ЭВОЛЮЦИЯ НАУЧНЫХ ПОЗНАНИЙ О ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Андреев К.А., Горбенко А.В., Локтев А.П., Федорин М.М., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авторы:

Андреев Кирилл Андреевич, ассистент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9976-573X

Горбенко Александр Васильевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9703-9371

Локтев Андрей Павлович, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0009-0007-9626-0593

Федорин Максим Михайлович, ассистент кафедры факультетской терапии, гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0238-4664

Скирденко Юлия Петровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6225-2444

Николаев Николай Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3758-4930

Автор, ответственный за переписку:

Андреев Кирилл Андреевич, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12; andreyev.md@gmail.com

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-11-102-112

Исследование причин и механизмов возникновения симптомов, изучение методов диагностики и поиск наиболее эффективных методов ведения пациентов с различными наджелудочковыми нарушениями ритма сохраняли высокую актуальность с момента формирования медицинской науки. Предшествующие исследования строения проводящей системы сердца, физиологических и патофизиологических процессов, внедрение и модификация новых методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний стали основой для современных алгоритмов ведения пациентов с аритмиями.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, аритмия, история изучения

EVOLUTION OF SCIENTIFIC KNOWLEDGE ABOUT ATRIAL FIBRILLATION

Andreev K.A., Gorbenko A.V., Loktev A.P., Fedorin M.M., Skirdenko Y.P., Nikolaev N.A.

Omsk State Medical University

The study of the causes and mechanisms of symptoms, the study of diagnostic methods and the search for the most effective methods of management of patients with various supraventricular rhythm disturbances have remained highly relevant since the formation of medical science. Previous studies of the structure of cardiac conduction system, physiologic and pathophysiologic processes, introduction and modification of new methods of diagnostics of cardiovascular diseases became the basis for modern algorithms of management of patients with arrhythmias.

Keywords: atrial fibrillation, arrhythmia, history of study

Предпосылки к пониманию механизмов развития нарушений ритма

Диагностика сердечных аритмий и механизмов их развития зависят от регистрации электрической активности сердца. Изучение нарушений ритма сердца началось примерно в V веке до н.э. в Китае и в Египте около 3000 г. до н.э. с исследования периферического пульса [39]. В ретроспективе легко распознать атриовентрикулярную (АВ) блокаду, представленную медленным пульсом, который наблюдал Гербер в 1717 году [39], или мерцательную аритмию, проявляющуюся нерегулярным пульсом, описанным де Сенаком (1749). Регистрация артериальной, апикальной и венозной пульсации, в частности, МакКензи (1902) и Венкебахом (1903), обеспечила более рациональную основу для диагностики многих аритмий. Тем не менее, концепция о том, что нарушения электрической активности сердца ответственны за аномальные артериальные и венозные пульсации, не была общеизвестной на рубеже XIX века. Например, МакКензи заметил, что волна А исчезает с венозной кривой во время нерегулярных сердечных сокращений, и написал в 1902 году под заголовком "Пульсация артерий и вен". В 1902 году в работе "Пульс при параличе предсердий" МакКензи писал: "Я не имею четкого представления о том, как возникает стимул к сокращению, и поэтому не могу определенно сказать, как предсердие изменяет ритм желудочков. Но как предмет наблюдения я могу с уверенностью утверждать, что сердце имеет очень большую тенденцию к нерегулярному действию, когда предсердия теряют свою силу сокращения"[39].

Первая демонстрация электрической активности сердца была произведена случайно Келликером и Мюллером в 1856 году. Вслед за экспериментами Маттеучи в 1842 году, который использовал мышцу одного нервно-мышечного препарата в качестве

стимула для нерва другого, вызывая тем самым сокращение его мышцы [39], они также исследовали нервно-мышечный препарат лягушки (седалищный нерв и икроножная мышца). Случайно седалищный нерв был помещен в контакт с открытым сердцем другой лягушки, и они наблюдали, как икроножная мышца сокращается синхронно с сердцебиением. Они наблюдали сокращение икроножной мышцы непосредственно перед началом систолы, а в некоторых препаратах - второе сокращение в начале диастолы. Хотя Марей (1876) впервые использовал капиллярный электрометр Липмана для регистрации электрической активности сердца лягушки, объяснение этой активности было дано в классических экспериментах Бурдона-Сандерсона и Пейджа (1879, 1883). Они также использовали капиллярный электрометр вместе с фотографическим оборудованием для получения записей электрической активности сердца лягушки и черепахи. Они поместили электроды на базальную и апикальную области сердца лягушки и наблюдали две волны противоположного знака во время каждого сокращения. Интервал времени между двумя сокращениями составлял порядка 1,5 с. Повредив ткань под одним из мест регистрации, они получили первые монофазные потенциалы действия и показали, что, в отличие от нервов и скелетных мышц, в сердце существует длительный период между возбуждением и реполяризацией [" ... если один из контактов проводящей системы поврежден... за начальной фазой следует электрическое состояние, при котором поврежденная поверхность более положительна или менее отрицательна относительно неповрежденной поверхности: это состояние длится в течение всего изоэлектрического периода...". [3]]. Вторым важным наблюдением было то, что при частичном нагревании поверхности "...начальная фаза (т.е. электрограмма) не изменяется, но

конечная фаза начинается раньше и усиливается" [3].

В 1872 году Гейденхайн ввел термин "аритмия" как обозначение любого нарушения сердечного ритма. С появлением более совершенных методов регистрации электрической активности сердца изучение аритмий получило бурное развитие [39].

Электрокардиография, как ключевой прорыв в понимании электрофизиологии сердца

В 1887 году Уоллер первым записал электрокардиограмму с поверхности тела собаки и человека. Он использовал капиллярный электрометр Липпмана - прибор, в котором ртутный столбик граничит со слабым раствором серной кислоты в узком стеклянном капилляре. При возникновении, изменении или исчезновении разности потенциалов между ртутью и кислотой эта граница перемещается [29]. Капиллярный электрометр был чувствительным, но медленным. Эйнтховен создал свой струнный гальванометр, который был одновременно чувствительным и быстрым, основываясь на принципе, что тонкая короткая проволока из кварца с серебряным покрытием, помещенная в узкое пространство между полюсами сильного электромагнита, будет двигаться всякий раз, когда магнитное поле изменяется вследствие изменения тока, протекающего через катушки. Во время создания струнного гальванометра Эйнтховен знал о том, что Адер в 1897 году также использовал прибор со струной в магнитном поле в качестве приемника сигналов Морзе, передаваемых по подводным телеграфным кабелям. В первой публикации Эйнтховена о струнном гальванометре он цитирует Адера [5]. Часто предполагается, что Эйнтховен просто усовершенствовал прибор Адера. Однако, как утверждает Снеллен [29, 39], прибор Адера никогда не использовался как гальванометр, то есть как прибор для измерения электрического тока, а если бы и использовался, то его

чувствительность была бы 1:100 000 от чувствительности струнного гальванометра. Цитируя Снеллена (1995): "... принцип движения проводника в магнитном поле при прохождении через него тока был известен со времен Фарадея, если не раньше, то есть за три четверти века до Адера. Уравнивать все возможные приборы, использующие этот принцип, возможно, так же бессмысленно, как ставить примитивную повозку с лошадью в один ряд с Rolls Royce, потому что они оба ездят на колесах". Примечательно, что Эйнтховен проложил кабель, который соединил его физиологическую лабораторию с больницей Лейденского университета на расстоянии одной мили [5]. Это должно было создать уникальную возможность для сотрудничества с клиницистами и документирования множества аритмий. К сожалению, согласно Snellen (1984):

«Возникновение экстрасистол имело тот своеобразный эффект, что Эйнтховен мог предупредить врача по телефону о том, что в следующий момент он почувствует прерывание пульса. Похоже, данный факт раздражал врачей, которые не спешили сотрудничать в рамках данного эксперимента; и фактически, через несколько лет прервали связь с физиологической лабораторией. Это, должно быть стать ударом для Эйнтховена, хотя в 1906 и 1908 годах он уже собрал две впечатляющие серии клинических записей. Как раз в это время к нему обратился молодой врач и физиолог из Лондона, которому нужно было усовершенствовать его метод регистрации соотношения между предсердными и желудочковыми сокращениями в условиях, которые в конечном итоге оказались предсердной фибрилляцией. Этим врачом был Томас Льюис.»

Несомненно, Льюис сыграл ведущую роль во внедрении инструментов

Эйнтховена в клиническую практику, и в эксперименты, направленные на раскрытие механизмов аритмий. Эйнтховен всегда высоко ценил работу Льюиса. Когда Эйнтховен получил Нобелевскую премию в 1925 году, в своей речи он сказал: "Я убежден, что всеобщий интерес к электрокардиографии не поднялся бы так высоко в наши дни, если бы нам пришлось обойтись без его работы, и я сомневаюсь, что без его ценного вклада я имел бы честь стоять перед вами сегодня" [29]. Другими специалистами, кто применил прибор Эйнтховена в клинической практике, были русский физиолог Самойлов, который в 1909 году опубликовал первую книгу по электрокардиографии, и Краус и Николаи, опубликовавшие второе пособие в 1910 году [22].

Первоначально для регистрации электрокардиограммы использовались только три (биполярных) отведения от конечностей. Важным событием стало введение центрального терминала и однополярных прекардиальных отведений Уилсоном и его коллегами, а также усиленных отведений от конечностей Голдбергером (1942). Уилсон и Джонстон (1938) также заложили основу для развития векторкардиографии.

Первые карты электрической активности, основанные на 10-20 электрокардиограммах, записанных с поверхности человеческого тела, были опубликованы Уоллером в 1889 году. Однако распределение изопотенциальных линий на поверхности человеческого тела в различные моменты сердечного цикла стало возможным только после публикации Нахума и коллег (1951).

Амбулаторная электрокардиография берет свое начало с публикации Холтера в 1957 году. Дальнейшие разработки в области электрокардиографии были связаны с электрическим картированием поверхности тела, электрокардиографией пучка Гиса,

компьютерным анализом электрокардиограммы, полярной электрокардиографией и магнитокардиограммой.

Фиксация трансмембранных потенциалов

В 1948 году Лингу и Жерару удалось получить стеклянные капилляры с диаметром кончика порядка 0,5 мкм, пригодные для проникновения через клеточную мембрану [25]. Год спустя были зарегистрированы первые трансмембранные потенциалы из сердечной ткани, в данном случае из ложных сухожилий собачьего сердца [19]. Эти эксперименты были проведены в Кембридже, в лаборатории А.Л. Ходжкина (будущего нобелевского лауреата, вместе с А.Ф. Хаксли), и Вейдман позже вспоминал: "Замечание Ходжкина, сделанное в 1949 году, до сих пор звучит в моих ушах: "Теперь вы можете заново открыть всю электрофизиологию сердца"" [9].

Данное замечание оказалось пророческим. Большая часть электрофизиологии сердца ранее изучалась либо с помощью внеклеточной записи, либо с помощью измерения "монофазных потенциалов действия". После того как Бердон-Сандерсон и Пейдж (1879) впервые зарегистрировали монофазный потенциал действия, довольно много исследований использовали эту технику, применяя аспирацию в месте регистрации. Монофазный потенциал действия обеспечивает хороший показатель формы потенциала действия, регистрируемого внутриклеточными микроэлектродами [12], и этот метод особенно полезен для изучения длительности потенциала действия и нарушений фазы реполяризации потенциала действия, таких как ранняя и поздняя постдеполяризация. Монофазный потенциал действия можно получить у человека путем аспирации через внутрисердечный катетер [7] или с помощью нагрузки [8]. Однако только с помощью микроэлектродной записи

можно получить количественные данные о различных фазах сердечного потенциала действия.

Важными вехами в выяснении механизмов, лежащих в основе формирования потенциала действия, были разработка так называемого метода двухэлектродной фиксации потенциалов (первоначально использованного на гигантском аксоне кальмара) [28], при котором трансмембранные ионные потоки могут быть измерены путем поддержания постоянного мембранного потенциала на определенном уровне, и метод локальной фиксации потенциала, позволяющий регистрировать токи через отдельные ионные каналы (Neher и Sakmann 1976, которые позже разделили Нобелевскую премию за данное открытие) [31].

Картирование импульсов возбуждения при аритмии

Некоторые из первых основополагающих исследований механизмов аритмии не содержат никаких записей ни механической, ни электрической активности сердца [34]. Это примечательно, поскольку в другой работе Майнса (1913) опубликованы прекрасные записи внеклеточных электрограмм сердца лягушки с помощью струнного гальванометра Эйнтховена. Эти записи дали важную информацию об изменениях волны Т при локальном согревании сердца, но не дали никакой информации об аритмиях. В опубликованном Райтандом великолепном обзоре, посвященном ранней истории гипотезы циркулярного возбуждения [37], была воспроизведена копия страницы 327 работы Майнса (1913), на которой Майнс своим почерком добавил: "Позже я снял электрограммы этого эксперимента". На странице 383 той же работы Майнс добавил следующую приписку от руки: "Снимал кольцевое возбуждение в Торонто, март 1914 года...". Он имеет в виду возбуждение в кольцеобразном препарате из ушка предсердия *Acanthias*

vulgaris, в котором он создавал циркулярные волны возбуждения. Несмотря на активные попытки Райтанда в 1964 году найти эту работу, никаких ее следов обнаружить не удалось. Тем не менее, справедливо считать Майнса первым исследователем, составившим карту аритмий. На втором месте находится Томас Льюис, который опубликовал первые "настоящие" эксперименты по картированию в 1920 году [20].

В течение десятилетий после этого картирование распространения возбуждения во время аритмий проводилось с помощью "блуждающего" внеклеточного электрода, который помещался на различные участки поверхности сердца с одновременной записью другого отведения, обычно периферической электрокардиограммы, в качестве временного эталона. Этот метод мог дать достоверную информацию только в том случае, если аритмия имела регулярный характер, и был бесполезен при нерегулярных ритмах, таких как предсердная или желудочковая фибрилляция. Только в конце 1970-х годов, когда стали доступны системы мультиплексирования, появилась возможность одновременной записи потенциалов со многих участков сердца, что позволило анализировать паттерны возбуждения во время фибрилляции.

Важным достижением стала техника оптического картирования, при которой в сердце вводят чувствительные к возбуждению флюоресцентные красители, а восходящий импульс "оптического потенциала действия" быстро сканируется лазерным лучом на многих участках. [38]. Эта техника обеспечивает высокое пространственное разрешение с погрешностью до 50 мкм. В клинической практике регистрация внеклеточных электрограмм с помощью внутрисердечных катетеров привела к взрывному развитию диагностики и лечения аритмий. Первая электрограмма пучка Гиса человека была записана в

клинике Поля Пюша в Монпелье в 1960 году [32]. Поскольку эта работа была опубликована на французском языке, она не получила того внимания, которого заслуживала. Настоящим толчком к широкому использованию регистрации активности пучка Гиса у человека послужила работа Шерлага и его коллег [41]. Эта методика, впервые апробированная на собаках и вскоре примененная к человеку, позволила локализовать различные формы АВ-блокады: проксимальную и дистальную по отношению к пучку Гиса, а также внутрисердечную блокаду.

Еще большее влияние оказали две работы, одновременно и независимо опубликованные группами из Амстердама и Парижа, в которых преждевременные стимулы использовались для инициации и купирования тахикардии, а внутрисердечные записи проводились в различных участках [11]. Эта техника, большим сторонником которой был Велленс, стала известна как программируемая электростимуляция [42].

Джозефсон разработал технику эндокардиального картирования желудочковой тахикардии, что привело к развитию хирургических методов, с помощью которых кусочки эндокарда резецировались на основе интраоперационного эндокардиального картирования [1]. "Бесконтактное" картирование, при котором внутрисердечные потенциалы измеряются с помощью электродов на оливообразном зонде, введенном в левый желудочек животных, было впервые описано Taccardi и др. (1987), и подобная система была использована у людей. Другая система картирования, не требующая постоянной флюороскопии, CARTO, была впервые описана Бен-Хаимом и др. (1996) и также используется для локализации аритмогенных участков, пригодных для катетерной абляции [10].

Электрофизиологический субстрат возникновения фибрилляции предсердий

Людеритц (2003) предположил, что Уильям Шекспир мог быть первооткрывателем фибрилляции предсердий, поскольку в своей пьесе "Зимняя сказка" 1611 года он пишет: "У меня сердечный тремор: сердце пляшет, но не от радости, не от радости". Более древнее описание пароксизмальной фибрилляции предсердий могло быть зафиксировано в Библии: в книге Иова говорится, что при мысли о Боге: "Сердце мое трепещет и сходит с места".

Первые электрокардиограммы фибрилляции предсердий были зарегистрированы Эйтховеном (1906, 1908) и Херингом (1908). Ротбергер и Винтерберг (1909) назвали эту аритмию аурикулярной фибрилляцией, заменив ею такие старые названия, как нерегулярный пульс (*pulsus irregularis*) и вечная аритмия (*arrhythmia perpetua*). Херинг (1908) и Льюис (1909а) продемонстрировали f-волны, соответствующие фибрилляторной активности предсердий. Ротбергер и Винтерберг (1909, 1915) в качестве механизма предсердной фибрилляции предпочитали единичный, быстро возникающий очаг, тогда как Льюис и Шлейтер (1912) предположили мультифокальный механизм. Как уже упоминалось, Льюис позже изменил свое мнение и поддержал идею механизма обратного входа возбуждения (*re-entry*) [20]. Теория циркулярного движения долгое время занимала ведущее место, пока Шерф в 1947 году не возродил теорию эктопического очага. Он применил аконитин точно к предсердию и таким образом смог вызвать предсердную фибрилляцию. Более поздние эксперименты Мо и Абильтскова (1959) показали, что после применения аконитина к ушку предсердия, зажатие ушка приводило к восстановлению синусового ритма, тогда как зажатый придаток демонстрировал

быструю, регулярную тахикардию. Таким образом, в данном случае предсердная фибрилляция была вызвана очагом, который так быстро сокращался, что равномерное возбуждение остальных предсердий уже не представлялось возможным. Нерегулярность ритма была обусловлена "фибриллярной проводимостью", исходящей из очага. Когда предсердная фибрилляция была вызвана быстрой стимуляцией или фарадическими разрядами по ушку предсердий, а рефрактерный период предсердий был сокращен введением ацетилхолина или стимуляцией блуждающих нервов, зажатие придатка приводило к исчезновению фибрилляции в придатке, тогда как в остальной части предсердия она продолжалась [30]. Это привело Мо и Абильтскова к формулировке "гипотезы множественных волн", согласно которой для поддержания фибрилляции несколько независимых реэнтрантных волн "... должны ... меняться в положении, форме, размере и количестве при каждом последующем возбуждении" [30].

Прямая проверка этой гипотезы была проведена Аллесси и коллегами (1985), которые регистрировали одновременные электрограммы из 192 участков предсердий во время фибрилляции предсердий в изолированных, перфузированных по Лангендорфу сердцах собак. Характер активации был совместим с наличием нескольких независимых волнообразных участков. Ширина волн могла достигать нескольких миллиметров, но наблюдались и широкие волновые фронты, равномерно распространяющиеся по большим сегментам предсердий. Волны были недолговечны, они гасли при столкновении с другой волной, при достижении границ предсердий или при встрече с рефрактерной тканью. По оценкам исследователей, критическое число волнообразных колебаний в обоих предсердиях, необходимое для

поддержания фибрилляции, составляло от трех до шести, что было намного меньше, чем число волнообразных колебаний в компьютерной модели Мо. Более поздние исследования, как на животных, так и на людях, в основном подтвердили эти выводы [18]. Однако несколько наблюдений возродили теорию "фокуса" в сочетании с фибриллярным проведением, даже если "фокус" сам по себе был реэнтрантным по своей природе. Так, в изолированных предсердиях собак, подвергшихся воздействию больших доз ацетилхолина, который укоротил рефрактерный период до 95 мс, и в которых фибрилляция стала устойчивой, "фокус" состоял из небольшого, единственного и стабильного реэнтрантного контура, который активировал остальную часть предсердия посредством фибриллярного проведения. Также у людей было обнаружено, что фибрилляция предсердий может быть обусловлена единственным реэнтрантным контуром [21] с "такой высокой скоростью, что она не может быть проведена 1:1 всеми частями предсердий". Исследования оптического картирования показали, что фибрилляция предсердий действительно может быть вызвана единственным очагом re-entry в левом предсердии с фибрилляторным проведением в правое предсердие. Наконец, исследования Хайссагера и соавторов (1994, 1998) показали, что эктопический очаг в легочной вене может быть причиной фибрилляции предсердий у пациентов, и что абляция этого очага может быть успешным методом лечения. Таким образом, в конечном счете, не существует единого ответа на вопрос, что является электрофизиологическим субстратом данной аритмии: эктопический очаг или повторный вход возбуждения?

Роль системного низкоинтенсивного воспаления в развитии фибрилляции предсердий

Воспаление может привести к развитию ФП, но и ФП способствует развитию

воспаления, что приводит к заикливанию порочного круга [6]. Ранние гистологические исследования показали, что даже у пациентов с идиопатической ФП локальная воспалительная инфильтрация предсердий, совместимая с миокардитом, присутствует у 2/3 больных [24]. В поддержку роли хронического воспаления в предсердном аритмогенезе, несколько исследований показали связь между аутоиммунными расстройствами, особенно ревматоидным артритом и ФП [23, 27]. Несмотря на повышенный риск развития ишемической болезни и сердечной недостаточности, воспаление, связанное с ревматоидным артритом, может влиять на электрофизиологию предсердий. Все больше данных указывает на то, что медиаторы воспаления способствуют структурному и электрическому ремоделированию предсердий [27]. Основные механизмы включают фиброз предсердий, модуляцию межпредсердных соединений и нарушения в утилизации внутриклеточного кальция. Эти нарушения увеличивают эктопическую активность предсердий и замедляют предсердную проводимость, ухудшая распространение предсердного импульса и способствуя повторному входу возбуждения [27]. Интересно, что в недавнем исследовании, включавшем более 20 000 пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, было показано, что воспалительный статус, выраженный уровнем С-реактивного белка, связан с возникновением ФП [23]. Действительно, системное воспаление было связано с воспалением эндокарда и эндотелия, а также с ремоделированием предсердий. Несколько медиаторов воспаления, по-видимому, участвуют в электрическом и структурном ремоделировании [6]. Фактор некроза опухоли, интерлейкин-2 и тромбоцитарный фактор роста регулируют гомеостаз кальция и

провоцируют аномальные триггеры в легочных венах, а также укорочение длительности потенциала действия предсердий [6]. Эти факторы, а также миелопероксидаза и белки теплового шока вызывают фиброз предсердий, дисрегуляцию коннексинов, апоптоз и миолиз, что приводит к замедлению проводимости и увеличению гетерогенности проводимости [6]. Более того, воспалительные цитокины активируют транскрипционный фактор NF-κB, который способствует развитию воспалительных реакций, приводящих к фиброзу, апоптозу и гибели кардиомиоцитов.

Следует отметить, что локальные воспалительные реакции в миокарде предсердий или в прилегающих тканях могут непосредственно вызывать ФП. Эти механизмы, по-видимому, действуют при перикардите, миокардите, а также при послеоперационной ФП после кардиохирургических операций. Примечательно, что пик заболеваемости послеоперационной ФП между вторым и третьим послеоперационным днем совпадает с пиком воспалительной и окислительной реакции после хирургического вмешательства [24, 27]. С другой стороны, быстрая предсердная тахикардия приводит к кальциевой перегрузке, вызывающей окислительный стресс, апоптоз, мембранную дисфункцию, энергетическое истощение и хроническое низкоинтенсивное воспаление [6]. Кроме того, экспериментальные данные показывают, что быстрая предсердная кардиостимуляция повышает уровень С-реактивного белка и индуцирует ФП [26]. Таким образом, предсердная тахикардия и воспаление - это два процесса, которые подпитывают друг друга, приводя к образованию порочного круга.

Концепция влияния кишечной микробиоты на развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий

Продолжают накапливаться данные, свидетельствующие о том, что микробиота кишечника и ее метаболиты также играют роль в возникновении и развитии сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, сердечную недостаточность, фиброз миокарда, фибрилляцию предсердий и др. [15]

Уже хорошо известно, про наличие определенной связи между нарушениями кишечной микробиоты и различными формами ФП [13, 16]. Триллионы бактерий, обитающих в желудочно-кишечном тракте, превращают питательные вещества в активные метаболиты (триметиламин-N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты и др.) обеспечивающие взаимодействие с макроорганизмом [35]. При этом бактериальные метаболиты, продуцируемые кишечной микробиотой, действуют как связующее звено между кишечной микробиотой и ее хозяином.

Некоторые из анаэробных кишечных микробов обладают способностью превращать пищевые углеводы в органические кислоты, включая лактат, и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) (ацетат, пропионат и бутират) [14]. В кишечнике человека бактерии типа *Bacteroidetes* выделяют высокие уровни ацетата и пропионата, тогда как бактерии типа *Firmicutes* вырабатывают большое количество бутирата. Системную активность КЦЖК можно объяснить их быстрым всасыванием, при этом только 5% выводится с фекалиями. Появляется все больше доказательств того, что КЦЖК являются важными метаболическими и иммунными медиаторами [14], так, бутират известен своей противовоспалительной активностью, главным образом, благодаря подавлению ядерного фактора NF-κB.

Провоспалительная активность кишечной микробиоты в состоянии дисбиоза приводит к активации макрофагов собственной пластинки кишечника и интимальном слое

артериальной стенки. Активация макрофагов происходит посредством приема нескольких типов сигналов от кишечной микробиоты, включая транслоцированные живые бактерии, их структурные компоненты (например, липополисахариды (ЛПС), пептидогликан, флагеллин и бактериальная ДНК) и функциональные метаболиты микробного происхождения (например, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), желчные кислоты и триметиламин N-оксид (ТМАО)) [17].

Заключение

О необходимости знать и понимать историю, чтобы строить планы на будущее, написано немало. Думаем ли мы о глобальных мировых событиях, или о диагностике и лечении сердечных аритмий, жизнь постоянно напоминает нам о необходимости учиться у прошлого, чтобы справиться с настоящим и подготовиться к будущему. На сегодняшний день ФП остается самой распространенной сердечной тахикардией в мире. За последние десятилетия были сделаны важные открытия в области эпидемиологии, генетики, электрофизиологии и молекулярной биологии, которые позволили глубже понять частоту возникновения и патофизиологию ФП. Эти данные показывают, что этиология ФП, тяжесть электропатологии и соответствующие молекулярные пути могут отличаться у отдельных пациентов или групп пациентов с ФП. Это наблюдение требует разработки диагностических тестов и стратегий лечения, ориентированных на конкретного пациента.

Для улучшения терапии и диагностики ФП необходимо инвестировать в изучение молекулярных путей и соответствующих нарушений электрической проводимости, приводящих к развитию ФП. В этой связи необходимы неинвазивные или минимально инвазивные подходы для определения тяжести электропатологии у отдельных пациентов и соотнесения

полученных результатов с основными экологическими и генетическими факторами риска и результатами лечения.

В настоящее время мы переживаем все более редуционистскую эру исследований, направленных на выявление молекулярных первопричин аритмий. Однако мы не должны забывать, что за нынешней эпохой, как и за каждой предыдущей, вероятно, последуют еще более элементарные исследования функций и особенностей строения структурных элементов

кардиомиоцитов в состоянии здоровья и болезни, что наметит новое, захватывающее и неопределенное будущее. И если мы просто вспомним урок, который история давала нам снова и снова, - что если мы обратимся к прошлому, то сможем наметить будущее, - то вполне вероятно, что плоды, рожденные этими новыми подходами к пониманию работы сердца, будут принесены человечеству гораздо эффективнее и быстрее, чем если бы мы игнорировали то, что было сделано до нас.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bergen N. Von, Byrum C. J. Ventricular tachycardia // *Clinical Cardiac Electrophysiology in the Young: Second Edition*. 2015. С. 175–195.
2. Blum S. [и др.]. Incidence and predictors of atrial fibrillation progression: A systematic review and meta-analysis // *Heart Rhythm*. 2019. № 4 (16). С. 502–510.
3. Burdon-Sanderson J. Syllabus of a course of lectures on physiology / J. Burdon-Sanderson, London: Lewis, 2011. 1–160 с.
4. Calvo D., Filgueiras-Rama D., Jalife J. Mechanisms and drug development in atrial fibrillation // *Pharmacological Reviews*. 2018. № 3 (70). С. 505–525.
5. Einthoven W. Galvanometrische registratie van het menselijk electrocardiogram / W. Einthoven, Leiden:, 1902. 101–107 с.
6. Ellinor P. T. [и др.]. Familial aggregation in lone atrial fibrillation // *Human Genetics*. 2005. № 2 (118). С. 179–184.
7. Eriksson L., Fernández O., Olsson K. Differences in the Antidiuretic Response to Intracarotid Infusions of Various Hypertonic Solutions in the Conscious Goat // *Acta Physiologica Scandinavica*. 1971. № 4 (83). С. 554–562.
8. Franz H. E. Charakterisierung von Aluminiumoxidschichten // *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*. 1983. № 9 (14). С. 290–298.
9. Goldman D. E. The Role of Membranes in Excitability // *Comprehensive Biochemistry*. 1995. № C (39). С. 307–339.
10. González-Torrecilla E. [и др.]. Non-Fluoroscopic Electroanatomical Mapping (CARTO System) in the Ablation of Atrial Tachycardias // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2004. № 1 (57). С. 37–44.
11. Guarnieri T. [и др.]. The nonpharmacologic management of the permanent form of junctional reciprocating tachycardia // *Circulation*. 1984. № 2 (69). С. 269–277.
12. Hofmann A. [и др.]. Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen // *Helvetica Chimica Acta*. 1959. № 5 (42). С. 1557–1572.
13. J L. [и др.]. Shifts in gut microbiome and metabolome are associated with risk of recurrent atrial fibrillation // *Journal of cellular and molecular medicine*. 2020. № 22 (24). С. 13356–13369.
14. J Z. [и др.]. Altered synthesis of genes associated with short-chain fatty acids in the gut of patients with atrial fibrillation // *BMC genomics*. 2021. № 1 (22).
15. JT S. The functional medicine approach to atrial fibrillation: can a cure for atrial fibrillation be found in the gut? // *Current opinion in cardiology*. 2021. № 1 (36). С. 44–50.
16. K Z. [и др.]. Different Types of Atrial Fibrillation Share Patterns of Gut Microbiota Dysbiosis // *mSphere*. 2020. № 2 (5).
17. K Z. [и др.]. Metagenomic data-mining reveals enrichment of trimethylamine-N-oxide synthesis in gut microbiome in atrial fibrillation patients // *BMC genomics*. 2020. № 1 (21).
18. Katritsis D. G. Catheter Ablation Techniques for Elimination of Atrial Fibrillation 1998. С. 223–227.
19. Kléber A. G. [и др.]. The early years of cellular cardiac electrophysiology and Silvio Weidmann (1921-2005) // *Heart Rhythm*. 2006. № 3 (3). С. 353–359.
20. Kohler R. E. The Lewis-Langmuir Theory of Valence and the Chemical Community, 1920-1928 // *Historical Studies in the Physical Sciences*. 1975. (6). С. 431–468.
21. Konings K. T. S. [и др.]. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans // *Circulation*. 1994. № 4 (89). С. 1665–1680.
22. Krikler D. M. Historical aspects of electrocardiography. // *Cardiology clinics*. 1987. № 3 (5). С. 349–355.
23. Li J. [и др.]. Blood-based 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level: A potential diagnostic biomarker for atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. 2021. № 2 (18). С. 271–277.

24. Li N., Brundel B. J. J. M. Inflammasomes and Proteostasis Novel Molecular Mechanisms Associated with Atrial Fibrillation // *Circulation Research*. 2020. № 1 (127). С. 73–90.
25. LING G., GERARD R. W. The normal membrane potential of frog sartorius fibers // *Journal of cellular physiology*. 1949. № 3 (34). С. 383–396.
26. Lubitz S. A. [и др.]. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation // *Jama*. 2010. № 20 (304). С. 2263–2269.
27. Marion D. M. S. van [и др.]. Atrial heat shock protein levels are associated with early postoperative and persistence of atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. 2021. № 10 (18). С. 1790–1798.
28. Marmont G. Studies on the axon membrane. I. A new method // *Journal of Cellular and Comparative Physiology*. 1949. № 3 (34). С. 351–382.
29. Merritt C., Tan S. Y. Willem Einthoven (1860–1927): Father of electrocardiography // *Singapore Medical Journal*. 2012. № 1 (53). С. 17–18.
30. Moe G. K., Abildskov J. A. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge // *American Heart Journal*. 1959. № 1 (58). С. 59–70.
31. Neher E., Sakmann B. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres // *Nature*. 1976. № 5554 (260). С. 799–802.
32. Nyman P. O. Purification and properties of carbonic anhydrase from human erythrocytes // *BBA - Biochimica et Biophysica Acta*. 1961. № 1 (52). С. 1–12.
33. Obrezan A. G., Kulikov V. D. [Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: the Control of Thromboembolic Risk] // *Kardiologija*. 2020. № 7 (60). С. 108–114.
34. Paterson D. J. Arrhythmia: 100 years on from George Ralph Mines // *Journal of Physiology*. 2013. № 17 (591). С. 4065–4066.
35. Peng J. [и др.]. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease // *Life Sciences*. 2018. (214). С. 153–157.
36. Ruddox V. [и др.]. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis // *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017. № 14 (24). С. 1555–1566.
37. Rytand D. A. Atrial flutter and the circus movement hypothesis. // *Circulation*. 1966. № 5 (34). С. 713–714.
38. Sedmera D. [и др.]. Optical mapping of electrical activation in developing heart // *Microscopy and Microanalysis*. 2004. № SUPPL. 2 (10). С. 198–199.
39. Snellen H. A. History of cardiology: a brief outline of the 350 years' prelude to an explosive growth 1984. С. 191.
40. Thomas V. [и др.]. Clinical characteristics and outcome of lone atrial fibrillation at a tertiary referral centre: The Groote Schuur Hospital experience // *Cardiovascular Journal of Africa*. 2018. № 5 (29). С. 268–272.
41. Ward D. E., Camm A. J. Methodologic problems in the use of atrial pacing studies for the assessment of A–V conduction // *Clinical Cardiology*. 1980. № 3 (3). С. 155–162.
42. Wellens H. J. J. [и др.]. Electrical management of arrhythmias with emphasis on the tachycardias // *The American Journal of Cardiology*. 1978. № 6 (41). С. 1025–1034.