивой циркуляции возбуждения не возникнет. Кроме того, чем меньше длина волны, тем большее количество самоподдерживающихся re-entry может сосуществовать в предсердиях одного и того же размера, увеличивая, таким образом, вероятность возникновения устойчивой ФП.

В каких же случаях длина волны может уменьшаться? Как следует из ее определения, это может явиться следствием замедления скорости проведения или укорочения рефрактерного периода. Или того и другого вместе. Оставив в стороне роль рефрактерности в механизмах ФП, что само по себе заслуживает отдельного рассмотрения, сосредоточимся на проводящих свойствах предсердий, анатомической основе проведения, возможных причинах его нарушений и, там где возможно, способах коррекции этих нарушений.

Нарушения предсердного проведения у пациентов с ФП

Существует большое количество способов оценки предсердного проведения. Наиболее доступным и

распространенным из них является стандартная ЭКГ, которая позволяет характеризовать предсердное проведение по длительности и конфигурации волны Р. В 1985 году Antonio Bayes de Luna опубликовал описание полной межпредсердной блокады с ретроградной активацией левого предсердия, часто встречающейся у пациентов с анамнезом предсердных тахикардий [2]. Этот вид межпредсердной блокады характеризуется широкими (>120 мс) и двухфазными волнами Р в нижних отведениях. Иллюстративный пример такой ЭКГ недавно был опубликован Ariyaratnam и Spodick в журнале *Cardiology* [3].

В то время как распространенность этого ЭКГ-феномена в популяции относительно невелика (около 0,09%), неполная межпредсердная блокада, определяемая исключительно длительностью волны Р >120 мс с возможной ее «зазубренностью», в недавно опубликованном исследовании была выявлена почти у половины всех госпитализированных больных в одной из американских больниц [4]. Более сложные методы анализа сигнал-усредненной ЭКГ продемонстрировали связь между замедлением предсердного проведения и анамнезом ФП. В опубликованной в 2000 работе мы выявили, что у пациентов с идиопатической ФП при отсутствии структурных изменений со стороны сердца не длительность, а именно форма волны Р отличалась от таковой в группе здоровых добровольцев. Этот факт заставил нас предположить, что не глобальное замедление проведения, а местные нарушения, отражающиеся на траектории распространения возбуждения по предсердиям, могут быть фактором, связанным с возникновением ФП у этих больных [5].

Эти наблюдения, полученные при помощи неинвазивных методов исследования, позже были подтверждены эндокардиальным картированием предсердий. Было показано, что у пациентов с анамнезом ФП наблюдается не только общее замедление распространения возбуждения, но и локальные нарушения, которые могут располагаться в критически важных областях предсердий, в частности вблизи основных путей межпредсердного проведения [6-8]. В одной из работ, нам удалось показать наличие таких нарушений вблизи устья коронарного синуса в группе пациентов с ФП [7]. Чуть позже, с появлением систем электроанатомического картирования, позволяющих с большой точностью измерять локальную скорость проведения, выяснилось, что у пациентов с ФП проведение возбуждения в проксимальном отделе коронарного синуса происходит со скоростью примерно в полтора раза меньшей, чем в группе пациентов без анамнеза ФП [8]. Начав говорить об основных путях межпредсердного проведения, стоит остановиться на том, что нам известно об их структуре.

Анатомия межпредсердных соединений

Верхний межпредсердный путь или поперечный пучок мышечных волокон, соединяющий верхнюю часть правого предсердия с верхней частью левого предсердия, достигая ушка левого предсердия получил название пучка Бахмана [9]. Этот пучок традиционно рассматривался в качестве основного пути межпредсердного проведения. В экспериментах на животных было показано, что скорость проведения по этому пути почти в два раза превышает скорость проведения по рабочему миокарду правого предсердия [10], а рефрактерный период значительно короче, чем в других отделах предсердий [11]. Это означает, что при стимуляции предсердий с длительностью цикла стимуляции, близкой к рефрактерному периоду пучка Бахмана, проведение по этому пути может блокироваться, в то время как окружающий его миокард будет оставаться возбудимым. В описанной ситуации складываются идеальные условия для возникновения re-entry, что было показано в экспериментальной работе группы Alessie [11].

Ряд исследований картирования предсердий с использованием электроанатомического метода (CARTO™, Biosense Webster) позволил показать, что проведение возбуждения между предсердиями осуществляется не только по пучку Бахмана, но и посредством других соединений, расположенных вблизи коронарного синуса и овальной ямки [12]. Интерес к строению этих мышечных соединений, во многом связанный с развитием катетерных технологий и появлением возможности нанесения точечных воздействий на сердце, привел к тому, что в течение нескольких лет на рубеже веков целый ряд исследователей подробно описали анатомию этих соединений [13-16]. Основываясь на анализе 21 препарата сердца, мы недавно опубликовали описание компонентов нижнего межпредсердного пути, включающего в себя (1) проксимальную часть коронарного синуса, стенка которого во многих случаях может быть полностью или частично покрыта миокардом правого предсердия, (2) тонкие мышечные мостики, соединяющие среднюю и дистальную часть коронарного синуса с миокардом левого предсердия и (3) мышечные пучки, соединяющие правое предсердие с левым вблизи устьев правых легочных вен [17].

Последний тип соединений в некоторых случаях может быть основным путем межпредсердного проведения в отсутствие пучка Бахмана, который мы наблюдали всего лишь в половине случаев. Эти анатомические находки нашли подтверждение в работе с использованием бесконтактного картирования предсердий (EnSite Atlas™, St. Jude Medical), в которой было показано, что нижний межпредсердный путь может служить основным путем проведения возбуждения на синусовом ритме [18]. Количество, месторасположение и толщина мышечных пучков, являющихся компонентами путей межпредсердного проведения, значительно варьируют. Это позволяет предположить, что анатомические различия могут, во всяком случае отчасти, объяснять особенности межпредсердного проведения и возникновение местных его нарушений.

Важно отметить, однако, что, несмотря на бурное развитие катетерных технологий, картирование межпред-

сердного проведения на синусовом ритме у людей было описано всего в двух работах, причем если Markides и др. [18] показали преимущественное проведение через нижний межпредсердный путь у большинства пациентов, Lemery и др. на сравнимом количестве пациентов не описывали подобных наблюдений, отмечая исключительную роль пучка Бахмана в межпредсердном проведении на синусовом ритме [19]. Результаты наших наблюдений свидетельствуют о наличии анатомических предпосылок к различным типам преимущественного проведения, которое может осуществляться как через верхний (пучок Бахмана), так и через нижний межпредсердный путь. Оказывает ли такая варибельность влияние на предрасположенность к тем или иным нарушениям ритма сердца в настоящий момент сказать трудно.

Что мы знаем о причинах нарушения предсердного проведения?

Причины нарушений предсердного проведения и структурные изменения, лежащие в их основе, изучены недостаточно. Так, например, всего в двух работах [20, 21], опубликованных одной группой итальянских ученых, удалось документировать достоверные различия гистологического строения миокарда предсердий у пациентов с идиопатической ФП в сравнении с контрольной группой. Диффузные изменения миокарда, наблюдавшиеся Furstaci и др., заключались в выраженной вакуолярной дегенерации кардиомиоцитов, воспалительных изменениях и фиброзе предсердной ткани [20]. Трудно сказать, однако, являются ли эти изменения причиной или следствием ФП. Голландский анатом Becker описал часто встречающееся у пациентов с ФП фиброзно-жировое перерождение миокарда в области типичного расположения пучка Бахмана, что с очень большой вероятностью, однако недоказанной, могло сопровождаться нарушениями межпредсердного проведения [22]. О причинно-следственной связи между этими изменениями и наличием ФП, однако, судить довольно сложно.

Структурные изменения предсердий, выявляемые у пациентов с ФП, могут являться либо следствием аритмии, либо представлять собой субстрат, наличие которого облегчает ее возникновение. Сказать с уверенностью являются ли структурные изменения первичными или вторичными по отношению к ФП, как правило, довольно сложно. Наблюдавшиеся в экспериментах на животных миолиз кардиомиоцитов предсердий, фрагментация саркоплазматического ретикулула и изменения в экспрессии белков-коннексинов, участвующих в передаче электрического сигнала от одного кардиомиоцита к другому [23], не являются специфическими для ФП и могут наблюдаться и при других состояниях, таких как застойная сердечная недостаточность. Как известно, недостаточность кровообращения и ФП очень часто сосуществуют, осложняя течение друг друга.

В ряде экспериментальных работ, проведенных в последнее время, был накоплен материал, позволяющий сделать вывод о том, что нарушения предсердного проведения, вызванные фиброзными изменениями предсердий, могут являться причиной возникновения фибрилляции предсердий. Everett и др. [23] в экспериментах на собаках показали, что фиброзные изменения предсердий, вызываемые митральной регургитацией, сопровож-

даются возникновением ФП и сохраняются в течение двух недель после восстановления синусового ритма. При этом даже по прошествии этого периода индуцируемость ФП остается высокой, несмотря на полное восстановление рефрактерности миокарда предсердий, второго ключевого компонента длины волны ФП.

В другом исследовании, проведенном Li и др. [24], было выполнено сравнение двух моделей ФП. В одной группе собак ФП индуцировалась и поддерживалась сверхчастой стимуляцией предсердий (ССП) в то время как частота сердечных сокращений поддерживалась на уровне 80 ударов в минуту при помощи аблации пучка Гиса и последующей стимуляции желудочков. В другой группе ФП являлась следствием развития застойной сердечной недостаточности, вызванной стимуляцией желудочков с частотой 220-240 в минуту. Предсердное проведение оценивалось при помощи эпикардального картирования после восстановления синусового ритма. Оказалось, что SSP без развития застойной сердечной недостаточности не приводит к возникновению заметных структурных изменений миокарда предсердий, значимому изменению предсердного проведения, или повышенной индуцируемости ФП, несмотря на заметное укорочение рефрактерного периода предсердий.

Во второй же группе собак, у которых частая желудочковая стимуляция привела к возникновению сердечной недостаточности, в предсердиях отмечался выраженный фиброз, в мышечных пучках отмечались зоны замедленного проведения, а ФП оставалась легко индуцируемой. Поскольку рефрактерность предсердий в этой группе заметно не менялась, логично предположить, что субстрат re-entry в основе ФП, являлся следствием ремоделирования предсердий, заключавшегося в фиброзе миокарда предсердий, который приводил к возникновению препятствий на пути распространения возбуждения и стабилизации относительно крупных колец re-entry.

Можно ли восстановить нарушенное предсердное проведение?

Ответить на этот вопрос однозначно непросто. После появления установившихся фиброзных изменений миокарда предсердий более или менее значимое восстановление его проводящих свойств вряд ли достижимо. Однако имеются экспериментальные свидетельства того, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента могут замедлять развитие фиброза [25]. Подтверждения того, что блокада ренин-ангиотензиновой системы может приводить к уменьшению длительности волн Р, позволяя предположить, таким образом, улучшение проводящих свойств предсердий, были выявлены в двух исследованиях на пациентах, страдающих гипертонической болезнью [26, 27]. Неясно, однако, влияли ли эти изменения каким-то образом на предрасположенность к ФП или ее течение.

Вопрос о влиянии блокаторов ренин-ангиотензиновой системы на течение ФП являлся целью двух относительно небольших проспективных плацебо-контролируемых исследований на пациентах с персистирующей ФП, у которых ирбезарган [28] или эналаприл [29] добавлялись к амиодарону в течение нескольких недель до, а также после электрической кардиоверсии. В обоих исследованиях было показано, что добавление этих препара-

тов к амиодарону, самому сильному из известных антиаритмических средств, позволяет уменьшить риск рецидива ФП. Таким образом, свойства этих препаратов влиять на структурные изменения миокарда предсердий, сопровождающиеся благоприятным влиянием на течение ФП, делают их привлекательным объектом дальнейшего научного поиска.

В контексте обсуждения возможных способов улучшения предсердного проведения нельзя не сказать несколько слов об особых методиках постоянной стимуляции предсердий, позволяющей скорректировать имеющиеся дефекты межпредсердного проведения. К таким способам относятся синхронная стимуляция одного или двух предсердий двумя электродами [30, 31], а также стимуляция межпредсердной перегородки [32]. Идея использования всех этих методов заключается в том, чтобы за счет уменьшения времени активации предсердий снизить вероятность возникновения локальных нарушений проведения и, таким образом, препятствовать возникновению re-entry, необходимого для запуска ФП.

Надо сказать, что развитие двухэлектродных методов синхронной стимуляции практически прекратилось после того как было показано, что они не обладают преимуществами по сравнению с альтернативной фиксацией предсердного электрода в межпредсердной перегородке в отношении уменьшения частоты рецидивов ФП и вероятности ее прогрессирования в постоянную форму [33, 34]. До сих пор, последний метод исследовался практически исключительно в отношении пациентов, которые помимо ФП имели и иные показания к постоянной кардиостимуляции, а значит клинический эффект стимуляции межпредсердной перегородки нельзя распространять на более широкую группу больных ФП. В рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий, одобренных Европейским кардиологическим обществом в 2001 году, метод этот по прежнему относится к группе экспериментальных [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Области замедленного проведения в предсердиях являются важными условиями возникновения re-entry, лежащего в основе ФП, что подтверждается все увеличивающимся количеством экспериментальных и клинических исследований. Особый интерес вызывают подтверждения того, что дефекты предсердного проведения могут носить локальный характер и располагаться в непосредственной близости от путей межпредсердного проведения. Результаты экспериментов на животных и изучение анатомического строения мускулатуры предсердий у людей показывают, что эти нарушения проведения могут быть как вторичными, вследствие заболеваний или возрастных изменений миокарда, так и первичными, обусловленными врожденными особенностями строения межпредсердных соединений. Полученные в последнее время данные о способности блокаторов ренин-ангиотензиновой системы замедлять развитие фиброза, улучшать предсердное проведение и благоприятно влиять на течение ФП внушают надежду на успех нового направления «структурной терапии» этого распространенного нарушения ритма, направленной на изменение самого субстрата аритмии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, et al. Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. *Prog Cardiovasc Dis*. Jul-Aug 2005;48(1):9-28.
2. Bayes de Luna A, Fort de Ribot R, Trilla E, et al. Electrocardiographic and vectorcardiographic study of interatrial conduction disturbances with left atrial retrograde activation. *J Electrocardiol*. 1985;18(1):1-13.
3. Ariyaratnam V, Spodick DH. Advanced interatrial block: a classic electrocardiogram. *Cardiology*. 2005;104(1):33-34.
4. Ariyaratnam V, Puri P, Spodick DH. Clinician underappreciation of interatrial block in a general hospital population. *Cardiology*. 2005;104(4):193-195.
5. Platonov P, Carlson J, Ingemansson M, et al. Detection of concealed interatrial conduction delay from morphology of the signal-averaged P-wave. *Eur Heart J*. 1998;19 [Abstr. Suppl.]:666.
6. Papageorgiou P, Monahan K, Boyle NG, et al. Site-dependent intra-atrial conduction delay. Relationship to initiation of atrial fibrillation. *Circulation*. 1996;94(3):384-389.
7. Platonov PG, Yuan S, Hertvig E, et al. Further evidence of localized posterior interatrial conduction delay in lone paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. Apr 2001;3(2):100-107.
8. Xia Y, Hertvig E, Kongstad O, et al. Deterioration of interatrial conduction in patients with paroxysmal atrial fibrillation: electroanatomic mapping of the right atrium and coronary sinus. *Heart Rhythm*. Nov 2004;1(5):548-553.
9. Bachmann G. The inter-auricular time interval. *Am J Physiol*. 1916;41:309-320.
10. Hayashi H, Lux RL, Wyatt RF, et al. Relation of canine atrial activation sequence to anatomic landmarks. *Am J Physiol*. 1982;242(3):H421-428.
11. Duytschaever M, Danse P, Eysbouts S, et al. Is there an optimal pacing site to prevent atrial fibrillation?: an experimental study in the chronically instrumented goat. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Dec 2002;13(12):1264-1271.
12. Roithinger FX, Cheng J, Sippens-Groenewegen A, et al. Use of Electroanatomic Mapping to Delineate Transseptal Atrial Conduction in Humans. *Circulation*. 1999;100(17):1791-1797.
13. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, et al. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(11):1525-1533.
14. Platonov PG, Mitrofanova LB, Chireikin LV, et al. Morphology of inter-atrial conduction routes in patients with atrial fibrillation. *Europace*. Apr 2002;4(2):183-192.
15. Kozlowski D, Kaminski R, Piwko G, et al. Preliminary study of external interatrial muscle fascicles. *Folia Morphol (Warsz)*. 2002;61(2):97-101.
16. Chauvin M, Shah D, Haissaguerre M, et al. The anatomic basis of connections between the coronary sinus musculature and the left atrium in humans. *Circulation*. February 15, 2000;101(6):647-652.
17. Mitrofanova L, Ivanov V, Platonov PG. Anatomy of the inferior interatrial route in humans. *Europace*. Sep 2005;7 Suppl 2:49-55.
18. Markides V, Schilling RJ, Ho SY, et al. Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation*. Feb 11 2003;107(5):733-739.
19. Lemery R, Soucie L, Martin B, et al. Human study of biatrial electrical coupling: determinants of endocardial septal activation and conduction over interatrial connections. *Circulation*. Oct 12 2004;110(15):2083-2089.
20. Frustaci A, Caldarulo M, Buffon A, et al. Cardiac biopsy in patients with "primary" atrial fibrillation. Histologic evidence of occult myocardial diseases. *Chest*. 1991;100(2):303-306.
21. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180-1184.
22. Becker AE. How structurally normal are human atria in patients with atrial fibrillation? *Heart Rhythm*. Nov 2004;1(5):627-631.
23. Everett TH, IV, Li H, Mangrum JM, et al. Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation*. September 19, 2000;102(12):1454-1460.
24. Li D, Fareh S, Leung TK, et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. Jul 6 1999;100(1):87-95.
25. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation*. Nov 20 2001;104(21):2608-2614.
26. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. The comparative effects of telmisartan and ramipril on P-wave dispersion in hypertensive patients: a randomized clinical study. *Clin Cardiol*. Jun 2005;28(6):298-302.
27. Fuenmayor AJ, Moreno G, Landaeta A, et al. Inter-atrial conduction time shortens after blood pressure control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol*. Jul 20 2005;102(3):443-446.
28. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation*. Jul 16 2002;106(3):331-336.
29. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J*. Dec 2003;24(23):2090-2098.
30. Saksena S, Prakash A, Hill M, et al. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(3):687-694.
31. Lau C, Tse H, Yu C, et al. Dual-site atrial pacing for atrial fibrillation in patients without bradycardia. *Am J Cardiol*. 2001;88(4):371-375.
32. Padeletti L, Porciani MC, Michelucci A, et al. Interatrial septum pacing: a new approach to prevent paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21[Pt.II]:797.
33. Saksena S, Delfaut P, Prakash A, et al. Multisite electrode pacing for prevention of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Aug 1998;9(8 Suppl):S155-162.
34. Fitts SM, Hill MR, Mehra R, et al. Design and implementation of the Dual Site Atrial Pacing to Prevent Atrial Fibrillation (DAPPAF) clinical trial. DAPPAF Phase I Investigators. *J Interv Card Electrophysiol*. Jun 1998;2(2):139-144.
35. AAC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2001;22:1852-1923.