

# ОБЗОРЫ

© Л. А. БОКЕРИЯ, А. А. КУЛИКОВ, 2012

УДК 616.12-008.318:616.12-008.313.2-08

## ДИСФУНКЦИЯ СИНУСНОГО УЗЛА ПРИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Л. А. Бокерия, А. А. Куликов\*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Дисфункция синусного узла, или синдром слабости синусного узла (СССУ), включает в себя такие клинические проявления, как выраженная синусовая брадикардия, синусовые паузы, или синус-арест, блокада выхода импульсов из синусного узла, предсердные тахиаритмии и хронотропная недостаточность. Хотя частота возникновения СССУ возрастает экспоненциально с возрастом, он может возникать в любом возрасте, включая новорожденных. Средний возраст пациентов с этим синдромом – 68 лет, он возникает примерно с одинаковой частотой у мужчин и у женщин, появляется у одного из 600 кардиологических пациентов старше 65 лет. Дегенеративный фиброз тканей узла, происходящий при старении, возможно, является причиной возникновения СССУ, но это по-прежнему остается спорным. Синдром слабости синусного узла часто связан с фибрилляцией и трепетанием предсердий, синдромом тахикардии. Синдром тахикардии определяется как синусная брадикардия в сочетании с трепетанием/фибрилляцией предсердий или предсердной реципрокной тахикардией. Этот синдром нередко встречается у молодых пациентов после хирургического лечения врожденных пороков сердца. У больных с хронической или персистирующей формой трепетания/фибрилляции предсердий отмечают повышенную частоту заболеваемости сочетанной сердечно-сосудистой патологией и летальности, а синусовую брадикардию считают независимым фактором риска развития трепетания/фибрилляции предсердий. При медикаментозном лечении существуют некоторые ограничения: длительный прием одних препаратов (соталол, амиодарон) при трепетании/фибрилляции предсердий может привести к симптомной брадикардии, а прием других лекарств (препараты I класса) способствует развитию желудочковых аритмий или выраженной брадикардии, которые повышают риск внезапной сердечной смерти. После абляции фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов наблюдается значительное улучшение функции синусного узла, нарушенной из-за ремоделирования, происходящего при ФП. Наиболее убедительно возможности немедикаментозного лечения ФП были продемонстрированы при применении хирургических методик. В конце 1980-х годов американский хирург J. L. Cox разработал так называемую операцию «лабиринт». Суть ее состоит в следующем. Механизм фибрилляции предсердий рассматривается как макрориентри, то есть в сердце существуют несколько кругов повторного входа возбуждения (основание легочных вен, митральный и трикуспидальный клапаны, другие отверстия, в частности ушки предсердий, и т. д.). Операцией предусматривается электрическая изоляция (разрезы и криовоздействие) этих зон и перевод трех межузловых путей в один. Была показана эффективность операции в долгосрочном поддержании синусового ритма в случае постоянной формы ФП.

Ключевые слова: дисфункция синусного узла, синдром слабости синусного узла, фибрилляция предсердий, операция «лабиринт», РЧА устьев легочных вен.

*Sinus node dysfunction or sick sinus syndrome (SSS) includes clinical conditions such as symptomatic sinus bradycardia, sinus pauses or arrest, sinus node exit block, atrial tachycardias and chronotropic incompetence. Even though SSS incidence increases in an exponential-like manner with age, it can occur at all ages, including in the newborn. The mean age of patients with the syndrome is 68 years, with both genders being affected in approximately equal proportion. This condition occurs in 1 of every 600 cardiac patients over 65. Degenerative fibrosis of the tissues of the node has been suggested to be a common cause of SSS. Although it is still disputed, SSS is frequently associated with atrial fibrillation and flutter, tachy-bradycardia syndrome. Tachy-bradycardia syndrome is defined as sinus bradycardia coupled with atrial flutter/fibrillation or reciprocal atrial tachycardia. This syndrome is common in young patients following a surgical treatment of a congenital heart disease. Patients with chronic or persistent atrial flutter/fibrillation*

\* Адрес для переписки: e-mail: zeart@mail.ru

*show high rates of cardiovascular disorders and mortality while sinus bradycardia is thought as an independent risk factor of atrial flutter/fibrillation. There are certain restrictions to medical treatment: long-term administration of the same medication (sotalol, amiodarone) for atrial flutter/fibrillation can cause symptomatic bradycardia while administration of other medication (a class 1 drug) increases the likelihood of ventricular arrhythmias or evident bradycardia that enhances the risk of sudden cardiac death. Following atrial fibrillation ablation patients saw a significant improvement in the sinus node function, or saw a better sinus node function disrupted due to remodelling that takes place during atrial fibrillation. The surgical methods applications proved most efficient in non-medication treatment of atrial fibrillation. In the late 1980s American surgeon J. L. Cox developed a so-called Maze procedure. This is what it is about. The mechanism of atrial fibrillation is regarded as macro-reentry, i.e. there are several circuits for reentrant excitation (base of the pulmonary vein, mitral and tricuspid valves, other holes, particularly the auricle, etc.). The operation involves electrical isolation (cuts and cryotherapy) of these areas and transition of three internodal paths into one. The operation was shown to be efficient in long-term maintenance of the sinus rhythm in permanent atrial fibrillation.*

*Key words: sinus node dysfunction, sick sinus syndrome, atrial fibrillation, Maze procedure, radiofrequency isolation of pulmonary veins.*

### **Инвазивная катетерная радиочастотная абляция и операция «лабиринт» в различных модификациях в условиях искусственного кровообращения**

Катетерная радиочастотная абляция часто рекомендуется для лечения фибрилляции предсердий (ФП), но до недавнего времени отсутствовали результаты прямого сравнения успеха методики РЧА и операции «лабиринт» в терапии ФП. Хотя катетерная абляция отличается значительно меньшей инвазивностью, отсутствие надежного трансмурального повреждения может снижать эффективность процедуры.

Классическая операция «лабиринт», признанная и эффективная методика хирургического лечения ФП, многими считается «золотым стандартом». Тем не менее в западных клиниках для пациентов, страдающих ФП без сопутствующей органической сердечной патологии, методом выбора становится катетерная радиочастотная абляция, результаты которой, однако, сильно варьируют в различных медицинских центрах. Методики инвазивного картирования и точечной катетерной абляции продолжают развиваться, и в настоящее время наиболее распространенной тактикой является электрическая изоляция устьев легочных вен [1–3].

На сегодняшний день, несмотря на обилие данных об успешных операциях «лабиринт» (от 76 до 99% успеха) [4] и катетерных абляций (37–95% успеха), только одно исследование сравнивает напрямую результаты этих двух методик [2]. По результатам этого исследования, которое провели в 2000 г. M. Haissaguerre и соавт., после операции «лабиринт» 7,2% пациентов понадобилась имплантация электрокардиостимулятора в связи с развитием синдрома слабости синусного узла (СССУ) в раннем постоперационном периоде, 1 пациент перенес инсульт (через 1,5 мес после операции), 1 — инфаркт и 1 — транзиторную ишемическую атаку.

В группе РЧА [2] самым частым нефатальным осложнением оказался стеноз легочных вен (более 50% из общего числа осложнений), случившийся у 10% прооперированных пациентов. Интервенционные коронарные вмешательства (имплантация стента в легочные вены) потребовались 14 пациентам; перикардиоцентез — 9 (у 4 из них развилась острая тампонада); 2 пациента перенесли инсульт; 14 пациентам потребовалась имплантация ЭКС. Таким образом, статистически значимой разницы в необходимости имплантации ЭКС между группами после операции «лабиринт» и РЧА устьев легочных вен не выявлено (9,3% — «лабиринт», 7,3% — РЧА;  $p=0,55$ ). В вышеупомянутом рандомизированном исследовании у пациентов после операции «лабиринт» рецидив ФП возникал значительно реже даже без приема антиаритмиков по сравнению с пациентами, перенесшими катетерную изоляцию устьев легочных вен. Впоследствии у пациентов после РЧА наблюдалась значительно более высокая потребность как в антикоагулянтной, так и в антиаритмической терапии. И кроме того, пациенты, перенесшие катетерную абляцию, с большей вероятностью нуждались в повторной процедуре абляции, эффективность которой была ниже, чем у пациентов после операции «лабиринт».

Результаты хирургического лечения сходны с результатами большинства похожих исследований с меньшей выборкой пациентов, успех варьирует от 76 до 80% в периоде наблюдения от 2,6 до 5,8 года [4–7]. Доля успеха РЧА, по разным данным, колеблется от 50 до 80%, но в более узком периоде наблюдения: 0,5–2,5 года [7–13]. Но, несмотря на более обнадеживающий долгосрочный прогноз, большинство выбирает тактику РЧА, которая позволяет избежать большой операции с искусственным кровообращением, сократить восстановительный период и гораздо реже приводит к серьезным осложнениям. Осложнения операции «лабиринт», общие для срединной стернотомии и сердечно-

легочного шунтирования: кратковременная задержка жидкости (в связи со снижением выработки предсердного натрийуретического пептида), временное уменьшение транспортной функции предсердий и ранние послеоперационные предсердные тахикардии. Помимо этого, при прекращении кровоснабжения синусного узла может развиться его дисфункция, требующая имплантации постоянного искусственного водителя ритма [14].

Возможные осложнения операции «лабиринт» известны, спектр осложнений катетерных вмешательств изучен не так хорошо. По результатам исследования, которое провели J. M. Stulak и соавт., стеноз легочных вен или перфорация миокарда развивались приблизительно у 12% пациентов, приводя к тампонаде. Осложнения, связанные с сосудистым доступом, были приблизительно у 3% пациентов. Недавно D. R. Holmes и соавт. сообщили, что стеноз легочных вен после катетерной абляции возникает у 1–3% пациентов и что их число можно снизить, избегая абляции легочных вен, используя меньшее напряжение и средства дополнительной визуализации: внутрисердечную ультрасонографию, компьютерную или магнитно-резонансную томографию [14]. Несмотря на то, что в настоящее время эти технически развитые методики используются все активнее, частота встречаемости стеноза легочных вен остается примерно на том же уровне.

Цереброваскулярные осложнения в раннем и позднем постоперационном периоде примерно с равной частотой наблюдаются у пациентов после операции «лабиринт» и катетерной абляции.

Потребность в ранней имплантации ЭКС была несколько выше в группе пациентов после операции «лабиринт» (7,2 против 2,6%;  $p=0,064$ ), но с учетом позднего постоперационного периода общие значения оказались примерно одинаковы (9,3 против 7,3%;  $p=0,55$ ). В обеих группах причиной имплантации ЭКС послужило нарушение функции синусного узла, что может быть следствием исходной ФП.

### **Дисфункция синусного узла после операции «лабиринт»**

Механизмы, вовлеченные в нарушения ритма сердца после операции «лабиринт», являются прямым следствием либо операции на открытом сердце, либо общих послеоперационных осложнений [15]. Операция «лабиринт» предполагает изоляцию легочных вен и многочисленные разрезы в обоих предсердиях, включая частичную денервацию сердца. Впоследствии обычно наблюдается значительное улучшение функций синусного узла и сократимости миокарда с практически полной нормализацией к концу первого года после операции

благодаря функциональной реинервации и восстановлению автономной нервной системы [15, 16]. Тем не менее следующие факторы могут вызвать дисфункцию синусного узла: внутриоперационные воздействия на сердце ретракторами, повреждения предсердий в процессе кардиопульмонарного доступа, геморрагия, ишемия, некроз, повреждения автономной нервной системы, гуморальный и электролитный дисбаланс, результат действия сердечно-сосудистых препаратов, таких как симпатолитики или антиаритмики [15]. Кроме того, у пациентов еще до операции может присутствовать дисфункция синусного узла из-за фиброзных изменений миокарда как следствие хронической ФП. Латентно протекающая дисфункция синусного узла может быть замаскирована ФП и проявиться только при восстановлении синусового ритма после операции. Таким образом, не следует ожидать, что у всех пациентов после операции последует нормальное восстановление работы синусного узла.

В НЦССХ им А. Н. Бакулева РАМН накоплен уникальный материал по результатам хирургического лечения ФП. В настоящее время проводится его анализ и выполняется исследование по сравнительной оценке функционирования синусного узла в дооперационном, раннем постоперационном периодах и нормализации работы синусного узла по окончании восстановительного периода.

### **Функция синусного узла и постоянная/персистирующая форма фибрилляции предсердий**

Известно, что дисфункция синусного узла связана со структурными изменениями, такими как дегенеративный фиброз в узле и предсердии, и с замедлением проведения электрического импульса по предсердному миокарду. В случае ФП возможно дальнейшее ремоделирование синусного узла и миокарда.

Считается, что такие гистопатологические изменения могут быть более выражены у пациентов с более длительным анамнезом ФП. На практике длительное персистирование ФП является серьезным предиктором рецидива ФП после операции «лабиринт» или катетерной изоляции легочных вен [9].

Согласно исследованиям Yoshiharu Soga и соавт., у больных с дисфункцией синусного узла снижен вольтаж f-волн в отведении  $V_1$  (по данным ЭКГ) и более высокий кардиоторакальный индекс (по данным рентгенографии) грудной клетки по сравнению с больными, у которых синусный узел работает нормально. Это позволяет предположить, что у пациентов с дисфункцией синусного узла был более длительный анамнез ФП.

Тем не менее среди пациентов с нормальной функцией синусного узла наблюдался большой с большим кардиоторакальным индексом (69%) и размером левого предсердия 67 мм, у которого успешно сохранялся синусовый ритм после операции. Остается неясным, какой из диагностических параметров ассоциирован с дисфункцией синусного узла.

В настоящее время не обнаружено достоверной корреляции между дисфункцией синусного узла и успешностью изоляции легочных вен. Было показано, что функция синусного узла может быть безопасно исследована интраоперационно и, согласно данным японских исследователей, до 27% больных с постоянной/персистирующей формой фибрилляции предсердий страдают СССУ уже до операции. У таких пациентов вероятность успешного восстановления синусового ритма гораздо меньше.

С другой стороны, М. Носіні и соавт. [17] доложили об уменьшении времени восстановления функции синусного узла у пациентов с СССУ после катетерной аблации устьев легочных вен. Y. Khaykin и соавт. сообщили о пациентах с СССУ после катетерной аблации устьев легочных вен, у которых в течение года значительно снизилось количество синкопальных и пресинкопальных событий, а также количество документированных синусовых пауз, а у пациентов с имплантированными ЭКС значительно снизилось количество эпизодов стимуляции предсердий.

Эти исследования позволяют предположить, что гистопатологические изменения в синусном узле и предсердии могут подвергаться обратному ремоделированию и что изоляция легочных вен может приводить к улучшению функции синусного узла, хотя механизм, ответственный за клинические улучшения, остается еще не известным. Таким образом, изоляция легочных вен является оправданной тактикой лечения для некоторых пациентов с ФП и дисфункцией синусного узла.

Сходные результаты получили Kimie Ohkubo и соавт., показав, что паузы по восстановлению синусного ритма после пароксизма ФП могут быть ликвидированы после катетерной изоляции устьев легочных вен и отмены антиаритмической терапии.

А. Elvan и соавт. [18] с помощью частой стимуляции смоделировали на собаках модель ФП. В этой модели скорректированное время восстановления функции синусного узла и длины Р-волн были увеличены, а максимальные и средние частоты сердечных сокращений снижены. Удлинение времени восстановления функции синусного узла наблюдалось и у людей с хронической ФП после кардиоверсии. После прекращения приступов ФП было зафиксировано обратное ремоделирование

работы синусного узла. Это позволяет предположить, что ФП влияет на ремоделирование синусного узла и что этот процесс обратим. Более того, недавно было продемонстрировано, что ремоделирование синусного узла может начинаться уже после короткой (10–15 мин) стимуляции предсердий [19].

Последние фундаментальные и клинические исследования показали, что автономные ганглии, образующие скопления в жировой ткани на границе устьев легочных вен, играют критическую роль в индукции и поддержании ФП. J. C. Pachon и соавт. недавно сообщили, что длительная парасимпатическая денервация и симпатическая реинервация после эндокардиальной РЧА автономных связей в трех основных ганглиях приводят к необратимому изменению вариабельности сердечного ритма и в результате – к улучшению функционирования синусного узла [20]. Согласно последним данным, к подобным результатам приводит и изоляция устьев легочных вен [21, 22]. Таким образом, как обратное ремоделирование синусного узла, так и парасимпатическая денервация могут снижать частоту рецидивов ФП.

### Синдром слабости синусного узла и старение

Поскольку частота встречаемости СССУ зависит от возраста, возможно, что болезнь является не более чем следствием процесса старения, развития процесса дегенеративного фиброза ткани. Известно, что функционирование синусного узла у человека и других млекопитающих с возрастом ухудшается. Это проявляется снижением средней частоты сердечных сокращений и увеличением времени проведения по синусному узлу. Возрастные изменения в синусном узле могут быть следствием изменений в ионных каналах или щелевых контактов.

### Ремоделирование синусного узла в результате сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий

В Соединенных Штатах до 5 млн пациентов страдают хронической сердечной недостаточностью, и внезапная сердечная смерть является серьезной проблемой в этой популяции. На долю брадиаритмий приходится практически половина внезапных смертей в клиниках.

В настоящее время известно, что хроническая сердечная недостаточность приводит к значительному ремоделированию синусного узла. У людей, собак и кроликов с хронической сердечной недостаточностью было зафиксировано снижение средней частоты сердечных сокращений. P. Sanders и соавт. [21] показали, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью помимо снижения ЧСС растет скорректированное время восста-

новления синусного узла, наблюдаются фракционирование электрограммы или двойной потенциал вдоль пограничного гребня, снижение амплитуды электрограммы вдоль пограничного гребня и атипичное распространение потенциала действия из синусного узла.

Фибрилляция предсердий — одно из самых частых нарушений ритма сердца и, как хорошо известно, приводит к его электрофизиологическому ремоделированию. Синдром слабости синусного узла часто связан с фибрилляцией и трепетанием предсердий, синдромом тахикардией [23, 24]. Синдром тахикардией [25] определяется как синусовая брадикардия в сочетании с трепетанием/фибрилляцией предсердий или предсердной реципрокной тахикардией. Этот синдром нередко встречается у молодых больных после хирургического лечения врожденных пороков сердца [26, 27]. В экспериментах на собаках частая (400 стимулов в минуту) стимуляция предсердий в течение 16 дней приводила к дисфункции синусного узла; увеличивалось корригированное время восстановления синусного узла и уменьшались средние и максимальные частоты сердечных сокращений. Сходные результаты наблюдались и у людей. Например, сопровождающиеся клиническими проявлениями паузы на восстановлении синусового ритма после ФП являются показанием для имплантации ЭКС. Тем не менее у этих пациентов после катетерной аблации устьев легочных вен наблюдается значительное улучшение функционирования синусного узла (возрастают средние и максимальные частоты сердечных сокращений, уменьшается корригированное время восстановления функции синусного узла). Это свидетельствует о восстановлении синусного узла после ремоделирования вследствие фибрилляции предсердий [17]. У человека частая стимуляция предсердий в течение 10–15 мин уже приводит к изменению работы синусного узла.

### Определение функции синусного узла

В исследовании Yoshiharu Soga и соавт. [28] интраоперационное исследование функции синусного узла выполнялось у 66 из 76 пациентов с постоянной/персистирующей формой ФП. Перед кардиоверсией совершенно необходимо убедиться в отсутствии тромбов в полостях сердца. Чреспищеводная ЭхоКГ и искусственное кровообращение помогают минимизировать риск тромбоэмболических осложнений. С этой точки зрения интраоперационная диагностика имеет преимущества перед исследованием бодрствующего пациента.

В группе с нормальной функцией синусного узла проводилась электрическая кардиоверсия. Среди 44 выживших у 88% больных сохранялся синусовый ритм в течение периода наблюдения. И на-

оборот, только у 1 (14%) пациента сохранялся синусовый ритм в группе из 7 человек с дисфункцией синусного узла. Это позволяет предположить, что реакция на кардиоверсию может быть использована как более доступный предиктор функционирования синусного узла. Тем не менее функцию синусного узла сложно оценить, если у пациента тромбоз. Идеальным можно считать такой метод, который позволял бы быстрое и безопасное выполнение и был бы доступен всем пациентам.

Исследование Satoru Miyanaga и соавт. [29] показало, что катетерная аблация легочных вен устраняет не только пароксизмы ФП, но и синусовые паузы у всех пациентов с синдромом тахикардией. У пациентов с синдромом тахикардией, как и у пациентов из контрольной группы, было отмечено значительное снижение парасимпатического влияния на работу сердца. Тем не менее повышение средних частот сердечных сокращений отмечалось только у пациентов из контрольной группы.

Хотя эффективность катетерной аблации для лечения ФП хорошо известна, всего несколько исследований говорят об эффективности изоляции легочных вен в случае комбинации пароксизмальной ФП и синдрома тахикардией. М. Nosini и соавт. [17] показали, что синусовые паузы могут быть ликвидированы аблационным лечением ФП с последующим прекращением приема антиаритмических препаратов.

Неоднократно сообщалось, что у пациентов с ФП без дисфункции синусного узла радиочастотные воздействия на легочные вены или вокруг их устья часто индуцировали синусовую брадикардию, синусовые паузы, атриовентрикулярную блокаду или гипотензию за счет вагальных рефлексов [30].

Впоследствии эти вагальные рефлексы снижали парасимпатическую активность и после процедуры приводили к повышению средней частоты сердечных сокращений [31]. Было показано, что ганглионарные сплетения, находящиеся на эпикарде легочных вен, имеют прямое отношение к этим рефлексам [32, 33]. М. Н. Hsieh и соавт. [31] продемонстрировали значительный рост средней частоты сердечных сокращений и снижение парасимпатической активности после радиочастотных воздействий в области легочных вен. С. Rappone и соавт. также сообщали о получении вагальных рефлексов и полной вагальной денервации у 34,3% пациентов, перенесших циркулярную изоляцию устьев легочных вен. Вагальная денервация также коррелировала со снижением частоты рецидивов пароксизмов ФП.

В любом случае, при всех накопленных данных о пациентах с нормальной функцией синусного

узла, мало сообщений о влиянии изоляции легочных вен на автономную иннервацию у пациентов с синдромом тахикардии. Satoru Miyanaga и соавт. сообщают о выраженном парасимпатическом ослаблении как у пациентов с синдромом тахикардии, так и в контрольной группе [29]. Эффект сохранялся как минимум в течение 3 мес после вмешательства. Это временное ослабление парасимпатического влияния было уже ранее описано [34, 35]. A. Bauer и соавт. упоминали о разнице в его продолжительности в зависимости от использованной стратегии катетерной абляции ФП. Изоляция легочных вен с использованием анатомического картирования приводила к снижению автономной иннервации на период до одного года, после чего она в течение месяца возвращалась к базовым величинам.

Напротив, Satoru Miyanaga и соавт. не удалось выявить существенной разницы в средних частотах сердечных сокращений между группами пациентов с синдромом тахикардии до и после катетерной абляции легочных вен. При этом было зафиксировано значительное снижение парасимпатической иннервации. Хотя точный механизм, связанный с выявленными противоречиями, еще предстоит выяснить, можно предположить, что немалую роль играют разница в возрасте, поле больных, предоперационных нарушениях работы синусного узла и различных стратегиях проведения катетерной абляции в этих двух исследованиях.

Согласно исследованию Akinori Sairaku и соавт. [36], у пациентов, нуждающихся в имплантации ЭКС, наблюдается значительно более длительный цикл волн фибрилляции и большее время восстановления функции синусного узла. Наблюдается прямая зависимость между длительностью цикла и временем восстановления функции синусного узла. Длина цикла позволяла дифференцировать пациентов на нуждающихся и не нуждающихся в имплантации ЭКС ( $179 \pm 19$  и  $153 \pm 22$  мс соответственно).

Клинические исследования и эксперименты на животных неоднократно демонстрировали разницу между длиной цикла фибрилляции у больных с персистирующей и пароксизмальной формами ФП. Выявлено, что длина цикла больше у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Хотя отмечается некоторое расхождение в результатах имеющихся исследований, эффективный рефрактерный период (ЭРП) предсердий признан важным определяющим длины цикла (ДЦ) фибрилляции, что подтверждает прямую зависимость ЭРП предсердий и ДЦ у пациентов с длительно персистирующей формой ФП. В обзоре, посвященном индуцированному ФП ремоделированию предсердий, авторы отметили, что на-

рушения проведения способствуют удлинению ДЦ. Подтверждается, что существует слабая положительная зависимость между ДЦ и скоростью проведения по предсердиям. P. Sanders и соавт. описали в своем исследовании, что замедление проведения и увеличение ЭРП предсердий возникает в поврежденном миокарде предсердий с участками спонтанного фиброзирования [37]. Более того, другие исследователи продемонстрировали, что растяжение предсердий приводит к схожим электрическим изменениям [38]. Хорошо известно, что длительная ФП приводит к фиброзу и дилатации предсердий, которые, в свою очередь, могут вызывать увеличение ЭРП и задержку проведения. Эти изменения предсердий и называют ремоделированием [37].

Таким образом, учитывая, что более продолжительная ДЦ связана с увеличением ЭРП предсердий и замедлением проведения по ним, можно предположить, что ДЦ удлиняется в ходе ремоделирования миокарда предсердий у пациентов с длительно персистирующей ФП.

Несмотря на небольшую группу выборки пациентов, M. F. Swartz и соавт. [39] показали уменьшение частоты возбуждения левого предсердия во время ФП с увеличением объема фиброзной ткани у пациентов, перенесших операцию.

S. Matsuo и соавт. [40] продемонстрировали, что более высокая длительность цикла фибрилляции служила предиктором успешного результата абляции. Этот факт, по всей видимости, должен противоречить предположению, что более продолжительная ДЦ связана с большим объемом ремоделирования миокарда, потому что чем более изменен миокард предсердий, тем более рефрактерна к лечению должна быть ФП.

### **Зависимость между ремоделированием предсердий и дисфункцией синусного узла**

В ряде исследований отчетливо показано, что пациенты с дисфункцией синусного узла имеют диффузные изменения предсердий [41–45].

Известно, что синусный узел продолжается от верхней до нижней полой вены вдоль длинной оси пограничного гребня [41, 46]. Основываясь на этом факте, P. Sanders и соавт. [41] предполагают, что только значительная потеря автоматической ткани и резкое ухудшение синоатриального проведения способны привести к серьезным нарушениям функции синусного узла. Другими словами, прогнозируется, что потеря нормальной ткани миокарда и фиброзные изменения правого предсердия могут привести к дисфункции синусного узла, что является разумным объяснением ее связи с ремоделированием предсердий. Akinori Sairaku и соавт. [36] показали, что у пациентов с персистирующей

формой ФП увеличение времени проведения и ЭРП предсердий связаны с более длительным временем восстановления функции синусного узла. Таким образом, можно уверенно утверждать, что дисфункция синусного узла связана с ремоделированием миокарда предсердий.

### **Фибрилляция предсердий и дисфункция синусного узла**

Дисфункция синусного узла, или синдром слабости синусного узла (СССУ), включает в себя такие клинические проявления, как выраженная синусовая брадикардия, синусовые паузы или синус-арест, блокада выхода импульсов из синусного узла, предсердные тахикардии и хронотропная недостаточность [47, 48]. Хотя частота возникновения СССУ возрастает экспоненциально с возрастом, он может возникать в любом возрасте, включая новорожденных [49]. Средний возраст пациентов с этим синдромом — 68 лет, он развивается примерно с одинаковой частотой у мужчин и у женщин [50], появляется у одного из 600 кардиологических пациентов старше 65 лет [51].

Ухудшение функции синусного узла вследствие продолжительной ФП обычно является преходящим феноменом [52, 53], однако некоторым пациентам требуется имплантация ЭКС. Необратимое нарушение работы синусного узла отмечается у 7% пациентов. И в свою очередь, синусовая брадикардия, по сути, является субстратом для рецидивов ФП [53]. Соответственно вопрос первичности у таких пациентов остается открытым.

Возможности выявления дисфункции синусного узла по времени восстановления его функции ограничены. Многие исследования показывают, что у пациентов, которым были имплантированы ЭКС, скорректированное время восстановления функции синусного узла было значительно удлинено. Эти данные говорят о необходимости исследования функции синусного узла для решения вопроса об имплантации ЭКС.

Учитывая тесную связь между длительностью цикла фибрилляции и временем восстановления функции синусного узла, можно предложить использовать ДЦ для выявления пациентов с дисфункцией СУ, нуждающихся в имплантации ЭКС.

### **Другие возможные причины дисфункции синусного узла**

Обычно процессы, происходящие при старении, приводят к возникновению дисфункции синусного узла. Исследования показывают, что существует положительная зависимость, если не прямая корреляция, между возрастом и скоростью восстановления функции синусного узла. Также описывают положительную зависимость между

женским полом и временем восстановления синусного узла. Этот факт подтверждают испанские исследователи, которые продемонстрировали, что женщины чаще страдают синдромом слабости синусного узла, чем мужчины [53].

Предлагаются два механизма, объясняющих половые различия в развитии нарушений ритма: гормональные воздействия на экспрессию генов, регулирующих ионные каналы или функционирование ионных каналов, и различия в работе автономной нервной системы. В частности, уменьшенные влияния парасимпатической нервной системы наблюдаются после менопаузы [53].

Поскольку работа синусного узла регулируется автономной нервной системой [54, 55], более высокая частота встречаемости синдрома слабости синусного узла наблюдается среди женщин в период постменопаузы.

Ввиду того, что растяжению предсердий сопутствует артериальная гипертензия, ремоделирование предсердий часто начинается еще задолго до развития ФП [56–58]. Так как ремоделирование предсердий приводит к дисфункции синусного узла [59, 60], артериальная гипертензия может увеличивать время восстановления его функции.

### **Современные взгляды на синдром слабости синусного узла**

*Врожденный синдром слабости синусного узла.* Как показали работы на мышцах с выключенным геном, СССУ связан с ионными каналами и межклеточными контактами. При врожденном СССУ заболевание, вероятно, является следствием мутации генов, регулирующих ионные каналы. В последних исследованиях были обнаружены несколько мутаций генов у пациентов с врожденным СССУ [61–64]. Среди них мутации гена *SCN5A*, которые меняют структуру  $\alpha$ -субъединицы  $\text{Na}^+$ -канала. Однако связь этих мутаций со способностью синоатриального узла управлять окружающей его предсердной мышцей еще до конца не выяснена. Существующие на сегодняшний день работы сделаны на молекулярном и ионном уровнях [57, 59, 61, 62]. Значение натриевых каналов в генерации импульса синусным узлом полностью определено, а данные работ противоречивы [60, 63–65]. Хотя дегенеративный фиброз является важной причиной СССУ, причиной врожденного СССУ, возможно, являются мутации генов ионных каналов. В этом случае модулирование экспрессии генов, регулирующих ионные каналы, может быть применено в будущем в терапии этого заболевания [66].

### **Конфликт интересов**

Конфликт интересов не заявляется.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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. P. 659–666.
2. Haissaguerre M., Shah D. C., Jais P. et al. Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 86. P. 9–19.
3. Pappone C., Rosanio S., Oreto G. et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 2619–2628.
4. Prasad S. M., Maniar H. S., Camillo C. J. et al. The Cox-maze procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. Vol. 126. P. 1822–1888.
5. Pappone C., Oreto G., Rosanio S. et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 2539–2544.
6. Oral H., Scharf C., Chugh A. et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 2355–2360.
7. Calkins H., Brugada J., Packer D. L. et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation // *Heart Rhythm.* 2007. Vol. 4. P. 816–861.
8. Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C. et al. Electrophysiological end point for catheter ablation for atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci // *Circulation.* 2000. Vol. 101. P. 1409–1417.
9. Pappone C., Rosanio S., Augello G. et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 42. P. 185–197.
10. Oral H., Scharf C., Chugh A. et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 1077–1081.
11. Lemola K., Sneider M., Desjardins B. et al. Effects of left atrial ablation of atrial fibrillation on size of the left atrium and pulmonary veins // *Heart Rhythm.* 2004. Vol. 1. P. 576–581.
12. Комиссаров С. И. Немедикаментозное лечение фибрилляции предсердий // *Международ. мед. журнал.* 1999. Vol. 3. P. 20–22.
13. Bourke J. P., Dunuwille A., O'Donnell D. et al. Pulmonary vein ablation for idiopathic atrial fibrillation: six-month outcome of first procedure in 100 consecutive patients // *Heart.* 2005. Vol. 91. P. 51–57.
14. Holmes D. R., Monahan K. H., Packer D. Pulmonary vein stenosis complication ablation for atrial fibrillation. Clinical spectrum and interventional considerations // *J. Am. Coll. Cardiol. Int.* 2009. Vol. 2. P. 267–276.
15. Pasic M., Musci M., Siniawski H. et al. Transient sinus node dysfunction after the Cox-maze III procedure in patients with organic heart disease and chronic fixed atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 32. P. 1040–1047.
16. Pasic M., Musci M., Siniawski H. et al. The Cox-maze procedure: parallel normalization of sinus node dysfunction, improvement of atrial function, and recovery of the cardiac autonomic nervous system // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999. Vol. 118. P. 287–296.
17. Hocini M., Sanders P., Deisenhofer I. et al. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 1172–1175.
18. Elvan A. Sinoatrial remodeling caused by persistent atrial fibrillation: what is the relationship between postcardioversion sinus node dysfunction and increased atrial vulnerability? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001. Vol. 12. P. 807.
19. Hadian D., Zipes D. P., Olgin J. E., Miller J. M. Short-term rapid atrial pacing produces electrical remodeling of sinus node function in humans // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002. Vol. 13. P. 584–586.
20. Pachon J. C., Pachon E. I., Pachon J. C. et al. “Cardioneuroablation” – new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation // *Europace.* 2005. Vol. 7. P. 1–13.
21. Hocini M., Sanders P., Deisenhofer I. et al. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 1172–1175.
22. Khaykin Y., Marrouche N. F., Martin D. O. et al. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia or pauses // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004. Vol. 15. P. 784–789.
23. Бокерия Л. А., Ревушвили А. Ш., Батуркин Л. Ю. Хирургическое лечение тахимерцательной аритмии и трепетания предсердий // *Матер. II Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов, 28 сентября – 1 октября 1993 г. Санкт-Петербург, 1993. С. 8.*
24. Gomes J. A., Kang P. S., Matheson M. et al. Coexistence of sick sinus rhythm and atrial flutter-fibrillation // *Circulation.* 1981. Vol. 63. P. 80–86.
25. Бокерия Л. А. Тахикардия: клиника, диагностика, хирургическое лечение. М.: Медицина, 1989.
26. Бокерия Л. А. Хирургическое лечение тахикардий: опыт и перспектива // *Кардиология.* 1990. № 11. С. 30–41.
27. Бокерия Л. А., Ревушвили А. Ш. Хирургическое лечение наджелудочковых тахикардий // *Грудная хир.* 1985. № 4. С. 79–85.
28. Yoshiharu Soga, Hitoshi Okabayashi, Yoshio Arai et al. Up to 6-year follow-up after pulmonary vein isolation for persistent/permanent atrial fibrillation: Importance of sinus node function // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 141. P. 1455–1460.
29. Satoru Miyayama, Teiichi Yamane, Taro Date, Michifumi Tokuda et al. Impact of pulmonary vein isolation on the autonomic modulation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses // *Europace.* 2009. Vol. 11. P. 576–581.
30. Бокерия Л. А., Ревушвили А. Ш., Ольшанский М. С. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: опыт и перспективы развития // *Грудная и серд.-сосуд. хир.* 1998. № 1. С. 7–13.
31. Hsieh M. H., Chiou C. W., Wen Z. C. et al. Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 2237–2243.
32. Sherlaq B. J., Nakagawa H., Jackman W. M. et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2005. Vol. 13. P. 37–42.
33. Покушалов Е. А. Радиочастотная катетерная абляция трепетания предсердий: дис. ... д-ра мед. наук. 2004. 239 с.
34. Pappone C., Santinelli V., Manguso F. et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 327–334.
35. Bauer A., Deisenhofer I., Schneider R. et al. Effects of circumferential or segmental pulmonary vein ablation for paroxysmal atrial fibrillation on cardiac autonomic function // *Heart Rhythm.* 2006. Vol. 3. P. 1428–1435.
36. Akinori Sairaku, Yukiko Nakano, Noboru Oda et al. Prediction of sinus node dysfunction in patients with longstanding persistent atrial fibrillation using the atrial fibrillatory cycle length // *J. Electrocardiol.* 2012. Vol. 45. P. 141–147.
37. Sanders P., Morton J. B., Kistler P. M. et al. Electrophysiological and electroanatomic characterization of the atria in sinus node disease: evidence of diffuse atrial remodeling // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 1514.
38. Kalman J. M., Sparks P. B. Electrical remodeling of the atria as a consequence of atrial stretch // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001. Vol. 12. P. 51.
39. Swartz M. F., Fink G. W., Lutz C. J. et al. Left versus right atrial difference in dominant frequency, K(+) channel transcripts, and fibrosis in patients developing atrial fibrillation after cardiac surgery // *Heart Rhythm.* 2009. Vol. 6. P. 1415.
40. Seiichiro Matsuo, Nicolas Lellouche, Matthew Wright, Michela Bevilacqua. Clinical predictors of termination and



- clinical outcome of catheter ablation for persistent atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54, № 9. P. 788–795.
41. *Sanders P., Kistler P. M., Morton J. B.* et al. Remodeling of sinus node function in patients with congestive heart failure: reduction in sinus node reserve // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 897.
42. *Sairaku A., Nakano Y., Oda N.* et al. Prediction of sinus node dysfunction in patients with persistent atrial flutter using the flutter cycle length // *J. Electrocardiol.* 2012. Vol. 45. P. 141–147.
43. *Dobrzynski H., Boyett M. R., Anderson R. H.* New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome // *Circulation.* 2007. Vol. 115. P. 1921.
44. *Bernal O., Moro C.* Cardiac arrhythmias in women // *Rev. Esp. Cardiol.* 2006. Vol. 59. P. 609.
45. *Taneja T., Mahnert B. W., Passman R.* et al. Effects of sex and age on electrocardiographic and cardiac electrophysiological properties in adults // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2001. Vol. 24. P. 16.
46. *Nilsson B., Chen X., Pehrson S.* et al. Increased resting heart rate following radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation // *Europace.* 2005. Vol. 7. P. 415–420.
47. *Кушаковскій М. С.* Аритмии сердца: Руководство для врачей. СПб.: Гиппократ, 1992. 544 с.
48. *Кушаковскій М. С.* Фибрилляция и трепетание предсердий. Лечение фармакологическими и электрофизиологическими (нехирургическими) методами // *Вестн. аритмологии.* 1998. Vol. 7. P. 56–64.
49. *Benditt D. G., Sakaguchi S., Goldstein M. A.* et al. Sinus node dysfunction: pathophysiology, clinical features, evaluation, and treatment // *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside* / Eds D. P. Zipes, J. Jalife, 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company, 1995. P. 1215–1247.
50. *Adan V., Crown L. A.* Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome // *Am. Fam. Physician.* 2003. Vol. 67. P. 1725–1732.
51. *Ferrer M. I.* The sick sinus syndrome in atrial disease // *JAMA.* 1968. Vol. 206. P. 645–646.
52. *Yamane T., Shah D. C., Jais P.* et al. Electrogram polarity reversal as an additional indicator of breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39. P. 1337–1344.
53. *Yamane T., Date T., Kanzaki Y.* et al. Segmental pulmonary vein antrum isolation using the 'large-size' lasso catheter in patients with atrial fibrillation // *Circ. J.* 2007. Vol. 71. P. 753–760.
54. *Hadian D., Zipes D. P., Olgin J. E., Miller J. M.* Short-term rapid atrial pacing produces electrical remodeling of sinus node function in humans // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002. Vol. 13. P. 584–586.
55. *Sherlaq B. J., Nakagawa H., Jackman W. M.* et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2005. Vol. 13. P. 37–42.
56. *Bauer A., Deisenhofer I., Schneider R.* et al. Effects of circumferential or segmental pulmonary vein ablation for paroxysmal atrial fibrillation on cardiac autonomic function // *Heart Rhythm.* 2006. Vol. 3. P. 1428–1435.
57. *Benson D. W., Wang D. W., Dyment M.* et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A) // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. P. 1019–1028.
58. *Schulze-Bahr E., Neu A., Friederich P.* et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. P. 1537–1545.
59. *Smits J. P., Koopmann T. T., Wilders R.* et al. A mutation in the human cardiac sodium channel (E161K) contributes to sick sinus syndrome, conduction disease and Brugada syndrome in two families // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2005. Vol. 38. P. 969–981.
60. *Lei M., Huang C. L.-H., Zhang Y.* Genetic Na<sup>+</sup> channelopathies and sinus node dysfunction // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2008. P. 171–178.
61. *Abriel H.* Roles and regulation of cardiac sodium channel Nav 1.5: Recent insights from experimental studies // *Cardiovasc. Res.* 2007. Vol. 76. P. 381–389.
62. *Tan B. H., Iturralde-Torres P., Medeiros-Domingo A.* et al. A novel C-terminal truncation SCN5A mutation from a patient with sick sinus syndrome, conduction disorder and ventricular tachycardia // *Cardiovasc. Res.* 2007. Vol. 76. P. 409–417.
63. *Honjo H., Boyett M. R., Kodama I., Toyama J.* Correlation between electrical activity and the size of rabbit sino-atrial node cells // *J. Physiol.* 1996. Vol. 496. P. 795–808.
64. *Irisawa H., Brown H. F., Giles W.* Cardiac pacemaking in the sinoatrial node // *Physiol. Rev.* 1993. Vol. 73. P. 197–227.
65. *Lei M., Zhang H., Grace A. A., Huang C. L.* SCN5A and sinoatrial node pacemaker function // *Cardiovasc. Res.* 2007. Vol. 74. P. 356–365.
66. *Ревушеви А. Ш.* XIV Школа-семинар по интервенционной аритмологии. Лекция «Фибрилляция предсердий». 2012.