

МЕХАНИЗМ ЗАРОЖДЕНИЯ АРИТМИИ СЕРДЦА ЗА СЧЕТ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ МИОКАРДА

© 2016 г. И.Н. Вассерман, В.П. Матвеев, И.Н. Шардаков, А.П. Шестаков

Институт механики сплошных сред Уральского отделения РАН, 614013, Пермь, ул. Академика Королева, 1

E-mail: shap@icmm.ru

Поступила в редакцию 31.08.15 г.

После доработки 16.11.15 г.

Известны два механизма возникновения сердечных аритмий: переход части клеток в автоколебательный режим и образование циркулирующих волн. В настоящей работе рассмотрен механизм зарождения циркулирующих волн на основе однонаправленного блока. Одним из вариантов его реализации является узкий зазор между двумя непроводящими областями. Реализация такого механизма на сердце человека оказывается невозможной, так как для сердца с длительностью потенциала действия 0,3 с и скоростью распространения 33 см/с минимальный путь, необходимый для циркуляции, составляет около 10 см, а расстояние от верхушки желудочков до атриовентрикулярной перегородки в среднем равняется 8 см. Следовательно, такая неоднородность не может существовать на масштабе сердца. Для адаптации данного механизма к размерам сердца введены области с низкой проводимостью, которые обеспечивают медленное проведение волны. Выбор величины проводимости осуществлен на основе рассчитанной зависимости «проводимость – скорость фронта». Анализ распространения волны через границу между двумя областями с различными проводимостями показал, что рефрактерный период зависит от соотношения проводимостей. Для уменьшения этой зависимости введена переходная зона, в которой проводимость линейно изменяется от нормального значения к уменьшенному. Это позволило создать неоднородность размером 12 мм, которая провоцирует образование циркулирующей волны.

Ключевые слова: сердце, электродинамика, причины аритмий, моделирование, проводимость.

Главной функцией сердца является перекачивание крови. Эта функция обеспечивается за счет организованного в пространстве и времени сокращения клеток сердца – кардиомиоцитов. Механизм сокращения обеспечивается электрическими волнами, которые, зарождаясь в синусном узле, сначала активизируют предсердия, а затем желудочки, обеспечивая работу сердца как насоса. Нарушения в процессе распространения электрических волн приводят к аритмиям, которые негативно влияют на насосную функцию и в некоторых случаях приводят к ее полной утрате.

Выделяют два основных механизма возникновения аритмий [1–4]: переход части клеток, не принадлежащих синусному узлу, в автоколебательный режим, который заключается в циклическом самовозбуждении, и образование циркулирующих волн, при которых повторное возбуждение происходит за счет распространения волны по замкнутым траекториям. Каждый из этих механизмов может быть разделен на подгруппы. Среди автоколебательных режимов

[5,6] выделяют «собственную автоматию» клеток проводящей системы сердца, которая находится в подавленном состоянии при нормальном функционировании, и «вызванную автоматию», возникающую на фоне внешних воздействий, таких как гормоны, яды, внешние источники тока [6]. Эти воздействия влияют на соотношение входящих и выходящих ионных токов и могут вызывать спонтанную генерацию потенциала действия. Второй механизм аритмий связан с особыми видами движения волн возбуждения [7–13]: распространение по замкнутому пути с участием проводящей системы сердца; вращение вокруг анатомического препятствия; спиральная волна – вращение вокруг малой области, возбуждение которой не исходит из за большой кривизны фронта в вершине спирали, при этом положение центра не привязано к анатомическим препятствиям и может дрейфовать; хаос спиральных волн. Известны различные сценарии зарождения циркулирующих волн.

– Преждевременное возбуждение локальной области в зоне относительной рефрактерности проходящей волны [11].

– Наличие неоднородного по пространству рефрактерного периода миокарда [14], который провоцирует самовозбуждение при распространении двух волн, идущих друг за другом. В этом случае происходит столкновение второй волны с рефрактерным «хвостом» первой.

– Образование на некоторой области однонаправленного блока проведения [15], позволяющего проходить возбуждению только в одном направлении.

– Весьма специфическим механизмом является расщепление волны возбуждения [7]. Проходя по поврежденному участку сердца, волна возбуждения может расщепиться на две идущих одна за другой компоненты. Исследование с помощью специальных блокаторов показало, что первая компонента обусловлена активацией Na^+ -тока, а вторая – задержанной во времени активацией Ca^{2+} -тока. Возникшая в результате такого расщепления добавочная компонента может стать источником внеочередной волны возбуждения.

В настоящей работе рассматривается механизм зарождения циркулирующих волн на основе однонаправленного блока. Одним из вариантов его реализации является узкий зазор между двумя непроводящими областями, который плавно расширяется в одном направлении и очень быстро – в противоположном [16]. В таком случае волна, пришедшая из области с плавно изменяющимся зазором в область с быстро изменяющимся зазором, затухает, поскольку ионного тока, поступающего из зазора, оказывается недостаточно для возбуждения, так как диффузия ионов в быстро расширяющуюся часть достаточно велика. В обратном направлении волна распространяется не затухая, поскольку диффузионный ток в направлении плавно расширяющегося зазора значительно меньше. В работе [16] на основе безразмерной модели Алиева–Панфилова [17] исследована зависимость однонаправленного блока от угла, определяющего расширение зазора, возбудимости среды и ширины зазора. Реализация такого механизма зарождения циркуляции на сердце человека оказывается невозможной, так как для сердца с длительностью потенциала действия 0,3 с и скоростью распространения 33 см/с минимальный путь, необходимый для циркуляции, составляет приблизительно 10 см, а расстояние от верхушки желудочков до атриовентрикулярной перегородки в среднем равняется 8 см. Это говорит о том, что такая неоднородность не может существовать на масштабе

сердца. Поэтому необходимо дополнить неоднородность механизмом, который позволит снизить скорость распространения волны и реализовать ее циркуляцию в масштабе сердца. Процессу разработки этого механизма посвящена настоящая статья.

ОПИСАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Существует большое количество моделей, описывающих электродинамические процессы, протекающие в сердце [18,19]. В настоящей работе используется размерный вариант монодомной модели Алиева–Панфилова [20]. Эта модель является феноменологической. Ионные токи в ней представляются в виде кубической функции, зависящей от трансмембранного потенциала и переменной восстановления. Такой подход позволяет существенно упростить задачу по сравнению с моделями, использующими формализм Ходжкина и Хаксли [21], согласно которому движение ионных токов осуществляется через селективные каналы, обладающие переменным сопротивлением. Вместе с тем эта модель позволяет воспроизводить основные свойства потенциала действия мышечной клетки сердца. Оригинальная модель Алиева–Панфилова является безразмерной, для ее оразмеривания вводится масштабирование по трансмембранному потенциалу и времени:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{v}}{\partial \tilde{t}} &= \nabla(D\nabla\tilde{v}) - k\tilde{v}(\tilde{v} - a)(\tilde{v} - 1) - \tilde{v}w, \\ \frac{\partial w}{\partial \tilde{t}} &= \left(\varepsilon + \frac{\mu_1 w}{\mu_2 + \tilde{v}} \right) (-w - k\tilde{v}(\tilde{v} - b - 1)), \\ \vec{x} \in \Omega, \quad \tilde{v} &= \frac{v - v_r}{v_a}, \quad \tilde{t} = \frac{t}{t^{\text{scale}}}. \end{aligned} \quad (1)$$

Здесь: $v = v(\vec{x}, t)$, $\tilde{v} = \tilde{v}(\vec{x}, \tilde{t})$ – размерный и безразмерный трансмембранный потенциал; t , \tilde{t} – размерное и безразмерное время; $w = w(\vec{x}, t)$ – переменная восстановления; Ω – область миокарда; $k = 8$, $a = 0,1$, $\varepsilon = 0,01$, $\mu_1 = 0,12$, $\mu_2 = 0,3$, $b = 0,15$ – взятые из работы [20] параметры модели, определяющие форму потенциала действия; $v_r = -83$ мВ, $v_a = 115$ мВ, $t^{\text{scale}} = 112,053$ мс – значения масштабирующих параметров, выбранные таким образом, чтобы потенциал покоя, амплитуда и длительность потенциала действия соответствовали значениям кардиоцита в норме; $D = \frac{D}{t^{\text{scale}}} = 5 \cdot 10^{-7} \left[\frac{\text{К}}{\text{мВ} \cdot \text{мс} \cdot \text{м}^2} \right] = 0,5$ См – проводимость, выбранная из условия равенства скорости распространения потенциа-

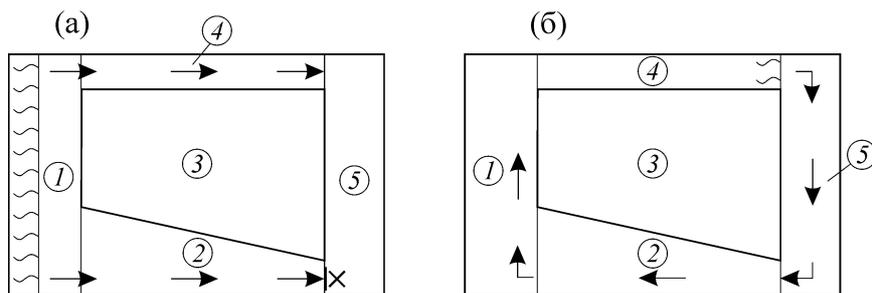


Рис. 1. Схема неоднородности, приводящей к образованию циркулирующей волны: (а) – прямолинейное движение фронта, (б) – движение вокруг препятствия. Области с номерами 1,2,4,5 – возбудимые; 3 – невозбудимая. Схематические обозначения, характеризующие фронт волны возбуждения: волнистые линии – положение фронта, стрелки – направление движения, крестик – блокирование распространения.

ла действия величине 33 см/с. Система уравнений (1) замыкается граничными условиями (2), задающими отсутствие тока через границу Γ , и начальными условиями (3).

$$n(D\nabla v) = 0, \quad \vec{x} \in \Gamma; \quad (2)$$

$$v(\vec{x}, t = 0) = v^*, \quad \vec{x} \in \Omega, \quad (3)$$

$$w(\vec{x}, t = 0) = w^*.$$

Решение описанной задачи выполняется численно. Алгоритм решения основан на методе расщепления [19]. В результате применения этого метода нелинейная краевая задача в частных производных сводится к последовательности более простых обыкновенных дифференциальных уравнений и линейных краевых задач в частных производных. В силу невысокой жесткости обыкновенных дифференциальных уравнений, полученных методом расщепления, их решение выполняется явным методом Рунге–Кутты четвертого порядка, реализованным в библиотеке OdeInt [22]. Решение нестационарной линейной краевой задачи в частных производных по времени выполняется конечными разностями, а по пространству – методом конечных элементов с помощью библиотеки Fénics [23].

ОПИСАНИЕ СХЕМЫ НЕОДНОРОДНОСТИ

Процесс образования волны, циркулирующей вокруг препятствия, исследуется на двумерной модели, схема которой представлена на рис. 1. По механизму образования циркуляции эта схема аналогична той, что описана в работе [16]. Здесь области 1,2,4,5 являются возбудимыми, а область 3 – нет. Границы между этими областями показаны тонкими линиями. На рис. 1а слева показан фронт волны до взаимодействия с невозбудимой областью 3. Стрелка-

ми показано движение фронта из области 1 до области 5, через области 2 и 4, огибая невозбудимую часть 3. Благодаря геометрической неоднородности проводящей среды волна из области 2 в область 5 не проходит (блокирование проведения показано крестиком рис. 1а), а из области 4 в область 5 проходит и в последующем распространяется в области 2 и 1, запуская процесс циркуляции (рис. 1б). Представленная циркуляция возможна при условии, что среда, находящаяся на границе областей 5–2, будет готова к возбуждению. Эта готовность обеспечивается завершением рефрактерного периода на этой границе после основного хода волны (рис. 1а). Чтобы это условие было выполнено, необходимо, чтобы время движения по области 5 было больше рефрактерного периода границы 5–2. Это может быть достигнуто выбором необходимой длины области 5 при фиксированной скорости волны или выбором скорости при заданной длине. Как показано во введении, первый вариант оказывается невозможным, поскольку получаемый размер больше габаритов желудочков. Поэтому в работе рассмотрен второй вариант, согласно которому выбран размер области 1 см, так как он гарантированно меньше габаритов желудочков, и для него вычислена скорость 3,3 см/с, которая обеспечивает возникновение циркулирующей волны.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОВОДИМОСТИ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ СКОРОСТИ ВОЛНЫ

Скорость распространения волны потенциала действия зависит от различных характеристик среды. В данной работе рассматривается изменение ее проводимости. Связь этой величины со скоростью распространения волны получена на основе численных экспериментов и приведена на рис. 2. Здесь M определяет отношение проводимости к ее нормальному зна-

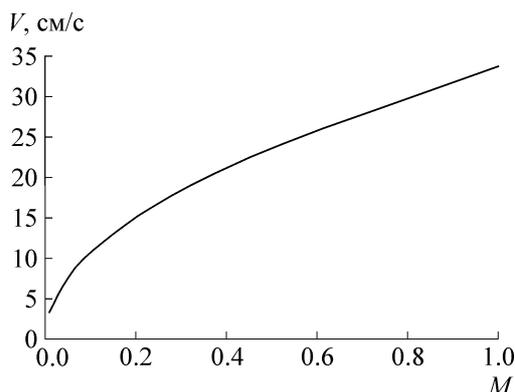


Рис. 2. Зависимость скорости распространения фронта от проводимости, отнесенной к ее нормальному значению.

чению, приведенному в постановке задачи. Согласно этой зависимости проводимость должна быть в 100 раз меньше нормы ($M = 0,01$) или 5 мСм для обеспечения скорости 3,3 см/с.

Распространение волны из области с низкой проводимостью в область с высокой проводимостью затруднено, поскольку диффузионные токи, распространяющиеся из области с низкой проводимостью, недостаточно велики по сравнению с токами, рассеивающимися в невозбужденной области с высокой проводимостью. Таким образом, суммарный ионный ток, приходящий в возбуждаемую область, на границе мал, и возбуждение может не произойти. В этом случае имеет место однонаправленный блок проведения. Для рассматриваемой среды он наступает при отношении проводимостей, равном 1000. Такой процесс известен и называется аккомодацией, т.е. привыканием среды к возбуждению малыми токами и, как следствие, медленным изменением трансмембранного потенциала. Кроме однонаправленного блока, при возбуждении малыми токами происходит увеличение рефрактерного периода, так как при неполном восстановлении среды требуется большая величина тока для возбуждения. Для оценки влияния различия проводимости на величину рефрактерного периода рассмотрена задача распространения волны в кусочно однородной области (рис. 3), в которой проводимость в области 1 соответствует норме, а в области 2 – в M раз меньше нормы.

Оценка рефрактерного периода T_{ref} заключается в следующем алгоритме: возбуждается область 1 (рис. 3а), при этом область 2 является невозбудимой; через некоторое время τ возбудимость области 2 восстанавливается и происходит инициация второй волны (рис. 3б); вычисляются t_1 и t_2 , определяющие время прихода

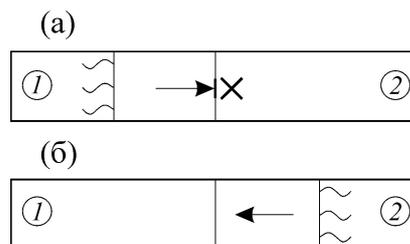


Рис. 3. Схема эксперимента по определению рефрактерного периода для границы двух сред с различными проводимостями (область 1 соответствует норме, 2 – в M раз меньше нормы): (а) – начальное возбуждение из области с нормальной проводимостью, (б) – последующее возбуждение из области с заниженной проводимостью. Схематические обозначения те же, что и на рис. 1.

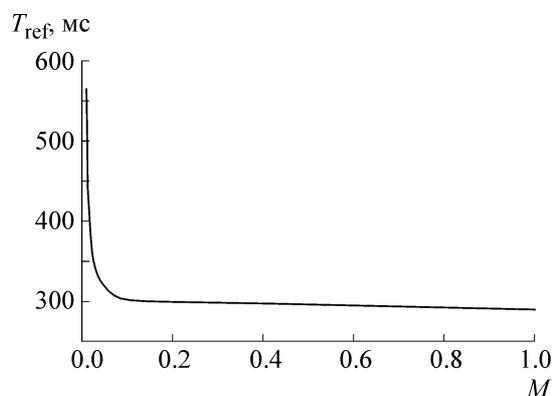


Рис. 4. Зависимость рефрактерного периода границы двух сред в зависимости от отношения их проводимостей.

первой и второй волн к границе между областями; вычисляется разность $T = t_2 - t_1$, которая характеризует время, через которое происходит повторное возбуждение границы; осуществляется подбор времени τ таким образом, чтобы волна из области 2 проходила в область 1, но при малом уменьшении τ граница становилась непроницаемой для возбуждения. Вычисленное для этого τ время T является рефрактерным периодом T_{ref} . Описанная процедура выполняется для различных соотношений проводимостей M . В результате вычислений построена зависимость рефрактерного периода границы от соотношения проводимостей (рис. 4). Полученный результат демонстрирует, что рефрактерный период практически не изменяется при уменьшении M до значения 0,1, после которого он быстро увеличивается и уже после 0,001 граница становится непроницаемой в направлении из области 2 в область 1.

Для отношения проводимостей $M = 0,01$ величина рефрактерного периода составляет

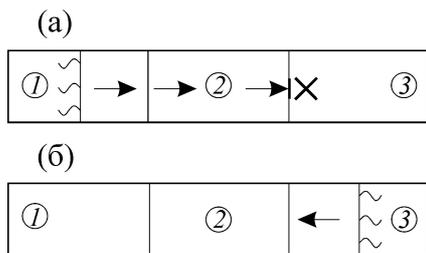


Рис. 5. Схема эксперимента по определению рефрактерного периода при изменении длины переходной зоны, в которой проводимость линейно изменяется от области 1 ($M = 1$) к области 3 ($M = 0,01$): (а) — начальное возбуждение из области с нормальной проводимостью, (б) — последующее возбуждение из области с заниженной проводимостью. Схематические обозначения те же, что и на рис. 1.

564 мс. Это практически в два раза больше рефрактерного периода для однородной среды. Поэтому при выборе длины области 5 (рис. 1), равной 1 см, и ее проводимости в 100 раз меньше, чем в области 2, циркуляция будет невозможна, поскольку при подходе волны к границе областей 5–2 (через 300 мс после первого возбуждения) среда в области 2 окажется недостаточно восстановленной, и ее возбуждение не возникнет. Для уменьшения рефрактерного периода при этом отношении проводимостей можно ввести переходную зону 2 (рис. 5) в которой проводимость линейно изменяется от нормального значения — область 1 (рис. 5) до паталогического — область 3.

В этом случае величина рефрактерного периода будет зависеть от длины переходной зоны 2 (рис. 5) или, что то же самое, от скорости изменения проводимости. Процесс получения этой зависимости аналогичен тому, как это было сделано для предыдущей схемы (рис. 3), только вместо изменения отношения проводимости M в данном случае изменяется длина переходной зоны 2. Результирующая зависимость показана на рис. 6. Из нее следует, что быстрое уменьшение рефрактерного периода осуществляется при длине переходной зоны от 0 до 5 мм, после этого интервала наблюдается плавное уменьшение T_{ref} . При длине 10 мм рефрактерный период составляет 310 мс. Эта величина превышает время проведения волны по области 5 (см. рис. 1), которое равняется 294 мс, поэтому длину области 5 (рис. 1) необходимо увеличить до значения 12 мм, что обеспечивает задержку по времени 353 мс. Такая длина выбрана с запасом, поскольку в приведенных рассуждениях не было учтено влияние расширяющегося зазора, который увеличивает рефрактерный период.

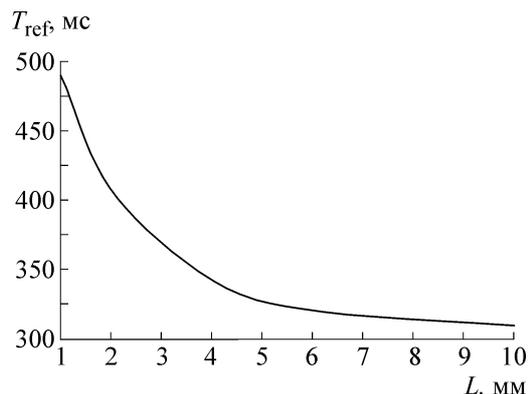


Рис. 6. Зависимость рефрактерного периода от длины интервала, на котором происходит линейное изменение проводимости.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЦИРКУЛЯЦИИ ВОЗБУЖДЕНИЯ

Из приведенного анализа следует, что самовозбуждение возможно на неоднородности размером 12 мм. Для этого необходимо, чтобы проводимость в области 5 (рис. 1) была в 100 раз меньше нормы и линейно увеличивалась в областях 2 и 4 до нормального значения при приближении к области 1. Кроме этого, следует обеспечить однонаправленный блок проведения на границе областей 2–5, который выполняется при величине зазора 0,05 мм и угле раскрытия 5° . Моделирование процесса зарождения циркулирующей волны на такой неоднородности показано на рис. 7. Здесь при $t = 0$ мс показано начальное расположение фронта волны. Далее, при $t = 18$ и 72 мс, волна огибает невозбудимый участок и подходит к границе области 5 (рис. 1а). После этого волна блокируется на границе 2–5, но распространяется через границу 4–5 в область 5 (рис. 7 при $t = 156$ мс). Затем волна движется по области 5 и подходит к границе 5–2 при $t = 438$ мс. И наконец, при $t = 600$ мс происходит распространение волны в область 2 и последующая циркуляция, как это показано для моментов времени $t = 648, 690, 804$ мс.

ВЫВОДЫ

Рассмотрен один из возможных вариантов образования циркулирующей волны вокруг непроводящего препятствия. Он основан на однонаправленном блоке проведения за счет узкого зазора, который медленно расширяется в одном направлении и быстро в другом. Для адаптации этого механизма к размерам сердца в схему введены области с низкой проводимостью, которые обеспечивают медленное прове-

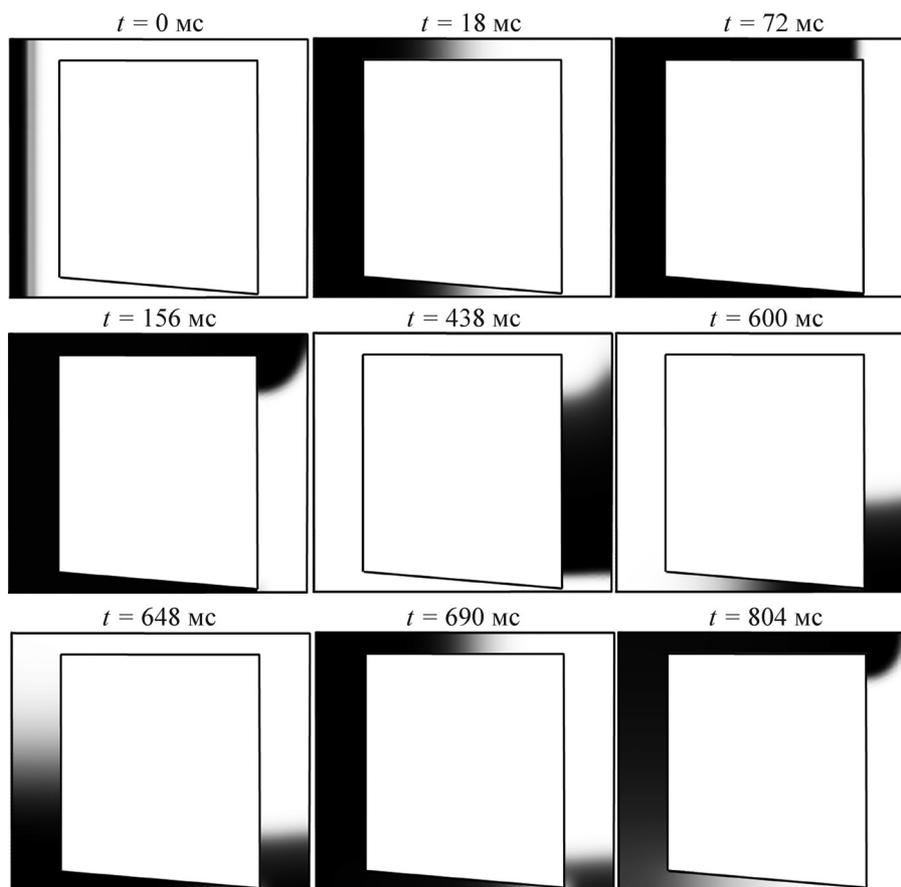


Рис. 7. Образование циркуляции волны возбуждения.

дение волны. Выбор величины такой проводимости осуществлен на основе рассчитанной зависимости «проводимость–скорость фронта». Анализ распространения волны через границу между двумя областями с различными проводимостями показал, что рефрактерный период зависит от соотношения проводимостей. Для уменьшения этой зависимости введена переходная зона, в которой проводимость линейно изменяется от нормального значения к уменьшенному. Это позволило создать неоднородность размером 12 мм, которая провоцирует образование циркулирующей волны. Ее характерной особенностью является то, что для возникновения циркуляции достаточно одной волны, в то время как другие механизмы требуют серии импульсов с определенными интервалами, что достаточно сложно представить на реальном сердце.

Описанная неоднородность может возникнуть в результате последовательной закупорки коронарных сосудов сердца от малого диаметра к большему, при их подходе к месту ветвления. Это обеспечивает сближение двух инфарктных зон и, как следствие, условия для образования

узкого зазора, приводящего к однонаправленному блоку проведения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-01-96032p_урал_a).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ю. Е. Елькин и А. В. Москаленко, в сб. *Клиническая аритмология*, под ред. А.В. Ардашева (ИД Медпрактика-М, Москва, 2009), сс. 45–74.
2. *Аритмии сердца*, под ред. В. Дж. Мандела (Медицина, Москва, 1996).
3. Н. И. Кукушкин и А. Б. Медвинский, *Вестн. аритмологии*, № 35, (2004).
4. В. С. Кузьмин и Л. В. Розенштраух, *Успехи физиол. наук* **41** (4), (2010).
5. D. Scherf, *Amer. Heart J.* **71**, (1966).
6. А. К. Гренадер, *Антиаритмики — блокаторы ионных каналов. Механизмы действия и структура* (ОНТИ НЦБИ АН СССР, Пущино, 1987).
7. *Автоволновые процессы в системах с диффузией* (Институт прикладной физики АН СССР, Горький, 1981).
8. G. R. Mines, *Trans. R. Soc. Can.* **4**, (1914).

9. M. A. Allesie, FIM Bonke, and FJC Schopman, *Circ. Res.* **33**, (1973).
10. M. A. Allesie, FIM. Bonke, and FJC Schopman, *Circ. Res.* **39**, (1976).
11. M. A. Allesie, FIM Bonke, and FJC Schopman, *Circ. Res.* **41**, (1977).
12. В. И. Кринский, А. Б. Медвинский и А. В. Панфилов, *Эволюция автоволновых вихрей (волны в сердце)* (Знание, 1986).
13. A. T. Winfree, *J. Theor. Biol.* **138**, (1989).
14. A. M. Pertsov, J. M. Davidenko, R. Salomonsz, et al., *Circ. Res.* **72** (3), (1989).
15. F. O. Schmitt, Erlanger, *Am. J. Physiol.* **87**, (1928–1929).
16. В. Русаков, А. В. Панфилов и А. Б. Медвинский, *Биофизика* **48** (4), (2003).
17. R. R. Aliev and A. V. Panfilov, *Chaos, Solitons and Fractals* **7** (3), (1996).
18. Р. Р. Алиев, *Концептуальные и детальные математические модели электрической активности миокарда*. LAP, (2012).
19. J. Sundnes, G. T. Lines, X. Cai, et al., *Tveito, Computing the Electrical Activity in the Heart* (Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2006).
20. M. P. Nash and A.V. Panfilov, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **85**, (2004).
21. A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *J. Physiol.* **117**, (1952).
22. <http://headmyshoulder.github.io/odeint-v2>.
23. <http://fenicsproject.org>.

Mechanism of Formation of Cardiac Arrhythmia Due to Pathological Distribution of Myocardium Conductivity

I.N. Vasserman, V.P. Matveenko, I.N. Shardakov, and A.P. Shestakov

*Institute of Continuous Media Mechanics, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Akademika Koroleva 1, Perm, 614013 Russia*

Two mechanisms responsible for the emergence of arrhythmia are known: a change of part of the cells to a self-oscillatory mode and generation of circulating waves. In this paper, we investigate the generation mechanism of the circulating waves using the unidirectional block. One of the variants of its realization is a narrow gap between two non-conducting regions. Implementation of this mechanism in the human heart turns out to be impossible, since in the heart in which the duration of cardiac action potential lasts 0.3 s and the velocity of wave propagation is equal to 33 cm/s, the minimal length of the pathway for wave circulation is approximately 10 cm, while the distance between the ventricular apex and atrioventricular septal is, on the average, 8 cm. Therefore, that inhomogeneity cannot exist at the scale of human heart. To adapt this mechanism to the size of the human heart, we introduce into the scheme the regions with low conductivity, which provide slow propagation of the wave. The value of conductivity is chosen based on the results of evaluation of the “conductivity-wave velocity” correlation. The analysis of wave propagation through the boundary between two regions with different conductivities has shown that the refractory period depends on the conductivity ratio. To minimize this dependence we introduce the transition zone, in which conductivity changes linearly from some normal value to a reduced one. This allowed us to generate a 12-mm inhomogeneity area, provoking the appearance of the circulating wave.

Key words: heart, electrodynamics, causes of arrhythmias, modeling, conductivity