

Роторные механизмы в индукции и поддержании фибрилляции предсердий

Куликов А.А.*, Сапельников О.В., Ускач Т.М., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Акчурин Р.С.

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Фибрилляция предсердий – наиболее часто встречающееся в клинической практике нарушение ритма сердца. Она ассоциирована с повышенным риском инсульта, развития хронической сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. Современные возможности восстановления и поддержания синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий обладают весьма ограниченным эффектом как в случае медикаментозного, так и катетерных методик лечения. Тем не менее, катетерная абляция зарекомендовала себя как более эффективный подход в поддержании синусового ритма, чем антиаритмическая терапия. Вероятность успешности процедуры доходит до 70%. Однако радиочастотная абляция (РЧА) связана с риском осложнений, у 4,5% пациентов могут развиваться большие осложнения, включая тампонаду (1,31%), бедренную псевдоаневризму (0,71%) и смерть (0,15%). С учетом общепризнанной главенствующей роли легочных вен в индукции фибрилляции предсердий, их электрическая изоляция стала рекомендованной тактикой катетерного подхода. В случае пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий успешность процедуры доходит до 87%, но, к сожалению, при персистирующих формах фибрилляции предсердий эффективность первичной процедуры снижается до 28% и доходит до 51% при повторных вмешательствах. Вдобавок к анатомически ориентированной изоляции легочных вен предложен ряд стратегий воздействий на дополнительные зоны индукции фибрилляции предсердий. Результаты недавних исследований по эффективности стратегий абляции роторных очагов и их роли в индукции и поддержании ФП могут привести к дальнейшему развитию катетерных методик и индивидуальному подходу к выбору объема РЧА-воздействий у конкретного пациента.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ионные каналы, ремоделирование, «upstream» терапия

Для цитирования: Куликов А.А., Сапельников О.В., Ускач Т.М., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Акчурин Р.С. Роторные механизмы в индукции и поддержании фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):270-277. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-16.

Rotor Drivers in Induction and Maintenance of Atrial Fibrillation

Kulikov A.A.*, Sapelnikov O.V., Uskach T.M., Cherkashin D.I., Grishin I.R., Akchurin R.S.
National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in clinical practice. It is associated with an increased risk of stroke, chronic heart failure, and sudden cardiac death. Our options of restoring and maintaining sinus rhythm have a very limited effect, both in the case of antiarrhythmic and catheter treatment. Catheter ablation has proven to be a more effective approach than antiarrhythmic therapy. The success rate of the procedure reaches 70%. However, radiofrequency ablation is associated with a risk of complications, with 4.5% of patients likely to develop major complications, including tamponade (1.31%), femoral pseudoaneurysm (0.71%), and death (0.15%). Given the generally recognized dominant role of the pulmonary veins in the induction of atrial fibrillation, their electrical isolation has become the recommended tactic of the catheter approach. In the case of patients with paroxysmal form of atrial fibrillation, the success rate of the procedure reaches 87%. Unfortunately, in the case of persistent forms of atrial fibrillation, the effectiveness of the primary procedure decreases to 28% and reaches 51% with repeated interventions. In addition to the anatomically oriented isolation of the pulmonary veins, a number of strategies have been proposed to reach the secondary zones of atrial fibrillation induction. The results of recent studies on the effectiveness of strategies for ablation of rotor regions and their role in the induction and maintenance of AF may lead to the further development of catheter ablation techniques and an individual radiofrequency ablation approach in a particular patient.

Keywords: atrial fibrillation; ion channels, reentry; reentrant driver; upstream therapy

For citation: Kulikov A.A., Sapelnikov O.V., Uskach T.M., Cherkashin D.I., Grishin I.R., Akchurin R.S. Rotor Drivers in Induction and Maintenance of Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):270-277. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-16.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Zeart@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся в клинической практике нарушение ритма сердца, ассоциированное с повышенным риском инсульта, развитием хронической сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [1].

Несмотря на все приложенные усилия, современные возможности восстановления и поддержания синусового ритма у пациентов с ФП обладают весьма ограниченным эффектом, как в случае медикамен-

тозной терапии, так и катетерных методов лечения. Отсутствие в настоящее время общепринятых взглядов на механизмы ФП также осложняет выбор оптимальной терапии для лечения ФП [2].

Катетерная радиочастотная абляция (РЧА) при ФП зарекомендовала себя как более эффективный подход в поддержании синусового ритма, чем антиаритмическая терапия [3-5], вероятность успешности процедуры достигает 70% [6]. Абляция персистирующей формы ФП остается менее эффективной, что связано с трудностью идентификации источников, поддерживающих ФП [7].

Received/Поступила: 30.06.2020

Accepted/Принята в печать: 27.08.2020

Несмотря на достаточно высокий успех в поддержании синусового ритма, процедура связана с риском осложнений: у 4,5% пациентов могут развиваться большие осложнения, включая тампонаду сердца (1,31%), бедренную псевдоаневризму (0,71%) и смерть (0,15%) [6].

Учитывая общепризнанную главенствующую роль легочных вен в индукции ФП [8], их электрическая изоляция стала рекомендованным вариантом при катетерной абляции [9]. В случае пароксизмальной формы ФП успешность процедуры достигает 87% [10-12], тем не менее, в случае отмены антиаритмической терапии, назначенной после РЧА, рецидив ФП развивается достаточно часто – до 43% случаев [12-13]. В случае персистирующих форм ФП эффективность первичной процедуры снижается до 28% и достигает 51% при повторных вмешательствах [14].

В дополнение к анатомически ориентированной изоляции легочных вен предложены методики воздействия на дополнительные зоны индукции ФП. Изоляция областей с наиболее ранней активацией или областей, способных индуцировать пароксизм ФП после стимуляции, является сравнимо эффективной с

изоляцией всех четырех легочных вен [15-16]. Результаты недавних исследований, посвященных эффективности стратегий абляции роторных очагов и их роли в индукции и поддержании ФП могут привести к дальнейшему развитию катетерных методик и индивидуальному подходу к выбору объема РЧА-воздействий у конкретного пациента [17-19].

Определение ротора

Дискуссия по поводу точного механизма развития и поддержания пароксизма ФП все еще остается открытой [20-21]. Некоторые исследователи придерживаются теории множественных хаотически распространяющихся фронтов возбуждения [22-23], тогда как другие выступают за существование локализованных драйверов в виде очагов роторов, которые поддерживают персистирование аритмии [24]. Важной особенностью при ФП, позволяющей выявить драйверы ФП, является фазовая сингулярность. В настоящее время существует несколько различных методов автоматического обнаружения фазовой сингулярности [25].

Рис. 1 иллюстрирует наиболее популярные гипотезы поддержки персистирования ФП. Странники теории

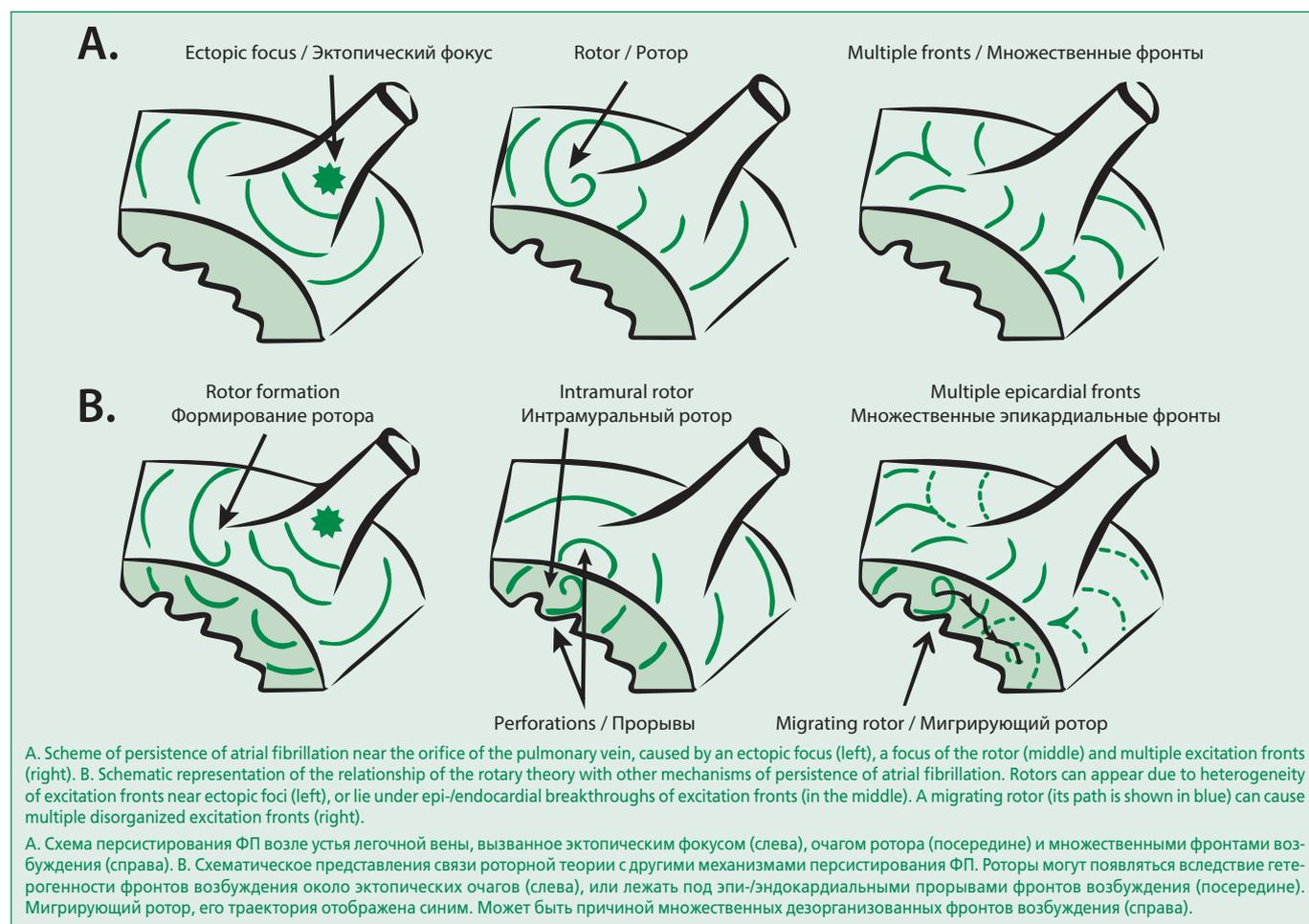


Figure 1. Current hypotheses of atrial fibrillation persistence.
Рисунок 1. Современные гипотезы персистирования ФП.

множественных фронтов возбуждения акцентируют внимание на хаотической электрической активности предсердий во время пароксизма ФП и наличии множества одновременных фронтов возбуждения [26-27], количество которых повышается у пациентов с персистирующей формой ФП [28]. Тем не менее, есть убедительные доказательства наличия иерархической структуры пространственно-временной организации при ФП как в моделях на животных, так и у людей [29-35]. Этот факт плохо совместим с гипотезой множественных фронтов и предполагает поддержку персистенции ФП локальными очагами.

Предполагалось, что дискретные фибрилляторные очаги являются либо эктопическими фокусами [36, 37], либо роторами [24]. Роторы представляют собой особый тип активации re-entry, называемый также функциональным re-entry, так как его фронт возбуждения циркулирует вокруг возбудимого, но не воз-

буждаемого центра [38-40], в отличие от анатомического re-entry, который вращается вокруг невозбудимой (например, фиброзной или ишемической) области.

Роторы могут инициироваться фокусным очагом, включая синусовый узел, из-за разрыва фронта волны возбуждения, как показано на рис. 1В, и, таким образом, гипотезы фокуса и ротора как индукторов ФП не являются взаимоисключающими. Кроме того, повторные поверхностные прорывы фронтов активации могут фактически быть следствием скрытого интрамурального re-entry [41, 42], и присутствие мигрирующих и быстрых роторов может объяснить наличие множественных фронтов возбуждения. Поэтому гипотеза о том, что ротор является основополагающим механизмом ФП, совместима как с теорией эктопических очагов, так и теорией множественных фронтов возбуждения. Также примечательно, что клеточные и ионные (в основном калиевые и кальциевые) изменения, связанные с ремоделированием предсердий вследствие персистенции ФП, приводят к ускорению и стабилизации роторов. Последние, в свою очередь, поддерживают одновременное существование большого количества фронтов возбуждения, и в целом, более сложную электрофизиологическую картину фибрилляции у пациентов с длительно персистирующей формой ФП [43-45].

На рис. 2 схематично проиллюстрирована иерархическая пространственно-временная организация активации, наблюдаемая в предсердиях во время пароксизма ФП, индуцированного быстрым ротором. Согласно иллюстрации волны возбуждения, формируемые относительно регулярной активностью быстрого ротора, неизбежно частично блокируются на периферии [46-47], что и вызывает нерегулярную фибрилляторную активность. На более дальнем расстоянии от ротора скорость активности снижается, и регулярность может восстанавливаться [48].

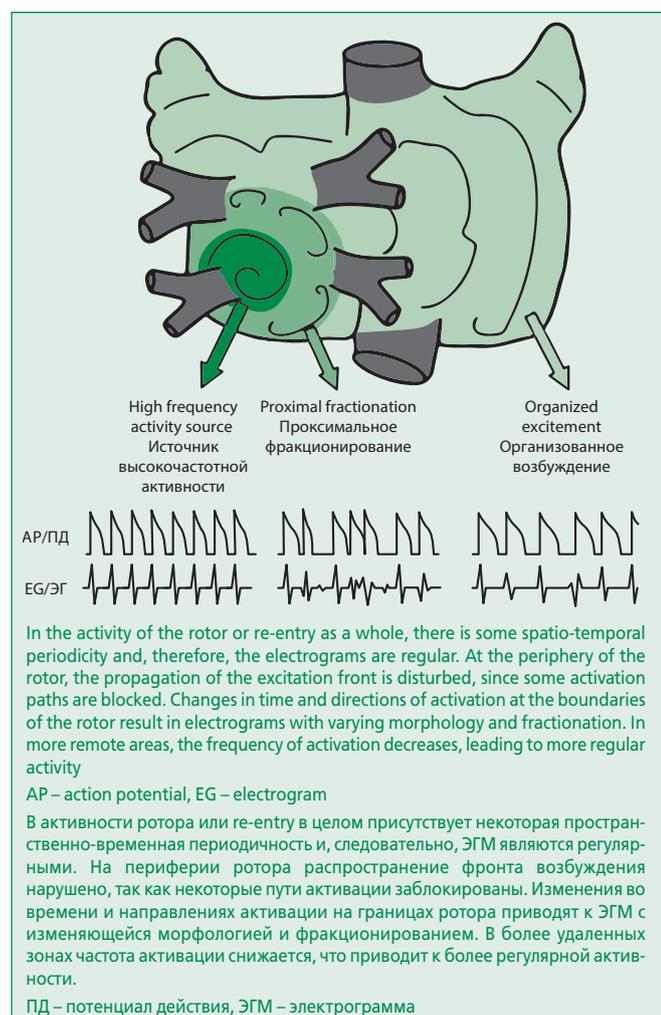


Figure 2. Schematic representation of the hierarchical organization in fast rotor-induced atrial fibrillation (adapted from [46])

Рисунок 2. Схематическое изображение иерархической организации при ФП, индуцированной быстрым ротором (адаптировано из [46])

Роторы в модели ФП

Значительная часть наших знаний о роторах и их роли в развитии ФП основана на экспериментах в моделях, таких как изолированные сердца Лангендорфа, и технологии оптического картирования, которая позволяет увеличить пространственное разрешение и область исследования и более надежно детектировать локальные потенциалы действия, чем запись электрических потенциалов. В изолированной модели сердца овец R. Mandapati с соавт. [46] обнаружили весьма значительную корреляцию между периодом вращения роторов и доминантными частотами (ДЧ) в одних и тех же областях. В том же исследовании было установлено, что эти источники re-entry чаще находились в задней свободной стенке ЛП и характеризовались уменьшением частоты активации. Дальнейшие иссле-

дования показали, что одновременно с градиентом ДЧ от ЛП к ПП [31], распространение волн возбуждения было преимущественно также от ЛП к ПП [33], то есть, от быстрого к медленному. Ключевая роль роторов ЛП в этой модели развития ФП была в дальнейшем подтверждена М. Mansour с соавт. [33], которые показали, что абляция межпредсердных проводящих путей снижает ДЧ в ПП, тогда как ДЧ в ЛП не изменяются и остаются более высокими.

Роторы, как источники функциональных re-entry, способны блуждать или мигрировать. Перемещения ротора могут быть изучены с помощью анализа фазовых трансформаций или записей потенциалов действия [49]. Фазовое отображение (между $-r$ и r радиан) может быть вычислено с использованием преобразования Гильберта, которое позволяет оценить фазу потенциала действия для каждого сигнала, учитывая изменения длины цикла, амплитуды и морфологии. В частности, фазовая карта позволяет идентифицировать волновой фронт возбуждения без вычисления времени его активации и в дальнейшем показывать направление его распространения.

Помимо блуждания вокруг относительно неподвижного центра, роторы также могут мигрировать на большие расстояния [50]. Миграция ротора может быть вызвана совокупностью электрофизиологических особенностей ткани предсердий и наличием фокусного очага поблизости от центра ротора.

Механизмы миграции роторов

Компьютерные модели симуляции процессов дали начало нескольким гипотезам о возможных факторах, определяющих миграцию роторов. Численные и теоретические исследования предсказали, что спиральные волны возбуждения, которые представляют собой трехмерные интрамуральные продолжения поверхностных роторов, мигрируют, чтобы выровнять свои оси вращения с линией минимального сопротивления, которая приблизительно соответствует направлению миокардиальных волокон [51, 52]. Другие численные исследования показали связь между геометрией стенок предсердий [53] и их ионной гетерогенностью и миграцией роторов, и их стабилизацией в области задней стенки ЛП. Моделирование демонстрирует [54], что при однородности ионных характеристик, ротор локально блуждает без миграции, тогда как при характерной для ФП ионной гетерогенности [55] ротор мигрирует к устью легочной вены.

Тщательное исследование свойств потенциалов действия с различными трансмембранными токами показало, что сильнейшее влияние на миграцию ротора оказывает входящий калиевый ток (I_{K1}). Механизмы, с помощью которых проявляется влияние I_{K1} – это воздействие на возбудимость и рефрактерность. По-

казано, что ротор, находящийся в области с высокой ионной гетерогенностью, всегда мигрирует до тех пор, пока I_{K1} и возбудимость не станут минимальными, а рефрактерность – максимальной [54]. Ряд исследований показал, что роторы могут быть «привязаны» и к другим регионам. Как в моделях на животных [56], так и в изолированных человеческих сердцах [57] роторы, похоже, тяготеют к областям на границе изменений толщины стенок предсердий [56] или участков с трансмуральными различиями в ориентации миофибрилл [57], или выраженным интерстициальным фиброзом [58].

Роль изменений ионных каналов, связанных с ФП-индуцированным ремоделированием в динамике формирования ротора, изучалась в моделях на животных [43, 44], в клеточных культурах [45] и на компьютерных моделях [59]. При моделировании на овцах длительного персистирующего ФП наблюдалось увеличение ДЧ во время перехода от пароксизмальной к длительно персистирующей форме аритмии. ФП была связана с укорочением продолжительности потенциала действия, снижением плотностей концентрации натриевого канала и кальциевого канала L-типа и повышением плотности концентрации внутреннего канала калия. Все это указывает на то, что роторы могут становиться более стабильными с прогрессированием ФП [43, 44]. В том же направлении развивают теорию результаты исследования А.М. Climent с соавт. [45]. Они показали, что клеточные монослои, подвергшиеся электрическому ремоделированию в ходе персистирующего ФП, способны поддерживать повышенное число роторов с увеличенной пространственной стабильностью по сравнению с интактными клеточными монослоями. И, напротив, было показано, что верапамил, блокатор кальциевых каналов, который снижает возбудимость потенциала действия в центре ротора [60] и урежает частоту сердечных сокращений у пациентов с персистирующей формой ФП [61], также уменьшает стабильность ротора и частоту его вращения, что способствует прекращению фибрилляторной активности в культурах клеток [45]. Результаты компьютерных моделирований предполагают, что входящий K^+ -ток играет особенно важную роль в стабилизации и ускорении роторов при ФП [60]. И действительно, хлорохин, блокатор входящего K^+ -тока, показал аналогичный антиаритмический эффект с увеличением эффекта блуждания роторов и снижением ДЧ в модели персистирующей формы ФП на растянутых сердцах у овец [62]. Фактически, растяжение – это еще одна переменная, которая может повлиять на стабильность индукторов ФП. Kalifa J. с соавт. [63] показали, что увеличение внутриартериального давления увеличивает частоту и организацию волн возбуждения, исходящих из верхних легочных вен во время пароксизма ФП.

Эффект ацетилхолина

Выполняя эпикардимальное электрическое картирование на изолированных ПП собак, R.V. Schuessler с соавт. [64] исследовали механизмы тахикардий в присутствии ацетилхолина. Они обнаружили, что ацетилхолин-индуцированное укорочение рефрактерного периода до 95 мс приводит к появлению одного стабильного ротора, который способен поддерживать тахикардию со сниженным числом одновременных фронтов возбуждения. Sarmast F. с соавт. [35] впоследствии продемонстрировали, что число роторов, количество их оборотов и ДЧ в модели на сердцах овец монотонно увеличивались с увеличением концентрации ацетилхолина, тогда как общее время жизни роторов уменьшалось.

Дозозависимое увеличение ацетилхолином частоты образования роторов дало возможность аппроксимировать результаты экспериментов на животных для пациентов, и открыло путь для получения доказательств, хоть и косвенных, для исследования роторов как индукторов ФП у человека с помощью фармакологических проб. Это стало возможным также благодаря тому, что аденозин, который широко распространен и используется в клинике, как известно, активирует то же подсемейство Kir3.x входящих калиевых каналов, как и ацетилхолин [65-68]. Увеличивая K^+ -проводимость в предсердиях, как ацетилхолин, так и аденозин гиперполяризуют клеточные мембраны, сокращают продолжительность потенциала действия и рефрактерный период и, таким образом, ингибируют спонтанную электрическую активность, а также раннюю и позднюю деполаризации [66, 67], но увеличивают активность re-entry [35, 59].

В целом, инфузия аденозина увеличивает спонтанную электрическую активность в областях, которые исходно демонстрируют электрическую активность с наибольшей частотой [69]. При пароксизмальной форме ФП аденозин усиливает электрическую активность в легочных венах в ЛП. У пациентов с длительно персистирующей формой ФП области, наиболее подверженные эффекту аденозина, располагались в обоих предсердиях, но не в легочных венах. Таким образом, увеличение ДЧ в ответ на применение аденозина хорошо согласуется с теорией, что очаги индукции re-entry имеют различную локализацию при пароксизмальной форме ФП по сравнению с персистирующей формой ФП [65].

Картирование роторов

Первоначальные усилия по локализации роторов в механизме ФП строились на использовании последовательного или регионального картирования и полагались на наличие механической зависимости между участками с высокими ДЧ и роторами [70]. Lin W.S. с соавт. [71]

локализовали очаги роторов путем последовательного поточечного картирования предсердий у 53 пациентов. Они сначала идентифицировали возможные очаги роторов при ФП как зоны с фракционированным потенциалом, высокими ДЧ и некоторой регулярностью цикла тахикардии, а затем построили активационные карты, последовательно высчитывая среднее из девяти областей вокруг предполагаемого ротора. Используя этот подход, они обнаружили, что у 15% пациентов с пароксизмальной формой ФП активационная карта согласуется с картиной локализации роторов. Поскольку картирование было последовательным, и критерием для определения ротора была его стабильность в течение нескольких минут, эти 15% действительно говорят об очевидном участии роторов в механизме индукции и персистирующей ФП. Sanders P. с соавт. [34] продемонстрировали иерархический характер активационной карты, который соответствовал предыдущим наблюдениям в моделях на изолированных сердцах овец, с участками высоких ДЧ, обычно расположенными в легочных венах в случае пароксизмальной формы ФП и более хаотично распространенными по предсердиям в случае длительно персистирующей формы. Этот градиент ДЧ с левых отделов на правые при пароксизмальной форме ФП был также независимо проверен в других лабораториях [30, 65, 72-76], и может быть соотнесен с аналогичным градиентом входящего калиевого тока [76]. Atienza F. с соавт. [30] разработали методику определения распределения ДЧ при ФП в режиме реального времени и показали, что ликвидация градиентов ДЧ путем аблации приводит к свободе от ФП. Интересно, что в случаях персистентных форм ФП градиенты ДЧ были менее выраженными [30]. Предполагается, что ремоделирование тканей предсердий, возможно, изменяет динамику драйверов ФП, распространяя или приумножая их количество по всем предсердиям [34, 77].

Впервые вращательную активационную карту, согласующуюся с теорией роторов, удалось получить с использованием многополюсного спирального катетера с 20 электродами. Преходящие вращательные активационные карты были зарегистрированы у 66% из 32 пациентов по данным B. Ghoraani с соавт. [78] с использованием 20-полюсного циркулярного катетера в ЛП. Однако, локальное картирование многополюсными катетерами приводит к недооценке числа возможных роторов из-за ограниченной области предсердий, картируемой в реальный момент времени. Использование нескольких многополюсных катетеров для панорамного картирования всего предсердия позволило S.M. Narayan с соавт. [17, 18, 79] построить активационные карты, демонстрирующие либо шаблоны вращения, либо фокусные очаги. Этот метод (Focal Impulse Rotor Modulation – FIRM) основан на

использовании 64-полюсного катетера в виде корзины и анализе фазового сигнала [80]. По результатам использования этой методики было выяснено, что у 97% больных (выборка – 101 пациент) присутствуют области повышенной активности в виде фокусных очагов или роторов, 70% из которых являлись роторами [18]. В исследовании более широкой когорты по той же методике FIRM области повышенной активности были идентифицированы у 258 из 260 пациентов (99%) [81]. Несмотря на то, что середина ротора блуждает в стабильных областях, создаваемая им фибрилляторная активность всегда представлена на периферии этих роторов, где наблюдаются разрывы фронтов возбуждения.

Данные о высокой концентрации стабильных областей роторов при ФП, о которых сообщают результаты методики FIRM, противоречат ряду нескольких других исследований, в которых не сообщалось о регистрации стабильных роторов при ФП [26, 28, 82, 83], что вызывает закономерный скептицизм относительно достоверности этой методики картирования [79, 84, 85]. Benharash P. с соавт. [86] комбинировали FIRM со стандартными электроанатомическими системами картирования и сообщили, что не нашли различия в ДЧ в областях с роторами и без них, вопреки концепции, предложенной FIRM. Это позволяет авторам сделать заключение, что результаты FIRM у пациентов с ФП не являются надежными [86]. Однако исследование Benharash P. с соавт. было опротестовано как недостаточно адекватное для такого поспешного сбрасывания со счетов методики FIRM [87].

Итог и перспективы

Картирование очагов роторов появилось в последние годы как дополнительный подход в абляции ФП и открыло новые стратегии для индивидуального подхода к терапии пациентов. Sanders P. с соавт. [34] смогли идентифицировать локальные участки высокочастотной активности, вероятно, поддерживаемые роторами во время пароксизма ФП, и показали градиент распределения ДЧ при пароксизмальной и длительно персистирующих формах ФП, предполагая различную тактику абляции в этих группах пациентов. Последующее исследование F. Atonza с соавт. [30] показало эффективность РЧА воздействий в областях с высокими ДЧ для ликвидации градиента ДЧ. В дальнейшем многоцентровое исследование RADAR-AF показало, что при пароксизмальной форме ФП абляция областей с высокими ДЧ не уступает классической

изоляции легочных вен и ассоциировано с более низкой частотой осложнений [14]. При этом у пациентов с длительно персистирующей формой ФП комбинация изоляции легочных вен с абляцией участков высоких ДЧ не дала никакой дополнительной эффективности и, как правило, увеличивала риск осложнений.

Результаты непосредственной абляции очагов роторов с использованием эндокардиального или эпикардиального картирования говорили о более высокой эффективности, чем стандартный подход с изоляцией легочных вен у пациентов с длительно персистирующей формой ФП. Narayan S.M. с соавт. [17] сообщали о высокой эффективности комбинированного подхода у пациентов с длительно персистирующей формой ФП, когда воздействия в областях высокой активности, идентифицированных с помощью методики FIRM, были объединены со стандартной анатомической абляцией. Успешность их результатов у пациентов с длительно персистирующей формой ФП весьма впечатляет: 82% против 45% при стандартной изоляции легочных вен. Аналогичные результаты были получены при абляции очагов роторов на основе ECGI картирования, с 85% эффективностью в течение 1 года [19].

Наконец, по-прежнему остаются открытыми множество вопросов, которые необходимо будет решить в ближайшем будущем. Исследования по актуальности, эффективности и более широком использовании методик FIRM [17], ECGI [19] и поверхностного картирования помогут улучшить понимание физиологии ФП и широко распространить терапевтические подходы, основанные на картировании. Например, относительно простое неинвазивное обнаружение драйверов ФП потенциально способно помочь в выборе пациентов для абляции ФП и планировании тактики и объема процедуры заранее. Панорамное картирование предсердий в реальном времени является важной новой методикой, способствующей пониманию механизмов ФП. Но важно отметить, что ряд ограничений, в частности, разрешение, влияют на точность метода и все еще препятствуют возможности полноценно использовать эти технологии для исследования ФП. В конечном итоге разработка новых технологий картирования вместе с более реалистичными компьютерными моделями, очевидно, станут ключевыми для лучшего понимания механизмов ФП и развития более эффективных терапевтических подходов.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. Members AATF. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123:104-23. DOI:10.1161/CIR.0b013e3181fa3cf4.
2. Roney CH, Wit AL, Peters NS. Challenges Associated with Interpreting Mechanisms of AF. *Arrhythmia & Electrophysiology*. 2019;8(4):273-84. DOI:10.15420/aer.2019.08.
3. Dobrev D, Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet*. 2010;375:1212-23. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60096-7.
4. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. ThermoCool AFTI. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333-40. DOI:10.1001/jama.2009.2029.
5. Parkash R, Tang AS, Sapp JL, Wells G. Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:729-38. DOI:10.1111/j.1540-8167.2011.02010.x.
6. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:32-8. DOI:10.1161/CIRCEP.109.859116.
7. Cheniti G, Vlachos K, Pambun T, et al. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. *Front Physiol*. 2018;9:1458. DOI:10.3389/fphys.2018.01458.
8. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66. DOI:10.1056/NEJM199809033391003.
9. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14:528-606. DOI:10.1093/europace/eus027.
10. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:237-42. DOI:10.1161/CIRCEP.109.923771.
11. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:808-14. DOI:10.1161/CIRCEP.111.966408.
12. Medi C, Sparks PB, Morton JB, et al. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:137-41. DOI:10.1111/j.1540-8167.2010.01885.x.
13. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:160-6. DOI:10.1016/j.jacc.2010.05.061.
14. Chao TF, Tsao HM, Lin YJ, et al. Clinical outcome of catheter ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation: results of 3-year follow-up. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:514-20. DOI:10.1161/CIRCEP.111.968032.
15. Dixit S, Gerstenfeld EP, Ratcliffe SJ, et al. Single procedure efficacy of isolating all versus arrhythmogenic pulmonary veins on long-term control of atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Heart Rhythm*. 2008;5:174-81. DOI:10.1016/j.hrthm.2007.09.024.
16. Atienza F, Almendral J, Ormaetxe JM, et al. RADAR-AF Investigators. Multicenter comparison of radiofrequency catheter ablation of drivers versus circumferential pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. A noninferiority randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2455-67. DOI:10.1016/j.jacc.2014.09.053.
17. Narayan SM, Krummen DE, Clopton P, et al. Direct or coincidental elimination of stable rotors or focal sources may explain successful atrial fibrillation ablation: on-treatment analysis of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for AF with or Without Focal Impulse and Rotor Modulation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:138-47. DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.021.
18. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation with or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:628-36. DOI:10.1016/j.jacc.2012.05.022.
19. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130:530-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005421.
20. Narayan SM, Jalife J. Crosstalk proposal: rotors have been demonstrated to drive human atrial fibrillation. *J Physiol*. 2014;592:3163-6. DOI:10.1113/jphysiol.2014.271031.
21. Allesie M, de Groot N. Crosstalk opposing view: rotors have not been demonstrated to be the drivers of atrial fibrillation. *J Physiol*. 2014;592:3167-70. DOI:10.1113/jphysiol.2014.271809.
22. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn*. 1962;CXI:183-8.
23. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, et al. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Orlando: Grune & Stratton; 1985. P.265-75.
24. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54:204-16. DOI:10.1016/S0008-6363(02)00223-7.
25. Li X, Almeida TP, Dastagir N, et al. Standardizing Single-Frame Phase Singularity Identification Algorithms and Parameters in Phase Mapping During Human Atrial Fibrillation. *Front Physiol*. 2020;11:869. DOI:10.3389/fphys.2020.00869.
26. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1994;89:1665-80. DOI:10.1161/01.CIR.89.4.1665.
27. Eckstein J, Zeemering S, Linz D, et al. Transmural conduction is the predominant mechanism of breakthrough during atrial fibrillation: evidence from simultaneous endo-epicardial high-density activation mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:334-41. DOI:10.1161/CIRCEP.113.000342.
28. de Groot NM, Houben RP, Smeets JL, et al. Electropathological substrate of longstanding persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: epicardial breakthrough. *Circulation*. 2010;122:1674-82. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910901.
29. Gerstenfeld EP, Sahakian AV, Swiryn S. Evidence for transient linking of atrial excitation during atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1992;86:375-82. DOI:10.1161/01.CIR.86.2.375.
30. Atienza F, Almendral J, Jalife J, et al. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm*. 2009;6:33-40. DOI:10.1016/j.hrthm.2008.10.024.
31. Berenfeld O, Mandapati R, Dixit S, et al. Spatially distributed dominant excitation frequencies reveal hidden organization in atrial fibrillation in the Langendorff-perfused sheep heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11:869-79. DOI:10.1111/j.1540-8167.2000.tb00066.x.
32. Chen J, Mandapati R, Berenfeld O, et al. Dynamics of wavelets and their role in atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Cardiovasc Res*. 2000;48:220-32. DOI:10.1016/S0008-6363(00)00177-2.
33. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, et al. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2001;103:2631-6. DOI:10.1161/01.CIR.103.21.2631.
34. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2005;112:789-97. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517011.
35. Sarmast F, Kolli A, Zaitsev A, et al. Cholinergic atrial fibrillation: I(K,ACh) gradients determine unequal left/right atrial frequencies and rotor dynamics. *Cardiovasc Res*. 2003;59:863-73. DOI:10.1016/S0008-6363(03)00540-6.
36. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997;95:572-76. DOI:10.1161/01.CIR.95.3.572.
37. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, et al. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2002;89:1381-7. DOI:10.1016/S0002-9149(02)02350-0.
38. Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, et al. Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science*. 1995;270:1222-3. DOI:10.1126/science.270.5239.1222.
39. Cabo C, Pertsov AM, Davidenko JM, et al. Vortex shedding as a precursor of turbulent electrical activity in cardiac muscle. *Biophys J*. 1996;70:1105-11. DOI:10.1016/S0006-3495(96)79691-1.
40. Irvanian S, Nabutovsky Y, Kong CR, et al. Functional reentry in cultured monolayers of neonatal rat cardiac cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H449-H456. DOI:10.1152/ajpheart.00896.2002.
41. Baxter WT, Mironov SF, Zaitsev AV, et al. Visualizing excitation waves inside cardiac muscle using transillumination. *Biophys J*. 2001;80:516-30. DOI:10.1016/S0006-3495(01)76034-1.
42. Yamazaki M, Filgueiras-Rama D, Berenfeld O, et al. Ectopic and reentrant activation patterns in the posterior left atrium during stretch-related atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol*. 2012;110:269-77. DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2012.08.004.
43. Filgueiras-Rama D, Price NF, Martins RP, et al. Long-term frequency gradients during persistent atrial fibrillation in sheep are associated with stable sources in the left atrium. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:1160-7. DOI:10.1161/CIRCEP.111.969519.
44. Martins RP, Kaur K, Hwang E, et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129:1472-82. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004742.
45. Climent AM, Guillem MS, Fuentes L, et al. The role of atrial tissue remodeling on rotor dynamics: an in-vitro study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:H1964-H1973. DOI:10.1152/ajpheart.00055.2015.
46. Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2000;101:194-9. DOI:10.1161/01.CIR.101.2.194.
47. Berenfeld O, Zaitsev AV, Mironov SF, et al. Frequency-dependent breakdown of wave propagation into fibrillatory conduction across the pectinate muscle network in the isolated sheep right atrium. *Circ Res*. 2002;90:1173-80. DOI:10.1161/01.RES.0000022854.95998.5C.
48. Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, et al. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;113:626-33. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.575340.
49. Zlochiver S, Yamazaki M, Kalifa J, et al. Rotor meandering contributes to irregularity in electrograms during atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5:846-54. DOI:10.1016/j.hrthm.2008.03.010.
50. Yamazaki M, Vaquero L.M, Hou L, et al. Mechanisms of stretch-induced atrial fibrillation in the presence and the absence of adrenocholenergic stimulation: interplay between rotors and focal discharges. *Heart Rhythm*. 2009;6:1009-17. DOI:10.1016/j.hrthm.2009.03.029.
51. Berenfeld O, Pertsov AM. Dynamics of intramural scroll waves in three-dimensional continuous myocardium with rotational anisotropy. *J Theor Biol*. 1999;199:383-94. DOI:10.1006/jtbi.1999.0965.
52. Wellner M, Berenfeld O, Jalife J, et al. Minimal principle for rotor filaments. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:8015-18. DOI:10.1073/pnas.112026199.
53. Cherry EM, Ehrlich JR, Nattel S, et al. Pulmonary vein reentry - properties and size matter: insights from a computational analysis. *Heart Rhythm*. 2007;4:1553-62. DOI:10.1016/j.hrthm.2007.08.017.
54. Calvo CJ, Deo M, Zlochiver S, et al. Attraction of rotors to the pulmonary veins in paroxysmal atrial fibrillation: a modeling study. *Biophys J*. 2014;106:1811-21. DOI:10.1016/j.bpj.2014.02.030.
55. Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, et al. Atrial tachycardia remodeling of pulmonary vein cardiomyocytes: comparison with left atrium and potential relation to arrhythmogenesis. *Circulation*. 2005;111:728-35. DOI:10.1161/01.CIR.0000155240.05251.D0.
56. Yamazaki M, Mironov S, Taravant C, et al. Heterogeneous atrial wall thickness and stretch promote scroll waves anchoring during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2012;94:48-57. DOI:10.1093/cvr/cvr357.

57. Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur Heart J*. 2015;36:2390-401. DOI:10.1093/eurheartj/ehv233.
58. Tanaka K, Zlochiver S, Vikstrom KL, et al. Spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in the posterior left atrium during heart failure. *Circ Res*. 2007;101:839-47. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.107.153858.
59. Pandit S.V, Berenfeld O, Anumonwo J, et al. Ionic determinants of functional reentry in a 2-d model of human atrial cells during simulated chronic atrial fibrillation. *Biophys J*. 2005;88:3806-21. DOI:10.1529/biophysj.105.060459.
60. Samie FH, Mandapati R, Gray RA, et al. A mechanism of transition from ventricular fibrillation to tachycardia: effect of calcium channel blockade on the dynamics of rotating waves. *Circ Res*. 2000;86:684-91. DOI:10.1161/01.RES.86.6.684.
61. Bollmann A, Sonne K, Esperer HD, et al. Patients with persistent atrial fibrillation taking oral verapamil exhibit a lower atrial frequency on the ECG. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002;7:92-7. DOI:10.1111/j.1542-474X.2002.tb00148.x.
62. Filgueiras-Rama D, Martins RP, Mironov S, et al. Chloroquine terminates stretch-induced atrial fibrillation more effectively than flecainide in the sheep heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:561-70. DOI:10.1161/CIRCEP.111.966820.
63. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev A.V, et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:668-71. DOI:10.1161/01.CIR.0000086979.39843.7B.
64. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BJ, et al. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res*. 1992;71:1254-67. DOI:10.1161/01.RES.71.5.1254.
65. Atienza F, Almendral J, Moreno J, et al. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation*. 2006;114:2434-42. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633735.
66. Kabell G, Buchanan LV, Gibson JK, et al. Effects of adenosine on atrial refractoriness and arrhythmias. *Cardiovasc Res*. 1994;28:1385-9. DOI:10.1093/cvr/28.9.1385.
67. Belardinelli L, Shryock J.C, Song Y, et al. Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. *FASEB J*. 1995;9:359-65. DOI:10.1096/fasebj.9.5.7896004.
68. Khositseth A, Clapham DE, Ackerman MJ. Intracellular signaling and regulation of cardiac ion channels. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology—From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2004. P33-41. DOI:10.1016/B0-7216-0323-8/50007-5.
69. Sanders P, Berenfeld O, Jais P, et al. Localization of maximal dominant frequency sources correlates with the termination of atrial fibrillation during catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2004;1:S12. DOI:10.1016/j.hrthm.2004.03.012.
70. Berenfeld O. Quantifying activation frequency in atrial fibrillation to establish underlying mechanisms and ablation guidance. *Heart Rhythm*. 2007;4:1225-34. DOI:10.1016/j.hrthm.2007.05.004.
71. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 2003;107:3176-83. DOI:10.1161/01.CIR.00000074206.52056.2D.
72. Sahadevan J, Ryu K, Peltz L, et al. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation*. 2004;110:3293-9. DOI:10.1161/01.CIR.0000147781.02738.13.
73. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, et al. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2004;110:3181-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000147279.91094.5E.
74. Lin YJ, Tai CT, Kao T, et al. Frequency analysis in different types of paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1401-7. DOI:10.1016/j.jacc.2005.10.071.
75. Guillem MS, Climent AM, Millet J, et al. Noninvasive localization of maximal frequency sites of atrial fibrillation by body surface potential mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:294-301. DOI:10.1161/CIRCEP.112.000167.
76. Voigt N, Trausch A, Knaut M, et al. Left-to-right atrial inward-rectifier potassium current gradients in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:472-80. DOI:10.1161/CIRCEP.110.954636.
77. Hocini M, Nault I, Wright M, et al. Disparate evolution of right and left atrial rate during ablation of longlasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1007-16. DOI:10.1016/j.jacc.2009.09.060.
78. Ghorrani B, Dalvi R, Gzurarson S, et al. Localized rotational activation in the left atrium during human atrial fibrillation: relationship to complex fractionated atrial electrograms and low-voltage zones. *Heart Rhythm*. 2013;10:1830-8. DOI:10.1016/j.hrthm.2013.09.007.
79. Narayan SM, Shivkumar K, Krummen DE, et al. Panoramic electrophysiological mapping but not electrogram morphology identifies stable sources for human atrial fibrillation: stable atrial fibrillation rotors and focal sources relate poorly to fractionated electrograms. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:58-67. DOI:10.1161/CIRCEP.111.977264.
80. Berenfeld O, Oral H. The quest for rotors in atrial fibrillation: different nets catch different fishes. *Heart Rhythm*. 2012;9:1440-1. DOI:10.1016/j.hrthm.2012.04.029.
81. Swarup V, Baykaner T, Rostamian A, et al. Stability of rotors and focal sources for human atrial fibrillation: focal impulse and rotor mapping (FIRM) of AF sources and fibrillatory conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:1284-92. DOI:10.1111/jce.12559.
82. Lee G, Kumar S, Teh A, et al. Epicardial wave mapping in human long-lasting persistent atrial fibrillation: transient rotational circuits, complex wavefronts, and disorganized activity. *Eur Heart J*. 2014;35:86-97. DOI:10.1093/eurheartj/ehv267.
83. Lee S, Sahadevan J, Khrestian CM, et al. High density mapping of atrial fibrillation during vagal nerve stimulation in the canine heart: restudying the Moe hypothesis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:328-35. DOI:10.1111/jce.12032.
84. Allesie M, de Groot N. Rebuttal from Maurits Allesie and Natasja de Groot. *J Physiol*. 2014;592:3173. DOI:10.1113/jphysiol.2014.275404.
85. Narayan SM, Jalife J. Rebuttal from Sanjiv M. Narayan and Jose Jalife. *J Physiol*. 2014;592:3171. DOI:10.1113/jphysiol.2014.275396.
86. Benharash P, Buch E, Frank P, et al. Quantitative analysis of localized sources identified by focal impulse and rotor modulation mapping in atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:554-61. DOI:10.1161/CIRCEP.115.002721.
87. Jalife J, Filgueiras-Rama D, Berenfeld O. Response to Letter by Jalife et al. Regarding Article, "Quantitative analysis of localized sources identified by focal impulse and rotor modulation mapping in atrial fibrillation". *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:1296-8. DOI:10.1161/CIRCEP.115.003362.

About the Authors / Сведения об авторах:

Куликов Алексей Алексеевич [Alexey A. Kulikov]
eLibrary SPIN 3828-0829, ORCID 0000-0003-0043-6472
Сапельников Олег Валерьевич [Oleg V. Sapelnikov]
eLibrary SPIN 7490-0049, ORCID 0000-0002-5186-2474
Ускач Татьяна Марковна [Tatiana M. Uskach]
eLibrary SPIN 8752-9657, ORCID 0000-0003-4318-0315

Черкашин Дмитрий Игоревич [Igor R. Grishin]
eLibrary SPIN 3671-5200, ORCID 0000-0003-1679-1719
Гришин Игорь Романович [Dmitry I. Cherkashin]
eLibrary SPIN 4228-8351, ORCID 0000-0001-5839-1858
Акчурин Ренат Сулейманович [Renat S. Akchurin]
eLibrary SPIN 6756-8930, ORCID 0000-0002-6726-4612