



Третья научно-практическая конференция
с международным участием

**«Актуальные вопросы
диагностики и лечения
фибрилляции предсердий»**

Современные взгляды на патогенез фибрилляции предсердий

Харлап Мария Сергеевна
MKharlap@gnicpm.ru

к.м.н., старший научный сотрудник

Отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики

АРИТМОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

ФГБУ Государственный научно-исследовательский

Центр профилактической медицины

МЗ РФ

28 ноября 2014 год

МОСКВА

Основные положения

➤ Единый фенотип фибрилляции предсердий (ФП), исходящий из множественных патологических путей → многофакторный патогенез ФП

Конференция в НИХЦ им. Н.И. Пирогова 2017.14

генетические факторы & модификаторы & влияние окружающей среды

модуляторы и активные триггеры

катехоламины, свободные радикалы, ангиотензин - превращающий фермент, ангиотензин II, альдостерон, цитокины, оксид азота



Основные положения

➤ Единый фенотип фибрилляции предсердий (ФП), исходящий из множественных патологических путей многофакторный патогенез ФП ➡

➤ Наличие изолированной формы ФП

➤ Генетически детерминированный, наследственный, в том числе, семейный вариант заболевания

❖ ФП – как первичная электрическая болезнь

❖ Сочетание ФП с другими наследственными заболеваниями, такими как - Синдром удлиненного интервала QT (4-ый молекулярно-генетический вариант), наследственная форма ДКМП, нейромышечные заболевания...

Молекулярно – генетические методы, применяемые для изучения патогенеза ФП

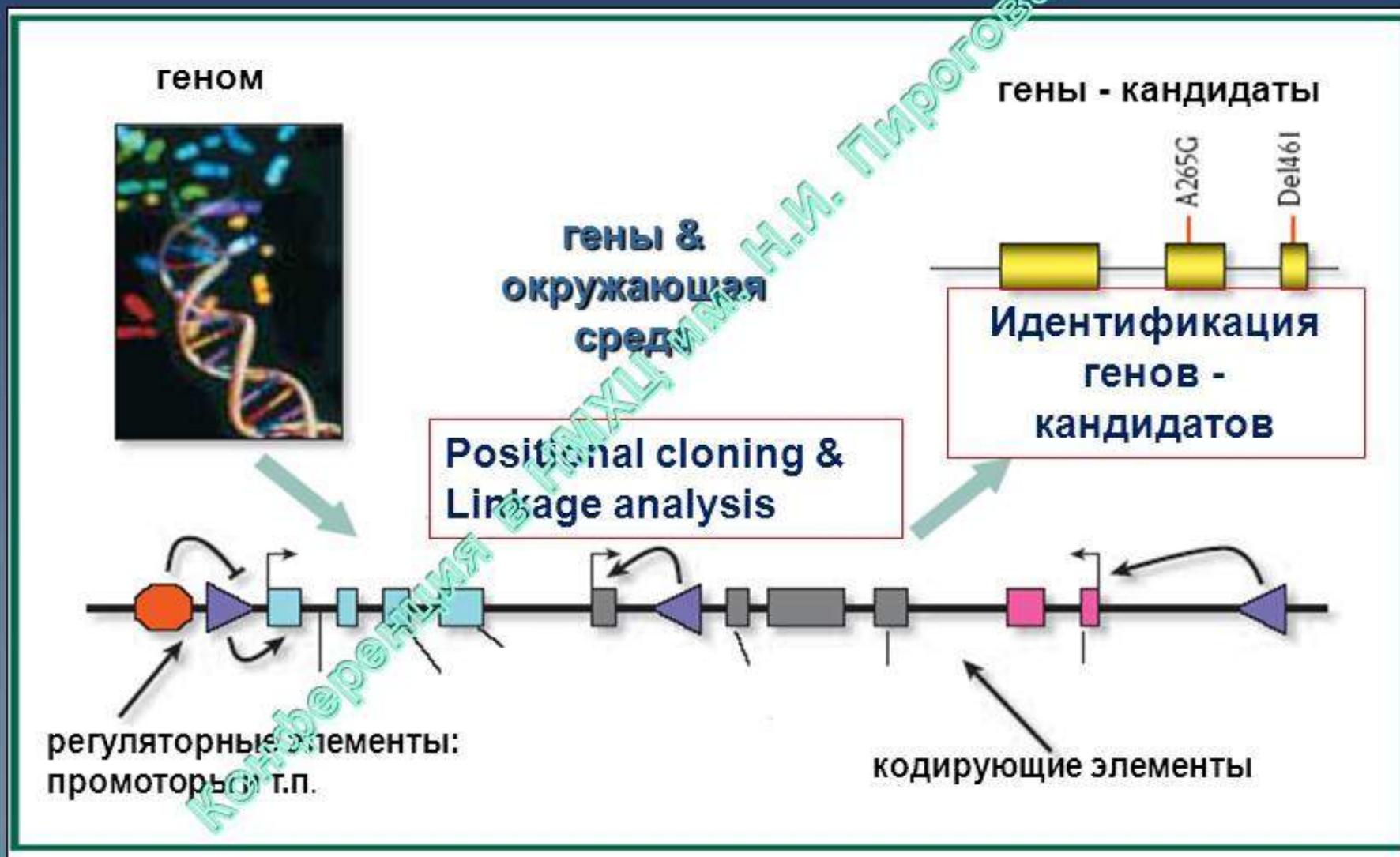


Схема модифицирована из статьи Spooner P. 2006 с разрешения автора

Семейная форма фибрилляции предсердий

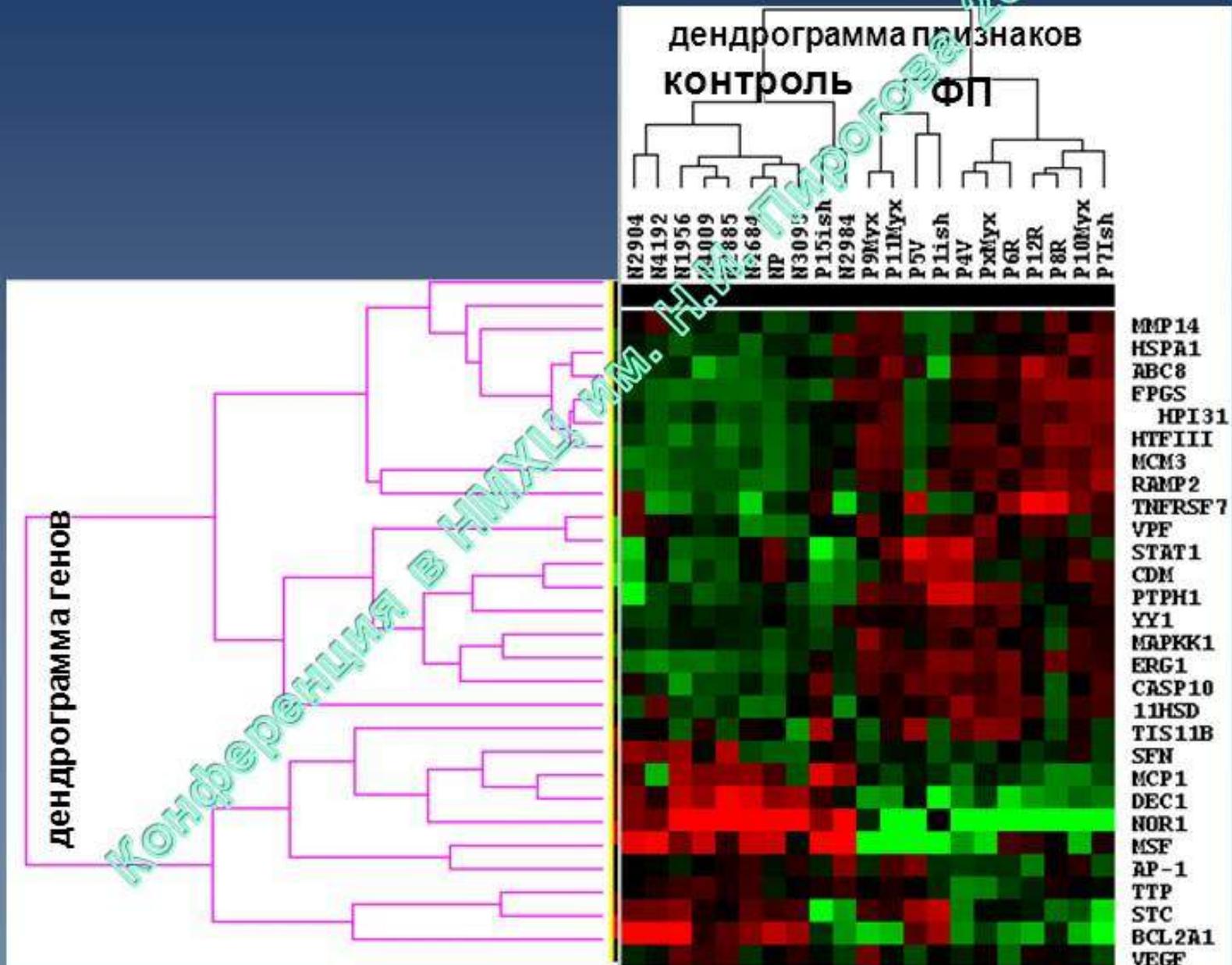
хромосома/ мутация в гене	поврежденный белок/ функция белка/ влияние	Год	автор
11p15.5 KCNQ1	KVLQT1/ α –субъединица калиевого канала / усиление функции IKs- удлинение ПД	2003	Chen YH.
21q22.1 KCNE2	MIRP1/ β - субъединица калиевого канала/ усиление функции IKs	2004	Yang Y.
17q23.1 KCNJ2	Kir 2.1/ калиевый канал/усиление функции IK1	2005	Xia M.
7q36.1 KCNH2	HERG/ α –субъединица калиевого канала/ усиление функции IKr	2008	Sinner M.
3p21 SCN5A	Na 1.5/ α –субъединица натриевого канала/снижение функции INa	2005	Olson TM.
12p13 KCNA5	Kv1.5/ калиевый канал/снижение функции IK	2006	Olson TM.
GJA5	коннексин 40/нарушение проводимости	2006	Gollob M.
1p36-p35 NPPA	ANP/натрийуретический пептид/резистентность к протеолитической деградации	2008	Hodgson- Zingman D.
EMERIN	структурный белок, эмерин / синдром слабости синусового узла, мышечная дистрофия	2008	Karst M.
5p13 NUP155	комплекс клеточного ядра – нуклеопорин/ <i>BCC</i> <i>перенос ДНК и мРНК из ядра в цитоплазму</i>	2004 2008	Oberti C. Zhang X.
LAMIN A/C	<i>структурный белок/синдром ДКМП, нарушения проводимости, внезапная сердечная смерть</i>	2009	Brauch K. Pan H.

Методы молекулярной генетики

идентификация биологических патологических путей, важных для патогенеза ФП

- ✓ электрическое и структурное ремоделирование сердца;
- ✓ формирование фиброза;
- ✓ нарушение закладки проводящей системы в эмбриогенезе;
- ✓ особенности транскрипционной регуляции;
- ✓ нарушение формирования, проведения электрического импульса

Анализ экспрессии генов в миокарде предсердия пациентов с ФП методом кДНК-транскрипционных матриц



Молекулярно – генетические методы, применяемые для изучения патогенеза ФП

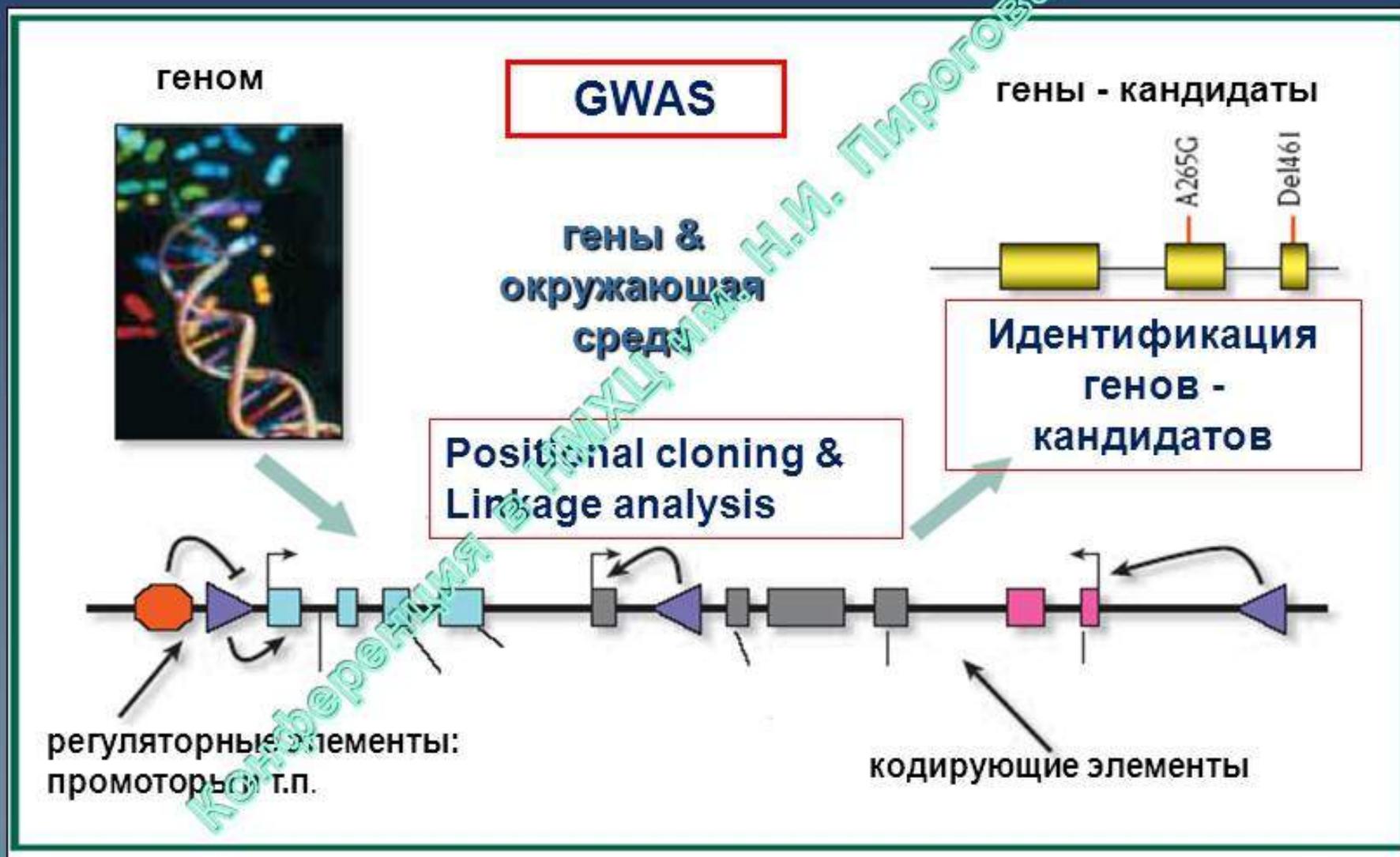
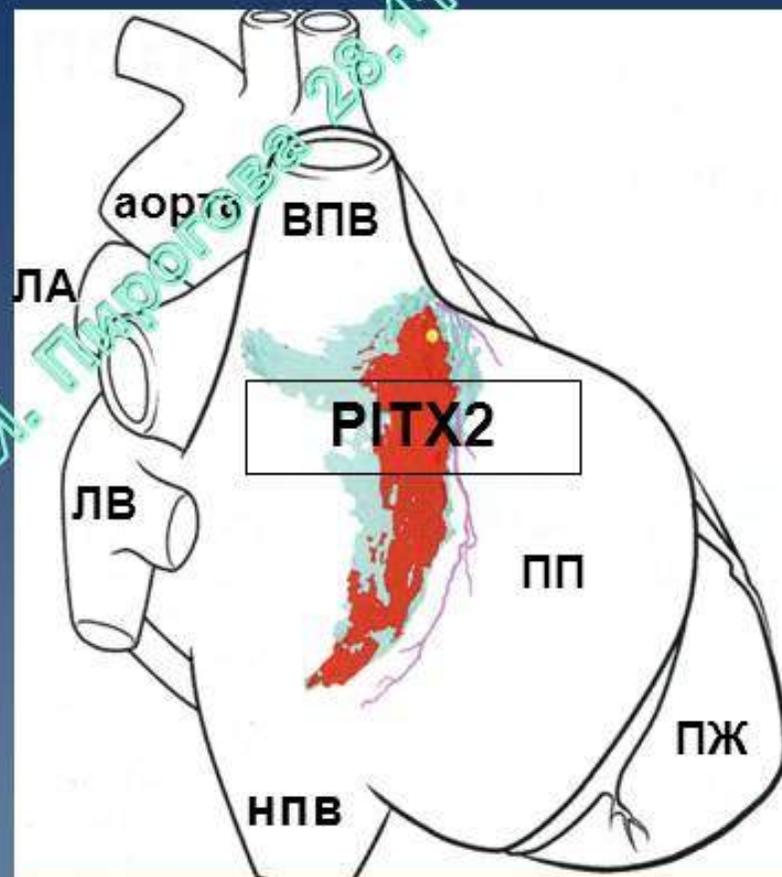
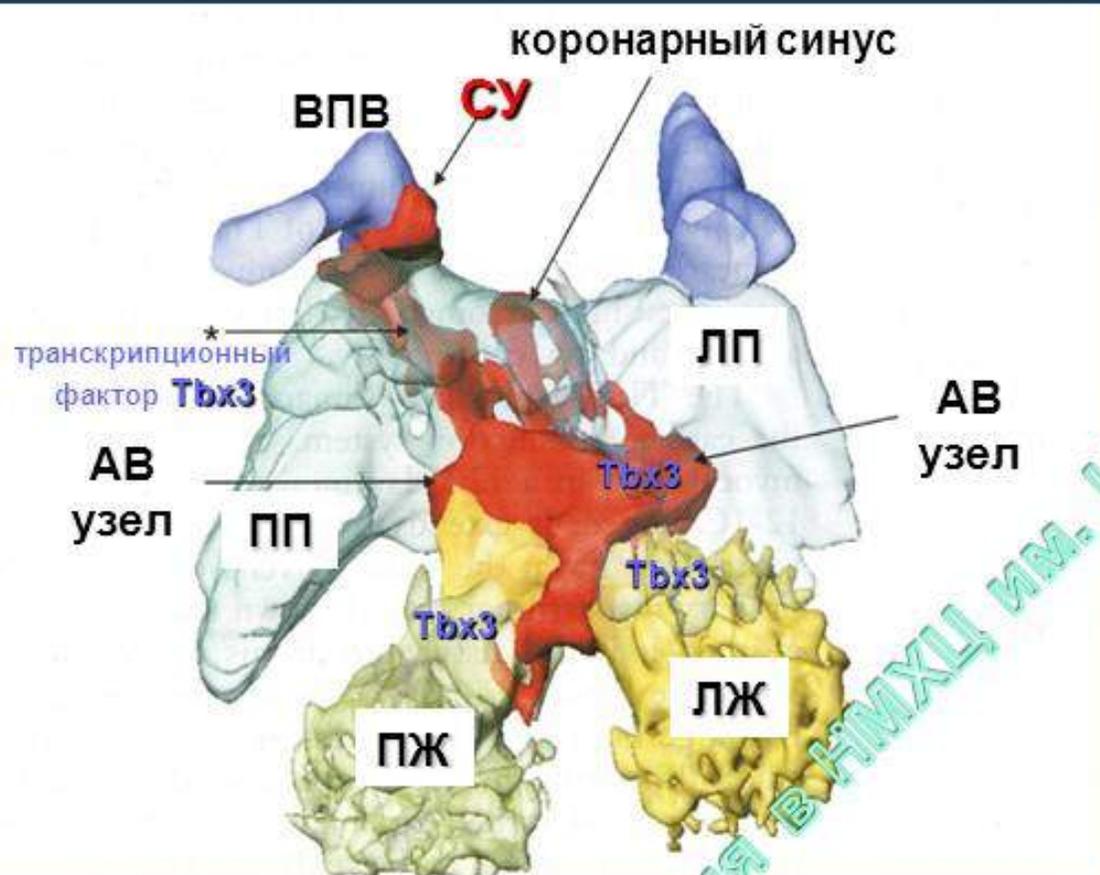


Схема модифицирована из статьи Spooner P. 2006 с разрешения автора

Анатомический субстрат ФП



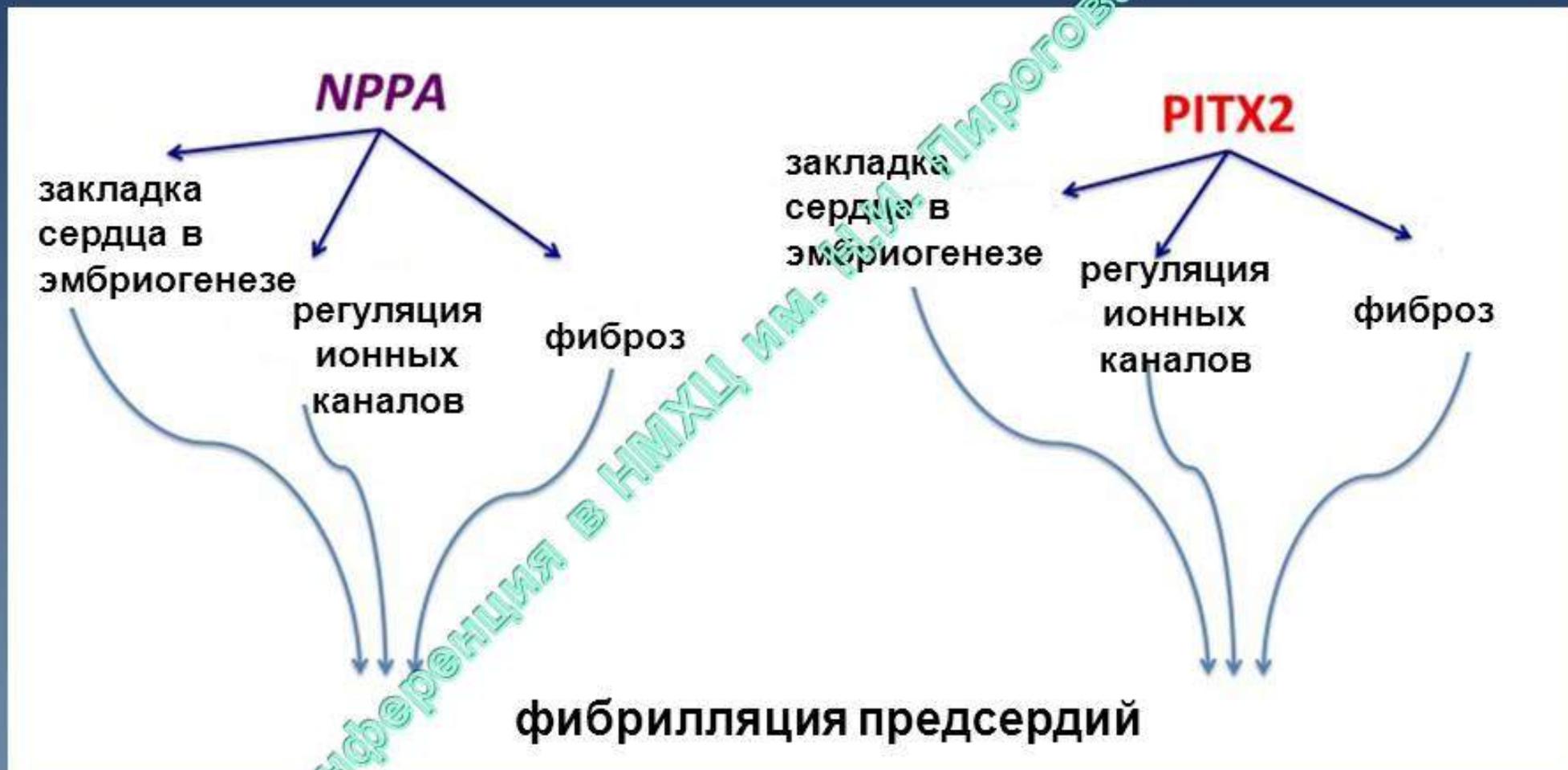
Синусовый узел



Градиент распределения пейсмекерных клеток в сердце зависит от экспрессии Tbx транскрипционных факторов

Конференция ВНИИХЦ им. Н.И. Пирогова 28.11.14

Роль транскрипционных факторов сцепленных с предрасположенностью к ФП по данным GWAS



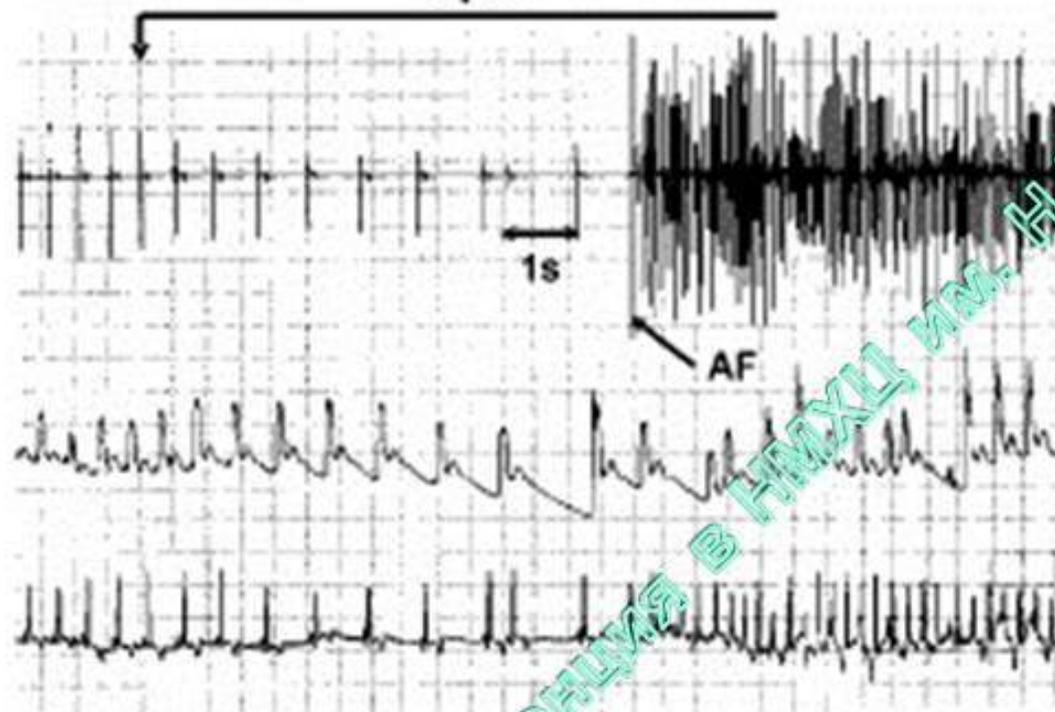
Основные положения

- Единый фенотип фибрилляции предсердий (ФП), исходящий из множественных патологических путей ➡
Многофакторный патогенез ФП
- Наличие изолированной формы ФП; генетически детерминированного варианта
- Методы молекулярной генетики помогают в изучении электрического и структурного ремоделирования сердца при ФП
- Внутриутробная закладка проводящей системы и транскрипционная регуляция – предпосылки к будущему формированию ФП
- Методы клеточной и клинической электрофизиологии помогают в изучении инициации и поддержания ФП

Индукция фибрилляции предсердий Экспериментальная модель.

введение ацетилхолина в
артерию синусового узла собаки

1 μM



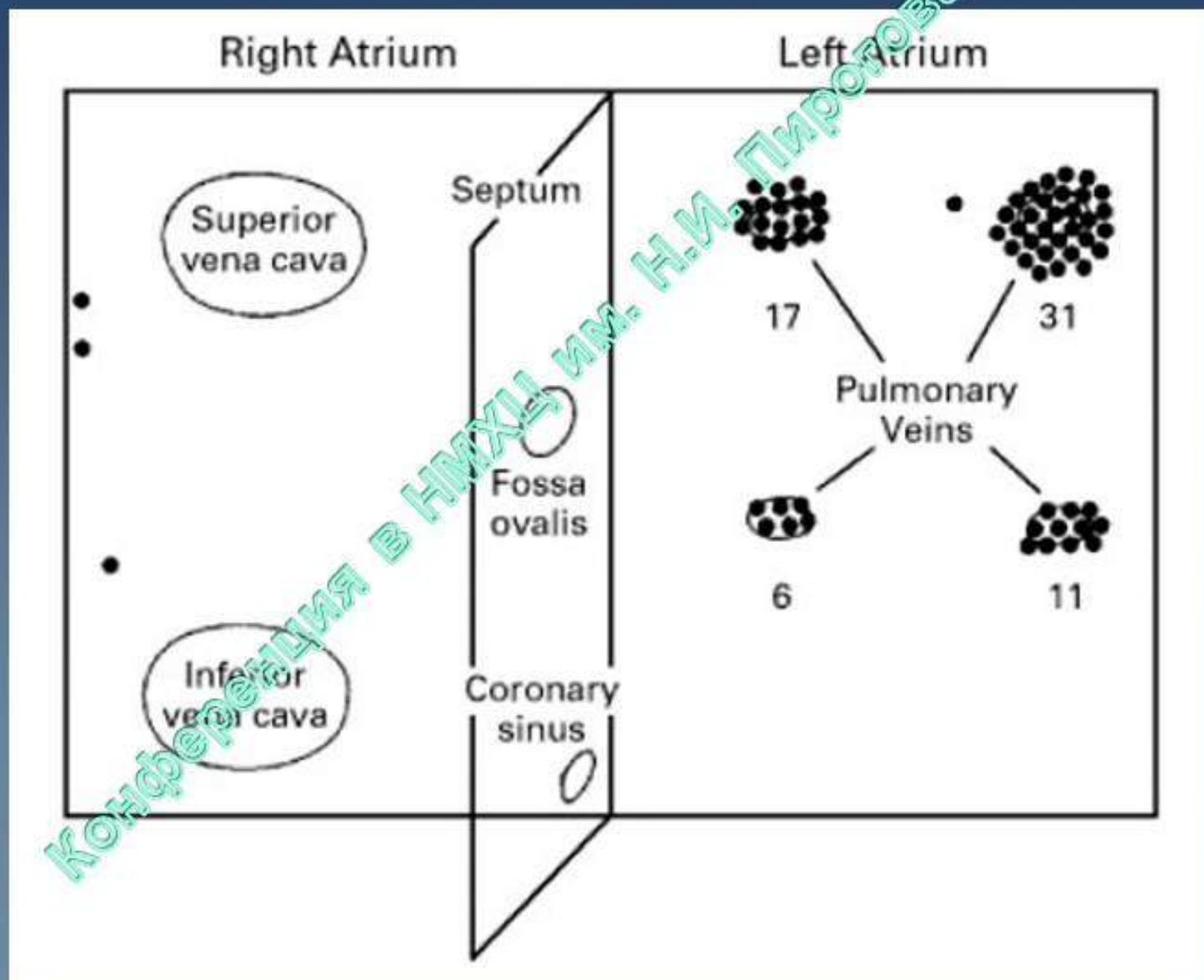
стимуляция n.vagus

(50 Hz; 15V)

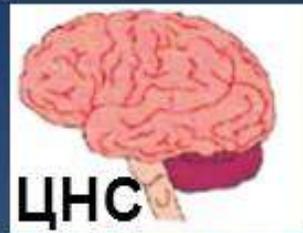


Эктопические фокусы, локализованные в области легочных вен

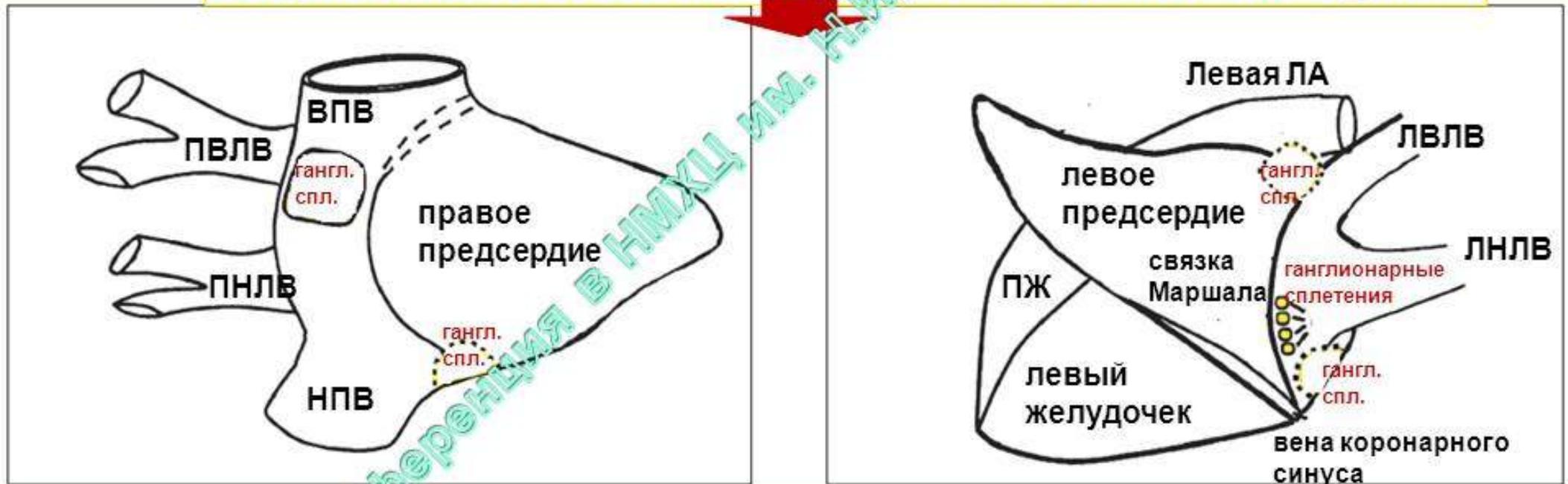
Haissaguerre M. et al. 1998



Нейрогенная модуляция фибрилляции предсердий

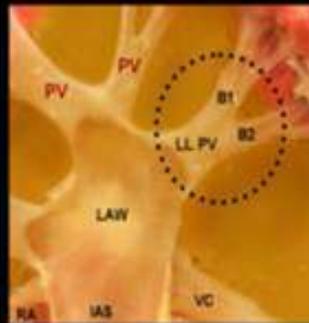


парасимпатическая нервная система - n.vagus



- усиление вагусных влияний при занятии спортом; с возрастом

Оптическое картирование легочных вен крысы



Распространение возбуждения в развернутом препарате миокардиального рукава легочной вены крысы. Виден блок проведения в области бифуркации вены.

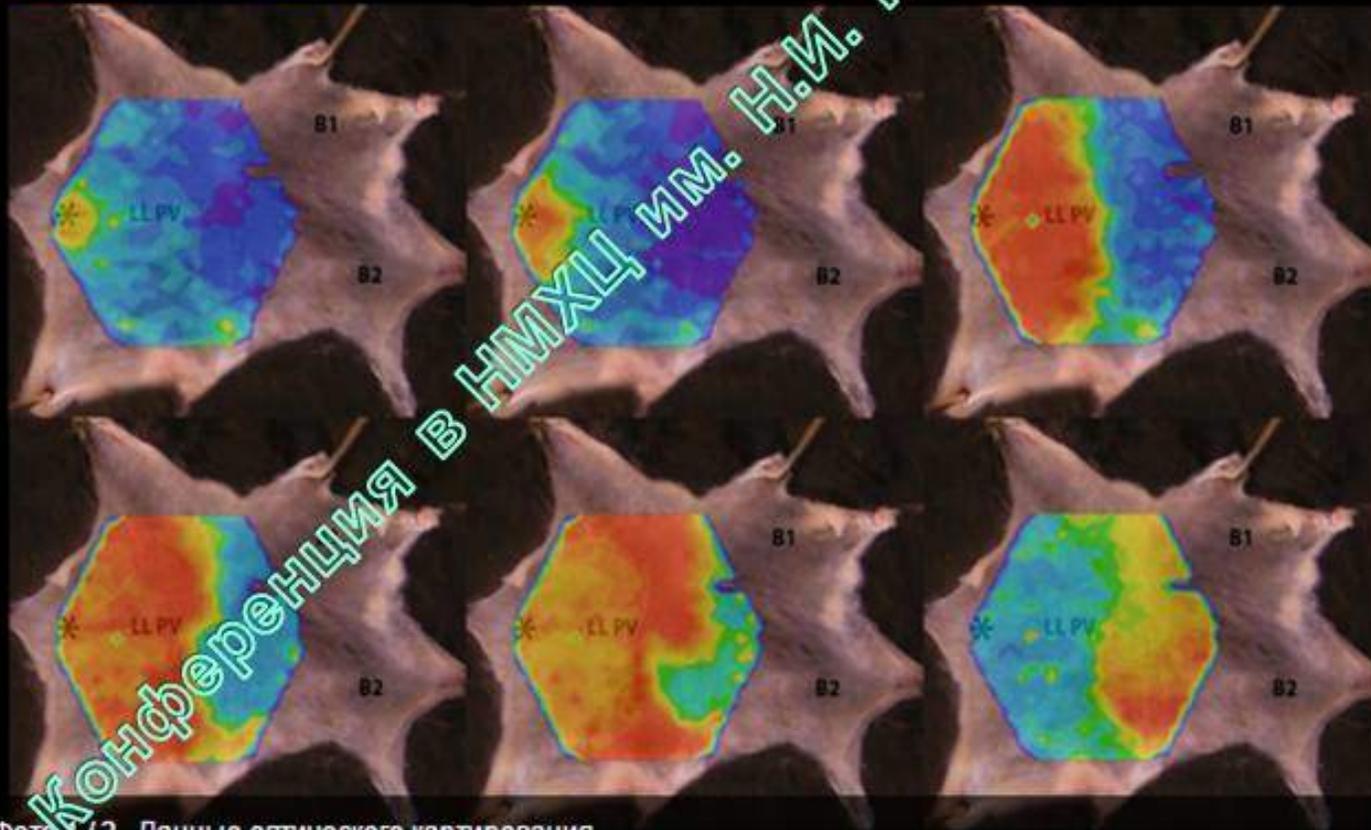


Фото 1/2 Данные оптического картирования

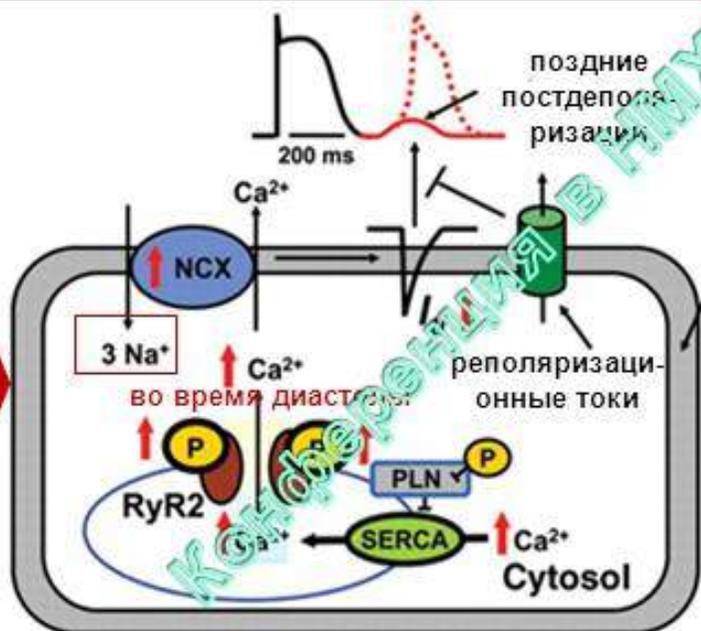
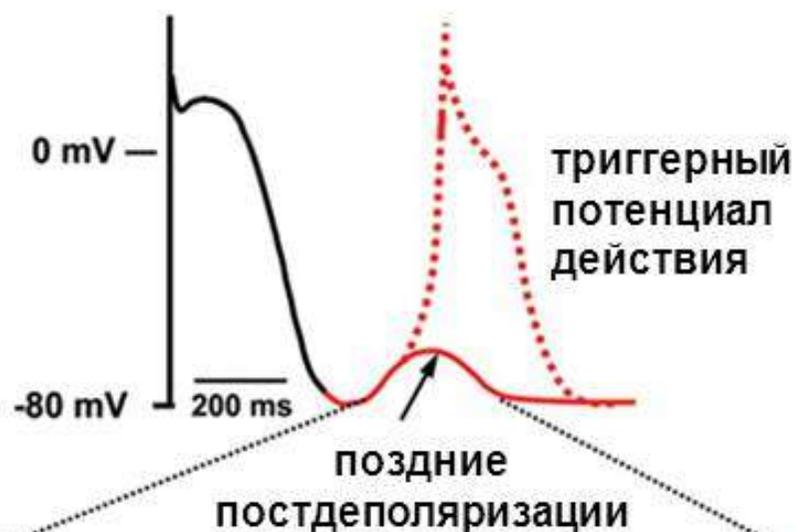
Особенность электрофизиологических свойств муфт легочных вен

- ❖ более короткий потенциал действия
- ❖ связь с ганглионарными сплетениями
- ❖ повышенная чувствительность как к адренергической, так и холинергической стимуляции
- ❖ пролонгированный вход ионов кальция

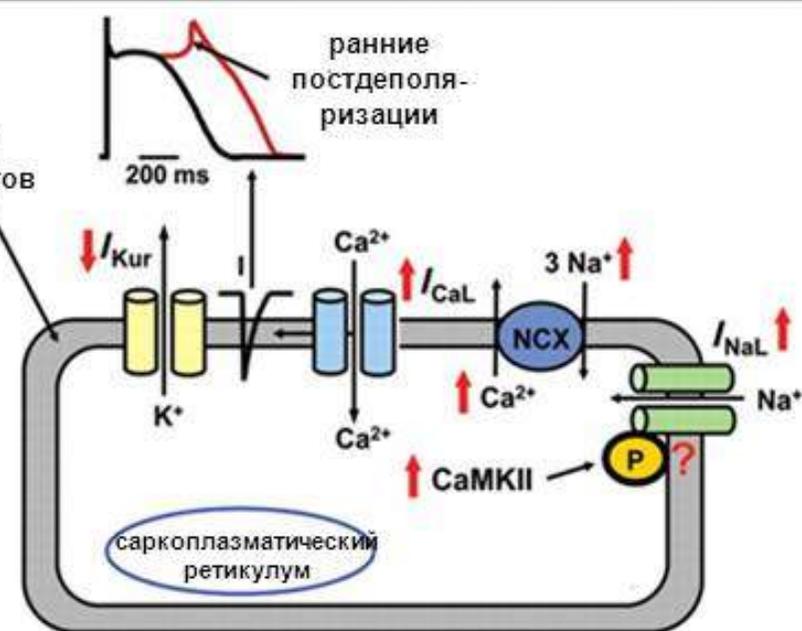
Конференция в НИХЦ им. Н.И. Пирогова 28.11.14

Клеточные механизмы фокусной эктопической активности

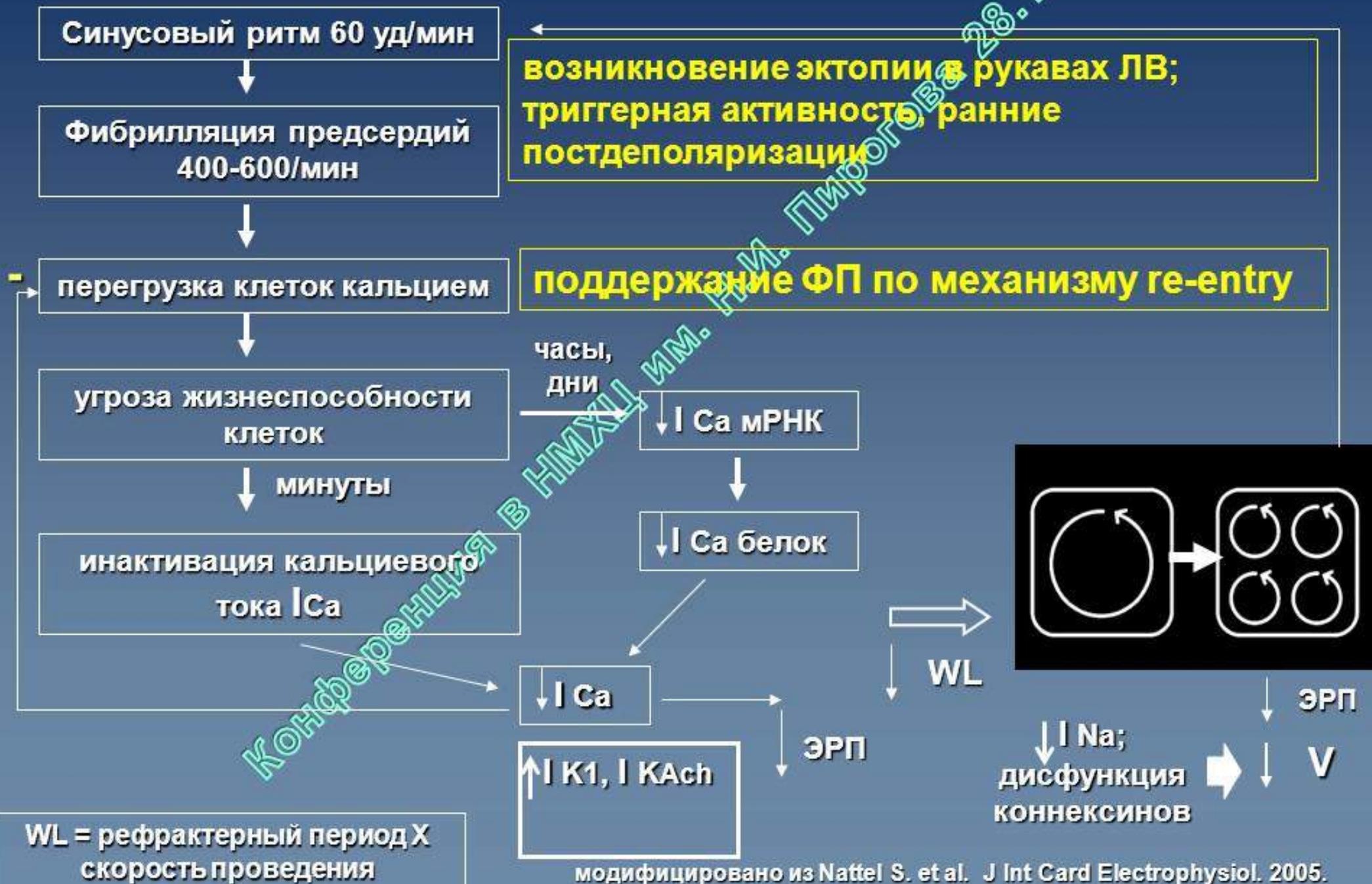
адренергическая
СТИМУЛЯЦИЯ



мембраны
кардиомиоцитов



Электрическое ремоделирование предсердия при ФП



Детерминанты поддержания re-entry при ФП



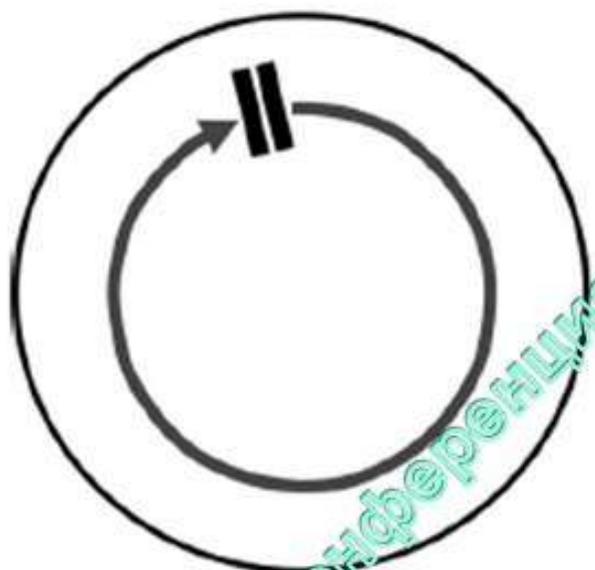
лидирующий цикл (круг)



спиральная волна

рефрактерность

ядро

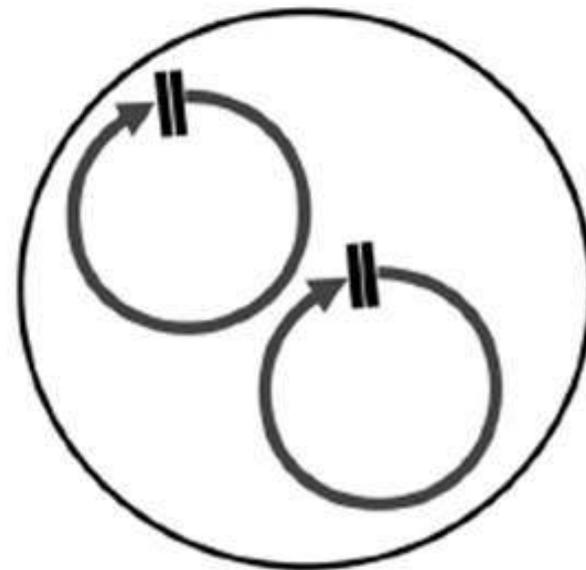


нормальные размеры предсердия

нормальная длина цикла (WL)



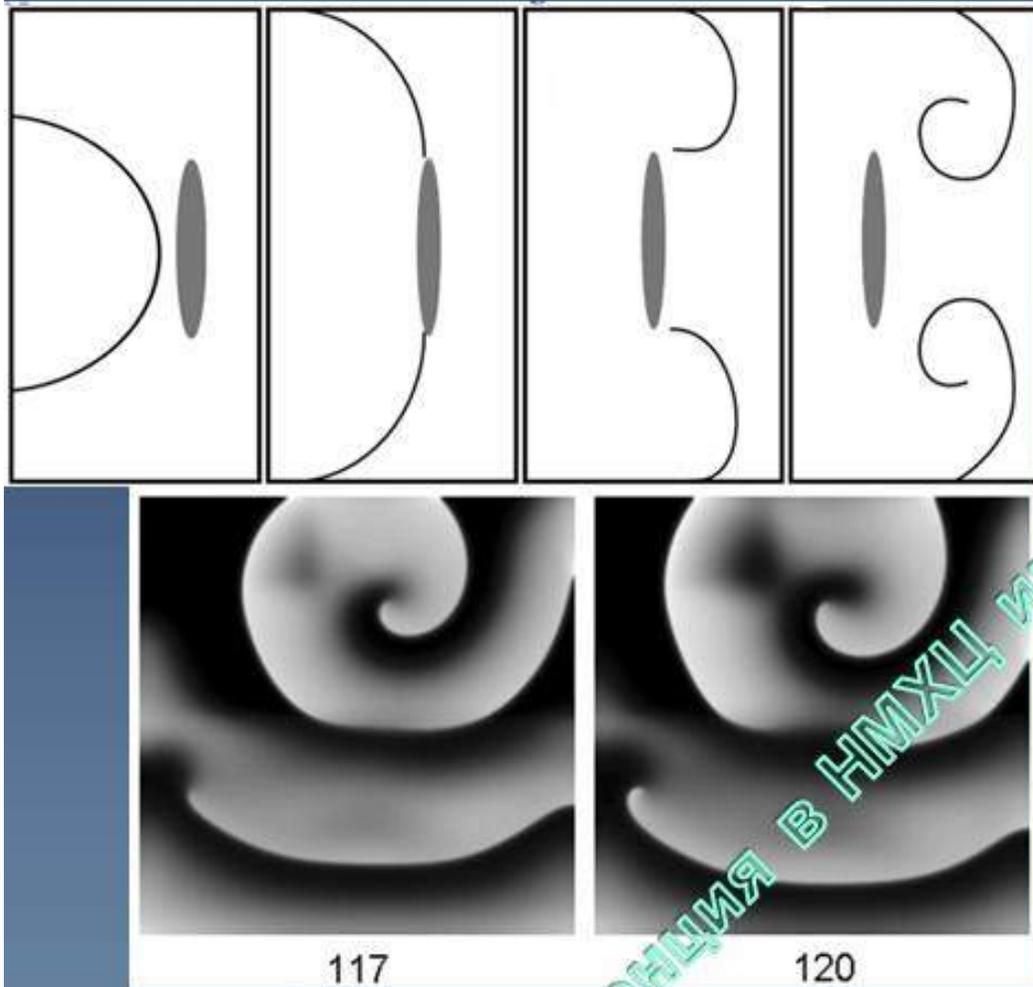
↓ WL ↓ RP ↓ CV



лекарственное увеличение длины цикла

Circulation. 2011;124:2264-2274

Теория роторов J.Jalife



«Распространение возбуждения во время ФП не является хаотичным, а имеет высокую степень пространственно-временной периодичности. Беспрерывность ФП может зависеть от постоянной периодической активности небольшого числа дискретных генераторов (роторов), наиболее часто располагающихся в ЛП...»

Электрофизиологические механизмы ФП и их корреляция с клиническими формами



пароксизмальная форма - персистирующая - постоянная

эктопическая активность из области легочных вен

инициация

«re-entry», роторы

поддержание



фибрилляция предсердий

автономная регуляция

переход в хроническую форму

электрическое ремоделирование

дисфункция ионных каналов

- ↓ потенциал действия эффективный
- ↓ рефрактерный период предсердия
- ↓ WL – длина волны замедление проведения (продукт рефрактерного периода и скорости проведения)

сократительное ремоделирование

повышение сопротивления, ригидности, дилатация предсердий

фибриллин, коллаген, TGF-1 ангиотензин- II рецептор

ФИБРОЗ

АПОПТОЗ

структурное ремоделирование

дезорганизация саркомеров, сарколеммы, Z-дисков; деформация митохондрий; нарушение внутри- и внеклеточных контактов

транскрипционная регуляция

окислительный стресс



An Official Journal of the American Heart Association, Inc.

FEATURES

The links between basic and clinical cardiac electrophysiology

MICHAEL R. ROSEN, M.D.

FORTY OR 50 years ago, the terms "clinical" and "basic" cardiac electrophysiology described two sides of the same coin. The clinical electrophysiologist was an electrocardiographer; the basic electrophysiologist used electrographic and electrocardiographic techniques to study the hearts of animals or isolated tissues obtained therefrom. Clinical and basic electrophysiologists shared a common language and a common interest in the causes and treatment of cardiac arrhythmias, seeking the answers to questions such as: Why does the heart beat? How and where does the impulse conduct? What are the modulators of cardiac rhythm? What are the causes of dysrhythmic beats? Moreover, these questions were asked not only at the outset of the modern era of electrophysiology but are asked today as well. In the following pages I shall emphasize how the links between basic and clinical research have helped us attempt to answer some of these questions, and I shall consider some of the problems that have occurred along the way and some of the prospects for future collaboration.

small tip diameters to permit impalement without injury of single muscle cells.⁵

Since these discoveries in the 1940s, electrophysiologists have had the means to investigate the cellular and subcellular basis for the control of cardiac rhythm. Their studies have incorporated many of the ideas and techniques of the biophysicist, the electrocardiographer, and the neurophysiologist. The subsequent explosion of information can be understood in light of the following: in 1960, Hoffman and Cranefield coauthored a 323 page book, a critical summary of the body of information concerning electrophysiology to that date.⁶ It was and remains a classic, encyclopedic in its scope and yet completely accessible to the careful reader. Although other fine volumes have been written since then, none has so completely captured this ever-expanding field. Recent volumes that may be comparable in the completeness of information provided have been multiauthored, reflecting the increased specialization of individuals and diversity of electrophysiology (see refs. 7 and 8).



**Спасибо за
внимание!**

