

Стычинский А. С., д-р мед. наук, заведующий отделением электрофизиологии и рентгенхирургических методов лечения аритмий сердца, <https://orcid.org/0000-0001-5829-6746>

Альмиз П. А., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения электрофизиологии и рентгенхирургических методов лечения аритмий сердца, <https://orcid.org/0000-0003-1357-3783>

Топчий А. В., младший научный сотрудник отделения электрофизиологии и рентгенхирургических методов лечения аритмий сердца, <https://orcid.org/0000-0002-5102-3902>

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев, Украина

Предсердные кардиомиопатии – их роль в патогенезе фибрилляции предсердий и влияние на результаты ее лечения: литературный обзор

Резюме. Работа посвящена вопросу предсердных кардиомиопатий. Они оказывают существенное влияние на работу сердца, провоцируют возникновение нарушений ритма и увеличивают риск тромбоэмболических осложнений.

Цель работы – анализ последних публикаций, посвященных данной тематике.

Материалом для анализа стали статьи ведущих аритмологических клиник.

Обсуждение. В данной работе изложена история формирования термина «предсердные кардиомиопатии», освещена условная классификация изменений миокарда предсердий по классификации EHRA. Причинами данной нозологической формы могут быть некоторые виды мутаций генов, а также артериальная гипертензия, застойная недостаточность кровообращения, сахарный диабет, миокардит и др. Предсердные кардиомиопатии играют важную роль в возникновении фибрилляции предсердий (ФП), а также влияют на ее естественное течение и результаты лечения. Результаты электроанатомического картирования и магнитного резонанса показывают выраженные фиброзные изменения предсердий у лиц с этой формой аритмии. Исследование DECAAF (Delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation) показало, что фиброзные изменения миокарда предсердий непосредственно связаны с частотой рецидивов аритмии после катетерной абляции. Исследование DECAAFII подтвердило эффективность влияния на фиброзный субстрат при катетерном лечении ФП при I и II стадии фиброза. Результаты катетерного лечения зависят от степени выраженности фиброза, что говорит о необходимости учета этого фактора при определении показаний к абляции.

Выводы. Таким образом, предсердные кардиомиопатии являются важной составляющей патогенеза ФП. Усовершенствование методик воздействия на фиброзный субстрат будет способствовать улучшению результатов катетерного лечения ФП.

Ключевые слова: аритмии, фибрилляция предсердий, катетерная деструкция, аритмогенез, фиброзный субстрат.

Предсердные кардиомиопатии (ПК) являются относительно мало изученной группой заболеваний сердца, по сравнению с желудочковыми кардиомиопатиями. Однако следует учитывать, что патология предсердий оказывает существенное негативное влияние на работу сердца, может служить причиной различных аритмий, увеличивает риск тромбоэмболических осложнений.

© 2021 The Authors. Published by Professional Edition Eastern Europe. This is an open access article under the CC BY-SA license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

Данный обзор не претендует на рассмотрение всех аспектов проблемы. При выборе темы мы хотели сконцентрироваться на наиболее актуальных вопросах и, пожалуй, наименее изученных.

Целью настоящей работы является анализ современных представлений о роли ПК в возникновении фибрилляции предсердий (ФП), а также влиянии ее на естественное течение и результаты лечения этой аритмии.

Материалом для анализа послужили наиболее крупные и фундаментальные статьи по данной тематике.

Впервые термин «предсердные кардиомиопатии» появился в работе Nagle et al. (1972), в которой был представлен случай семейного синдрома поражения миокарда предсердий, клинически проявлявшегося в эктопических предсердных ритмах, атриовентрикулярной блокаде и в конце завершившегося механической остановкой предсердий [1]. Предположение о связи ПК с ФП впервые было высказано Zipes в редакционном комментарии по поводу сообщения о роли импульсов из легочных вен в запуске аритмии [2]. Позднее Kottkamp выдвинул идею о том, что специфическая фиброзная ПК является общим патологическим деноминатором всех форм ФП, и она вызывается первичным кардиомиопатическим процессом, независимо от самой аритмии [3].

В 2016 году рабочая группа из 4 аритмологических обществ (EHRA) в своем итоговом документе [4] предложила следующее определение ПК: «к предсердной кардиомиопатии относят любой комплекс структурных, архитектонических, контрактильных или электрофизиологических изменений, влияющих на предсердия, с потенциальной возможностью создания клинически заметных проявлений». В этом документе отмечается, что на сегодняшний день нет общепринятой классификации ПК. Поэтому авторы предлагают выделить следующие типы изменений миокарда предсердий:

Тип I – преимущественно изменения миоцитов (гипертрофия, миоцитоз) без существенного фиброза или других изменений интерстиция.

Тип II – преимущественно фиброзные изменения без изменений миоцитов.

Тип III – комбинация изменений миоцитов с фиброзными изменениями.

Тип IV – изменения интерстициального матрикса без выраженного накопления коллагена (с или без изменения кардиомиоцитов).

Причины появления ПК неясны. Генетические исследования последнего десятилетия обнаружили у лиц с ПК некоторые виды мутаций генов, контролирующих определенные структурные и функциональные процессы в предсердиях [5–7]. Развитию ПК могут способствовать различные заболевания, например, артериальная гипертензия, застойная недостаточность кровообращения, сахарный диабет, миокардит и др. Такие анатомо-физиологические факторы, как старение, ожирение, особенности эндокринного статуса могут приводить к структурным изменениям миокарда предсердий [4, 8]. При этом вызванные изменения не являются специфическими для отдельных видов заболеваний. Тип изменений, как и их локализация в предсердиях с течением времени могут меняться.

Связь между ПК и ФП подтверждается, в первую очередь, данными гистологических исследований. В работе Platonov et al. на материале аутопсий бы-

ло обнаружено, что в одинаковых возрастных группах с одинаковыми баллами по шкале CHA2DS2-VASc (т. е. с одинаковым числом факторов, способствующих возникновению ФП) в случаях, когда имелась ФП, наблюдалось более, чем двукратное увеличение степени фиброза, по сравнению с теми, когда она отсутствовала [9]. При этом было отмечено, что эти изменения были более выражены при постоянной форме аритмии, чем при пароксизмальной.

Corradi et al. в гистологическом материале, полученном во время операций по хирургическому лечению персистирующей ФП у пациентов без сопутствующей структурной патологии сердца, обнаружили достоверно более выраженное количество миоцитических повреждений и интерстициального фиброза, по сравнению с контрольным материалом (данные аутопсии случаев с отсутствием заболеваний сердца) [10]. Авторы отмечают, что характер и выраженность морфологических изменений не зависят от длительности персистирования аритмии. В связи с этим делают вывод о том, что структурные изменения в предсердиях при персистирующей форме ФП наступают очень рано. С нашей точки зрения, возможна и иная интерпретация этого факта: структурные изменения в этих случаях имели первичный характер и послужили причиной аритмии. Дополнительным доводом в пользу первичной ПК как причины ФП могут быть наблюдения в случаях так называемой «early onset» ФП, когда аритмия приобретает персистирующий характер вскоре после своего первого появления. Данные электроанатомического картирования [11] и исследования с накоплением гадолиния при помощи магнитного резонанса [12] показали выраженные фиброзные изменения предсердий у лиц с этой формой аритмии. Таким образом, по нашему мнению, концепцию «atrial fibrillation begets atrial fibrillation» не следует применять для объяснения возникновения в значительной части случаев ФП.

На сегодняшний день катетерная абляция является основным методом лечения ФП [14]. Завершившееся в 2014 году мультицентровое исследование DECAAF (Delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation) показало, что фиброзные изменения миокарда предсердий непосредственно связаны с частотой рецидивов аритмии после катетерной абляции [14]. Авторы исследования выделили 4 стадии фиброза: I – фиброзные изменения занимают менее 10 % площади предсердий; II – ≥ 10 % до 20 %; III – ≥ 20 % до 30 % и IV – ≥ 30 %. Частота рецидивов аритмии в средние сроки наблюдения 325 дней после абляции составила: при I стадии – 15,3 %; при II – 32,6 %; при III – 45,9 % и при IV – 51,1 %; через 475 дней эти показатели составили соответственно: 15,3, 35,8, 45,9, 69,4 %. Обращает на себя внимание высокая частота рецидивов аритмии в течение первого года после абляции при III

и IV стадиях фиброза, а также существенное ее увеличение при более длительных сроках наблюдения при IV стадии.

Катетерные методики воздействия на субстрат в предсердиях предпринимались в течение последних двух десятилетий как в качестве самостоятельного вида, так и в дополнение к изоляции легочных вен. Результаты их применения были неоднозначными и отличались в работах различных исследователей. Это привело к тому, что в рекомендациях по лечению ФП последних лет методики воздействия на субстрат оценены как недостаточно обоснованные для того, чтобы рекомендовать их для обязательного применения [13, 15].

Исследование DECAAFII было предпринято с целью определить эффективность непосредственного воздействия на фиброзный субстрат при катетерном лечении ФП [16]. Проводили либо абляцию фиброзного участка, либо его изоляцию по периферии. Включенные в исследование пациенты, были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в две группы, в зависимости от вида катетерной процедуры: одним из них были произведены изоляция легочных вен и воздействие на фиброзный субстрат, другим – только изоляция легочных вен. Предварительный анализ показал, что частота рецидивов аритмии в обеих группах существенно не отличается (43 % и 46 % соответственно). Однако при анализе в подгруппах со стадиями фиброза I и II была обнаружена достоверно меньшая частота рецидивов среди тех, кому производилось воздействие на субстрат [17].

Обсуждение. Чем может помочь в практическом отношении диагностика ПК при лечении пациентов с ФП?

Отсутствие четких временных соотношений между возникновением ФП и инсультом наводит на мысль, что причиной тромбообразования могут быть такие присущие ПК факторы, как гипоконтрактильность предсердий и эндотелиальная дисфункция [8]. Шкала CHA₂DS₂-VASc включает в себя многие факторы, способствующие развитию ПК, но не включает ФП, что также может свидетельствовать в пользу того, что именно кардиопатия лежит в основе инсульта. Таким образом, определяя сроки и вид антикоагулянтной терапии после катетерного устранения ФП, мы должны принимать во внимание факт наличия ПК.

Пожалуй, наиболее важное значение диагностика ПК имеет для определения лечебной тактики при ФП. Зависимость результатов катетерного лечения от степени выраженности фиброза говорит о необходимости учета этого фактора при определении показаний к абляции. Это позволяет избавить часть пациентов от прогнозируемо неэффективной процедуры, сопровождающейся, к тому же, пусть и не частыми, но тяжелыми осложнениями. В случаях ранних рецидивов ФП

после катетерного лечения у пациентов без фиброзных изменений можно предположить, что наиболее вероятной причиной является восстановление проведения между легочными венами и предсердием, и, следовательно, повторная процедура может привести к успешному результату. И, наоборот, рецидив аритмии в случаях значительных фиброзных изменений вероятнее всего обусловлен имеющимся структурным ремоделированием, которое повторная процедура едва ли сможет изменить.

Выводы. Таким образом, можно отметить, что ПК является важной составляющей патогенеза ФП. Дальнейшее усовершенствование методик воздействия на фиброзный субстрат будет способствовать улучшению результатов катетерного лечения ФП.

Список использованных источников

References

1. Nagle RE, Smith B, Williams DO. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Br Heart J*. 1972;34(2):205. PMID: 5007810.
2. Zipes DP. Atrial fibrillation. A tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;95(3):562-4. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.3.562>
3. Kottkamp H. Atrial fibrillation substrate: the «unknown species» – from lone atrial fibrillation to fibrotic atrial cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012;9(4):481-2. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.01.008>
4. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e3-e40. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.028>
5. Fatkin D, Santiago CF, Huttner IG, Lubitz SA, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: state of the art in 2017. *Heart Lung Circ*. 2017;26(9):894-901. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.04.008>
6. Fatkin D, Huttner IG, Johnson R. Genetics of atrial cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(3):275-81. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000610>
7. Roselli C, Rienstra M, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation in 2020: GWAS, genome sequencing, polygenic risk, and beyond. *Circ Res*. 2020;127(1):21-33. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316575>
8. Guichard JB, Nattel S. Atrial cardiomyopathy: a useful notion in cardiac disease management or a passing fad? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):756-65. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.033>
9. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2225-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.061>
10. Corradi D, Callegari S, Manotti L, Ferrara D, Goldoni M, Alinovi R, Pinelli S, Mozzoni P, Andreoli R, Asimaki A, Pozzoli A, Becchi G, Mutti A, Benussi S, Saffitz JE, Alfieri O. Persistent lone atrial fibrillation: clinicopathologic study of 19 cases. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1250-8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.02.008>

11. Kottkamp H, Schreiber D. The substrate in «early persistent» atrial fibrillation: arrhythmia induced, risk factor induced, or from a specific fibrotic atrial cardiomyopathy? *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2(2):140-2. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.02.010>. Epub 2016 Apr 18.
12. Andreasen L, Bertelsen L, Ghouse J, Lundegaard PR, Ahlberg G, Refsgaard L, Rasmussen TB, Eiskjær H, Haunsø S, Vejlsstrup N, Svendsen JH, Olesen MS. Early-onset atrial fibrillation patients show reduced left ventricular ejection fraction and increased atrial fibrosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):10039. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66671-w>
13. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
14. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA.* 2014;311(5):498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>
15. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(10):e275-e444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>
16. Marrouche NF, Greene T, Dean JM, Kholmovski EG, Boer LM, Mansour M, Calkins H, Marchlinski F, Wilber D, Hindricks G, Mahnkopf C, Jais P, Sanders P, Brachmann J, Bax J, Dagher L, Wazni O, Akoum N; DECAAF II Investigators. Efficacy of LGE-MRI-guided fibrosis ablation versus conventional catheter ablation of atrial fibrillation: The DECAAF II trial: Study design. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(4):916-24. <https://doi.org/10.1111/jce.14957>
17. ESC [Internet]. Sophia Antipolis: ESC; c2021 Aug 28 [cited 2021 Sep 28]. Fibrosis ablation shows promise in atrial fibrillation with low grade fibrotic myopathy [Press release]. Available from: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Fibrosis-ablation-shows-promise-in-atrial-fibrillation-with-low-grade-fibrotic-myopathy>

Передсердні кардіоміопатії – їхня роль у патогенезі фібриляції передсердь та вплив на результати її лікування: літературний огляд

Стичинський О. С., д-р мед. наук, завідувач відділення електрофізіології та рентгенхірургічних методів лікування аритмій серця

Альміз П. О., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділення електрофізіології та рентгенхірургічних методів лікування аритмій серця

Топчій А. В., мол. науковий співробітник відділення електрофізіології та рентгенхірургічних методів лікування аритмій серця

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме

Робота присвячена питанню передсердних кардіоміопатій. Вони істотно впливають на роботу серця, провокують виникнення порушень ритму і збільшують ризик тромбоемболічних ускладнень.

Мета – аналіз останніх публікацій, присвячених цій тематиці.

Матеріалом для аналізу стали статті провідних аритмологічних клінік.

Обговорення. У цій роботі викладено історію формування терміна «передсердні кардіоміопатії», висвітлено умовну класифікацію змін міокарда передсердь за класифікацією EHRAS. Причинами такої нозологічної форми можуть бути деякі види мутацій генів, а також артеріальна гіпертензія, застійна недостатність кровообігу, цукровий діабет, міокардит та ін., які впливають на її природний перебіг та результати лікування. Дані електроанатомічного картування та магнітного резонансу показують виражені фіброзні зміни передсердь в осіб із цією формою аритмії. Дослідження DECAAF (Delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation) показало, що фіброзні зміни міокарда передсердь безпосередньо пов'язані з частотою рецидивів аритмії після катетерної абляції. Дослідження DECAAFII підтвердило ефективність впливу на фіброзний субстрат при катетерному лікуванні фібриляції передсердь при I та II стадії фіброзу. Результати катетерного лікування залежать від ступеня вираженості фіброзу, що свідчить про необхідність урахування цього чинника щодо показників абляції.

Висновки. Таким чином, передсердні кардіоміопатії є важливою складовою патогенезу фібриляції передсердь. Удосконалення методик впливу на фіброзний субстрат сприятиме поліпшенню результатів катетерного лікування фібриляції передсердь.

Ключові слова: аритмії, фібриляція передсердь, катетерна деструкція, аритмогенез, фіброзний субстрат.

Atrial Cardiomyopathy: a Role in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation and Influence on the Results of Its Treatment

Oleksandr S. Stychynskyi, Pavlo O. Almiz, Alina V. Topchii

National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. The work is dedicated to the issue of atrial cardiomyopathies (ACs). They have a significant effect on the heart function, provoke rhythm disturbances and increase the risk of thromboembolic complications.

The aim. To analyze the latest publications on the topic.

The material for the analysis were the papers published by the leading arrhythmological clinics.

Discussion. This paper describes the origin of the term “atrial cardiomyopathy”, highlights the conditional classification of changes in the atrial myocardium according to the EHRAS classification. The causes of this nosological form may be some types of gene mutations, as well as hypertension, congestive circulatory failure, diabetes mellitus, myocarditis, etc. ACs play an important role in the occurrence of atrial fibrillation (AF) and also affect its natural course and treatment outcomes. Electroanatomical mapping and magnetic resonance data show significant fibrotic changes in the atria in individuals with this form of arrhythmia. The DECAAF study (Delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation) showed that fibrotic changes in the atrial myocardium are directly related to the frequency of recurrent arrhythmias after catheter ablation. The DECAAFII study confirmed the effectiveness of the influence on the fibrous substrate in the catheter treatment of AF at stages 1 and 2 of fibrosis. The results of catheter treatment depend on the severity of fibrosis, which shows the importance of taking this factor into account when determining the indications for ablation.

Conclusions. Thus, AC is an important component of the pathogenesis of AF. Improvement of techniques for influencing the fibrous substrate will improve the results of catheter treatment of AF.

Keywords: *arrhythmia, atrial fibrillation, catheter destruction, arrhythmogenesis, fibrous substrate.*

Стаття надійшла в редакцію 20.10.2021 р.