Фибрилляции желудочков — известные механизмы и новые гипотезы

Г.Г. Иванов, В.А. Востриков

Отдел кардиологии НИЦ ММА им. И.М. Сеченова

Несмотря на больше чем столетнее исследование, точный механизм возникновения фибрилляции желудочков (ФЖ) остается в значительной степени неизвестным. Накопленные в настоящее время данные свидетельствуют, что возникновение — многофакторный процесс, вовлекающий при возникновении изменяющееся взаимодействие комплекса миокардиальных (рубцов, ишемии и др.) и адренергических факторов, электрической неоднородности и, возможно, генетических факторов. Этот многофакторный процесс имеет значительное наложение с причинами, которые вносят вклад в остановку сердца.

За прошлые 80 лет в работах Mines, Moe, Garrey, Lewis, Гурвича и других предложены многочисленные теории с попыткой объяснения ФЖ [1-4]. Теории включают: единственный эктопический фокус, множественные центры автоматии, отдельную простую волну циркуляции или множественные волны reentry. В настоящее время показано, что независимо от основного механизма, ФЖ нужно объяснить в терминах множественных электрических волн, распространяющихся в трехмерном миокарде и имеющих сложную трехмерную картину электрического возбуждения [5]. Большинство теорий аритмий сосредоточено вокруг основной предпосылки, что сердце является примером легковозбудимой среды. Распространение сердечных потенциалов действия происходит от клетки до клетки через низкоомные межклеточные соединения с трансмембранным током (Im) благодаря фронту волны возбуждения (рис. 1).

Две главные гипотезы развития ФЖ были предложены и подтверждены экспериментально в моделях на животных: гипотеза «материнского ротора» и гипотеза множественных небольших волн. В гипотезе множественных небольших волн,

Для корреспонденции: Иванов Геннадий Георгиевич Тел.: (495) 958-9578 *e*-mail: ivgen2004@mail.ru [8, 9, 10] существование неоднородности рефрактерности перед ФЖ не обязательно, так как она поддерживается непосредственными спонтанными разрывами волны ротора из-за динамической нестабильности. В гипотезе «материнского ротора» дисперсия рефрактерности существует до возникновения ФЖ (блок проведения волн ФЖ) из устойчивого высокочастотного центрального источника («материнского ротора»), вызывая множественные небольшие волны, наблюдаемые в течение ФЖ [11, 12].

Большинство работ по картографии показывает, что ФЖ характеризуется сосуществованием множественных фронтов импульса, циркулирующих повсеместно по миокарду. Поскольку индивидуальные волны имеют конечную продолжительность жизни, признак ФЖ — постоянное формирование новых нарушений фронта активации. Главное противоречие заключается в том, ответственны ли эти новые нарушения фронта



Рис. 1. Схема стабильного фронта волны возбуждения (*a*) и его нарушения (*б*, *в*). Фронт волны определяется как APD × CV, где: λ — длина волны, APD (*action potential duration*) — амплитуда потенциала действия и CV (*conduction velocity*) — скорость проведения. Черный цвет соответствует переднему фронту APD, — задний фронт (светлый цвет) — реполяризации. *б* — нестабильность заднего фронта (крутой наклон кривой восстановления APD при его локальных удлинениях). *в* — нестабильность переднего фронта, соответствует локальным замедлениям CV (цит. по A. Panfilov, A. Pertsov) [6, 7] самостоятельно за продолжение ФЖ (гипотеза многократных небольших волн), или это просто феномен, вызванный быстро генерирующим центральным источником, за которым большая часть сердечной ткани не может следовать с 1:1 проводимостью (гипотеза центрального источника).

Гипотеза множественных небольших волн

Гипотеза множественных небольших волн была сформулирована G. Moe и J. Abildskov в 1959 году и доминировала на протяжении почти четырех десятилетий [1]. Она предлагала, что фибрилляция предсердий (ФП) рассматривается как самоподдерживающая аритмия, независящая от источника, продуцирующего первоначальный импульс. Дисперсия рефрактерности происходит и в нормальном миокарде в результате неоднородности потенциала действия трансмуральной и от основания к вершине (коронарные артерии, папиллярные мышцы и трансмуральные участки с резкими изменениями ориентации волокна), которая может усиливаться при патологии миокарда. Ключевым элементом этой гипотезы является раздробление волны возбуждения с разделением ее вокруг участков рефрактерной ткани (дисперсия рефрактерности) и формированием дочерних циркулирующих волн микрореентри — фрагментированных фронтов импульса (рис. 1 и 2). Они характеризуются, в свою очередь, увеличением или уменьшением скорости проведения импульса при циркуляции в участках миокарда, находящихся на различных стадиях возбудимости. Волны микрореентри могут угасать при столкновении с рефрактерными участками миокарда, вновь делиться или сливаться; их размеры и направления распространения могут изменяться.

Среднее количество индуцированных блуждающих волн миркрореентри при реализации компьютерной модели G. Мое колебалось от 23 до 40 [2]. В модели ФП. Allesie и соавт. критическое число волн микрореентри, необходимое для поддержания ФП, составляло от 3 до 6. В более поздних работах показано, что ФП может обусловле-



Рис. 2. Паттерн возбуждения после серии вращений спиральной волны: *а* — модель Kuramoto & Koga (1981), *б* — Ito & Glass (1991), *в* — Panfilov & Hogeweg (1993), *г* — Qu et al. (1999) [цит. по А. Панфилов]

на единственной петлей макрореентри или иметь более сложные формы [13].

Поддержание ФЖ, как предполагали, зависит от числа небольших волн и при их недостатке возникает или затухание, или переход в отдельный фронт активации, ведущий к возобновлению более организованной правильной тахикардии или трепетания. Кроме того, было показано, что необходима критическая масса миокарда для сохранения ФЖ (у собак критическая масса - 25% от общей массы миокарда), в связи с чем ФЖ может поддерживаться в сердце с большой массой (человек, собака и свинья). Стимулирование ФЖ трудно в сердце с меньшей массой например, лягушки. Было отмечено, что период рефрактерности при ФЖ колебался между 48 и 77 мс. Поскольку рефрактерный период был намного короче, чем длина цикла, имелся большой легковозбудимый промежуток. Также отмечено, что миокардиальная ориентация волокна является важным детерминантом участка блока проводимости, а взаимодействия динамических факторов и существующей ранее разнородности ткани является фундаментальной причиной нарушения фронта активации, поддерживающей ФЖ.

Новое свидетельство в поддержку гипотезы множественной небольшой волны было получено Choi et al. при моделировании ФЖ у свиней. Показано, что быстрое преобразование Фурье имеет много пиков, делая определение стационарной доминирующей частоты сомнительным. ФЖ состоит из динамически изменяющихся блоков частот, которые имеют короткую продолжительность жизни и могут быть изменены фармакологическими вмешательствами [17, 18].

Гипотеза центрального источника (ГЦИ) устойчивого высокочастотного центрального источника («материнского ротора»)

Конкурирующая гипотеза ФЖ — ГЦИ. Эта гипотеза устанавливает, что единственный, быстрый центральный источник (reentry или автоматии) — фундаментальный водитель ФЖ, и что многократные небольшие волны, которые характеризуют ФЖ являются феноменом, вызванным «фибрилляторным блоком проводимости», потому что импульсы от быстрого центра неспособны к проведению 1:1 в окружающие ткани. Существующая перед ФЖ, неоднородность необязательна, так как ФЖ поддерживается непосредственными спонтанными разрывами волны ротора из-за динамической нестабильности [19].

Gray et al. [20, 21] показали, что единственная блуждающая волна спирали могла лежать в основе полиморфной ЖТ сходной ФЖ. Впоследствии также предположено, что единственная быстро

генерирующая волна ротора является механизмом, лежащим в основе ФЖ. Samie et al. [12] в эксперименте на свиньях показали, что самый высокий частотный спектр (25-32 Гц) был всегда расположен на передней стенке левого желудочка и являлся результатом активности ротора. Фибрилляторные блоки проведения в определенных местоположениях на периферии ротора были ответственны за организацию дискретных областей доминирующей частоты на поверхности желудочков. Zaitsev et al. [22] выполнили Фурьеанализ ФЖ при анализе ЭКГ-сигнала в тканях желудочков овец. Они заметили, что типичные частотные области были относительно устойчивы и могли сохраниться от нескольких секунд до нескольких минут. Это наблюдение побудило авторов предполагать, что основным механизмом ФЖ мог быть внутренний источник поддерживаемого реентри, взаимодействующего с гетерогенностью ткани.

Однако, как нам представляется, и сейчас степень, с которой эти наблюдения применимы к большинству случаев ФЖ, вызывающей внезапную сердечную смерть у людей, остается неясной.

Теория спиральной волны может быть дополнительна к уже традиционным, которые базируются на классическом механизме *reentry* [24, 25]. Данная гипотеза выдвигает идею, согласно которой ФЖ может произойти из-за волны спиральной формы (рис. 3). Этот механизм не зависит ни от каких особенностей сердечной мышцы. Измененная миокардиальная ткань вызывает дисперсию рефрактерности, существование реентри, развитие и поддержание ФЖ. Это не объясняет, однако, случаи ФЖ, которые происходят в сердце без структурной патологии.

Новая теория и описание ФЖ были предложена Winfree [26, 27]. Она предполагает существование трехмерных роторов электрической деятельности, которые становятся непостоянными. Ротор определен как волна возбуждения, развивающаяся вокруг дефекта. Скорость роторов вносит вклад в появление характерных признаков ФЖ. Термин «ротор» введен, чтобы описать источник быстрой активации, который создает спиральную волну в 2 измерениях и завивающуюся волну, видную в 3 измерениях. Хотя спираль или завивающаяся волна имеют большой фронт импульса вращения, фактический источник активации ротор в центре.

Чтобы спиральной волне вести себя как высокочастотному источнику, он должен остаться в одном месте и иметь длинную продолжительность жизни. Ротор относительно устойчив в тонких тканях, но обычно имеет короткую ло-



Рис. 3. Спиральная волна и разрыв (по Noble, 1962) на модели миокарда (t: а = 1720 мс, б = 1880 мс, в = 2920 мс, г = 3080 мс) [23])[цит. по А. Панфилов]

кальную продолжительность жизни в нормальных желудочках у собак. В попытке обнаруживать устойчивые роторы у больших животных, Rogers et al. выполнили трансмуральный меппинг, используя электроды погружения в левом желудочке. Найден только спорадический и коротко живущий интрамуральный реентри, хотя более устойчивый (больше чем несколько секунд) был выявлен на эпикарде у 3 из 6 животных. Отсутствие устойчивых внутренних роторов у крупных животных, кажется, противоречит гипотезе, что относительно устойчивый периодический источник лежит в основе механизма ФЖ.

По данным Winfree, «несколько скрепленных роторов все вместе напомнили бы ФЖ в ЭКГ с поверхности тела и эпикардиальных электродов». Скорость перемещения роторов вносит вклад в появление характерных признаков ФЖ [20, 21]. Было показано, что когда нормальный миокард активизирован отдельным локальным ротором — на ЭКГ это представляется как мономорфная тахикардия. В связи с чем предположено, что если есть перемещение ротора — тогда ЭКГ приобретает вид полиморфной тахикардии, который напоминает «витые шнурки — пуанты». Если это перемещение быстрее или медленнее перемещения ротора в другой локализации, тогда ЭКГ приобретает вид ФЖ. Однако Grey et al. представили свидетельство, что единственный быстро двигающийся ротор вызывает изменения на ЭКГ идентичные ФЖ. Хотя не все эпизоды ФЖ происходили только при одном роторе, они предположили, что толщина многих роторов критична для развития ФЖ.

Реентри происходит, когда электрическая волна в желудочках формирует ротор (также названный «волна-свиток» или функциональным реентри). Если направленные наружу от ротора волны развивают дополнительное нарушение фронта волны (который может формировать новые роторы), развивается ФЖ. Гетерогенность тканей, усиленную электрическим и структурным ремоделированием, традиционно рассматривают как главный фактор преобразования в ФЖ.

Панфилов моделировал «электрическую турбулентность» в трехмерном виде. Их гипотеза —



Рис. 4. Механизм возникновения и принцип анализа характеристики крутизны кривой наклона восстановления APD ("*restitution slope*" — отношение APD/DI). Представлена пространственная и временная дисперсия APD (адаптировано с *Weiss JN*, 2005) (*a*). Схема кривой восстановления амплитуды потенциала действия (*б*). Правая кривая с пологой кривой "*reduced slope*" — эффект вагусной стимуляции, первая слева — эффект симпатической стимуляции

«волна-свиток» в трехмерном виде имеет более сложные движущие силы из-за перемещений [15, 28]. Карты активации показали, что стадии ФЖ зависят от организации фронтов импульса вокруг небольшого количества областей нарушений с короткой продолжительностью жизни и формой в результате взаимодействий фронтов импульса с препятствиями в их путях перемещения. Анализ ФЖ выявил наличие сильного периодического компонента 500 уд./мин. «Маточный круг», по которому циркулирует возбуждение, и определяет ритм всей массы миокарда.

Компьютерное моделирование, выполненное в полностью гомогенных моделях ткани, показало, что все же выраженная дисперсия рефрактерности заканчивается просто от динамической неустойчивости роторов. В этом случае волны реентри постоянно создаются и исчезают в нерегулярном или хаотическом ритме, заканчивающемся нерегулярной низкоамплитудной ФЖ.

Недавно, однако, динамические клеточные факторы были также признаны в качестве ключевых: характеристики потенциала действия и цикл *Ca*, которые в динамике генерируют неустойчивость волны и ее нарушение даже в ткани, которая является первоначально полностью гомогенной. Вопрос «Какова причина ФЖ?» может быть сформулирован более точно — «Какова причина нарушения фронта активации?» или еще более определенно — «Как существующая ранее и вызванная в динамике гетерогенность взаимодействуют, чтобы вызвать ФЖ?» [29, 35].

Спиральный разрыв и гипотеза реституции [29–32]. Гипотеза реституции предполагает, что характеристика крутизны наклона восстановления ("restitution slope") APD определяется отношением *APD/DI* — первичным динамическим фактором, значения которого определяют возможность разрыва волны возбуждения (рис. 4). При компьютерном моделировани [33, 34] установлено, что восстановление APD является критическим параметром, который управляет стабильностью ротора, а его дисперсия — значительную роль в аритмогенезе. Метод определения восстановления APD заключается в использовании стандартного протокола S1S2 стимуляции с прогрессивным изменением интервала S2 на модели APD Luo-Rudy. При проведении стимуляции (см. рис. 5.2), когда кривая восстановления амплитуды APD является пологой (restitution slope < 1), вызванный ротор устойчив и остается неповрежденным, напоминая ЖТ. Если кривая восстановления крутая (restitution sloupe > 1), то вызванный ротор непостоянен и разбивается спонтанно и многократно в маленькие волны реентри, напоминая ФЖ.

Две формы ФЖ. Недавно Chen et al. [30, 33] преложено выделение двух различных типов ФЖ, которые демонстрировались в изолированных перфузируемых сердцах кролика, и механизм которых связан с электрическими свойствами восстановления (реституции). Изучалась динамическая зависимость APD и CV (скорость проведения) на предыдущем диастолическом интервале. Тип I ФЖ (быстрый) ассоциировался с крутой характеристикой восстановления APD, пологой восстановления CV и множественными блуждающими небольшими волнами. Тип II ФЖ (медленный) связан с пологим восстановлением APD, быстрым восстановлением СV, уменьшением возбудимости и пространственно-временной периодичностью в картах возбуждения. Поэтому сглаженная реституция APD может и подавить способность ранней экстрасистолы начать 1-ю





Рис. 5.1. Кривая восстановления APD и стабильность ротора: a — укорочение APD и его альтернация при уменьшении длительности цикла (PCL) (компьютерная моделирование); $\boldsymbol{\delta}$ — кривая восстановления APD с отношением > 1 (*slope* > 1 — сплошная линия) и <1 — пунктирная линия (50% эффект снижения I_{Ca}); $\boldsymbol{e}, \boldsymbol{z}$ — спиральные волны после нескольких секунд запуска ротора в гомогенной 2-х мерной ткани при крутой (в) или пологой (г) "APD *restitution slope*" (адаптировано с *Wu et al.* [35])

стадию ФЖ, и препятствовать трансформации стадии I ФЖ в стадию II ФЖ.

Разрыв фронта происходит, когда альтернация скорости проведения достигает критической величины. Альтернация поэтому играет причинную роль в разрыве и является надежным предшественником ФЖ, составляя основу полученных экспериментальных и клинических корреляций между альтернацией и вероятностью желудочковых аритмий. Возможно, что медикаменты или другие вмешательства, которые благоприятно изменяют СV и восстановление ERP (или APD), могут быть использованы, чтобы подавить пространственно-временные колебания, вызывающие разрыв фронта активации и быть эффективными в предотвращении ФЖ и внезапной сердечной смерти.

Пространственная дискордантная альтернация и эффекты восстановления СV. При распространении волны в сердечной ткани, имеются варианты динамики, среди которых пространственная дискордантная альтернация APD, которая является наиболее хорошо изученной сначала в экспериментах [22, 23] и затем объяснена с теоретических позиций. [36–38] (рис. 6). Фигура 6а, б показывает результаты оптической картогра-

Рис. 5.2. *а* — S1–S2 стимуляция для измерения кривой восстановления APD по данным изменения диастолического интервала и APD в модели Luo-Rudy [34]. *б*, *в* — кривые APD и CV, построенные относительно DI, и эффект снижения (I_{Ca}) на 50%. *г* — разрыв спиральных волн (белое — *depolarized*, черное — *repolarized*). *в*, *д* — стабильная спиральная волна, когда кривая восстановления APD плоская при снижении I_{Ca}

фии, согласующейся с дискордантной альтернацией APD (эксперимент на свиньях).

При увеличении частоты стимуляции, APD сначала чередуется в том же самом длинномкоротком–длинном–коротком интервале И альтернация является пространственно согласованной (конкордантной). При более быстрой стимуляции, APD начинает альтернировать в противофазе — в одном регионе патдлинный-короткий-длинный-короткий, терн в то время как смежная ткань чередуется в коротком-длинном-коротком-длинном, что является пространственно конкордантным. То же самое явление демонстрировалось в компьютерных моделированиях (рис. 6в). Приблизительно сходная динамика получена для СV. Сходная реституция APD и CV описывает функциональные отношения между СV, удлиняющего потенциал действия, и предыдущим DI (рис. 6г). Когда нет восстановления CV, происходит пространственно конкордантная (согласующаяся) альтернация. Когда наблюдается восстановление CV с изменением фронта импульса, альтернация APD становится пространственно дискордантной. Реституция CV, главным образом, определена восстановлением кинетики Na-каналов.



Рис. 6. Пространственная дискордантная альтернация и эффекты восстановления CV (см. текст) (адаптировано с Сао JM, 1999; Qu Z, 2006)

Таким образом, пространственная конкордантная альтернация обычно происходит на низкой частоте, когда реституция CV является пологой, но становится дискордантной при более быстрой стимуляции, когда ее восстановление нарушено (см. рис. 6в, г). Важно то, что, когда альтернация является конкордантной, альтернирует только зубец Т на ЭКГ, но когда альтернация является пространственно дискордантной, происходит альтернация и Т-волны и *QRS*-комплекса (рис. 6д). [39, 40] Таким образом, QRS является отражением проводимости фронта импульса, альтернация QRS указывает на вовлечение восстановления CV в пространственно дискордантную альтернацию. Второй механизм, производящий пространственно дискордантную альтарнацию независимо от восстановления CV, является эктопическое сокращение, которое смещает градиент в DI. В этом случае, пространственная дискордантная альтернация является транзиторной.

Проведенный анализ [37] пространственновременной гетерогенности при индукции ФЖ быстрой стимуляцией показал, что пространственно-временная альтернация определяется свойствами миокарда к восстановлению. Восстановление скорости проведения (CV) и эффективного рефрактерного проведения (ERP) играют ключевые роли. Во-вторых, присутствие начальной разнородности существенно в индукции начального нарушения волны при быстрой стимуляции. Действительно, взаимодействие разнородности ткани и свойств реституции миокарда является критическим для индукции ФЖ при быстрой стимуляции. В-третьих, присутствие пространственно-временной альтернации облегчает индукцию начала нарушений волны активации наличием гетерогенности.

В течение индукции ФЖ быстрой стимуляцией свойства СV и эффективного рефрактерного периода (или APD) лежат в основе функциональной дисперсии рефрактерности, которая ведет к разрывам фронта и ФЖ. Восстановление скорости проведения обуславливает пространственный способ колебаний в длительности цикла и диастолического интервала, который через эффективный рефрактерный период (или APD) временно переводит пространственные различия в рефрактерные. Если наклон реституции APD крутой, его взаимодействие со скоростью проведения ведет к большим пространственным градиентам рефрактерности в течение последовательных сокращений и ФЖ.

В моделируемой двухмерной ткани миокарда существующая исходно разнородность необходима для начала разрыва фронта активации, но это не важно для поддержания ФЖ, как только происходит разрыв. В течение быстрой стимуляции, различия в длительности цикла, и, следовательно, DI и APD, чередуются и в месте и во времени (рис. 7).

Была тестирована гипотеза, что 2 типа ФЖ, являющиеся результатом различных механизмов, могут сосуществовать в том же самом сердце при различных условиях [41–45]. Использована оптическая картография для изучения активации ФЖ в исходе и в течение инфузии *methoxyverapamil* (D600). В дополнительных экспериментах проверили эффекты низкой концентрации D600 плюс блокатор натриевых каналов *tetrodotoxin* (TTX).



Рис. 7. Электрическое восстановление и стабильность спиральной волны при моделировании в гомогенной двухмерной ткани: *а* — кривая восстановления (*restitution*) APD пологая (*flat*), индуцируемые реентри (спиральные волны) стабильны и соответствует мономорфной тахикардии; *б* — кривая восстановления APD крутая (*steep*). Индуцируемые реентри нестабильны, спонтанно разрушаются в множественные мелкие волны (соответствует ФЖ) (адаптировано с [41, 37]); *в*, *г* — схема построения и анализа кривой восстановления APD

В исходе доминирующая частота ФЖ была приблизительно 18 Гц. D600 сглаживал кривую восстановления APD и преобразовал исходный быстрый (I тип) ФЖ в ЖТ при концентрации 0,5 mg/L. Однако последующее увеличение D600концентрации до 2,5 или 5,0 mg/L конвертировало ЖТ в медленный (II тип) ФЖ со средней доминирующей частотой приблизительно 11 Гц. Поскольку высокие концентрации D600 блокируют Na-каналы так же, как Са каналы, выдвинуто предположение, что уменьшенная возбудимость может лежать в основе типа II ФЖ. Чтобы проверить последнюю гипотезу, использовали TTX в течение ЖТ, вызванной низкой концентрацией D600. ТТХ также преобразовал ЖТ во II тип ФЖ. Оптические карты показали, что разрыв фронта активации произошел в течение обоих типов ФЖ. Однако, в отличие от типа I ФЖ с крутым наклоном реституции APD, в течение типа II ФЖ наклон реституции APD был пологим. Поэтому, вероятно, что II тип ФЖ был результатом фактора, связанного с уменьшенной возбудимостью (рис. 8).

Оказалось, что другим компонентом восстановления электрических свойств была реституция CV. Хотя наклон реституции APD был пологим при II типе ФЖ, CV широко варьирует в диапазоне диастолических интервалов в результате низкой возбудимости. Принимая во внимание, что неустойчивость крутизны восстановления APD делает нарушение фронта волны чувствительным к маленьким изменениям в диастолическом интервале, CV может вести к неустойчивости волны, особенно если есть структурная и электрофизиологическая неоднородность.

Важное значение этого исследования состоит в том, что при увеличении концентрации D600 тип I ФЖ преобразовывался в мономорфную ЖТ, появляясь перед типом II ФЖ. Стадия ЖТ произошла, потому что реституция APD стала пологой, но возбудимость была все еще высока. Наличие промежуточного звена ЖТ поддерживает идею, что два типа ФЖ являются различными процессами в результате различных механизмов, а не результат постепенного снижения уровня активации той же самой ФЖ, следующей из-за уменьшенной возбудимости. На основе этих результатов констатировано, что два типа ФЖ могут сосуществовать в одном и том же изолированном желудочке.

Таким образом, I тип ФЖ связан с крутой кривой восстановления APD, нормальной возбудимостью (пологой CV) и блуждающими небольшими волнами. Тип II ФЖ связан с уплощением наклона восстановления APD и низкой возбудимостью (восстановления основной CV).



Рис. 8. Оптическая картография для изучения активации ФЖ в исходе и в течение инфузии *methoxyverapami*l (D600). В исходе доминирующая частота ФЖ была приблизительно 18 Гц. D600 сглаживал кривую реституции APD и преобразовал исходный быстрый (І-й тип) ФЖ в ЖТ при концентрации 0,5 mg/L. Однако последующее увеличение D600 концентрации до 2,5 или 5,0 mg/L конвертировало ЖТ в медленный (ІІ тип) ФЖ со средней доминирующей частотой приблизительно 11 Гц

Принцип реституции APD запрещает спиральный разрыв волны и в случае существующей ранее разнородности ткани позволяет самой быстрой спиральной волне быть достаточно устойчивой, чтобы подавить более медленные спиральные волны и стать «материнским ротором». Эпикардиальные карты активации показывают пространственно-временную периодичность, совместимую с активацией, происходящей из быстрого центрального источника. Однако из-за уменьшенной возбудимости и существующей ранее неоднородности ткани происходит блок проведения ЭКГ-сигнала с характеристикой морфологии ФЖ. Этот сценарий совместим с наблюдениями, где также показано, что реституция APD и CV важны в поддержании аритмий в желудочках.

Таким образом, тип I ФЖ развивается в результате механизма многократных небольших волн. Хотя имеется волна реентри, ни одна волна не существует достаточно долго, чтобы ее квалифицировать как постоянный центральный источник ФЖ. Эта ФЖ вообще характеризуется изменяющимися паттернами активации. С другой стороны, тип II ФЖ характеризуется большими повторяющимися паттернами эпикардиальной активации со случайным нарушением фронта волны, а центральный и относительно устойчивый источник является двигателем ФЖ.

Два типа ФЖ, вероятно, могут являться результатом различных механизмов [45]. Тип I ФЖ связан с крутой APD-реституцией и нормальной возбудимостью. В клинической практике тип I ФЖ вызывает острую глобальную ишемию миокарда, которая сглаживает APD реституцию и уменьшает возбудимость, преобразовывая ФЖ во II тип. Предшествующая острая или хроническая региональная ишемия перед началом ФЖ может значительно понизить возбудимость и вызвать сразу тип II ФЖ в ишемизированной зоне, тогда как I тип ФЖ все еще присутствует в неишемизированной зоне. Это будет критической ситуацией, так как возможность спонтанного прекращения и перевода типf II ФЖ в тип I маловероятно, как и трудна дефибрилляция. Также возможно, что смешанная форма типа І/тип II ФЖ может быть вызвана лекарствами, которые понижают возбудимость, не сглаживая реституцию APD.

У пациентов со структурно нормальным миокардом более высокая частота спонтанного восстановления от ФЖ могла частично быть облегчена острой глобальной ишемией за счет сглаживании реституции APD, прежде чем прогрессивная ишемия уменьшит возбудимость и конвертирует тип I во II тип ФЖ.

Механизм ФЖ второй стадии по Wiggers не вполне понятен [46]. Используя технику картирования на открытом сердце, в эксперименте показано, что существует фронт реентри, который замыкается в круг, и имеет короткую продолжительность жизни, но может являться и постоянным источником активации, поддерживающим ФЖ. Также показано, что его спонтанное возникновение зависит от критической взаимосвязи между двумя фронтами волн и что их окончание возникает спонтанно или в результате интерференции. Аблация субэндокардиальных отделов и волокон *Purkinje* не влияла на возникновение, продолжительность жизни, длину волны реентри.

Многие из характеристик активации реентри в течение 2 стадии ФЖ по *Wiggers* соответствуют теории спиральных волн. Генерация новых фронтов реентри показала, что критическое время фронта волны совместимо с теорией спирали. Кроме того, ядра фронтов волны реентри блуждают. Блуждающее ядро обладает характерной особенностью, двухмерное проявление которого — спиральные волны. Фронты волны реентри не имеют спиральные фронты, направленные наружу от центрального ядра. Скорее, они «путешествуют» вокруг линии блока, не соответствующей форме круга.

Другие факторы, важные для поддержании ФЖ. В дополнение к электрической реституции, другие факторы также вносят вклад в развитие ФЖ. Сцепление клеток, например, является также фактором, определяющим СV и может бы быть важно в блоке проводимости и реентри. С другой стороны, хорошее межклеточное сцепление могло облегчить непосредственную дефибрилляцию, возможно, что неправильное сцепление клеток может уменьшить возбудимость и восстановить основную CV, достаточную, чтобы вызвать тип II ФЖ. Внутриклеточный обмен *Ca* также оказывает влияние на длину волны, которая могла внести вклад в переход ЖТ в ФЖ.

По данным Taggart et al. [47], при острой ишемии APD укорачивается и сглаживается наклон восстановления, кроме того, возбудимость прогрессивно уменьшается. Начало ФЖ немедленно ведет к глобальной острой ишемии в результате остановки кровообращения и тип I ФЖ обычно переходит во II тип ФЖ. Сглаживание восстановления APD при острой ишемии может первоначально оказывать анитифибрилляторный эффект и помогать предотвращать развитие I типа ФЖ прежде, чем наступает эффект низкой возбудимости, вызывающий далее разрыв фронта волны возбуждения. Катехоламины, которые увеличивают возбудимость, могут увеличить вероятность самостоятельного прекращения ФЖ, задерживая преобразование I типа во II тип ФЖ (отсрочивая уменьшение возбудимости в течение II типа ФЖ). Эта последняя гипотеза поддерживается наблюдением, что в течение кардиопульмональной реанимации вероятность успешной дефибрилляции может быть увеличена инъекцией адреналина. Типу II ФЖ свойственна более трудная дефибрилляция, чем типу I ФЖ, потому что при II типе ФЖ фронты импульса, появляющиеся после шока, более вероятно разобьются в результате низкой возбудимости и повторно возобновляется ФЖ.

Характеристики частотного спектра ФЖ. ФЖ, несмотря на его внешность случайной формы волны, имеет ясную доминирующую частоту с узкой полосой пропускания и пиком в спектре мощности (Фурье-анализ) приблизительно 9-12 Гц [48]. Выявлено, что частота при ФЖ, вызванной электрическим стимулом, была 9,9 Гц и оставалась в пределах 9 Гц в течение 70 секунд и затем снизились до 5 Гц. В наших исследованиях снижение выявлялось с 3-й минуты [49]. Wiggers в его описании ФЖ 70 годами ранее также отметил, что после 1 или 2 минут ФЖ замедлялась. Что касается основного механизма, предлагают, что вращающиеся спиральные волны — наиболее вероятный основной механизм ФЖ и что они вносят вклад в его содержание частоты.

Постулировалось, что уменьшение частоты ФЖ при ишемии происходило из-за увеличения в периодичности спиральных волн. Работа, выполненная Grey et al., показала, что трансмембранные сигналы на каждом участке имеют сильную периодическую, составляющую около 8 ± 3 Гц. Временной интервал между фронтами активации коррелирует с частотой фронтов активации — до 120–130 мс (собаки и свиньи), что соответствует частоте ФЖ 7–9 Гц. Точное происхождение спектра мощности остается спорным. Grey предположил, что сигнал происходит из-за Dopplerявления, вызванного перемещением ротора ФЖ, и полагал, что это обеспечивает логичное объяснение узких спектров частот [20, 21].

Изучены эффекты различных антиаритмических агентов на ФЖ. Лидокаин у собак уменьшает высокочастотные компоненты. Показано, что I класс антиаритмических агентов (lignocaine, mexiliteine, disopyramide) значительно уменьшает доминирующую частоту мощности спектра на модели свиньи. Однако недавняя работа на кошках показала, что нет существенных изменений в пиковой частоте ФЖ при использовании верапамила в изолированных сердцах.

Теория фазовой сингулярности и фибрилляция желудочков. Механизмы возникновения послешоковой аритмии [50–52]. В настоящее время не существует общепринятой точки зрения на механизмы возникновения послешоковой аритмии. Возможными причинами называют:

- а) остаточную фибрилляторную активность в областях слабого градиента напряжения;
- б) новые вихревые фронты возбуждения типа реентри, порожденные шоком;



Рис. 9. Классический механизм возникновения аритмии по теории «критической точки». Центр reentry возникает в точке пересечения линий критической реполяризации и критического градиента потенциала стимулирующего поля, которая, собственно, и названа критической точкой. В возбудимых областях, в которых этот градиент превышает 5 В/см, деполяризация достигнет порога возбуждения и вызовет ответ — возникновение потенциала действия. В остальных возбудимых областях сохранится возбудимое состояние. Критическое значение градиента в 5 В/см определяет положение линии критического градиента электрического потенциала. Линия критического градиента, в данном случае окружность, обозначена S*. Эта линия определяет положение фронта возбуждения в

момент окончания стимула, который должен начать распространение после окончания стимула (см. стрелки на рисунке). Однако рефрактерный миокард, который показан серым цветом, не может быть возбужден до окончания рефрактерного периода. Поэтому возбуждение возможно лишь в области за пределами рефрактерной зоны, ограниченной линией критической реполяризации (Т*). Таким образом, шок вызовет фронт возбуждения, изображенный толстой полуокружностью. Этот фронт будет разорван на границе с рефрактерным миокардом. Две точки разрыва, или критические точки — фазовые сингулярности, являются центрами двух reentry, которые и являются причиной аритмогенеза

в) фокальную эктопическую активность в областях, травмированных действием электрического тока.

Теория верхнего порога уязвимости [54–57] и особенно гипотеза критической точки предполагают, что новый фронт реентри и возникнет там, где области слабого градиента напряжения попадают на зоны восстановленной возбудимости. Другие считают, что новый фронт возбуждения может быть индуцирован и в полностью рефрактерной сердечной мышце. Классическая теория аритмогенеза предполагала, что точечный стимул вызывает круговую (или эллиптическую в анизотропном случае) деполяризацию вокруг места стимуляции (рис. 9).

Теоретические и экспериментальные исследования ионных и пространственных механизмов возбуждения сердца под воздействием электрических импульсов получили значительное развитие в последнее десятилетие, благодаря широкому применению бидоменной теории и флуоресцентной методики записи трансмембранного потенциала. Эта модель основана на представлении сердечной мышцы в виде двух взаимосвязанных пространств — внутриклеточного и внеклеточного, каждое из которых имеет различные коэффициенты проводимости вдоль и поперек направления волокон.

Необходимо учитывать, что поляризация происходит в более чем одном пространственном измерении. Этот фронт возбуждения имеет разрыв, известный в нелинейной динамике как фазовая сингулярность, так как в области разрыва фронта волны возбуждения фаза электрической активности не определена, т.е. сингулярна. Точка сингулярности служит местом зарождения реентри и началом аритмогенеза. Поэтому теория названа теорией фазовой сингулярности, вызванной виртуальными электродами (virtual electrode induced phase singularity) [51]. Точечная стимуляция вызывает виртуальные электроды противоположной полярности. Очень важно отметить, что зоны противоположной поляризации при импульсе возникают в непосредственной близости друг к другу. Эти наблюдения противоречат классической теории аритмогенеза, не учитывавшей отрицательную поляризацию миокарда стимулом, полагавшей, что только положительная поляризация является результатом стимуляции и играет роль в аритмогенезе.

Детальный анализ оптических записей и бидоменных моделей виртуальных электродов показывает, что реентри принимает форму трехмерных вихрей или волн-свитков [58, 59], аналогичных вихрям торнадо. Экспериментально наблюдаемый эффект на эпикарде как двухмерный вихрь на самом деле представляет собой трехмерную волну-свиток, которая пронизывает миокард не в направлении эпикард–эндокард, а искривляется и идет вдоль стенки желудочка. Значительное продвижение в понимании фундаментальных механизмов взаимодействия электрического поля с сердечной тканью позволило в последние несколько лет наконец объяснить механизмы аритмогенеза, вызванного электрическим стимулом.

Заключение

Многие базовые положения ФЖ, внезапной и смертельной аритмии, несмотря на боль-

шое количество работ, не полностью понятны. Большинство эпизодов развития ФЖ происходит при наличии кардиальной патологии, однако часть происходит в так называемом нормальном миокарде. Теории развития ФЖ и поддержания должны объяснять обе варианта. Теория множественных мелких волн и ее дальнейшие модификации обсуждают эту проблему. Однако большинство результатов теории блуждающей небольшой волны сосредоточено на маленькой области миокарда и ограничено поверхностным измерениям и более или менее отражает микроэлектрофизиологические состояния. Другие теории базируются на экспериментальных наблюдениях и больше на компьютерном моделировании, описывают ФЖ больше на макроэлектрофизиологическом уровне.

И совершенно очевидно, что только лучшее понимание причин инициирования и поддержания ФЖ как теоретиками, так и практиками, их совместные усилия могут помочь в решении фундаментальных проблем и оптимизации стратегии терапии ФЖ. 8

Список литературы

- Moe G. K., Abildskov J. A. 1959 Atrial fibrillation as a selfsustained arrhythmia independent of focal discharge // Am. Heart J. 1959. 58, 59–70.
- Moe G. K., Rheinbolt W. C. & Abildskov J. A. A computer model of atrial fibrillation // Am. Heart J. 1964 67, 200–220.
- 3. Lewis T.J, Guevara M.R: Chaotic dynamics in an ionic model of the propagated cardiac action potential // J Theor Biol 1990;146:407–432.
- Гурвич Н.Л. Основные принципы дефибрилляции сердца. — М.: Медицина, 1975. — 231 с.
- 5. Jalife J., Berenfeld O., Skanes A., Mandapati R. Mechanisms of atrial ⁻brillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? // J. Cardiovasc. Electrophysiol.1998 9, S1–S12.
- Efimov I.R., Nikolski V.P., Salama G. Optical Imaging of the Heart // Circ. Res., July 9, 2004; 95 (1): 21–33.
- 7. Pertsov A.M., Davidenko J.M., Salomonsz R et al. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle // Circ Res. 1993; 72: 631–650.
- Gray R.A., Jalife J., Panfilov A.V. et al. Mechanisms of cardiac fibrillation // Science. 1995; 270: 1222–1223.
- Samie F.H., Berenfeld O., Anumonwo J. et al. Rectification of the background potassium current: a determinant of rotor dynamics in ventricular fibrillation // Circ Res. 2001; 89: 1216–1223.
- Zaitsev A.V., Berenfeld O., Mironov S.F. et al. Distribution of excitation frequencies on the epicardial and endocardial surfaces of fibrillating ventricular wall of the sheep heart // Circ Res. 2000; 86: 408–417
- Weiss J.N., Qu Z., Chen P.-S. et al. The Dynamics of Cardiac Fibrillation // Circulation, August 23, 2005; 112(8): 1232 — 1240.

- 1746–1748.
 13. Allessie M.A. Reentrant mechanisms underlying atrial fibrillation. In Cardiac electrophysiology. From cell to bedside (ed. D. P. Zipes & J. Jalife), 1995.2nd edn, pp. 562–566. Philadelphia, PA: Saunders.
- 14. Ito H., Glass L. Spiral breakup in a new model of discrete excitable media // Phys. Rev. Lett.1991.66, 671–674.
- Panfilov A.V. Modelling of reentrant patterns in an anatomical model of the heart // In Computational biology of the heart (ed. A. V. Panfilov & A. V. Holden), 1997. pp. 259–276.
- Qu Z.: Dynamical effects of diffusive cell coupling on cardiac excitation and propagation: A simulation study // Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H2803–H2812.
- Choi B.R., Liu T., Salama G. The distribution of refractory periods influences the dynamics of ventricular fibrillation // Circ Res. 2001; 88: E49–E58
- Choi B.R., Nho W., Liu T. et al. Life span of ventricular fibrillation frequencies // Circ Res. 2002; 91: 339–345
- Choi B.R., Liu T., Salama G. Ventricular fibrillation: mother rotor or multiple wavelets? // Circ Res. 2001; 89: E30.
- 20. Gray R.A., Jalife J., Panfilov A. et al. Nonstationary vortex-like reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart // Circulation 1995. 91, 2454–2469.
- Gray R.A., Pertsov A.M., Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation // Nature 1998 392, 75–78.
- 22. Zaitsev A., Berenfeld O., Mironov S. et al. Distribution of excitation frequencies on the epicardial and endocardial surfaces of the fibrillating ventricular wall of the sheep heart. 2000 // Circ. Res. 86, 408–417.
- Noble D.A. modification of the Hodgkin {Huxley equation applicable to Purkinje fiber action and pacemaker potential} // J. Physiol. 1962. 160, 317–352.
- Pertsov A.M., Jalife J. Scroll waves in three-dimensional cardiac muscle. In Cardiac electrophysiology. From cell to bedside (ed. D. P. Zipes & J. Jalife), 3rd edn, pp. 336–344. Philadelphia, PA: Saunders. 1995
- Pertsov A., Ermakova E., Shnol E. On the diraction of autowaves // Physica 1999 D44, 178–199.
- Winfree A.T. Electrical instability in cardiac muscle: phase singularities and rotors. J. Theor. Biol. 1989. 138, 353– 405.
- 27. Winfree A.T., Strogatz S.H. Organizing centres for three-dimensional chemical waves // Nature 1984. 311, 611–615.
- Panfilov A.V. Three-dimensional organization of electrical turbulence in the heart // Phys.Rev. 1999. E 59, R6251– R6254.
- Qu Z., Weiss J.N., Dinamics of Cardiac Arrhythmias //J Cardiovasc Electrophysiol. 2006;17(9):1042–1049
- Chen S., James N. Weiss et al. A Tale of Two Fibrillations // Circulation. 2003;108:2298.
- Nash M.P., Mourad A., Clayton R. H. et al Evidence for Multiple Mechanisms in Human Ventricular Fibrillation // Circulation, August 8, 2006; 114(6): 536–542.
- Ideker R.E. and. Rogers J.M. Human ventricular fibrillation: wandering wavelets, mother rotors, or both? // Circulation, August 8, 2006; 114(6): 530–532.

- 33. Wu T-J., Ong J.J., Hwang C., et al. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry // J Am Coll Cardiol. 1998; 32: 187–196.
- Luo C.H., Rudy Y.: A model of the ventricular cardiac action potential: Depolarization, repolarization, and their interaction // Circ Res 1991;68:1501–1526.
- Wu T-J., Lin S-F., Weiss J.N. et al. Two types of ventricular fibrillation in isolated rabbit hearts: importance of excitability and action potential duration restitution // Circulation. 2002; 106: 1859–1866.
- 36. Wu T.-J., Lin S-F., Baher A. et al Mother Rotors and the Mechanisms of D600-Induced Type 2 Ventricular Fibrillation // Circulation, October 12, 2004; 110(15): 2110 – 2118.
- 37. Cao J-M., Qu Z., Kim Y-H. et al. Spatiotemporal heterogeneity in the induction of ventricular fibrillation by rapid pacing: importance of cardiac restitution properties // Circ Res. 1999; 84: 1318–1331.
- 38. Knollmann B.C., Schober T., Petersen A.O. et al. Action potential characterization in intact mouse heart: steadystate cycle length dependence and electrical restitution //Am J Physiol Heart Circ Physiol, January 1, 2007;292(1):H614–621.
- Chen P.S., Wu T.J., Ting C.T. et al. A tale of two fibrillations // Circulation 2003;108:2298–2303.
- Pastore J.M., Girouard S.D., Laurita K.R. et al.: Mechanism linking T-wave a alternans to the genesis of cardiac fibrillation // Circulation 1999;99:1385–1394.
- Weiss J.N., Garfinkel A., Karagueuzian H.S. et al. Chaos and the transition to ventricular fibrillation: a new approach to antiarrhythmic drug evaluation // Circulation. 1999; 99: 2819–2826.
- 42. Qu Z., Garfinkel A., Chen P-S., Weiss J.N. Mechanisms of discordant alternans and induction of reentry in a simulated cardiac tissue // Circulation. 2000;102:1664–1670.
- 43. Amino M., Yamazaki M., Nakagama H. et al. Combined effects of nifecalant and lidocaine on the spiral-type reentry in a perfused 2-dimensional layer of rabbit ventricular myocardium // Circ J 2005;69:576–584.
- Watanabe M.A., Fenton F.H., Evans S.J. et al.: Mechanisms for discordant alternans // J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:196–206.
- 45. Swissa M., Qu Z., Ohara T. et al. Action potential duration and ventricular fibrillation due to rapid focal exitation // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002; Vol.282, Issure 5, H1915–1923.
- 46. Wiggers C.J., Bell J.R., Paine M. Studies of ventricular fibrillation caused by electric shock. II. Cinematographic and electrocardiographic observation of the natural process in the dog's heart. Its inhibition by potassium and the revival

of coordinated beats by calcium // Am Heart J. 1930; 5: 351–365.

- Taggart P., Sutton P.M., Boyett M.R. et al. Human ventricular action potential duration during short and long cycles. Rapid modulation by ischemia // Circulation. 1996; 94: 2526–2534.
- Valderrbano M., Yang J., Omichi C. et al. Frequency analysis of ventricular fibrillation in Swine ventricles // Circ Res. 2002; 90: 213–222. [Abstract/Free Full Text].
- 49. Иванов Г.Г., Востриков В.А., Овчаров Р.С., Минин С.О. Спектральный анализ ЭКГ при быстром умирании в период клинической смерти и в раннем постреанимационном периоде // Патол.физиол. и эксперим. терапия. — 1989. — № 2. — С. 42–45.
- Ефимов И.Р., Самбалашвили А.Т., Никольский Н.В. Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции сердца (часть I) // Вестник аритмологии 2002. — № 26. — С. 91–95.
- 51. Ефимов И.Р., Ченг Ю., Самбалашвили А.Т., Никольский Н.В. Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции сердца (часть II) // Вестник аритмологии 2002. — № 28. — С. 79–83.
- 52. Ефимов И.Р., Ченг Ю., Самбалашвили А.Т., Никольский Н.В. Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции сердца (часть III) // Вестник аритмологии. — 2002. — № 29. — С. 75–80.
- Walcott G.P., Knisley S.B., Zhou X. et al. On the mechanism of ventricular defibrillation // Pacing Clin Electrophysiol. 1997; 20: Pt 2: 422–31.
- Chen P.S., Wolf P.D., Ideker R.E. Mechanism of cardiac defibrillation. A different point of view // Circulation. 1991;84:913–919.
- 55. Fabiato A., Coumel P., Gourgon R., Saumont R. The threshold of synchronous response of the myocardial fibers. Application to the experimental comparison of the efficacy of different forms of electroshock defibrillation // Arch Mal Coeur Vaiss. 1967;60:527–544.
- Chen P.S., Shibata N., Dixon E.G., et al. Comparison of the defibrillation threshold and the upper limit of ventricular vulnerability //Circulation. 1986;73:1022–1028.
- Frazier D.W., Wolf P.D., Wharton J.M. et al. Stimulusinduced critical point. Mechanism for electrical initiation of reentry in normal canine myocardium // J Clin Invest. 1989;83:1039–1052.
- Cheng Y., Mowrey K.A., Van Wagoner D.R. et al. Virtual Electrode Induced Re-excitation: A Basic Mechanism of Defibrillation // Circ Res. 1999;85:1056–1066.
- Efimov IR, Cheng Y, Van Wagoner DR, et al. Virtual electrode-induced phase singularity: a basic mechanism of failure to defibrillate // Circ Res. 1998;82:918–925.