

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Л. Дасаева, доктор медицинских наук,
С. Шатохина, доктор медицинских наук, профессор, **А. Кончаков**
Научный клинический центр геронтологии
(филиал РНИМУ им. Н.И. Пирогова), Москва
E-mail: dasludal@yandex.ru

Рассмотрены некоторые аспекты патогенеза мерцательной аритмии. Обсуждаются электрический, сократительный и структурный компоненты ремоделирования миокарда предсердий, а также различные изменения в сердечной мышце при мерцательной аритмии.

Ключевые слова: патогенез мерцательной аритмии, ремоделирование предсердия, электрофизиологические, гемодинамические изменения миокарда.

Нарушением ритма и проводимости называют различные изменения очередности сокращений сердца, которые наступают в результате расстройства основных функций миокарда — автоматизма, возбудимости, проводимости, сократимости и рефрактерности. Один из вариантов аритмий — мерцательная аритмия (МА).

МА (мерцание, фибрилляция предсердий) — разновидность наджелудочковых нарушений ритма, характеризующихся не координированной электрической активностью предсердий с беспорядочной циркуляцией волны возбуждения и образованию патологического круга перевозбуждения по механизму «повторного входа волны возбуждения» (re-entry), что вызывает перегрузку миокардиоцитов ионами кальция (Ca) при избытке катехоламинов, нарушение тока ионов натрия и калия в клетке и, как следствие, хаотические сокращения отдельных мышечных волокон предсердия с частотой до 350–700 импульсов в минуту, приводящие к ухудшению сократимости миокарда [1, 4, 9, 10].

МА — одна из наиболее частых наджелудочковых аритмий (встречается в 10 раз чаще, чем пароксизмальная тахикардия, и в 20 раз чаще, чем трепетание предсердий). Средний возраст больных МА — 75 лет, на возраст 65–85 лет приходится около 70% всех больных с МА, что является свидетельством возрастных изменений в сердечной мышце. Лишь в 10–15% случаев МА встречается в молодом и среднем возрасте, причем чаще у больных гипертонией. Интересно, что у 5–15% пациентов с МА не удается обнаружить признаков какого-либо заболевания сердечно-сосудистой системы, легких или эндокринной патологии [4, 6, 9].

Согласно международным рекомендациям 2001 г., МА делят на:

- пароксизмальную (длится не более 7 дней и затем купируется);
- персистирующую (длится более 7 дней и затем купируется);
- постоянную (не купируется) [2, 5, 9, 12].

Предложено много гипотез возникновения МА, однако до сих пор стройной теории патогенеза заболевания нет, хотя любое заболевание, приводящее к воспалению, инфильтрации, растяжению, склерозу или раздражению предсердий, может обусловить МА [1, 4, 7, 9, 11].

Известно, что автоматическим центром (АЦ) I порядка является синусовый узел, а АЦ II и III порядка проявляют автоматическую функцию только в условиях патологии. Автоматические центры III порядка становятся водителями ритма при одновременном поражении АЦ I и II порядка или при значительном повышении автоматизма центра III порядка [1, 11].

В норме только I водитель ритма — синусовый узел — вырабатывает импульсы для возбуждения миокарда. Аномальные дополнительные пути проведения между предсердиями и желудочками — так называемые обходные атриовентрикулярные пути (АВ) проведения возбуждения — состоят из пучков мышечных клеток (остатков эмбриональных АВ-соединений), напоминающих по структуре миокард предсердий, и могут располагаться практически в любой точке предсердно-желудочковой борозды.

Основные добавочные пути проведения:

- пучки Кента (предсердно-желудочковые соединения) расположены параллельно АВ-соединению справа или слева от него;
- волокна Махейма 2 типов (нодовентрикулярное соединение — между АВ-узлом и правой стороной межжелудочковой перегородки и нодофасцикулярный тракт — между АВ-узлом и разветвлениями правой ножки пучка Гиса);
- АВ-узловой шунт — задний межузловой тракт Джеймса (соединяет синусовый узел с нижней частью АВ-узла).

Эти дополнительные пути проведения нервных импульсов могут служить источником очагов возбуждения и способствовать формированию и прогрессированию МА [1, 10, 11].

Возникновение любых нарушений ритма связывают с одним из следующих механизмов: усиленным автоматизмом в эктопическом фокусе; циркулирующей возбуждения; триггерной активностью. Распространяющиеся потенциалы действия миокардиальных клеток, в норме не обладающих спонтанной активностью, могут быть вызваны изменениями электролитного состава и кислотно-основного баланса (особенно снижением концентрации калия) или внеклеточного и внутриклеточного pH [3, 4, 13, 19].

В развитии МА важную роль играют: 1) очаги эктопической активности, состоящие из мышечных или пейсмекерных клеток, которые чаще всего располагаются в области легочных вен, впадающих в левое предсердие; 2) круговые волны возбуждения (re-entry), причем в отличие от других реципрокных аритмий обычно определяется много кругов возвратного возбуждения. В появлении МА важная роль принадлежит триггерам — очагам в легочных венах, других участках (предсердия, аппендикс левого предсердия, верхняя и нижняя полые вены), которые порождают в измененных предсердиях с гетерогенным проведением импульсов так называемые роторы — круговые волны возбуждения с фибрилляторным проведением и возбуждением миокарда. Доказательством данной концепции являются успехи катетерной абляции [3, 5, 18, 21]. Кроме того, мышечная ткань предсердия, находящаяся в легочной вене, имеет более короткий рефрактерный период, что ускоряет развитие аритмии [7, 8, 16]. Существует **4 порочных круга** возникновения и продолжения МА (см. рисунок) [2, 4, 15, 19].

Учеными, начиная с 70–80-х годов прошлого века, предложено несколько теорий возникновения аритмий: повторного входа, токов повреждения, супернормальной фазы возбудимости, парааритмии, эхо, лабильности и усвоения ритма и др. [2, 3, 11].

Теория повторного входа. Согласно этой теории, нормальный импульс встречает очаг миокарда, в котором проводимость замедлена. Начальная часть очага может быть рефрактерной в период, когда импульс достигает ее. Следовательно, импульс должен обойти очаг рефрактерной ткани. В результате он проводится через этот очаг, но с меньшей скоростью. Пока импульс проходит через весь участок ранее рефрактерной ткани, миокард тем временем деполяризуется и реполяризуется. В этот момент сердечная мышца может реагировать на импульс, исходящий из очага замедленной проводимости, при этом возникает экстрасистола. Теория применима к объяснению генеза возвратных экстрасистол и блокады ножек пучка Гиса.

Теория токов повреждения. Между зоной повреждения (частично или полностью деполяризованной — например, при инфаркте миокарда) и здоровой тканью (находящейся в состоянии поляризации) имеется разность потенциалов. Она может быть причиной эктопического ритма от одиночных или групповых экстрасистол до МА.

Теория фазы повышенной возбудимости. В норме в сердце за относительным рефрактерным периодом следует короткий промежуток, в течение которого порог раздражения ниже, чем в любой период сердечного цикла. Эта фаза известна под названием «фаза повышенной возбудимости». На ЭКГ она соответствует зубцу U. В фазе повышенной возбудимости подпороговое раздражение может дать ответную реакцию, в то время как в любой другой период сердечного цикла ответа на такое раздражение не будет. Тенденцию к появлению экстрасистол в период зубца U некоторые исследователи рассматривают как возможный механизм эктопического ритма. Этим же следует объяснить и развитие фибрилляции желудочков.

Теория парааритмий. Под парааритмиями понимаются нарушения сердечного ритма с 2 или более одновременно функционирующими независимо друг от друга эктопическими центрами сердечного ритма, которые посылают импульсы, вызывающие сокращения всего сердца или отдельных его частей. Проводимость нормального импульса при этом нарушена.

В норме импульсы из синусового узла доминируют над другими возможными источниками ритма и подавляют все незрелые импульсы в какой-либо части проводниковой системы. В ряде случаев этого подавления не происходит, и эктопические центры становятся источниками экстрасистолических сокращений сердца. Механизм парааритмии не совсем ясен. Можно предположить, что эктопический центр деполяризуется своими же собственными автоматическими импульсами, в то время как реполяризации его из синусового узла не происходит.

Теория эхо. При определенных условиях возбуждение, возникшее в предсердии или желудочке, входит в АВ-узел и возвращается в тот отдел сердца, где оно развилось. Этот феномен получил название эхо. Он проявляется в виде удвоенной экстрасистолы, но механизм происхождения окончательно не выяснен. Возможно, что местные различия возбудимости, образующиеся периодически в различных группах волокон АВ-узла, могут вызывать временную невозбудимость с возможностью появления эха.

Теория лабильности и усвоения ритма. Согласно этой теории, морфологические изменения как таковые не играют решающей роли в происхождении нарушений ритма. Общим условием для возникновения аритмии являются: наличие эктопического очага, соответствующие изменения функциональных свойств миокарда и время разряда эктопического очага в ту или иную фазу сердечного цикла.

Причиной электрической нестабильности миокарда является так называемая фрагментированность миокарда (отдельные его участки находятся в разных фазах деполяризации и реполяризации). Асинхронная реполяризация создает условия для появления дополнительных (эктопических) очагов возбуждения, что служит фоном развития аритмии [3, 8, 16, 20].

Любые органические заболевания сердца могут вызвать медленное, но прогрессирующее структурное ремоделирование желудочков и предсердий. В предсердиях этот процесс характеризуется пролиферацией миофибробластов, повышением содержания соединительной ткани и фиброзом. Нарушение ритма приводит к электрической диссоциации мышечных пучков и неоднородности проведения, что способствует развитию и сохранению МА. Этот электроанатомический субстрат вызывает появление



Порочные круги в генезе МА. РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

множественных небольших очагов циркуляции возбуждения (re-entry), которые стабилизируют аритмию [4, 6, 12, 15]. Возникают структурные изменения: интерстициальный и замещающий фиброз, воспаление, отложение амилоида — в матриксе; апоптоз, гипертрофия, дифференцировка, накопление субстрата в клетках (гемохроматоз, гликогеноз) — в миоцитах; ремоделирование миокарда (эндомиокардиальный фиброз) [13, 15, 18, 21].

Ремоделирование предсердий включает 3 главных компонента.

Первый — электрический (укорочение рефрактерного периода предсердий).

Второй — сократительный (уменьшение сократительной функции и возникновение условий для формирования тромбов) [15, 17]. Снижается сократимость предсердий, повышается частота сердечных сокращений (ЧСС), желудочки нерегулярно сокращаются — нарушается гемодинамика [7, 11, 15, 19].

К факторам, влияющим на гемодинамику при МА, относятся: утрата систолы предсердий, нерегулярные сокращения желудочков, тахикардия и нарушение коронарного кровотока. Отсутствие систолы предсердий может привести к значительному снижению сердечного выброса, особенно при нарушении заполнения желудочка в диастолу при митральном стенозе, артериальной гипертензии, гипертрофической или рестриктивной кардиомиопатии [2, 4, 8, 16, 21].

Вследствие нарушения гемодинамики нарастает сердечная недостаточность (СН), образуются тромбы, обычно в ушке левого предсердия (ЛП). Тромбообразование происходит, если МА сохраняется в течение, по крайней мере, 48 ч, но при чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) тромбы обнаруживали и в более короткие сроки. Известно, что более 80% случаев тромбоэмболии после кардиоверсии регистрируются в первые 3 дня и почти все — в течение 10 дней. Развитие тромбоэмболии при МА — следствие сложного взаимодействия различных факторов, включая стаз крови, эндотелиальную дисфункцию и системную или, возможно, локальную гиперкоагуляцию [7, 10, 13].

В последнее время большое внимание уделяется факторам, влияющим на функциональное состояние тромбоцитов, участвующим в развитии аритмии. Одним из них признаны эритроциты, которые могут влиять на функциональное состояние тромбоцитов в кровотоке за счет физико-химического и механического взаимодействия, подталкивая кровяные пластинки друг к другу и к сосудистой стенке, что стимулирует агрегацию. Особое значение эти гемостатические и микроциркуляторные нарушения приобретают при некоронарогенных поражениях миокарда, когда основной патологический процесс протекает в мелких и мельчайших сосудах миокарда [16, 18, 21].

Третий — структурный (увеличение в размере ЛП и ушка ЛП, уменьшение сердечного выброса) [2, 7, 20].

У больных с персистирующей МА средние объемы ЛП и правого предсердия со временем увеличиваются, а восстановление и сохранение синусового ритма приводит к их уменьшению. При чреспищеводной ЭхоКГ продемонстрировано восстановление сократимости ЛП и скорости кровотока после кардиоверсии, что указывает на обратимость предсердной кардиомиопатии у больных МА. Хотя можно предположить, что восстановление синусового ритма должно улучшать другие гемодинамические нарушения, характерные для МА, это не всегда так [6, 7]. Стойкое увеличение частоты желудочкового ритма при МА может вызвать нарастание митральной регургитации и развитие дилатационной кардиомиопатии (кардиомио-

патии, индуцированной тахикардией) [11, 15, 17, 19]. Важно распознавать эту форму кардиомиопатии, при которой СН является не причиной, а следствием МА, а контроль желудочкового ритма может привести к обратному развитию поражения миокарда. ЭхоКГ ЛП [3, 5, 16] в динамике во время кардиоверсии продемонстрировала снижение скорости кровотока в ушке ЛП в результате утраты систолы предсердия при МА.

В литературе имеются сообщения о синдроме взаимного отягощения в генезе аритмии, представляющем собой сочетание гемодинамических, метаболических и циркуляторных расстройств. Отмечено, что эти изменения тесно взаимосвязаны с электрофизиологическими локальными механизмами возникновения нарушений ритма сердца, способствуя их развитию, стабилизации, рецидивированию и устойчивости к отдельным видам антиаритмической терапии. Высокая частота предсердного ритма (например при МА, трепетании предсердий, предсердной тахикардии и тахиаритмии), вызывает внутриклеточную перегрузку Са.

Для защиты от индуцированной Са смерти кардиомиоциты активируют «программу выживания» с выведением как можно большего количества ионов Са²⁺ из клетки, что происходит при укорочении длительности потенциала действия и рефрактерности (электрическое ремоделирование). Это предохраняет клетки от гибели, но приводит к укорочению длины волны возбуждения и вносит свой вклад в рецидивирование МА. Очаговая активность внутри легочных вен является провоцирующим фактором (триггером) «изолированной» МА, может быть также следствием растяжения ткани в месте соединения легочной вены и ЛП или перегрузки Са кардиомиоцитов, которая ведет к спонтанному высвобождению Са и постдеполяризации, особенно при наличии симпатической стимуляции. Перегрузка Са, симпатическая активация и механическое растяжение ткани в соединении легочной вены и ЛП — механизмы, ответственные за 2-й порочный круг. Структурные изменения сердца при МА отмечаются уже после нескольких часов приступа МА.

Многие из этих изменений происходят вследствие активации РААС из-за перерастяжения ткани предсердий, увеличения давления в ЛП и относительной периферической гиповолемии. Активация РААС увеличивает количество внутриклеточного матрикса, что ведет к изоляции кардиомиоцитов, созданию местных барьеров для проведения импульса, которые облегчают re-entry в предсердии и, таким образом, укорачивают длину предсердной волны. Быстрый и нерегулярный ритм во время МА в сочетании с потерей сокращения предсердий снижает сердечный выброс и может приводить к дисфункции левого желудочка. Системным ответом на дисфункцию последнего является активация РААС, симпатическая активация (с еще значительным нарастанием ЧСС) и, таким образом, поддержание МА. В последующем, но не в последнюю очередь, активация клеточных изменений в этом порочном круге может приводить к активации выброса проатромботических факторов в эндотелии предсердий [1, 2, 4, 9, 12, 15].

Больные ИБС исходно предрасположены к возникновению аритмий, которой могут способствовать повышение уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови и снижение антиоксидантной активности. Клетки проводящей системы сердца более чувствительны к повышению активности ПОЛ, чем клетки сократительного миокарда. Кроме того, сама аритмия является стрессорным фактором, что проявляется активацией стресс-лимитирующей системы с последующим ее истощением и повышением уровня ПОЛ [1, 6, 10].

У больных МА даже без признаков ИБС отмечается нарушение обмена лактата. Лактат в высоких концентрациях неблагоприятно действует на миокард. Как вещество, ингибирующее гликолиз, лактат препятствует энергоснабжению поврежденных участков, изменяет электрофизиологические свойства клеток: укорачивает продолжительность потенциала действия и может способствовать развитию аритмий. Показано, что сам лактат обладает аритмогенным эффектом. В высоких концентрациях лактат усугубляет ишемическое повреждение митохондрий [1, 9, 11, 21].

В процессе компенсации недостаточности кровообращения при МА включаются звенья функциональной системы транспорта кислорода. Усиливается работа сердца, изменяется сосудистый тонус, снижается сродство гемоглобина к кислороду, позже увеличивается кислородная емкость крови. В связи с дефицитом кислорода и повреждением структуры и ферментов митохондрий происходит депрессия процесса аэробного синтеза энергии — ингибирование цикла трикарбоновых кислот. При развитии постоянной формы МА на фоне ИБС также отмечается уменьшение активности сукцинатдегидрогеназы в лейкоцитах [2, 10, 15].

Изменения вне- и внутриклеточного градиента калия и натрия в сторону гипокалиемии, а также гипомагниемии приводят к повышению скорости спонтанной диастолической деполаризации, колебанию возбудимости мембран, затем сердечной мышцы, особенно на фоне ишемии миокарда, что способствует возникновению эктопических очагов автоматизма. Гипокалиемия, кроме того, нарушает ресинтез аденозинтрифосфата, а ее дефицит приводит к появлению патологического очага возбуждения. После восстановления синусового ритма концентрация внутриклеточного калия увеличивается, а натрия — уменьшается. В то же время у пациентов с МА, у которых не удалось купировать приступ, изменений в содержании электролитов не происходило.

Однако, по мнению ряда исследователей, электролитный дисбаланс не является первичным и ведущим в патогенезе МА, а вызван органическими изменениями мышцы сердца или нарушениями в эндокринном звене. Полагают, что водный обмен при развитии МА в сочетании с СН происходит в пользу доли связанной воды, причем на данном фоне нарастает клеточная гипогидратация. Сам по себе отек не в состоянии вызвать ультраструктурные и метаболические нарушения, характерные для ишемии с последующей реперфузией. В условиях постреперфузионного повреждения кардиомиоциты теряют калий, Са и жидкость. Избыток внутриклеточного Са обуславливает набухание клеток сердечной мышцы и нередко — осмотический разрыв сарколемы, знаменующие собой начало необратимых структурных изменений с развитием недостаточности кровообращения, аритмии и ее осложнений [2, 4, 6, 19].

Таким образом, несмотря на серьезные исследования на протяжении многих десятилетий в разных странах мира, изучающие причины различных форм аритмии сердца на всех уровнях знаний, включающих изучение анатомических, электрофизиологических, ультраструктурных, метаболических, гемодинамических и других аспектов патогенеза, сложный и многогранный генез МА не совсем ясен. Предложенные гипотезы не учитывают всех звеньев патогенетической цепи и не пытаются проанализировать уже известные исследования в данной области в целом, а также определить ведущее звено патогенеза.

Таким звеном, по нашему мнению, является изменение морфологии как на уровне миофибрилл, так и на уровне межклеточного, межмышечного пространства с последователь-

ным вовлечением в патологический процесс архитектоники клеток, что проявляется, на наш взгляд, ультраструктурными, электрофизиологическими, метаболическими и другими изменениями в сердечной мышце. Однако морфологические исследования миокарда и межклеточного пространства являются следующим, более глубоким этапом расшифровки генеза МА, и позволяют получить окончательное, завершённое представление о механизме развития заболевания.

Литература

1. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. В 3 т. Т. I. Под ред. В. Мандела / М., 1996; 512 с.
2. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. В 3 т. Т. II. Под ред. В. Мандела / М., 1996; 464 с.
3. Ардашев А.В. Трепетание предсердий: клиническая электрофизиология и катетерная абляция / М.: ГВКТ им. Н.И. Бурденко, 2001; 142 с.
4. Белялов Ф.И. Аритмии сердца / М., 2011; 349 с.
5. Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Ардашев А.В. и др. Желудочковые аритмии / М., 2002; 272 с.
6. Бунин Ю.А. Диагностика и лечение тахикардий сердца / М., 2011.
7. Бутова Е.А. Оценка состояния левого предсердия и правого предсердия по данным ЭКГ ВР и ЭхоКГ у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. Дис. ... канд. мед. наук, М., 2000; 142 с.
8. Истомина Т.А. Критерии диагностики эффективности медикаментозного лечения электрической нестабильности миокарда левого желудочка и правого предсердия у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. Дис. ... канд. мед. наук, 2000; 132 с.
9. Кардиология. Нац. рук-во. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М., 2010; 1232 с.
10. Кушаковский М.С. Аритмии сердца / СПб, 2004; 670 с.
11. Латфуллин И.А., Бояговлевский О.В., Ахмерова Р.И. Клиническая аритмология / Уч. пособ. М., 2002; 80 с.
12. Мрочек А.Г., Атрощенко Е.С., Островский Ю.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Ремоделирование предсердий. Нац. рекомендации. Беларусь, Минск, 2010; 3–4 (2).
13. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М. др. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза / Новосибирск, 2011; 168 с.
14. Розенберг В.Д. Патоморфологические особенности миокардиальных мостиков и их роль в патогенезе ИБС // Бюл. экспер. биол. и мед. — 2002; 134 (2): 685–9.
15. Соловьян А.Н. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование предсердий: частота и длительность пароксизмов фибрилляции предсердий. Дис. ... канд. мед. наук. Киев, 2012; 127 с.
16. Тез. межд. конгр. «Кардиостим-2002» // Вестн. аритмол. — 2002; 25.
17. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patient with supraventricular arrhythmias // Eur. Heart. J. — 2003; 24: 1857–97.
18. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patient with atrial fibrillation // Eur. Heart. J. — 2001; 22: 1852–923.
19. Evidence-based cardiology. Second Edition. Ed. S. Yusuf, J. Cairns, A. Camun et al. // BMJ Book. — 2003; 968 p.
20. Camm A., Kirchhof P., Lip G. et al. ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation (2010 Vers.) // Eur. Heart. J. — 2010; 6: 1–61.
21. Chen Y., Chen S., Tai C. et al. Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patient with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation // J. Fm. Coll. Cardiol. — 1998; 32 (3): 732–8.
22. Tasc Force on Sudden Cardiac of the European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. — 2001; 23: 1374–450.

SOME ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF ATRIAL FIBRILLATION

*L. Dasaeva, MD; Professor S. Shatokhina, MD; A. Konchakov
Research Clinical Center for Gerontology, Branch, N.I. Pirogov Russian National
Research Medical University, Moscow*

*The paper considers some aspects of the pathogenesis of atrial fibrillation. It discusses the electrical, contractile, and structural components of atrial remodeling, as well as different myocardial changes during atrial fibrillation.
Key words: pathogenesis of atrial fibrillation; atrial remodeling; myocardial electrophysiological and hemodynamic changes.*