

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-158

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФИБРОТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ
В МОДЕЛИ ПРЕДСЕРДНОЙ ТКАНИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ
ХАРАКТЕРИСТИК КАРДИОМИОЦИТОВ ПАЦИЕНТА**

**INVESTIGATION OF THE EFFECT OF FIBROTIC LESIONS
IN THE ATRIAL TISSUE MODEL IN TERMS OF ELECTROPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF THE PATIENT'S CARDIOMYOCYTES**

А. П. Сеницына¹, А. К. Бережной^{1,2}, М. М. Слотвицкий¹⁻³, А. Г. Демин²,
А. Г. Зубов², В. А. Цвеляя¹⁻³, К. И. Агладзе^{1,3}

¹Московский физико-технический институт, Долгопрудный

²Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

A. P. Sinitsyna¹, A. K. Berezhnoy^{1,2}, M. M. Slotvitsky¹⁻³, A. G. Demin²,
A. G. Zubov², V. A. Tsvelaya¹⁻³, K. I. Agladze^{1,3}

¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny

²ITMO University, Saint Petersburg

³Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky

✉ sinitsyna.ap@phystech.edu

Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее опасных сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия ФП медикаментами часто оказывается неэффективной при длительном течении заболевания из-за изменения в электрофизиологии предсердных клеток. В данной работе исследовалась аритмогенность ткани предсердия с фиброзными участками в зависимости от электрофизиологических свойств кардиомиоцитов пациента, в том числе под действием антиаритмического препарата.

Abstract

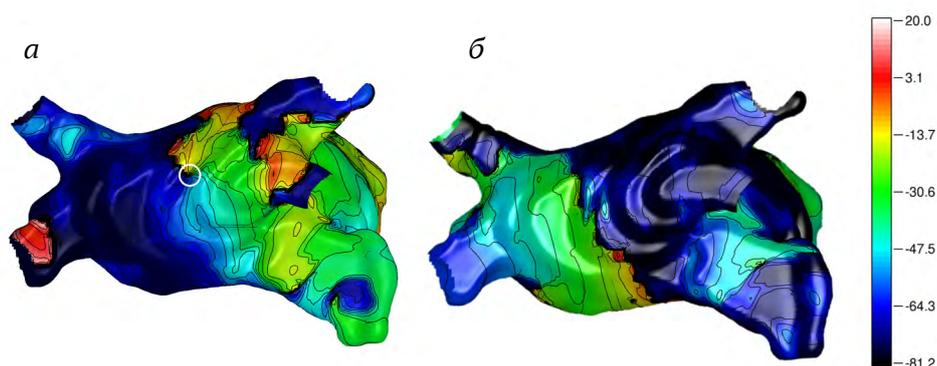
Atrial fibrillation (AF) is one of the most dangerous cardiovascular diseases. AF therapy with medications often proves ineffective in the long-term course of the disease due to changes in the electrophysiology of atrial cells. In this work, we studied the arrhythmogenicity of atrial tissue with fibrous regions depending on the electrophysiological properties of the patient's cardiomyocytes, including under the action of an antiarrhythmic drug.

По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в мире по количеству летальных исходов среди всех категорий взрослого населения [1]. Фибрилляция предсердий (ФП), в свою очередь, является опасным заболеванием, связанным с высоким риском внезапной смерти или инвалидизации пациента. Основными причинами возникновения аритмий считаются структурная неоднородность миокарда и очаги фиброза. Одним из способов терапии нарушений ритма является применение препаратов, влияющих на работу ионных каналов и электрофизиологию кардиомиоцитов. Однако медикаменты могут быть неэффективны при разных формах течения заболевания. Для прогнозирования эффективности препаратов *in vitro* создаются модели тканей, воспроизводящие различные нарушения проводимости миокарда. В то же время, компьютерное моделирование уже сейчас является удобным предсказательным инструментом, который позволяет проводить эксперименты по поиску патологий проведения на виртуальной копии предсердия пациента [2].

При создании модели фиброза у пациентов с персистирующей формой ФП возникает вопрос, как различия в электрофизиологии ткани при разном течении заболевания влияют на медикаментозное лечение. В данной работе исследовалась аритмогенность ткани предсердия с фиброзными участками в зависимости от электрофизиологических свойств кардиомиоцитов пациента, в том числе под действием антиаритмического препарата (Верапамил).

Трехмерная модель левого предсердия получалась посредством реконструкции снимков МРТ пациента с контрастом гадолиния. Сегментация снимка проводилась по стенке предсердия и пулу крови. Сегментация фиброзных очагов не производилась, форма и локализация фиброза варьировалась при проведении эксперимен-

тов, и в итоге была выбрана так, чтобы вероятность возникновения аритмии на в окрестности фиброзных очагов была высокой. Затем набор изображений переводился во входные данные для OpenCard — среды для моделирования волновой динамики. Для воспроизведения правильной картины распространения волн было необходимо восстановить направление сердечных волокон предсердия. Для данной цели использовался открытый инструмент AugmentA. По нескольким опорным точкам, фиксирующим расположение клапанов, вен и ушка предсердия, выстраивалась локальная карта волокон. В основу симуляции проведения импульса легла электрофизиологическая модель Contermanche [3], которая хорошо описывает аритмогенные процессы в ткани предсердий. Для повышения точности предсказания здоровой ткани и участкам фиброза присваивались различные значения проводимости, основанные на экспериментальных данных. Для воссоздания эффекта препарата варьировались параметры модели, такие как быстрый ионный ток натрия (I_{Na}), калицевый ток L-типа (I_{Ca-L}), частота пульсовой стимуляции и т. д.



Активационные карты проведения в восстановленном предсердии с фиброзом при использовании модели с электрофизиологией длительной ФП: а — без воздействия медикаментов (фибрилляция); б — при воздействии антиаритмика Верапамила (нормальная картина проведения в ткани)

В работе рассматривались две модели электрофизиологии кардиомиоцитов: нормальная [3] и модель с имитацией ремоделированной предсердной ткани пациента с персистирующей формой ФП [2]. Во втором случае частично ингибированы калиевые ионные токи (I_{Ks} , I_{Kur}), а также кальциевый ток L-типа (I_{Ca-L}). Оба случая модифицировались с учетом действия на ткань антиаритмика Верапамила, блокирующего некоторые ионные каналы. Для вызова фибрилляции в модели, частота стимуляции постепенно повышалась, достигая предельного значения в 250 уд./мин. В результате показано, что применение исследуемого вещества (Верапамила) при наличии длительных эпизодов ФП у пациентов оказывает положительное воздействие и снижает риски возникновения аритмии при наличии очагов фиброза в ткани (см. рисунок). В то же время в модели фиброза с нормальной электрофизиологией Верапамил оказался малоэффективен для устранения фибрилляции предсердий.

Литература

1. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge // International Journal of Stroke. 2021. Vol. 16(2). P. 217–221.
2. Boyle P.M. et al. Computationally guided personalized targeted ablation of persistent atrial fibrillation // Nat. Biomed. Eng. 2019. Vol. 3(11). P. 870–879.
3. Courtemanche M., Ramirez R. J., Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 1998. Vol. 275(1). P. H301–H321.