

## Значение вегетативной нервной системы в патогенезе фибрилляции предсердий

Попова Е. П.<sup>1</sup>, Богова О. Т.<sup>2</sup>, Пузин С. Н.<sup>1,2,3</sup>, Фисенко В. П.<sup>1</sup>

**Целью** настоящего обзора явилось исследование роли вегетативной нервной системы в патогенезе фибрилляции предсердий (ФП), а также установление взаимосвязи вегетативной регуляции с другими механизмами, лежащими в основе возникновения и поддержания ФП. В настоящее время точно не установлены молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе ФП. Вызывают интерес данные, свидетельствующие, что провоцировать и поддерживать приступы ФП могут как симпатические влияния, так и повышение тонуза блуждающего нерва. Как показали современные исследования, вегетативная регуляция сердца может являться важным фактором в патогенезе ФП.

**Ключевые слова:** патогенез фибрилляции предсердий, триггерная активность, ре-ентри, вегетативная нервная система.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБНУ Федеральный научный центр реаниматологии и реабилитологии, Московская область, с/п Соколовское, д. Лыткино, Россия.

Попова Е. П.\* — к.б.н., доцент кафедры фармакологии, ORCID: 0000-0002-1717-730X, SPIN-код: 5789-0451, Богова О. Т. — д.м.н., профессор кафедры

герiatrics и медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-5406-7225, SPIN-код: 6116-0120, Пузин С. Н. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой герiatrics и медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0003-1030-8319, SPIN-код: 2206-0700, Фисенко В. П. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии, ORCID: 0000-0002-9080-5763, SPIN-код: 5187-6425.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
kispo-pharm@mail.ru

ВНС — вегетативная нервная система, ЛВ — легочные вены, ЛП — левое предсердие, ПД — потенциал действия, ПП — правое предсердие, ППД — поздние постдеполяризации, РПД — ранние постдеполяризации, СНС — симпатическая нервная система, СПР — саркоплазматический ретикулум, ФП — фибрилляция предсердий.

**Рукопись получена** 18.12.2019

**Рецензия получена** 27.12.2019

**Принята к публикации** 28.12.2019



**Для цитирования:** Попова Е. П., Богова О. Т., Пузин С. Н., Фисенко В. П. Значение вегетативной нервной системы в патогенезе фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3663. doi:10.15829/1560-4071-2020-3663

## Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation pathogenesis

Popova E. P.<sup>1</sup>, Bogova O. T.<sup>2</sup>, Puzin S. N.<sup>1,2,3</sup>, Fisenko V. P.<sup>1</sup>

The aim of this review was to study the role of the autonomic nervous system in the pathogenesis of atrial fibrillation (AF), as well as to establish the relationship of autonomic regulation with other mechanisms underlying the AF. At present, the molecular and cellular mechanisms underlying the AF have not been precisely established. There is interest in evidence showing that both sympathetic outflow and an increased vagal tone can initiate and support AF. As modern studies have shown, autonomic cardiac regulation can be an important factor in the pathogenesis of AF.

**Key words:** pathogenesis of atrial fibrillation, trigger activity, reentry, autonomic nervous system.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; <sup>3</sup>Federal Research and

Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow Region, Russia.

Popova E. P.\* ORCID: 0000-0002-1717-730X, Bogova O. T. ORCID: 0000-0001-5406-7225, Puzin S. N. ORCID: 0000-0003-1030-8319, Fisenko V. P. ORCID: 0000-0002-9080-5763.

\*Corresponding author:  
kispo-pharm@mail.ru

**Received:** 18.12.2019 **Revision Received:** 27.12.2019 **Accepted:** 28.12.2019

**For citation:** Popova E. P., Bogova O. T., Puzin S. N., Fisenko V. P. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3663. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3663

Одной из наиболее часто встречающихся аритмий в практике врача считают фибрилляцию предсердий (ФП). Данным заболеванием страдает более 33 млн человек во всем мире [1]. ФП больше распространена среди пожилых пациентов, параллельно с возрастом

увеличивается число сопутствующих заболеваний, таких как сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, нарушения проводящей системы сердца. Патогенез ФП основан на сложном динамическом взаимодействии нескольких факторов, к ко-

торым относят молекулярные субстраты и ионные токи. Основными механизмами, запускающими и поддерживающими ФП, считают триггерную активность и ре-ентри. Показателем же, который часто не анализируется, является дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС) (симпатовагальный дисбаланс). С точки зрения современных исследователей, нарушения иннервации могут являться важным фактором в патогенезе ФП. Несмотря на то, что работа по изучению причин ФП поводится очень активно, в настоящее время точно не установлены молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе ФП.

#### **Эпидемиология ФП**

ФП является серьезной проблемой здравоохранения, которая преимущественно затрагивает развитые страны, где наблюдаются высокие показатели распространенности заболевания этой формой аритмии [1]. Кроме того, распространенность заболевания прогрессивно увеличивается и, согласно прогнозу, к 2030г будет >50 млн пациентов с ФП в мире. Недостаточность ресурсов здравоохранения в развивающихся странах сопровождается трудностями при диагностике самопроизвольно прекращающейся пароксизмальной ФП, особенно бессимптомных эпизодов ФП. Следует заметить, что распространенность ФП прогрессивно увеличивается с возрастом. Так, у лиц моложе 50 лет распространенность ФП составляет 0,1%, а старше 80 лет — достигает 10-18%. Заболеваемость ФП выше среди мужчин, чем у женщин, в соотношении 1,5:1. ФП часто ассоциируется с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являются артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет и ожирение. Почти треть пациентов с ФП имеют не менее трех сопутствующих заболеваний [2]. Прогрессирование от пароксизмальной формы ФП к постоянной представляет собой медленный, но непрерывный процесс длительностью ~5 лет, несмотря на соответствующее клиническое лечение, и часто связано с развитием основного заболевания сердечно-сосудистой системы, на фоне которого повышается нетрудоспособность и возрастает смертность. Половина пациентов с ФП, имеющих несколько сопутствующих заболеваний, устойчивы к антиаритмической терапии [3].

#### **Электрофизиологические механизмы возникновения и поддержания ФП**

В настоящее время считают, что в провоцировании ФП участвуют 2 основных механизма: триггерная активность и ре-ентри. Большинство эктопических очагов триггерной активности, отвечающих за начало ФП, локализуются в муфтах легочных вен (ЛВ), а также в верхней полой вене и вене Маршалла [4]. Эффективность предотвращения инициализации и поддержания ФП с помощью электрической изоляции ЛВ подтверждает правильность данного подхода

и согласуется с обоими механизмами. Экспериментальные данные, полученные на модели ФП [5], доказывают связь между эктопическими триггерными очагами и ре-ентри при устойчивой ФП. Было показано, что распространение импульса с высокой скоростью по задней стенке левого предсердия (ЛП) приведет к блокаде проведения импульса и прерыванию волны с формированием циркуляции фронта волны. При этом точка, вокруг которой формируется циркуляция, становится очагом фибрилляторной активности. Функциональные ре-ентри могут стабилизироваться и приводить к формированию одиночных и парных встречных очагов циркуляции или “роторов” в полости ЛВ, от которых по спиральной волне распространяется фибрилляторная активность к остальному предсердию. Место для образования ре-ентри определяется наличием неоднородностей в структурно пораженном предсердии, например, при фиброзе миокарда [6]. У пациентов с пароксизмальной ФП, не имеющих заболеваний сердца, высокочастотные области чаще располагаются в полости или рядом с ЛВ, тогда как у пациентов с персистирующей ФП высокочастотные области локализованы в ЛП или правом предсердии (ПП) [7]. При этом, для пациентов с персистирующей формой ФП характерны более сложные схемы “фибрилляторного проведения”, определяемые аритмогенным субстратом.

Очень важным представляется вопрос гистологического состава муфт ЛВ и роль специфических клеток в генерации эктопии, которая запускает ФП. К ним относят клетки предсердий или Р-клетки синусового узла, промежуточные клетки и крупные миоциты, подобные клеткам Пуркинье [8]. Вызывает интерес сообщение о том, что клетки, подобные интерстициальным клеткам Кахалю, могут присутствовать в ЛВ у пациентов с ФП в анамнезе [9]. В желудочно-кишечной системе интерстициальные клетки Кахалю хорошо известны как водители ритма, отвечающие за перистальтику кишечника.

В конце 1950-х годов Мое GK и Abildskov JA [10] предложили гипотезу множественных волн микроре-ентри, согласно которой ФП поддерживается несколькими одновременно существующими электрическими волнами, непрерывно распространяющимися по предсердию. Одно из основных условий, обеспечивающих воспроизводимость ФП, заключается в том, что размер пространства, на котором возникают волны микроре-ентри, должен быть не меньше определенного значения. Эта гипотеза получила подтверждение в исследованиях Cox JL, et al. (1991) [11], при разработке хирургической операции “лабиринт”. Суть этой процедуры состоит в том, что предсердия хирургическим путем разделяют на малые отсеки, в которых не может поместиться необходимое для поддержания ФП количество волн. Вследствие этого ФП становится неустойчивой из-за столкнове-

ния волн с границей отсека и происходит прерывание распространения волн. Однако теория множественных волн микроре-ентри не может объяснить механизмы возникновения фокальной активности и формирование прерывания волны. Прекращение ФП в результате изоляции ЛВ с помощью аблации и принципы иерархической пространственно-временной организации распространения импульса в предсердиях, которые были продемонстрированы как в эксперименте на моделях животных, так и в клинических исследованиях, не могут быть объяснены гипотезой множественных волн. Принцип случайного распространения множественных волн микроре-ентри не может обеспечить эффективного подхода к терапии ФП, поэтому ведется активная разработка теорий, с помощью которых можно будет не только объяснить закономерности распространения волн при ФП, но и определить способы управления этими процессами. Некоторые авторы утверждают, что в результате электрического разобщения эндо- и эпикардиальных слоев сердца возникает высокочастотная активация предсердий во время ФП [12]. Это состояние может сопровождаться возникновением функциональной независимости между двумя слоями стенки предсердия, что способствует формированию проводимости импульсов в двух направлениях. Волны, возникшие в глубоких слоях миокарда и распространяющиеся к границам слоев, на границе разрушаются, при этом формируются локальные очаги, которые и способствуют самовоспроизведению ФП. Также предложена теория спиральных волн, согласно которой локализованные функциональные источники ре-ентри генерируют спиральные волны, формируя очаги — роторы [13]. Подобные спиральные волны возникают на высокой частоте, распространяясь от очага до неоднородностей тканей предсердия, при взаимодействии с которыми возникает сложная схема неравномерного распространения импульса, которая получила название “фибрилляторная проводимость”. Такие очаги были продемонстрированы в предсердиях пациентов, перенесших радиочастотную аблацию [14]. Объяснение механизмов поддержания ФП с помощью случайных и хаотичных явлений в настоящее время не находит поддержки. Наиболее популярным является мнение, что особые механизмы все-таки существуют, несмотря на их сложность. Эти механизмы должны соответствовать иерархической организации при ФП и, соответственно, должны существовать фармакологические мишени для эффективного прекращения ФП [14].

#### **Ионные механизмы ФП**

Причина аритмогенности мышечных муфт предсердий, проникающих в стенки ЛВ, может быть связана с процессами постдеполяризации [15], которая приводит к возникновению импульса, лежащего в основе развития ФП. Постдеполяризация — это

колебания мембранного потенциала после потенциала действия (ПД). Известны 2 вида постдеполяризации: ранние постдеполяризации (РПД) и поздние постдеполяризации (ППД). РПД возникают во время 2 фазы (плато) или 3 фазы (реполяризации) ПД, тогда как ППД развиваются, когда реполяризация завершена или почти завершена. Если колебания мембранного потенциала имеют достаточную амплитуду, то возможно достижение порогового потенциала и происходит развитие ПД. В основе триггерной активности лежат индуцированные РПД или ППД. Особенности электрофизиологии ЛВ, которые облегчают возникновение РПД и ППД, объясняют триггерный механизм возникновения ФП. Для клеток мышечных муфт ЛВ характерен невыраженный калиевый ток внутреннего выпрямления  $I_{K1}$  и, следовательно, их мембранный потенциал имеет более отрицательные значения и скорость быстрой деполяризации ПД меньше, чем у предсердной мышцы. Разница в этих характеристиках возрастает от проксимального отдела вен к дистальному [16]. ПД клеток ЛВ короче, что вызвано выраженным калиевым током задержанного выпрямления, как быстро активируемым  $I_{Kr}$ , так и медленно активируемым  $I_{Ks}$  компонентами. В опытах на нормальном сердце собаки [17] была спровоцирована триггерная активность проксимально от устья вены при введении изопротеренола и после физической нагрузки. Однако связь триггерной активности с пейсмекерными потенциалами или постдеполяризацией не была установлена. Триггерная активность, вызванная РПД, зависит от длительности ПД и от скорости восстановления входящих кальциевых  $Ca^{2+}$  или натриевых  $Na^+$  токов во время фазы плато. Исследования с использованием микроэлектродной техники для записи ПД в препаратах клеток предсердия позволили предположить, что при одновременной стимуляции холинергических и адренергических рецепторов может возникнуть ПД. Условием его возникновения является уменьшение продолжительности ПД, и развитие РПД во время фазы 3 реполяризации ПД [18].

Одним из важных факторов поддержания устойчивого ре-ентри является неоднородность электрофизиологических свойств различных участков предсердий, таких как скорость проведения, длительность ПД и рефрактерного периода. К неоднородности характеристик приводит неравномерное пространственное распределение функциональных ионных каналов в предсердии, которое возрастает в процессе ремоделирования при ФП. В исследовании на образцах предсердий человека было продемонстрировано [19], что кратковременный выходящий калиевый ток  $K^+$  и ультрабыстрый компонент калиевого тока задержанного выпрямления  $I_{Kur}$  уменьшаются, а медленный компонент калиевого тока задержанного выпрямления  $I_{Ks}$  возрастает, что приводит к значи-

тельному укорочению ПД. Происходящие изменения могут значительно отличаться в ПП и ЛП, что приводит к формированию устойчивого ре-ентри с более высокой частотой в одном предсердии. Кроме того, возрастание калиевых токов, сопровождающееся укорочением ПД, приводит к увеличению скорости циркуляции импульса из-за увеличения суммарных гиперполяризующих токов в фазах 2 и 3 ПД. В экспериментах было показано, что аденозин [20] вызывает увеличение частоты возбуждения предсердий. В сердце аденозин взаимодействует с аденозиновыми рецепторами  $A_1$  и через внутриклеточные сигнальные G-белки стимулирует входящий выпрямленный калиевый ток, активируемый ацетилхолином  $I_{KACH}$ , что приводит к увеличению суммарного гиперполяризующего тока в фазах 2 и 3 ПД, что укорачивает его. При персистирующей ФП уменьшаются деполяризующие натриевые  $I_{Na}$  и кальциевые  $I_{Ca}$  токи в результате снижения экспрессии  $\alpha$ -субъединиц натриевого канала  $Na_{v1.5}$  и  $\alpha$ -субъединиц кальциевого канала  $Ca_{v1.2}$  [21]. Также возрастает экспрессия калиевых каналов  $K_{ir2.1}$ , что является молекулярным эквивалентом входящих калиевых токов внутреннего выпрямления  $I_{K1}$ . Токи  $I_{KACH}$  и  $I_{K1}$  управляют динамикой функционального ре-ентри. Возрастание тока  $I_{K1}$  приводит к увеличению проводимости, особенно, в центре ре-ентри, и укорочению ПД, а также повышению возбудимости за счет быстрого восстановления  $I_{Na}$ , что способствует развитию стабильного ре-ентри с высокой частотой. Представляет интерес, что при ремоделировании предсердия увеличивается медленно активируемый компонент калиевого тока задержанного выпрямления  $I_{Ks}$  и как следствие возрастает формирование постдеполяризаций в фазу рефрактерности, что способствует прерыванию волн с высокой частотой и образованию сложного комплексного рисунка “фибрилляторной проводимости” [22].

#### Нейрогенная теория патогенеза ФП

Сердце является одним из наиболее богато иннервированных органов, и ВНС регулирует электрофизиологию миокарда. Вегетативный дисбаланс играет определенную роль в возникновении 2 наиболее важных факторов ФП: триггерной активности и ре-ентри. Сердце иннервируется внешней и внутренней нервными системами. Оба вида регуляции объединяют информацию, поступающую от механо- и хемочувствительных рецепторов, которые фиксируют изменения в сердце и сосудах и информацию от грудных ганглиев задних корешков спинного мозга. Внешняя нервная система сердца, с одной стороны, обеспечивает связь между сердцем и шейными, звездчатыми и грудными ганглиями (симпатические связи), и, с другой стороны, между сердцем и продолговатым мозгом (парасимпатические связи). Преганглиональные парасимпатические нейроны расположены преимущественно в вентрально-латеральной

области двойного ядра (*nucleus ambiguus*) и, в меньшей степени, в дорсальном моторном ядре (*dorsal motor nucleus*) и промежуточной зоне между двумя медуллярными ядрами (*two medullary nuclei*). В этих нейронах берут начало аксоны постганглионарных нейронов, расположенных в сердечных ганглионарных узлах. Преганглионарные симпатические нейроны, аксоны которых расположены в спинном мозге на уровне T1-T4, локализируются в шейных и звездчатых ганглиях. Хотя активация симпатического и парасимпатического отделов имеют противоположные эффекты на сердце, нейроны внутригрудных ганглиев находятся в постоянной связи между собой и с центральными нейронами, формируют рефлекс, контролирующие работу сердца [23]. Аfferентные пути от сердца идут в составе блуждающего нерва, а также в среднем и нижнем шейных и грудных сердечных симпатических нервах. При этом, по симпатическим нервам проводится чувство боли, а по парасимпатическим — все остальные аfferентные импульсы. Аfferентная парасимпатическая иннервация представлена преганглионарными волокнами, которые начинаются в дорсальном вегетативном ядре блуждающего нерва и идут в составе его сердечных ветвей и сердечных сплетений до внутренних и околосердечных узлов сердца. Постганглионарные волокна исходят от этих узлов к мышце сердца. Функция этих волокон состоит в угнетении деятельности сердца. Аfferентная симпатическая иннервация состоит из преганглионарных волокон, которые начинаются из боковых рогов спинного мозга на уровне T4-T5 грудных позвонков и выходят в составе соединительных белых ветвей (*rami communicantes albi*) и проходят через симпатический ствол до пяти верхних грудных и трех шейных узлов. В этих узлах начинаются постганглионарные волокна, которые в составе сердечных нервов: шейных верхнего, среднего и нижнего (*nervus cardiaca cervicales superior, medius et inferior*) и грудного (*nervus cardiaca thoracici*), достигают сердечной мышцы. Сердечные нервы содержат в своем составе преганглионарные волокна, которые переключаются на постганглионарные в клетках сердечного сплетения. Функция симпатической иннервации состоит в усилении работы сердца [24].

Внутренняя нервная система сердца состоит из сложной сети нейронов и ганглиев, расположенных между эпикардальными жировыми слоями, и участвует в передаче местных сигналов. Таким образом, внутренняя нервная система может функционировать напрямую, независимо от иерархически выше расположенных центров ВНС. Сигналы, поступающие от центральной нервной системы через внешнюю иннервацию сердца, взаимодействуют с внутренней нервной системой. На модели ФП у собак было показано, что хотя большинство эпизодов ФП были связаны с активацией из внешней системы иннервации



Таблица 1

**Влияние симпатической и парасимпатической нервной системы на ионную проводимость, лежащую в основе триггерной активности и ре-ентри**

Симпатическая активность		
1) $\uparrow I_f$	1) $\uparrow I_{Ca-L}$	1) $\uparrow$ SERCA
2) $\downarrow I_{K1}$	2) $\downarrow I_{K1}$ (длительность ПД)	2) перегрузка ионами $Ca^{2+}$ СПР
3) $\uparrow$ эктопической активности	3) РПД	3) ППД
4) Триггерная активность	4) $\uparrow I_{Ks}$	
5) Ре-ентри	5) Укорочение ПД	
Парасимпатическая активность		
1) $I_f$	1) $\uparrow I_{KAch}$	
2) брадикардия	2) укорочение ПД	
3) пролонгация ПД	3) РПД (поздняя фаза 3)	
4) $\downarrow$ подавления перегрузки	4) $\uparrow I_{Ks}$	
5) РПД	5) $\uparrow I_{KAch}$	
6) $\downarrow$ проводимости через Gap-соединения	6) $\downarrow I_{Ca-L}$	
7) $\downarrow I_{Na}$ (через VIP)	7) гетерогенное укорочение ПД (неравномерное)	
8) $\downarrow$ скорости внутрисердечного проведения		

**Сокращения:** ПД — потенциал действия, ППД — поздние постдеполяризации, РПД — ранние постдеполяризации, СПР — саркоплазматический ретикулум, SERCA — саркоплазматическая  $Ca^{2+}$ -зависимая аденозинтрифосфатаза, VIP — вазоактивный интестинальный (кишечный) пептид,  $I_{Ca-L}$  — кальциевые каналы L-типа сарколеммы,  $I_f$  — активируемый гиперполяризацией входящий ток,  $I_{K1}$  — калиевый ток внутреннего выпрямления,  $I_{KAch}$  — активируемый ацетилхолином калиевый ток,  $I_{Ks}$  — медленно активируемый калиевый ток внутреннего выпрямления,  $I_{Na}$  — натриевый ток.

сердца, некоторые эпизоды были связаны с активацией внутренней изолированной нервной системы сердца [25]. Ганглионарные узлы, содержащие соматические, холинергические, адренергические, афферентные и соединительные нейроны [26], были выявлены в сердце, например, в ПП, в задней стенке предсердия и зоне пересечения нижней ЛВ и ЛП, а также между верхней полой веной и ПП. Стимуляция электрическим током последних двух зон изменяет электрическую активность клеток синусового и атриовентрикулярного узлов. Можно предположить, что различные ганглии регулируют анатомические области, связанные с синусовым или атриовентрикулярным узлами. Влияние парасимпатических нервов на синусовый узел, связанное с проникновением эпикарда в полость ЛВ, подтверждается тем обстоятельством, что увеличение частоты синусового ритма часто наблюдается после абляции ЛВ, а также сопровождается снижением частоты рецидивов ФП [27]. Сложность нервной системы сердца обусловлена постоянным взаимодействием различных ганглиев. Активация нейронов, расположенных в ганглиях, вызывает изменения не только в прилежащих тканях, а во всех камерах сердца. Симпатические и парасимпатические нервные волокна локализируются в нервных стволах ЛП [28], при этом отмечено преобладание парасимпатических волокон, особенно, в задней стенке ЛП. Устья полых вен более густо иннервированы, чем дистальные отделы, левая верхняя ЛВ более плотно иннервирована, чем правая нижняя ЛВ, а левая сторона более иннервирована, чем правая сторона ЛП. Таким образом, иннервация задней части ЛП является главной в ЛП. Можно полагать, что неоднородная нервная сеть

холинергических и симпатических волокон будет иметь решающее значение в инициировании и формировании персистирующей ФП. Следовательно, триггерная активность и ре-ентри, лежащие в основе патогенеза ФП, могут оказывать влияние на ВНС.

В основе эктопической активности у пациентов с ФП лежат механизмы, связанные с патологическим автоматизмом, РПД и ППД. Активируемый гиперполяризацией входящий ионный ток ( $I_f$ ), ответственный за автоматизм сердца, представлен во всех клетках сердца. В пейсмекерных клетках он уравновешивается калиевым током внутреннего выпрямления ( $I_{K1}$ ) и оба тока регулируются ВНС. Стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов усиливает ток  $I_f$  в клетках синусового и атриовентрикулярного узлов, а также в неузловых клетках (табл. 1). Стимуляция  $\alpha$ -адренорецепторов предсердия снижает активность  $I_{K1}$ . Показано, что одновременная активация  $\alpha$ - и  $\beta_1$ -адренорецепторов способствует развитию эктопической активности ЛВ у крыс [29]. Антиаритмический эффект, связанный с блокадой  $\beta$ -адренорецепторов у пациентов после хирургической операции на сердце, частично можно объяснить уменьшением тока  $I_f$  [30].

Одновременно, стимуляция блуждающего нерва также подавляет ток  $I_f$  и способствует развитию ФП (табл. 1). Снижение активности тока  $I_f$  в узловых клетках может изменять нормальную иерархию пейсмекерных структур сердца и способствует возникновению эктопической активности. Кроме того, возникающее при брадикардии удлинение ПД способствует ранней деполяризации. Данные, полученные в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, демонстрируют увеличение риска

развития ФП в 1,15 раз на фоне применения блока-тора  $I_f$  тока ивабрадина. У пациентов со стабильной стенокардией введение ивабрадина также сопровождается увеличением риска возникновения ФП в 1,35 раза [31]. Постдеполяризация прерывает фазы 2, 3 или 4 ПД в клетках предсердия. На фоне удлинения ПД, возникающего при снижении активности выходящих  $K^+$  токов или повышении активности катионных входящих токов, наблюдается восстановление  $Ca^{2+}$  токов после инактивации и возникновение внутреннего движения катионов, генерализующих РПД. Спонтанное высвобождение ионов  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикула (СПР) в результате перегрузки ионами  $Ca^{2+}$ , снижение связывания ионов  $Ca^{2+}$  кальсеквстрином или повышение чувствительности риадиноновых рецепторов ( $RyR_2$ ) активирует  $Na^+-Ca^{2+}$ -обменник, что приводит к формированию аритмогенного потока входящих катионов и вызывает ППД [32]. Процессы, связанные с входением, депонированием и высвобождением  $Ca^{2+}$ , которые могут вызывать аритмию, находятся под контролем симпатической нервной системы (СНС). Показано, что активность ферментов протеинкиназы А и  $Ca^{2+}$ /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, которые индуцируют фосфорилирование  $Ca^{2+}$  каналов L-типа сарколеммы ( $I_{Ca-L}$ ), контролирует СНС. Под влиянием этих ферментов повышается трансмембранный приток ионов  $Ca^{2+}$  во время фазы плато ПД. Ингибирование тока  $I_{K1}$ , который активируется  $\alpha$ -адренорецепторами, также продлевает ПД [32]. Повышение парасимпатического тонуса и активации ацетилхолин-зависимых  $K^+$  токов ( $I_{KACH}$ ) способствует сокращению ПД при параллельном увеличении кратковременного тока  $Ca^{2+}$ , индуцированного СНС. Этот процесс больше выражен в ЛВ, клетки которых имеют более короткие ПД. В результате создаются условия для формирования высокочастотных волн, запускающих ФП. Установлено, что при фосфорилировании фосфолабана снимается торможение  $Ca^{2+}$ -зависимой АТФазы СПР. Стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов также способствует формированию перегрузки ионами  $Ca^{2+}$  СПР и развитию ППД.

### Литература/References

- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:1715-23. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.023.
- Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6-14. doi:10.1093/europace/eut263.
- Enriquez A, Liang JJ, Santangeli P, et al. Focal atrial fibrillation from the superior vena cava. *J. Atr. Fibrillation*. 2017;9:1593. doi:10.4022/jafib.1593.
- Klos M, Calvo D, Yamazaki M, et al. Atrial septopulmonary bundle of the posterior left atrium provides a substrate for atrial fibrillation initiation in a model of vagally mediated pulmonary vein tachycardia of the structurally normal heart. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008;1(3):175-83. doi:10.1161/CIRCEP.107.760447.
- 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.
- Atienza F, Almendral J, Ormaetxe JM, et al. Investigators Comparison of radiofrequency catheter ablation of drivers and circumferential pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: a noninferiority randomized multicenter RADAR-AF trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(23):2455-67. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.053.
- Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003;14:803-9. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.03075.x.
- Gherhiceanu M, Hinescu ME, Andrei F, et al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in myocardial sleeves of human pulmonary veins. *J. Cell. Mol. Med.* 2008;12:1777-81. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00444.x.
- Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am. Heart J.* 1959;58:59-70. doi:10.1016/0002-8703(59)90274-1.

### Заключение

Как показали результаты экспериментальных исследований, в возникновении и поддержании ФП имеют значение оба отдела ВНС, то есть нарушение симпатовагального взаимодействия может спровоцировать развитие аритмии. Сразу после эпизода аритмии наблюдается период повышения тонуса блуждающего нерва, а затем возрастает симпатическая активность. На модели ФП у собак симпатическая активность появлялась при ваготонической ФП. Эти данные легли в основу концепции пре- и постсинаптического взаимодействия между симпатической и парасимпатической системами. Согласно этой концепции, эффекты блуждающего нерва больше проявляются на фоне симпатической стимуляции, а симпатические эффекты, наоборот, ниже при наличии стимуляции блуждающего нерва (“акцентированный антагонизм”) [33]. В экспериментах на собаках ацетилхолин способствует развитию аритмии, в то время как адренергическая блокада увеличивает порог ацетилхолин-индуцированной ФП. Катехоламины уменьшают порог ацетилхолин-индуцированной ФП [34]. Эти данные свидетельствуют о том, что ваготоническая ФП обусловлена взаимодействием парасимпатическим и симпатическим отделами ВНС.

В заключении Рабочей группы экспертов, занимающихся изучением механизмов аритмий и их медикаментозного лечения (Sicilian Gambit), рефрактерному периоду предсердий отведена роль “уязвимого” параметра при ФП [35]. Эксперты отмечают значимость дисперсии рефрактерности и нарушения проведения возбуждения по предсердиям в развитии ФП. Как было показано в экспериментальных исследованиях, укорочение ЭРП предсердий может возникать при повышении тонуса как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС. Однако повышение тонуса блуждающего нерва сопровождается возрастанием дисперсии рефрактерности, что и приводит к возникновению ФП.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

11. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA*. 1991;266(14):1976-80.
12. De Groot N, van der Does L, Yaksh A, et al. Direct proof of endoepicardial asynchrony of the atrial wall during atrial fibrillation in humans. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2016;9(5):e003648. doi:10.1161/CIRCEP.115.003648.
13. 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.
14. Calvo D, Rubin J, Pérez D, Morís C. Ablation of rotor domains effectively modulates dynamics of human: long-standing persistent atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2017;10:e005740. doi:10.1161/CIRCEP.117.005740.
15. Wit AL, Boyden PA. Triggered activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2007;4(3):17-23. doi:10.1016/j.hrthm.2006.12.021.
16. Wang TM, Chiang CE, Sheu JR, et al. Homogenous distribution of fast response action potentials in canine pulmonary vein sleeves: a contradictory report. *Int. J. Cardiol.* 2003;89:187-95. doi:10.1016/s0167-5273(02)00474-6.
17. Arora R, Verheule S, Scott L, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation.* 2003;107:1816-21. doi:10.1161/01.CIR.0000058461.86339.7E.
18. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, et al. Sodium-calcium exchange initiated by the  $Ca^{2+}$  transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47:1196-206. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.023.
19. Caballero R, de la Fuente MG, Gómez R, et al. In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:2346-54. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.028.
20. Atonza 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.
21. 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.
22. Muñoz V, Grzeda KR, Desplantez T, et al. Adenoviral expression of IKs contributes to wavebreak and fibrillatory conduction in neonatal rat ventricular cardiomyocyte monolayers. *Circ. Res.* 2007;101:475-83. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.149617.
23. Armour JA. Potential clinical relevance of the "little brain" on the mammalian heart. *Exp. Physiol.* 2008;93:165-76. doi:10.1113/expphysiol.2007.041178.
24. Prives MG, Lysenkov NK, Bushkovich VI. *Anatomia cheloveka. Uchebnik.* Saint-Petersburg. St.Petersburg MAPO publishing house. 2004; p. 720. (In Russ.) Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. *Анатомия человека. Учебник.* Санкт-Петербург: Издательский дом СПб МАПО. 2004; с. 720.
25. Choi EK, Shen MJ, Han S, et al. Intrinsic cardiac nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmia in ambulatory dogs. *Circulation.* 2010;121:2615-23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919829.
26. Rysevaite K, Saburkina I, Pauziene N, et al. Immunohistochemical characterization of the intrinsic cardiac neural plexus in whole-mount mouse heart preparations. *Heart Rhythm.* 2011;8:731-8. doi:10.1016/j.hrthm.2011.01.013.
27. Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Prognosis of high sinus heart rate after catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 2017;19:1132-9. doi:10.1093/europace/euw142.
28. Arora R, Ulphani JS, Villuendas R, et al. Neural substrate for atrial fibrillation: implications for targeted parasympathetic blockade in the posterior left atrium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008;294(1):134-44. doi:10.1152/ajpheart.00732.2007.
29. Maupoil V, Bronquard C, Freslon JL, et al. Ectopic activity in the rat pulmonary vein can arise from simultaneous activation of alpha1- and beta1-adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 2007;150:899-905. doi:10.1038/sj.bjp.0707177.
30. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;31(1):CD003611. doi:10.1002/14651858.CD003611.pub3.
31. Cammarano C, Silva M, Comee M, et al. Meta-analysis of ivabradine in patients with stable coronary artery disease with and without left ventricular dysfunction. *Clin. Ther.* 2016;38:387-95. doi:10.1016/j.clinthera.2015.12.018.
32. Scridon A, Dobreanu D. Inside molecular mechanisms and targets of atrial fibrillation. In: Camm J, Bayes de Luna A, Dan GA (eds). *Atrial fibrillation drug therapy update.* London. Springer. 2014;23-54.
33. Levy MN. Autonomic interactions in cardiac control. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990; 601:209-21. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb37302.x.
34. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43:483-90. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.030.
35. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93:1043-65.