

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.125-008.313

## ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Л. А. Бокерия, В. А. Базаев, А. Г. Филатов, О. Л. Бокерия, У. Т. Кабаев, А. Х. Меликулов,  
В. В. Чумаков, А. Н. Грицай

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)  
РАМН, Москва

Несмотря на стремительный рост наших знаний и понимания механизмов возникновения различных аритмий сердца за последние 40 лет, мы все еще достаточно плохо представляем патологический и электрофизиологические механизмы фибрилляции предсердий (ФП) [1, 5, 6]. Еще в 1914 г. физиолог W. Garrey на основе результатов собственных экспериментов предположил, что фибрилляция сердца вызывается циркуляцией возбуждения вокруг нескольких зон блокированного проведения, причем такие зоны возникают кратковременно и способны перемещаться. Эти исследования позволили определить два кардинальных принципа развития ФП: 1) необходимость критической массы тканей, чтобы появилась ФП; 2) основным механизмом является ригентри, а не повышенный автоматизм. Теоретическое обоснование этому процессу в последующем дал Т. Lewis (1923 г.) (цит. по [1, 2, 4]). В 1959 г. G. Moe и J. Abildskov предложили свою теорию множественных волн микроригентри как основной механизм ФП. Их идея была достаточно проста. Они рассматривали ФП как фундаментальный турбулентный и самоподдерживающийся процесс, который имеет место в негомогенно возбудимой среде. Такой процесс может начаться импульсом, распространяющимся в среде, компоненты которой остаются частично или полностью рефрактерными в результате предыдущей активации [21]. В 1985 г. M. Allesie и соавт. выполнили картирование распространения возбуждения в предсердиях у животных, что обеспечило первую демонстрацию распространения волн микроригентри, вызывающего турбулентную предсердную активность (рис. 1) [5, 6].

В последние годы появилось достаточно много новых знаний о возникновении ФП, роли легочных вен как триггеров при ФП, электрического ремоделирования и электрофизиологических свойств миокарда как факторов, способствующих

возникновению и стабилизации ФП. Однако многие базовые аспекты этого вида аритмии достаточно плохо ясны даже до настоящего времени.

Фибрилляция предсердий, как и любой другой вид аритмии, требует для возникновения и поддержания: 1) определенного субстрата (анатомического или функционального); 2) факторов, инициирующих аритмию – триггеров; 3) факторов, способствующих поддержанию этой аритмии – ремоделирующих факторов. Поэтому большинство современных исследований направлено на изучение электрофизиологических свойств субстрата, триггера и ремоделирующих факторов как способствующих возникновению ФП, а также на изучение этих же свойств во время уже существующей ФП.

На основании исследований, проведенных на животных, получены неоспоримые данные о том, что в основе развития ФП лежит существование множественных беспорядочно распространяющихся кругов микроригентри (рис. 2), однако о характере активации предсердий во время ФП у людей нет такого большого объема информации.

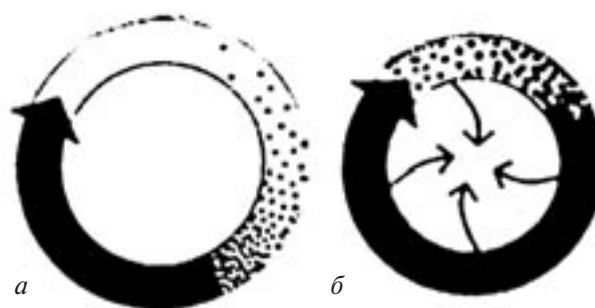


Рис. 1. Различные типы ригентри.

*a* – схема ригентри по типу «circus movement» вокруг анатомического препятствия, предложенная G. Mines в 1913 г., – фронт возбуждения продвигается по ткани, полностью восстановившей свою рефрактерность; *б* – схема функционального ригентри по типу «leading circle», предложенная M. Allesie в 1976 г., – фронт возбуждения распространяется по ткани, находящейся в состоянии относительной рефрактерности [5, 6].

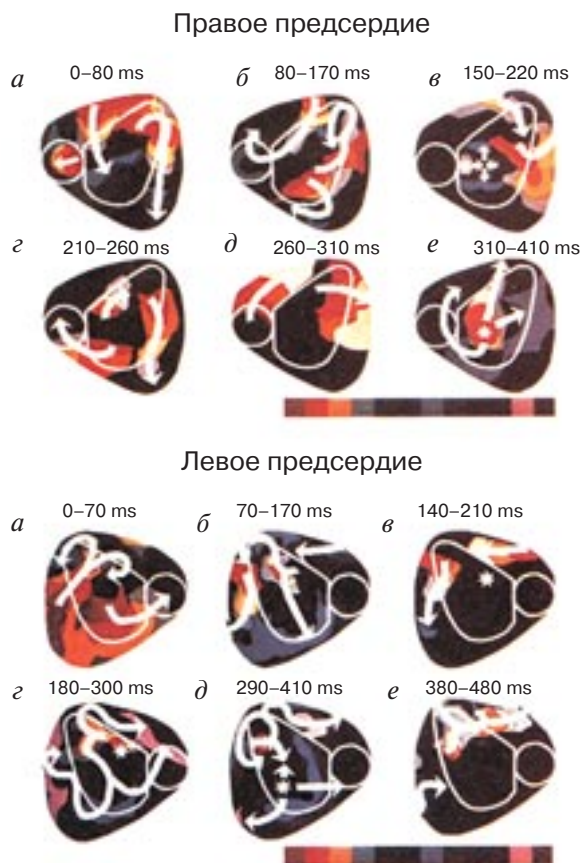


Рис. 2. Карты активации правого и левого предсердия во время стабильной фибрилляции предсердий в сердце собаки.

Верхняя панель (а–е) — карта возбуждения ПП, нижняя панель (а–е) — карта возбуждения ЛП. Эндокардиальная активация представлена в двумерной плоскости, в виде изохронных карт. Общее направление волн микроориентри при ФП обозначено белыми стрелками. Звездочки указывают места «прорыва» возбуждения между предсердиями. Каждый ряд карт (а–в, г–е) охватывает период времени менее 0,5 с [5, 6].

Группа исследователей во главе с К. Konings и соавт. провела классификацию реконструированного образца активации правого предсердия ПП во время ФП. Они выделили три типа правопредсердной активации на основании различного числа и размеров кругов микроориентри в правом предсердии [19]. В то же время Т. Ikeda и соавт. сообщили об участии одиночного блуждающего функционального круга ориентри, являющегося результатом быстрой и беспорядочной активации миокарда предсердий [15].

Достаточно важным является измерение длительности цикла движения импульса при ФП — интервала ФП, который характеризуется достаточно выраженной изменчивостью даже на одном отдельно взятом участке в разные периоды времени. Возможное объяснение этому феномену включает либо различия рефрактерности в данном месте в различные периоды времени, либо наличие значительной «бреши» возбудимости. После картирования интервалов фибрилляции в различных участках предсердий как у животных, так и у человека, была

показана достаточно высокая пространственная организация фронта волны, так что клетки возбуждаются сразу же, как только заканчивается рефрактерный период [5, 6, 9]. Н. Ramappa и соавт. выявили значительную корреляцию между локальным интервалом ФП и локальным ЭРП предсердий [25].

Н. Zrenner М. и соавт. (2000 г.), изучая электрофизиологические свойства у пациентов с пароксизмальной и хронической формами ФП, установили, что прорыв возбуждения между предсердиями во время ФП располагается в септальной области в зоне анатомических межпредсердных путей (пучок Бахмана — в верхнем отделе межпредсердной перегородки, нижнезадний межпредсердный путь — в области устья коронарного синуса) [цит. по 27]. Эти пути играют роль фильтра возбуждения между предсердиями, обеспечивая различия в образцах активации поверхности левого и правого предсердий, а также межпредсердной перегородки у пациентов с ФП [30]. Существование в некоторой степени организованной активации предсердий наблюдается у пациентов с пароксизмальной формой ФП, тогда как беспорядочное движение множественных волн ориентри более часто наблюдается у пациентов с хронической формой ФП. Таким образом, особенности анатомии предсердий и их соотношения с электрофизиологическими свойствами обеспечивают физиологическую частичную или полную блокаду проведения, вокруг которой возможно образование волн ориентри, что также является достаточно важным для длительного существования ФП [27].

Современный взгляд на механизмы возникновения и существование ФП включает три основных фактора: триггеры, факторы, обеспечивающие возможность возникновения ФП, и факторы, обеспечивающие стабилизацию и поддержание ФП [5, 6]. На основании этих данных необходимо рассмотреть механизм возникновения пароксизма ФП и механизм, обеспечивающий стабильное течение хронической формы ФП.

### Механизмы возникновения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий

Триггеры при ФП — это участки миокардиальной ткани, характеризующиеся возможностью генерации как одиночных или множественных импульсов, так и залповой импульсации с длительностью цикла менее 170 мс. Эти триггеры могут располагаться в пограничном гребне, устье коронарного синуса, межпредсердной перегородке, свободной стенке предсердий.

Однако наиболее частой (до 96%), локализацией триггеров, вызывающих фибрилляцию предсердия, являются легочные вены (рис. 3), благодаря

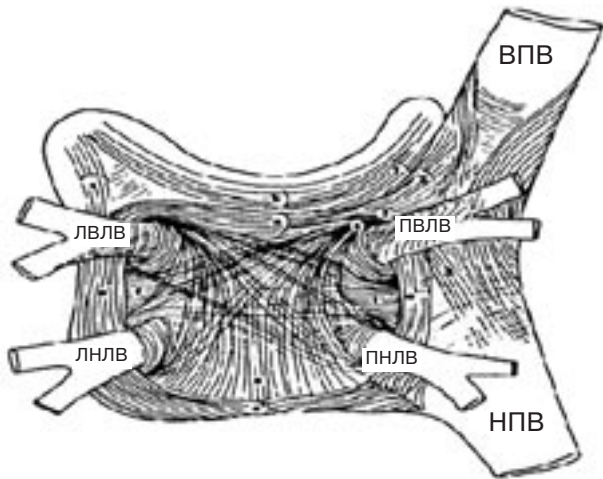


Рис. 3. Анатомия легочных вен.

ВПВ — верхняя полая вена; НПВ — нижняя полая вена; ПВЛВ — правая верхняя легочная вена; ПНЛВ — правая нижняя легочная вена; ЛВЛВ — левая верхняя легочная вена; ЛНЛВ — левая нижняя легочная вена [11].

наличию миокардиальных муфт (предсердный миокард, распространяющийся на прилегающие отделы ЛВ) [11].

Среди них, благодаря большему размеру мышечных муфт, большей аритмогенностью обладают верхние легочные вены (ЛВ) [7]. Электрофизиологические свойства и механизм образования импульсов в таких триггерах не отличается от таковых при индукции одиночной предсердной экстрасистолы (ЭС) или при индукции ФП (рис. 4).

Различия заключается лишь в длительности интервала сцепления экстрасистолы или пачки импульсов и в наличии предрасполагающих факторов, способствующих индукции ФП [5, 6, 11]. Однако до сих пор остается неясным, чем обусловлено возникновение таких очагов импульсации. Факторы, способствующие возникновению

ФП (субстрат для начала предсердного риентри), включают в себя зоны предсердного миокарда, характеризующиеся увеличением рефрактерности, замедленным прерывистым проведением импульса, продольной диссоциацией или блокадой проведения импульса [5, 6, 8, 14].

По мнению М. Allesie, эти зоны, способствующие возникновению ФП, могут располагаться на достаточном удалении от места триггера. Блокада проведения или замедленное проведение в таких участках делает невозможным регулярное упорядоченное возбуждение остальной части предсердия. Такое проведение, по мнению М. Allesie, следует называть фибрилляторным проведением (fibrillatory conduction) (рис. 5) [5, 6, 8].

Однако вследствие такой блокады проведения, например в дистальной части ЛВ, из-за более длинного, чем в проксимальной части, ЭРП возникает своеобразный физиологический барьер, снижающий возможность возникновения ФП [7].

М. Haissague и соавт. в своем исследовании показали, что подобные блокады имеют место в 35% случаев, обеспечивая возникновение так называемых скрытых экстрасистол и пробежек тахикардии [7, 11]. Механизм фибрилляторного проведения может наблюдаться при одиночном стабильном риентри-круге с очень короткой длительностью цикла, при множественных нестабильных риентри-кругах с короткой длительностью цикла, при одиночном или множественных фокусах, характеризующихся достаточно высокой частотой импульсации [8, 14, 30].

Таким образом, критическим моментом для развития ФП может быть наличие аритмогенного фокуса, самостоятельно приводящего к развитию «фокальной» ФП либо выполняющего роль триггера

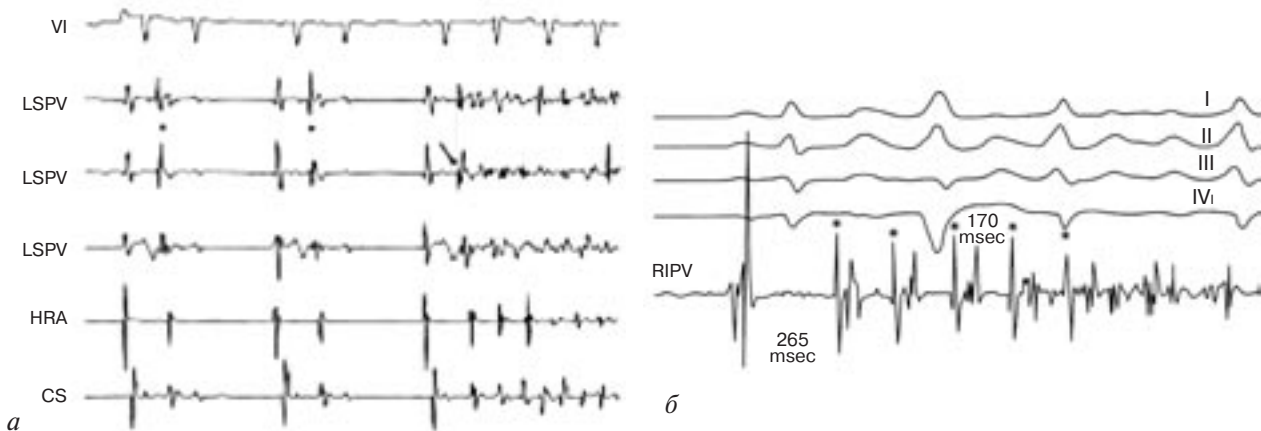


Рис. 4. Начало пароксизма ФП: а — в результате одиночной ЭС из левой верхней легочной вены (LSPV); б — в результате пачки импульсов из правой нижней ЛВ (RIPV) [5].

I, II, III, V<sub>1</sub> — отведения поверхностной ЭКГ, LSPV — электрограмма (ЭГ), записанная с электрода, располагающегося в области устья ЛВЛВ; HRA — ЭГ с электрода, расположенного в верхнем отделе правого предсердия (ПП); CS — электрограмма с электрода, расположенного в коронарном синусе; RIPV — электрограмма, записанная с электрода, располагающегося в области устья ПНЛВ.

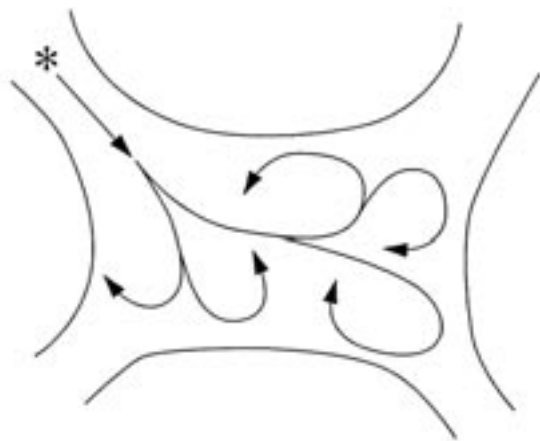


Рис. 5. Схематическое объяснение механизма возникновения фокусной формы ФП через «фибрилляторное» проведение.

Фронт возбуждения из эктопического очага, расположенного в устье легочной вены, проводится на заднюю стенку левого предсердия и наталкивается на различные «барьеры», неоднородные по рефрактерности ткани, и фрагментируется, приводя к образованию множественных кругов риентри.

для развития последней [7, 11, 14, 30]. Эктопическая *P*-волна накладывается на *T*-волну ЭКГ предшествующего желудочкового комплекса, создавая типичный феномен «*P* на *T*». Один и тот же эктопический фокус, локализованный в легочной вене, может вызывать развитие разного вида предсердных аритмий: изолированной экстрасистолии, эктопической тахикардии, трепетания или, при очень короткой длине цикла без дискретных *P*-волн, фибрилляции предсердий [12, 13, 16, 26].

Одним из маркеров специфической активности в области легочных вен является спайк (потенциал) легочной вены, отражающий электрическую активность предсердного мышечного пучка, переходящего из левого предсердия на легочные вены [26]. Этот спайк может присутствовать во время синусового ритма, или его индуцируют при стимуляции в конце многокомпонентной предсердной активности. Эта последовательность активации предсердий и легочных вен меняется при экстрасистолии (или эктопической тахикардии) [12, 13]. Спонтанное развитие эктопий делает их картирование процессом трудоемким и малопредсказуемым; кроме того, устранение одного фокуса не гарантирует отсутствия новых, требующих повторных воздействий [1, 3]. Абляция производится в зоне регистрации наиболее раннего спайка; воздействие в области основания ЛВ имеет меньший риск развития стеноза, хотя основание шире, чем более дистальные отделы. Наличие спайка легочных вен после абляции ассоциируется с высоким риском рецидива ФП. Частота стеноза ЛВ (с уменьшением диаметра более 50%) составляет около 2,5%, однако клинические проявления имелись лишь у 2 из 6 больных с этим осложнением [12, 13].

## Механизмы возникновения хронической формы фибрилляции предсердий

В нормальном предсердии эпизоды ФП при наличии двух вышеописанных критериев являются кратковременными и спонтанно заканчиваются в течение минуты. Длительное существование ФП (хроническая форма ФП) является результатом электрофизиологического и/или структурного ремоделирования предсердий, а также патофизиологических изменений, таких как апоптоз, фиброз, жировая дегенерация [5, 6, 20]. Вышеуказанные изменения способствуют фрагментации распространяющегося фронта волны возбуждения — он разделяется на дочерние волны, каждая из которых становится независимой. Эти волны могут ускорять или замедлять свое движение до тех пор, пока не встретятся с невозбудимой тканью [8]. Они также могут делиться и комбинироваться с соседними волнами, изменяться как по величине, так и по направлению движения, что определяется возбудимостью или рефрактерностью окружающей ткани. ФП достигает своего полного развития тогда, когда в миокарде предсердий существует множество таких блуждающих круговых волн [20–22]. По мнению J. Jalife, существование различий в частоте возбуждения левого и правого предсердий обусловлено либо сложным, частотно зависимым распространением возбуждения от левого к правому предсердию и наоборот, либо существованием в одном из предсердий так называемого аритмичного трепетания, характеризующегося высокой частотой возбуждения и сложной активацией остальной части предсердия [17, 20]. В 1985 г. группа авторов во главе с M. Allesie сформулировала основные принципы существования ФП:

- Распространение возбуждения характеризуется циркулярным направлением по типу «ведущего круга» (leading circle), однако, по мнению других авторов, более частый тип распространения возбуждения при ФП — беспорядочное (gandom) риентри [17].
- Скорость распространения возбуждения в предсердиях колеблется от 20 до 50 см в секунду.
- Волна возбуждения может быть как узкой (меньше нескольких миллиметров), так и иметь широкий фронт, захватывающий широкий сегмент предсердной мышцы.
- Каждая такая волна сохраняется на короткое время, затухание волны может быть вызвано слиянием с другой волной или достижением анатомического (фиброзные кольца, вены сердца и др.) или физиологического препятствия (зона рефрактерности). Новые волны возбуждения формируются при разделении более крупной волны в локальном участке заблокированного проведения либо при активном движении по направлению к другому предсердию.

• Критическое число волн возбуждения при ФП колеблется от 4 до 6; при трех волнах появляется возможность их исчезновения, а при наличии 6 волн фибрилляция спонтанно никогда не купируется.

Ключевым знанием, обеспечившим понимание условий возникновения и стабильного существования ФП, является концепция длины волны, сформулированная Т. Lewis еще в 1923 г. Критические значения рефрактерности предсердий (обеспечивающей блокированное или замедленное проведение) и скорости проведения импульса в предсердиях являются основными слагаемыми длительности волны возбуждения. При большой длине волны возможно существование только нескольких таких волн микроориентри, и эпизод ФП может быть достаточно коротким. Короткая длина волны приводит к возможности образования большого количества волн микроориентри, таким образом способствуя поддержанию ФП [5, 6, 20, 23].

### Основы электрофизиологического ремоделирования при ФП

ФП может вызывать различные изменения в миокарде предсердий, которые способствуют сохранению или рецидивированию аритмии — этот феномен был назван ремоделированием предсердий при ФП (P. Attuel и др., 1982) (цит. по [4–6]). Процессы электрофизиологического и структурного ремоделирования взаимосвязаны: гипертрофия и дилатация левых отделов сердца ускоряют электрофизиологическое ремоделирование, и наоборот (M. M. Gallagher и др., 1997; D. P. Zipes, 1997) (цит. по [34]). Анатомические и физиологические факторы, способствующие ремоделированию остаются неясными, однако они частично могут объяснить тот факт, что поддержание синусового ритма более трудно у пациентов, которые имели ФП в течение многих месяцев [5, 6].

### Ремоделирование электрофизиологических свойств предсердий при ФП

Гипотеза индуцированного тахикардией электрического ремоделирования предсердий появилась в 1995 г. после проведения двух независимых экспериментальных исследований. В первом исследовании на собаках С. Morillo и соавт. [22] установили, что эффективный рефрактерный период (ЭРП) предсердий снижается до 15% в результате длительной частой стимуляции предсердий (400 уд. в мин.) [22]. Во втором исследовании на животных M. Wijffels и соавт. (1995 г.) получили еще более выраженное укорочение ЭРП (на 45%), потерю нормальной адаптации ЭРП к частоте

стимуляции в результате автоматического нанесения пачки стимулов для поддержания ФП при возникновении синусового ритма [31, 32].

Наиболее важные результаты, полученные в результате этих исследований, показали, что длительный период предсердной стимуляции или искусственного поддержания ФП приводят к прогрессивному увеличению уязвимости предсердий к возникновению ФП. Так, через 6 недель стимуляции предсердий 82% индуцированных эпизодов ФП длились более 15 мин, а через 2 дня искусственного поддержания ФП пароксизмы длились в среднем около 4 ч, а у 10% животных ФП длилась более двух дней. Через 2–3 недели искусственного поддержания ФП у 90% животных ФП стала персистирующей. Эти исследования индуцированного тахикардией электрофизиологического ремоделирования, создающего субстрат для поддержания ФП, привели к созданию концепции, что «ФП способствует поддержанию ФП» — Atrial fibrillation begets atrial fibrillation (рис. 6) [31, 32].

Высокая восприимчивость к возникновению ФП объясняется укорочением длины волны предсердного импульса. Маленькая длина волны и небольшие участки внутрипредсердной блокады проведения способствуют возникновению микроориентри в предсердии. Кроме того, короткая длина волны увеличивает стабильность ФП благодаря возможности одновременного существования нескольких волн микроориентри. В результате электрофизиологического ремоделирования ход волны возбуждения при ФП становится более дезорганизованным. Такая высокая степень пространственной диссоциации электрофизиологических свойств снижает возможность спонтанного окончания ФП [19].

В основе индуцированного тахикардией электрофизиологического ремоделирования предсердий лежат сложные механизмы на ионном уровне. В результате ФП значительно снижается ионный ток через L-тип кальциевых каналов. Это объясняет укорочение потенциала действия в предсердных кардиомиоцитах и потерю физиологической адаптации длительности потенциала действия к изменению частоты базового ритма. Вследствие высокой частоты сокращений во время приступов ФП уменьшается экспрессия белков в предсердных ионных каналах, снижается входящий калиевый и исходящий натриевый ток, изменяя электрофизиологические показатели. Такие же изменения процессов деполяризации и реполяризации наблюдаются и у больных с ФП [5, 6].

Промежуток обратного электрического ремоделирования был изучен как на животных моделях, так и у людей. Даже после длительного периода ФП (от месяца до года) укорочение ЭРП

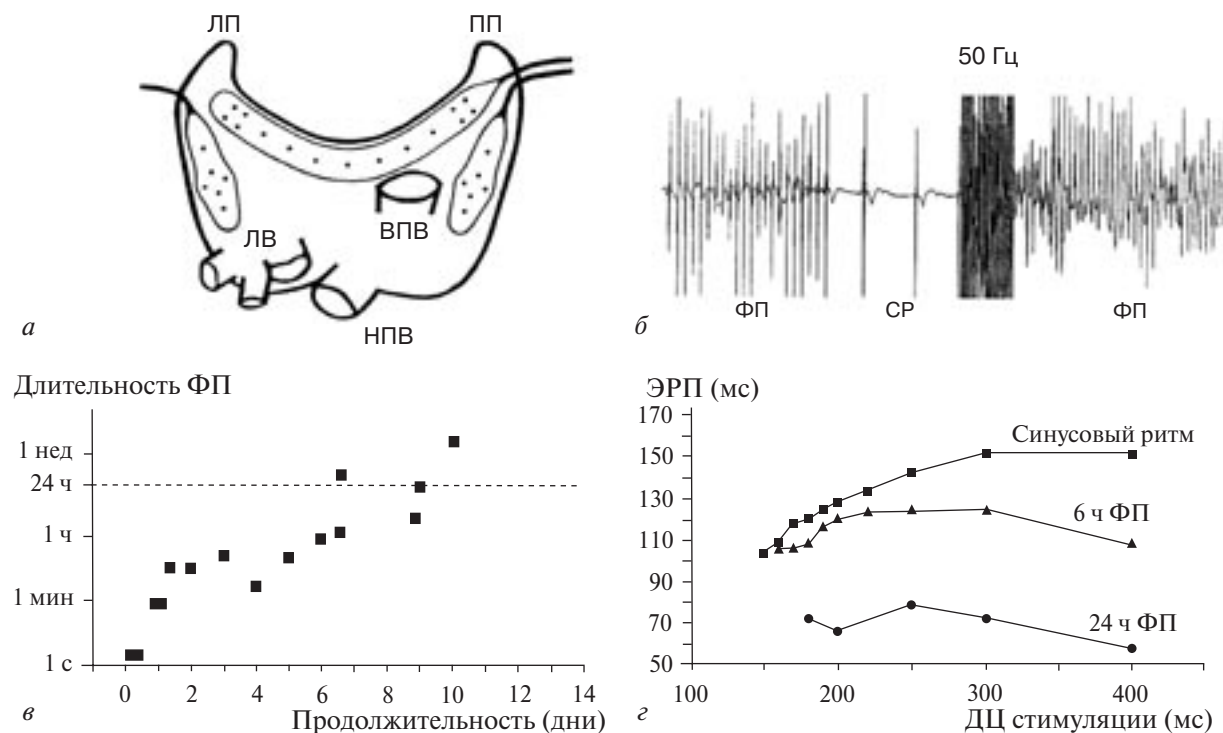


Рис. 6. Экспериментальная работа M. Wijffels и соавт. [31] по изучению электрофизиологического ремоделирования предсердий у животных (козлы).

*а* – схема расположения электродов на поверхности предсердий; *б* – индукция ФП в результате высокочастотной стимуляции предсердий при спонтанном восстановлении синусового ритма; *в* – частота срабатывания пейсмекера для индукции ФП; *г* – снижение ЭРП предсердий через 6 и 24 ч искусственного поддержания ФП.

предсердий и снижение частотной адаптации являются полностью обратимыми. Фактически рефрактерность становится нормальной в течение нескольких дней после восстановления синусового ритма. Это означает, что рецидивы ФП, возникающие более чем через одну неделю после восстановления синусового ритма, не могут быть объяснены на основе аномальной предсердной реполяризации вследствие электрического ремоделирования [22, 31–33].

Еще не до конца ясно, приводят ли длительные периоды частой стимуляции предсердий или искусственного поддержания ФП к замедлению предсердной проводимости. На собаках было показано снижение на 25% скорости проведения в предсердиях в результате искусственного поддержания ФП. Однако на изолированных клетках фибриллирующих предсердий у людей не было показано подобных изменений на ионном уровне. Точно известно об изменениях на уровне межклеточных каналов (gap junctions), обеспечивающих скорость передачи импульса от клетки к клетке. Происходит не только структурное повреждение этих межклеточных каналов и образующих их структурных белков (connexin), но и нарушение их нормального распределения по поверхности мембраны кардиомиоцитов. Это может создавать препятствия для проведения импульса, то есть происходит нарушение распространения широкого

фронта волны и возникновение зигзагообразного, фрагментированного проведения [18, 24, 29].

Длительный промежуток времени, требующийся для развития стабильной ФП и накопления эффекта повторных рецидивов ФП, значительно повышает возможность вовлечения в поддержание ФП других немаловажных факторов [21, 29, 31, 32]. Такими факторами могут быть увеличенная внутриклеточная анизотропия вследствие изменения локальной экспрессии различных белков или интерстициальный фиброз, имеющий место у животных с сердечной недостаточностью. У таких животных с сердечной недостаточностью не наблюдали изменения ЭРП предсердий и пространственной дисперсии рефрактерности, в то же время отмечены отдельные зоны замедленного проведения, являющиеся причиной увеличения стабильности ФП.

Такие различные механизмы ремоделирования предсердий могут объяснить развитие субстрата для возникновения ФП как у пожилых людей, так и у молодых больных с ревматическими пороками клапанов или сердечной недостаточностью [5, 6].

## Заключение

Развитие новых стратегий лечения ФП будет зависеть от более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе ремоделирования предсердий.

Было показано, что у людей с хронической формой ФП процесс электрофизиологического ремоделирования полностью обратим в течение 3–4 дней после восстановления синусового ритма. Несмотря на то, что рецидивы достаточно часто наблюдаются после дефибрилляции предсердий, возврат ФП в течение одной недели синусового ритма не может быть объяснен остаточным ремоделированием предсердий [28, 33].

Широкое использование нефлюороскопических трехмерных электроанатомических регистрирующих систем позволило получить дополнительную информацию о механизмах, вызывающих ФП, и их электрофизиологическом происхождении [10]. Таким образом, лучшее понимание разнообразных электрофизиологических механизмов, вызывающих и поддерживающих ФП, приведет к разработке эффективных профилактических стратегий.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Голухова Е. З. Трудные вопросы аритмологии // Серд.-сосуд. заболеваний: Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 6–23.
2. Кушаковский М. С. Фибрилляция предсердий. – СПб.: Фолиант, 1999. – 176 с.
3. Ланг Ф., Шальдах М. Развитие электрической турбулентности в предсердиях: электрофизиологические предпосылки // Progr. Biomed. Res. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 42–48.
4. Мерцательная аритмия / Под ред. Бойцова С. А. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. – 335 с.
5. Allesie M. A. Mechanisms of initiation of atrial fibrillation: implications for non-pharmacological treatment // Int. Cardiol. – 2000. – Spec. Issue. – P. S34–S39.
6. Allesie M. A., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation // Cardiovas. Res. – 2002. – Vol. 54. – P. 230–246.
7. Chen S.-A., Hsieh M.-H., Tai C.-T. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation // Circulation. – 1999. – Vol. 100, № 18. – P. 1879–1886.
8. Cosio F. G., Palacios J., Vidal J. M. et al. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry // Amer. J. Cardiol. – 1983. – Vol. 51. – P. 122–130.
9. Cox J. L., Canavan T. E., Schuessler R. B. et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II: Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1991. – Vol. 101. – P. 406–426.
10. Dorostkar P. C., Cheng J., Scheinman M. M. Electroanatomical mapping and ablation of the substrate supporting intraatrial reentrant tachycardia after palliation for complex congenital heart disease // PACE. – 1998. – Vol. 21. – P. 1810–1819.
11. Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, № 10. – P. 659–666.
12. Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C. et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1409–1417.
13. Haissaguerre M., Shah D. C., Jais P. Catheter ablation of atrial fibrillation: targeting the triggers / Zipes D. P., Haissaguerre M. (Eds.) Catheter ablation of arrhythmias: 2-nd ed. – New York: Futura Pub. Co., 2002. – Ch. 5.
14. Hashiba K., Tanigawa M., Fukatani M. et al. Electrophysiological properties of atrial muscle in paroxysmal atrial fibrillation // Amer. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 64. – P. 20–23.
15. Ikeda T., Czer L., Trento A. et al. Induction of wandering functional reentrant wave front in isolated human atrial tissues // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 3013–3020.
16. Jais P., Weerasooriya R., Shah D. C., Hocini M. Ablation therapy for atrial fibrillation (AF): past, present and future // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 54. – P. 337–346.
17. Jalife J. New insights into the pathophysiology of atrial fibrillation: implications for catheter ablation // Int. Cardiol. – 2002. – Spec. issue. – P. S22–S27.
18. Jongasma H. J., Wilders R. Gap junctions in cardiovascular disease // Cardiovascular Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 1193–1197.
19. Konings K. T., Wijffels M., Dorland R. et al. High-density mapping of the right atrium during acute and chronic atrial fibrillation in the goat // PACE. – 1999. – Vol. 22. – P. 727.
20. Kumagai K., Akimitsu S., Kamahira K. et al. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation // Circulation. – 1991. – Vol. 84. – P. 1662–1668.
21. Moe G. K., Abildskov J. A. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge // Amer. Heart J. – 1959. – Vol. 58. – P. 59–70.
22. Morillo C. A., Klein G. J., Jones D. L., Guiraudon C. M. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 1588–1595.
23. Ohe T., Matsuhisa M., Kamakura S. et al. Relation between the widening of the fragmented atrial activity zone and atrial fibrillation // Amer. J. Cardiol. – 1983. – Vol. 53. – P. 1219–1222.
24. Polonchouk L., Haefliger J., Ebelt B. et al. Effect of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 883–891.
25. Ramanna H., Hauer R. N. W., Wittkamp F. H. M. et al. Identification of substrate of atrial vulnerability in patients with idiopathic atrial fibrillation // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 995–1001.
26. Shah D. C., Haissaguerre M., Jais P., Hocini M. et al. Curative catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation in 200 patients: strategy for presentations ranging from sustained atrial fibrillation to no arrhythmias // PACE. – 2001. – Vol. 24. – P. 1541–1558.
27. Shimizu A., Centurion O. A. Electrophysiological properties of the human atrium in atrial fibrillation // Cardiovas. Res. – 2002. – Vol. 54. – P. 302–314.
28. Tieleman R. G., Van Gelder I. C., Crijns H. J. et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – P. 167–173.
29. Todd D. M., Walden A. P., Fynn S. P. Repetitive one-month periods of atrial electrical remodeling promote stability of atrial fibrillation // Circulation. – 2000. – Vol. 102 (Pt. II). – P. 154–155.
30. Waldo A. L. Mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation – distinct entities or two sides of a coin? // Cardiovas. Res. – 2002. – Vol. 54. – P. 217–229.
31. Wijffels M. C., Kirchhof C. J., Dorland R., Allesie M. A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1954–1968.
32. Wijffels M. C., Kirchhof C. J., Dorland R. et al. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation // Ibid. – 1997. – Vol. 96. – P. 3710–3720.
33. Yi-Jen Chen, Shin-Ann Chen, Ching-Tai Tai et al. Electrophysiologic characteristics of a dilated atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation and atrial flutter // J. Intervent. Cardiol. Electrophysiol. – 1998. – Vol. 2. – P. 181–186.
34. Yue L., Feng J., Gaspo R. et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation // Circ. Res. – 1997. – Vol. 81. – P. 512–525.