

## Роль вегетативной нервной системы при фибрилляции предсердий

Jian Chen  
Eivind Solheim  
Morten Kristian Off  
Per Ivar Hoff  
Ole-Jørgen Ohm

### Предпосылки

На протяжении последнего десятилетия радиочастотная абляция стала одним из основных методов лечения при резистентной фибрилляции предсердий (ФП). Большое внимание уделяется взаимосвязи между ФП и вегетативной нервной системой (ВНС). Еще в 50-х годах прошлого века была описана связь между возникновением ФП и тонусом ВНС (1). В последующих исследованиях было эмпирически доказано нарушение электрофизиологических свойств кардиомиоцитов под влиянием ВНС. По данной теме уже были выполнены как экспериментальные так и клинические исследования, но все же многое остается неизвестным. В этой статье мы коротко рассмотрим роль ВНС при ФП.

### Играет ли ВНС важную роль при ФП?

Хорошо известно, что вагусные и симпатические влияния модулируют электрофизиологические характеристики предсердных клеток (длительность потенциала действия, рефрактерность и скорость проводимости). Парасимпатические стимулы способствуют возникновению механизма риентери, а симпатические – триггерной активности. Во многих исследованиях было показано, что возникновение пароксизмов ФП зависит от изменений вегетативного тонуса (2-4). Имеются доказательства усиления симпатической предсердной иннервации у пациентов с персистентной формой ФП, подтверждая тот факт, что автономное ремоделирование является частью предсердного субстрата, участвующего в поддержании ФП (5). По-видимому, имеется первичное повышение симпатического тона, но перед началом пароксизма ФП отмечается преимущественное влияние вагусного тона. Этот механизм присущ и пароксизмальной ФП, зарождающейся в легочных венах, и послеоперационной ФП. В одном исследовании пациентов с ранними рецидивами аритмии авторы показали повышение вагусного тона, наступающее сразу же после кардиоверсии (6). В другом популяционном исследовании было показано влияние тонуса ВНС на начало ФП. Это влияние проявлялось нарушением вегетативной регуляции, отображающееся нарушением вариабельности ритма сердца

(VPC) (7). Однако, после согласования потенциально спутывающих переменных, доказательство связи между ВНС и ФП не имело статистической значимости и указанная связь могла быть опосредствована влиянием традиционных факторов риска для ФП.

### **Какой из отделов ВНС играет более важную роль при ФП?**

В середине 90-х годов прошлого века Coumel предположил, что клинический анамнез пациента является надежным ориентиром для определения отдела ВНС, ответственного за формирование аритмогенного субстрата ФП, и это должно лежать в основе назначения соответствующего антиаритмического лечения (8,9). Позже было документировано, что VCP у пациентов с ФП связана с тоном блуждающего нерва (10). Этот факт положил начало новому пониманию роли парасимпатического отдела ВНС в развитии пароксизмов ФП (11).

Вегетативная иннервация предсердий была тщательно изучена в экспериментальных исследованиях. Структурные и электрофизиологические предсердные изменения могут возникать как при продолжительном повышении предсердной частоты, так и при постоянной форме ФП. Это было показано в экспериментальных исследованиях с быстрой предсердной кардиостимуляцией. По-видимому, электрофизиологическое ремоделирование ассоциируется с нарушенной вегетативной регуляцией. Исследования на собаках показали, что повышенная предсердная частота при ФП приводит к гетерогенному повышению предсердной симпатической иннервации и удлинению и разрастанию нервных окончаний (12,13). С другой стороны было показано, что индуцирование симпатической гипериннервации приводит к появлению огромного количества очагов ФП (14). После открытия роли легочных вен в развитии ФП было начато исследование влияний ВНС на данные процессы. Однако взаимосвязь между этими влияниями и их роль в индуцировании ФП еще далеко не известна.

### **Какую роль играет ВНС в возбуждении и поддержании ФП?**

Хотя оба отдела ВНС играют роль при ФП, холинергическая стимуляция, пожалуй, является более важной в спонтанном индуцировании ФП (15,16). Адренергические (симпатические) стимулы, по-видимому, являются модуляторами индуцирования и удержания ФП, вызванной холинергическими стимулами. В одном из экспериментальных исследований (16), при ингибировании холинергических влияний с помощью атропина, мощная бета-адренергическая стимуляция не смогла индуцировать ФП. Этот факт приводит к выводу, что базовый холинергический тонус влияет на аритмогенный эффект катехоламинов. Так, при введении атропина частота возникновения предсердных экстрасистол снижается более чем

вдвое. Известными электрофизиологическими влияниями ацетилхолина на предсердный миокард являются гиперполяризация и укорочение потенциала действия – это может служить объяснением некоторых аспектов аритмогенного эффекта парасимпатической стимуляции. Атенолол, являясь селективным блокатором  $\beta_1$  рецепторов, предотвращает триггерную аритмию, но при этом не влияет на гиперполяризацию, ни предотвращает укорочения потенциала действия. Было показано усиление кальциевого тока в нервных окончаниях под влиянием норадреналина. Ингибирование триггерной аритмии также наблюдается при супрессии кальциевого тока руаноудином (влияет на выделение кальция сердечным саркоплазматическим ретикулумом) а также при супрессии  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  обмена при повышении уровня  $\text{Ca}^{++}$ .

### **Каким способом можно определить или локализовать GP в экспериментальных и клинических исследованиях?**

Вагусная иннервация предсердий является сложной. Жировые прослойки в различных местах предсердия содержат GP (вегетативные сплетения). Эти сплетения связаны с внутрисердечной ВНС (20). Жировые прослойки могут быть идентифицированы при операции на открытом сердце как у человека, так и у экспериментальных животных. При эндокардиальном картировании можно идентифицировать локализацию GPs, используя для этого высокочастотную стимуляцию (20-50 Гц, 5-15 вольт, продолжительность пульса 10 мсек) (21). Зоны, при стимуляции которых электрокардиографический интервал RR удлинялся более чем на 50%, идентифицировались как активные GPs. Для определения локализации сплетений использовались и хирургические и катетерные методы. В одном хирургическом исследовании (22) были найдены пучки GPs, расположенные вокруг внутрипредсердной борозды и связки Marshall. Больше количество GPs было найдено в правом предсердии. При чрезкожной технике GPs в основном обнаруживаются в антральной зоне устьев легочных вен (21). GPs были идентифицированы и в других зонах, включающих правое предсердие (впадение верхней порожистой вены), в *crista terminalis*, в средней части коронарного синуса и в перегородке. Для полного определения распределения GPs было произведено мапирование правого и левого предсердий.

### **Как можно тестировать функции симпатической и парасимпатической систем?**

В экспериментальных моделях нервную стимуляцию можно провести с помощью инъекции парасимпатомиметика (например ацетилхолина) в жировые прослойки. Для стимуляции этих зон также могут использоваться эпикардиальные электроды. Неинвазивная вагусная стимуляция (массаж каротидного синуса) – проста в выполнении, но сложно измерить ее

эффект. При катетерных интервенционных процедурах в качестве симпатомиметика широко используется изопроterenол. Для ингибирования эффектов ВНС используются атенолол и атропин.

Признанным методом анализа ВСР является Холтеровское мониторирование, для этой цели имеются специальные software алгоритмы. Для анализа функции парасимпатической нервной системы могут использоваться такие параметры ХМ как: стандартное отклонение интервалов RR (SDRR), коэффициент вариабельности (COV), квадратный корень суммы разностей последовательных интервалов RR (sMSSD) и мощность высоких частот (HF). Мощность низких частот (LF) отображает как симпатическую так и парасимпатическую активность, а отношение LF/HF – симпато-парасимпатический баланс. Повышение этого соотношения предполагает снижение вагусного и повышение симпатического тона, и наоборот.

### **Имеется ли возможность аблации GPs и полного излечения ФП?**

Хотя уже в середине 90-х годов предполагалось, что вагусная денервация с помощью РЧ аблации может снизить индуцируемость ФП (опыты на собаках) (4,23), лишь на протяжении последних нескольких лет началось клиническое исследование этих предпосылок. В ранних наблюдениях аблации ФП было показано нарушение ВСР после аблации антрума ЛВ (24). Одним из осложнений аблации ЛВ является преходящая синусовая тахикардия и АВ-блокада. При этом случайно были идентифицированы GPs. Позже, для этой цели были разработаны стандартные методы. Аблация в местах расположения GPs может прервать парасимпатическую стимуляцию и таким образом способствовать успеху аблации (23,25). В экспериментальных моделях с животными парасимпатическая денервация приводила к невозможности индуцирования ФП. В исследовании Platt и соавторов (26) было показано, что у 22 из 23 пациентов (96%) с персистирующей ФП, у которых была произведена лишь аблация GP (без изоляции легочных вен), невозможно было индуцировать ФП ни сразу же после аблации, ни после недлительного периода следования (6 месяцев). Число аппликаций РЧ при аблации составляло от 5 до 17. Rappone и соавторы (27) сообщили, что при линейной аблации устьев ЛВ у 100 пациентов (в серии из 297 последующих случаев) наблюдалось замедление частоты синусового ритма или же замедление частоты желудочкового ответа при ФП. При продолжении процедуры аблации эти эффекты исчезали. При 12-месячном наблюдении было показано, что у 34,4% пациентов, у которых проявилась описанная вагусная реакция, в 99% случаев не отмечалось рецидивов ФП, а у остальных пациентов (без описанной вагусной реакции) лишь в 88% отсутствовали

рецидивы аритмии. В недавнем исследовании 60 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП, у 33 из них была проведена стандартная изоляция устьев легочных вен и аблация GP в антруме ЛВ, а у 27 из этих пациентов – лишь изоляция ЛВ. При недолговременном наблюдении, 91% пациентов из первой группы не имели рецидивов ФП, а из второй группы лишь 71% не имели таковых рецидивов (28).

### **Имеются ли результаты долговременного наблюдения?**

При долговременном наблюдении пациентов после аблации, с помощью ВСП, было отмечено снижение у них вариабельности. В рандомизированном исследовании, сравнившем пациентов с сегментарной и циркулярной аблациями ЛВ, было показано, что это снижение ВСП было транзиторным при сегментарной аблации и длилось, по крайней мере 1 год, при циркулярной (29). Этот феномен может быть результатом более обширной аблации при циркулярном подходе. У пациентов с пароксизмальной формой ФП, с долговременным наблюдением, при возникновении вагусной реакции во время процедуры аблации значительно снижалась частота рецидивов ФП (30). В экспериментальных исследованиях была гистологически доказана деструкция автономного узла после циркулярной аблации ЛВ (31), однако долговременный эффект от аблации GPs еще точно не установлен (32). У избранных пациентов, с предполагаемой вагусной формой ФП, была предложена селективная предсердная денервация (33), хотя еще не имеется весомых доказательств такого подхода и необходимы дальнейшие исследования.

### **Имеется ли связь между GPs и комплексными фракционированными предсердными электрограммами (CFAE - complex fractionated atrial electrograms)?**

Как новый подход к аблации ФП, Nademanee и соавторы описали метод картирования и аблации CFAE (34). CFAE в основном находятся в зонах с замедленной проводимостью и/или в опорных точках (pivot points), где волны возбуждения вращаются в окончаниях кругов функциональных блоков. Nademanee показал, что зоны с CFAE являются электрофизиологическими субстратами и поэтому для элиминирования ФП нужно проводить их аблацию.

В одном исследовании Lemery и соавторов (21), во время процедуры аблации проводилось картирование GP и CFAE. CFAE определялись в тех местах, где имелся положительный автономный ответ при быстрой кардиостимуляции. Аблация производилась при помощи CFAE картирования, при этом в 88% случаев была достигнута вагусная денервация. Требуются дальнейшие исследования для установления связи между CFAE и GPs.

### Что еще неизвестно?

ВНС играет важную роль в иницировании и поддержании ФП. Имеются весомые доказательства роли электрофизиологического предсердного ремоделирования при пароксизмальной и персистирующей форме ФП. И симпатическая и парасимпатическая отделы ВНС играют важную роль в описанных процессах, но вагусная иннервация по-видимому является более важной. С помощью эндокардиального картирования, выполняемого при катетерной аблации, вполне возможно идентифицировать GPs, но, при долговременном наблюдении, эффективность от аблации этих сплетений все еще остается ограниченной. Для определения дальнейших результатов изолированной аблации GP и ее комбинации с изоляцией ЛВ при различных типах ФП необходимы рандомизированные многоцентровые клинические исследования.

### Список литературы:

1. Cannata D, Narbone NB. Clinical observations on the role of the vegetative nervous system in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Cardiologia* 1958;32:329-45.
2. Amar D, Zhang H, Miodownik S, Kadish AH. Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1262-8.
3. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105:2753-9.
4. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2774-80.
5. Gould PA, Yii M, McLean C et al. Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:821-9.
6. Bertaglia E, Zoppo F, Bonanno C, Pellizzari N, Frigato N, Pascotto P. Autonomic modulation of the sinus node following electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: relation with early recurrence. *Int J Cardiol* 2005;102:219-23.

7. Singh JP, Larson MG, Levy D, Evans JC, Tsuji H, Benjamin EJ. Is baseline autonomic tone associated with new onset atrial fibrillation?: Insights from the framingham heart study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004;9:215-20.
8. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J* 1994;15 Suppl A:9-16.
9. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:999-1007.
10. van den Berg MP, Haaksma J, Brouwer J, Tieleman RG, Mulder G, Crijns HJ. Heart rate variability in patients with atrial fibrillation is related to vagal tone. *Circulation* 1997;96:1209-16.
11. Chen YJ, Chen SA, Tai CT et al. Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:732-8.
12. Chang CM, Wu TJ, Zhou S et al. Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing. *Circulation* 2001;103:22-5.
13. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, Zipes DP, Hutchins GD, Olgin JE. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation* 2000;101:1185-91.
14. Swissa M, Zhou S, Paz O, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS. Canine model of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H1851-H1857.
15. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm* 2005;2:624-31.

16. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, Glukhov AV, Yushmanova AV, Rosenshtraukh LV. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:483-90.
17. Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS et al. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm* 2006;3:201-8.
18. Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, Lazzara R, Jackman WM. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1878-86.
19. Zhou J, Scherlag BJ, Edwards J, Jackman WM, Lazzara R, Po SS. Gradients of atrial refractoriness and inducibility of atrial fibrillation due to stimulation of ganglionated plexi. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:83-90.
20. Hou Y, Scherlag BJ, Lin J et al. Interactive atrial neural network: Determining the connections between ganglionated plexi. *Heart Rhythm* 2007;4:56-63.
21. Lemery R, Birnie D, Tang AS, Green M, Gollob M. Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006;3:387-96.
22. Mehall JR, Kohut RM, Jr., Schneeberger EW, Taketani T, Merrill WH, Wolf RK. Intraoperative epicardial electrophysiologic mapping and isolation of autonomic ganglionic plexi. *Ann Thorac Surg* 2007;83:538-41.
23. Elvan A, Pride HP, Eble JN, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 1995;91:2235-44.
24. Hsieh MH, Chiou CW, Wen ZC et al. Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *Circulation* 1999;100:2237-43.

25. Razavi M, Zhang S, Delapasse S et al. The effects of pulmonary vein isolation on the dominant frequency and organization of coronary sinus electrical activity during permanent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:1201-8.
26. Platt M, Mandapati R, Scherlag BJ, et al. Limiting the number and extent of radiofrequency applications to terminate atrial fibrillation and subsequently prevent its inducibility [abstract]. *Heart Rhythm* 2004; 1:S11.
27. Pappone C, Santinelli V, Manguso F et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:327-34.
28. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;13 Suppl 1:37-42.
29. 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;3:1428-35.
30. Pappone C, Santinelli V. Substrate ablation in treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17 Suppl 3:S23-S27.
31. Spector PS, Noori AM, Hardin NJ, Calame JD, Bell SP, Lustgarten DL. Pulmonary vein encircling ablation alters the atrial electrophysiologic response to autonomic stimulation. *J Interv Card Electrophysiol* 2007.
32. Oh S, Zhang Y, Bibevski S, Marrouche NF, Natale A, Mazgalev TN. Vagal denervation and atrial fibrillation inducibility: epicardial fat pad ablation does not have long-term effects. *Heart Rhythm* 2006;3:701-8.

33. Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:876-85.
  
34. Nadeem K, McKenzie J, Kosar E et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-53.