

БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

**Автоволны кругового типа в предсердиях человека
и начальные условия для их возникновения**М. Е. Мазуров^а, И. М. Калюжный^б*Московский государственный университет экономики, статистики и информатики.**Россия, 119501, Москва, Нежинская ул., д. 7.**E-mail: ^а mazurov37@mail.ru, ^б shahhmatist@mail.ru*

Статья поступила 26.11.2013, подписана в печать 29.01.2014.

Для математического исследования круговых автоволновых процессов в активной среде предсердий были использованы системы нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных параболического типа. В настоящей работе было использовано нелинейное дифференциальное уравнение Фитцхью–Нагумо.

Рассмотрены следующие способы возбуждения круговых волн ре-ентри. 1. Воздействие возбуждения в сочетании с односторонним блоком возбуждения. 2. Воздействие частью простой автоволны. 3. Возбуждение в хвост автоволны. 4. Создание участка временной невозбудимости на фиксированном участке канала. Указанные способы возбуждения круговых автоволн достаточно полно отражают большинство известных способов их возбуждения. Приведены результаты вычислительных экспериментов, иллюстрирующие способы возбуждения круговых волн ре-ентри.

Ключевые слова: трепетание предсердий, медленное проведение предсердий, классификация аритмий предсердий, начальные условия для возбуждения круговых автоволн.

УДК: 577.3. PACS: 87.80.–y.

Введение

Фибрилляции предсердий подразделяется на трепетание предсердий и мерцательную аритмию. Трепетание предсердий — это учащенные сокращения предсердий в правильном ритме, но очень быстро (200–350 в минуту) [1–4]. Мерцательная аритмия обусловлена возникновением спиральных волн ре-ентри [5], в результате чего сердце совершает от 400 до 700 сокращений в минуту, что приводит к значительному ослаблению насосной функции сердца.

Трепетание предсердий (ТП) достаточно распространенная форма нарушения ритма сердца, на долю которой приходится до 10% всех пароксизмальных наджелудочковых тахикардий [1–3]. Трепетание предсердий обусловлено возникновением круговых автоволн в предсердиях. Отметим, что в предсердиях при нормальной скорости распространения автоволны $V \approx 1$ м/с и рефрактерном периоде $R \approx 0.3$ с диаметр круговой автоволны $D = VR/\pi$ составляет около 10 см, поскольку линейные размеры предсердия составляют 3–4 см, то циркулирующая волна не может уместиться в предсердиях, если нет каких-то специальных условий, замедляющих распространение волны возбуждения. Несоответствие теоретических оценок диаметра круговой автоволны в предсердиях реальным размерам предсердий называли проблемой большого ре-ентри [1, 2, 5].

При теоретическом обосновании механизмов трепетания предсердий ключевым звеном является представление о быстрой и медленной частях проведения. Наличие медленного участка проведения вызывает уменьшение минимального диаметра кругового ре-ентри и содействует его возникновению в реальных условиях.

Какой участок предсердий является зоной медленного проведения при трепетании предсердий? Одно-

значный ответ на данный вопрос в настоящее время отсутствует. В последнее время появились экспериментальные данные, полученные в ходе кардиохирургических операций, которые позволяют идентифицировать место нахождения таких участков замедленного проведения [6].

Одной из причин возникновения участков медленного проведения является аритмия, возникающая после кардиохирургического вмешательства. Эти аритмии называют инцизионными тахикардиями. Наличие хирургического рубца обуславливает формирование траектории ре-ентри прямо или косвенно. Для инцизионных тахикардий характерна меньшая частота активации предсердий (160–240 в минуту) в результате большей анатомической длины цикла ре-ентри.

В последнее время появилась значительная группа больных с левопредсердными трепетаниями. Подлинная эпидемия левопредсердного трепетания началась в 2001–2003 гг., что было связано с лечением фибрилляции предсердий с помощью метода радиочастотной абляции. Агрессивное и массивное повреждение левопредсердной стенки является аналогом кардиохирургического рубца в левом предсердии. В результате появилась категория пациентов, у которых после абляции в левом предсердии по поводу фибрилляции предсердий развивалось левопредсердное трепетание.

Отметим, что взгляды биофизиков, математиков и врачей аритмологов на фибрилляцию предсердий методологически отличаются друг от друга. Причина отличий в следующем. Математики и биофизики рассматривают, как правило, упрощенные модели активной среды, позволяющие глубже понять скрытые механизмы возникающих вихревых автоволн. Врачам клиницистам, занимающимся лечением аритмий в пред-

сердях, приходится работать с исключительно сложным объектом, неоднородным по электрическим свойствам и неоднородным геометрически. В то же время сложная геометрия и неоднородности предсердий могут вызывать различные виды вихревых автоволн, которые отсутствуют в упрощенной изотропной среде. Целью настоящей работы являлась попытка учета сложной геометрии и неоднородностей в предсердиях для более адекватного изучения возникающих аритмий кругового типа.

1. Математические модели ре-ентри и аритмий в предсердиях

Для математического исследования автоволновых процессов в активных средах в настоящее время принято рассматривать системы нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных параболического типа [4]

$$\frac{\partial E_i}{\partial t} = F_i(E_1, \dots, E_n) + D_i \Delta E_i \quad (i = 1, \dots, n), \quad (1)$$

где E_i — переменные, F_i — нелинейные функции, D_i — коэффициенты диффузии, $\Delta E_i = \frac{\partial^2 E_i}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 E_i}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 E_i}{\partial z^2}$. В ряде случаев адекватное описание может быть достигнуто с помощью двух уравнений (1)

$$\frac{\partial E_1}{\partial t} = F_1(E_1, E_2) + D_1 \Delta E_1, \quad \frac{\partial E_2}{\partial t} = F_2(E_1, E_2) + D_2 \Delta E_2. \quad (2)$$

Точечной системой для (1) является система обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений

$$\frac{dE_i}{dt} = F(E_1, \dots, E_n) \quad (i = 1, \dots, n)$$

Специфической особенностью системы (1) является то, что эта система является жесткой не только по времени t , но и по пространственным переменным x, y, z . Жесткость (1) приводит к тому, что решения (1) содержат участки «быстрых» и «медленных» движений по всем переменным t, x, y, z . Жесткость автоволновых решений требует для приближенного решения уравнения (1) применение специальных сеточных методов.

Для исследования нелинейных волн вихревого типа используется система из двух уравнений. Для исследования автоволн в предсердиях были предложены уравнения, основанные на анализе ионных токов в миокардиальных клетках [7–13]. В настоящей работе использованы уравнения Фитцхью–Нагумо [11]

$$\frac{\partial u}{\partial t} = C\varepsilon^{-1} \left(u - \frac{u^3}{3} - v \right) + \Delta u, \quad \frac{\partial v}{\partial t} = \varepsilon(u + \beta - \gamma v)$$

с параметрами $\varepsilon = 0.03$, $\beta = 0.7$, $\gamma = 0.8$. Эти уравнения, как известно, являются наиболее подходящими для концептуальных исследований волн вихревого типа в предсердиях [14, 15].

Приближенное решение уравнения (2) в областях сложной формы и при наличии неоднородностей в области встречает значительные технические трудности. Эти трудности были преодолены с помощью разработанного метода сканирования, описанного в работах [16–18].

Метод сканирования — вычислительный метод для решения систем нелинейных дифференциальных уравнений параболического типа в частных производных (1). Метод основан на сеточном методе прямых и переводит решение системы нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных параболического типа к решению системы обыкновенных дифференциальных уравнений из $K \times N$ уравнений, где N — количество точек сетки в методе прямых, K — число уравнений в каждой точке, с помощью замыты лапласиана в (1) центральной разностью.

Однако имеется одна существенная проблема. В реальных задачах зачастую область имеет сложные границы, сама область неоднородна (гетерогенна, например имеются отверстия полых вен, разрезы, рубцы, клапаны). С технической точки зрения решение таких задач очень сложно. Трудности, связанные со сложностью границ и гетерогенностью областей, преодолеваются с помощью разработанного нами метода сканирования [16–18]. Метод сканирования заключается в построении жгута из 6-ти траекторий, одна из которых — ведущая — равномерно сканирует область сложной формы. Другие траектории характеризуют точки, лежащие слева, справа, сверху и снизу от любой точки ведущей траектории. Шестая траектория описывает граничные условия. Метод сканирования в программной среде Matlab позволяет производить эффективный расчет автоволновых процессов в неоднородных областях сложной формы.

2. Способы возбуждения круговых ре-ентри при отсутствии внешних воздействий

Уравнение (1) в двумерной области имеет бесконечно большое количество топологически различных решений. Конкретное решение из бесконечно большого их количества может быть получено путем задания специально подобранных начальных условий или специально подобранных внешних воздействий [4, 13]. При этом нами было установлено, что начальные условия можно разбить на небольшое число видов. Рассмотрим эти возможности более подробно. Способы возбужде-

Способы возбуждения круговых волн ре-ентри при отсутствии внешнего возбуждения

№	Способ возбуждения	Ограничения
1	Воздействие возбуждения в сочетании с односторонним блоком возбуждения	$vT_p < L$
2	Воздействие частью (кусочком автоволны)	$vT_p < L$
3	Возбуждение в хвост автоволны	$vT_p < L$
4	В сочетании с некоторым существующим возбуждением создание участка временной невозбудимости на фиксированном участке канала	$vT_p < L$

ния круговых волн ре-ентри при отсутствии внешнего возбуждения (например, импульсов синусного узла) иллюстрируются таблицей. В таблице приняты следующие обозначения: v — скорость движения возбуждения по кольцу, T_p — длительность рефрактерного периода, L — длина кольца.

Способ 1. Согласно этому способу используется возбуждение и односторонний блок. Схема возбуждения показана на рис. 1, *a*.

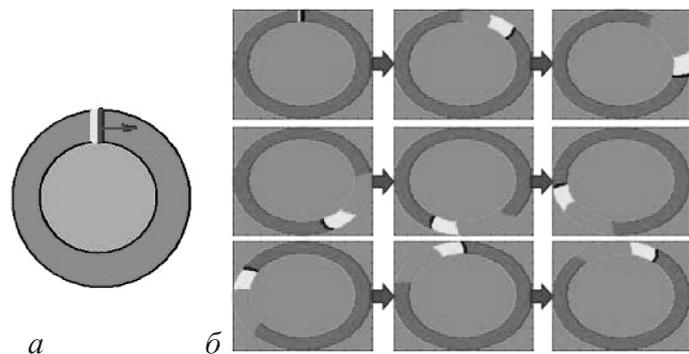


Рис. 1. *a* — схема возбуждения ре-ентри типа возбуждения и односторонний блок; *b* — вычислительная реализация на математической модели Фитцхью–Нагумо

На рис. 1, *b* показана реализация в вычислительном эксперименте распространения кольцевой волны в кольце на 1 период.

Способ 2. Возбуждение небольшой частью автоволны реализуется аналогично способу 1. При таком возбуждении задается фронт возбуждения и область рефрактерности.

Способ 3. Используется возбуждение в хвост бегущей автоволны, как иллюстрирует рис. 2.

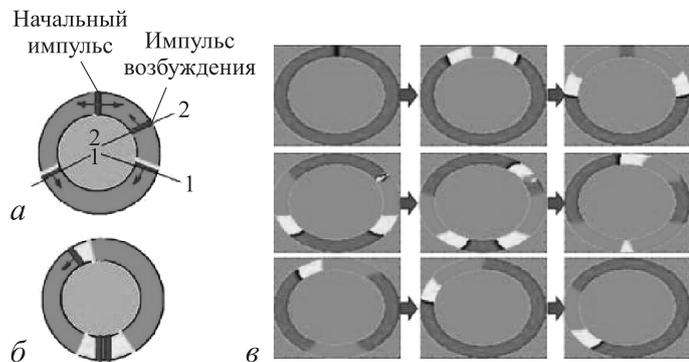


Рис. 2. Возбуждение в хвост бегущей автоволны: *a* — момент воздействия в хвост автоволны; *b* — аннигиляция импульсов от начального возбуждения, в результате чего остается круговое возбуждение от хвоста автоволны; *в* — вычислительная реализация на математической модели Фитцхью–Нагумо

С помощью начального импульса возбуждения создаются два импульса, бегущих в разные стороны. Фиксируется прохождение двух автоволн до линии 1–1. Затем подается импульс с запаздыванием Δt в хвост автоволны справа. Этот импульс расположен на линии 2–2, он не имеет блока возбуждения. От него возникает автоволна, направление движения которой

показано стрелкой. Затем импульсы, возникшие от начального возбуждения, встречаются и аннигилируют, как показано на рис. 2, *b*. В итоге остается один движущийся по кругу импульс от возбуждения в хвост автоволны. На рис. 2, *в* показана реализация возбуждения кольцевой волны в кольце с помощью возбуждения в хвост бегущей волны.

Способ 4. Способ торможения автоволны. Производится возбуждение поперечным импульсом в обе стороны, как показано на рис. 3, *a*.

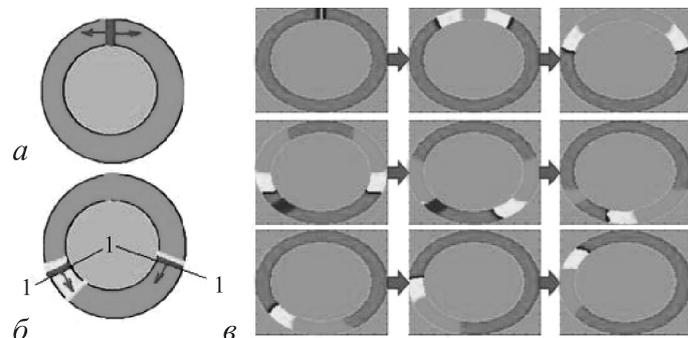


Рис. 3. Способ создания круговой волны с помощью торможения. На рис. 3, *b* торможение показано светло-серым цветом; *в* — вычислительная реализация на математической модели Фитцхью–Нагумо

После возбуждения происходит распространение двух импульсов в разные стороны. В момент времени 1–1 перед левым импульсом создается временное торможение. На рис. 3, *b* это торможение показано светло-серым цветом. Торможение можно создать двумя способами. 1. Уменьшается связь между элементами активной среды, чтобы не было прохождения волны. Затем торможение устраняется, т. е. связь между элементами возвращается к исходному значению. Остается один импульс, бегущий против часовой стрелки. 2. Создаются начальные условия в уравнении Фитцхью–Нагумо, соответствующие условиям спада импульса после возбуждения. Для этого следует установить условия

$$u > U_p, \quad \frac{du}{dt} < 0,$$

где U_p — величина порогового возбуждения. Эти условия соответствуют светло-серой зоне автоволны. Импульс такую зону не пройдет, после чего торможение ликвидируется. Возбуждение в хвост автоволны хорошо известно биофизикам, занимающимся теорией автоволновых процессов. Возбуждение в хвост автоволны при исследовании автоволновых процессов в предсердиях известно как вагусное торможение [4, 14, 15].

В вычислительном эксперименте было проведено исследование круговых автоволн в предсердиях с учетом в первом приближении геометрии предсердий. Основным источником аритмии типа трепетаний являются сложные границы предсердий и неоднородности. Это могут быть легочные вены, послеоперационные рубцы, ушки предсердий, клапаны сердца и т. д. Схематически возможные неоднородности показаны на рис. 4.

Приведем примеры возбуждения круговых автоволн вокруг одной и двух легочных вен, полученные в результате вычислительного эксперимента. Для возбуж-

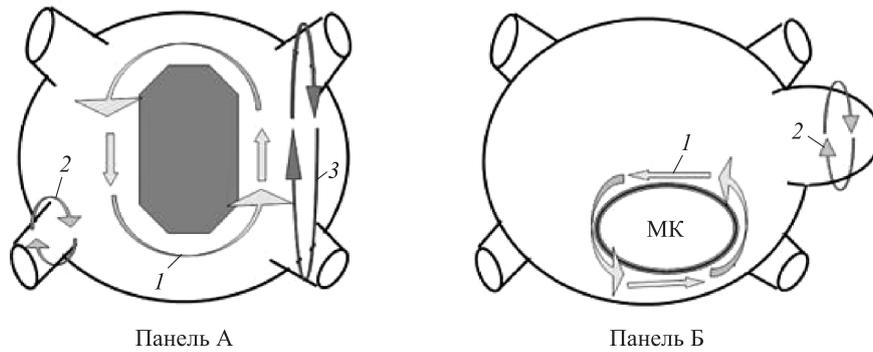


Рис. 4. Схематическое изображение различных вариантов контуров ре-ентри при левопредсердном трепетании. На панели А представлено схематичное изображение левого предсердия сзади. Варианты цикла ре-ентри: вокруг так называемого «электрически немого» пространства на задней стенке левого предсердия (стрелки 1), устья легочной вены (стрелки 2) и мембранозной части межпредсердной перегородки (стрелки 3). Панель Б — схематичное изображение левого предсердия спереди с возможными циклами трепетания предсердий по периметру митрального клапана (стрелки 1) и внутри ушка левого предсердия (стрелки 2) [2]

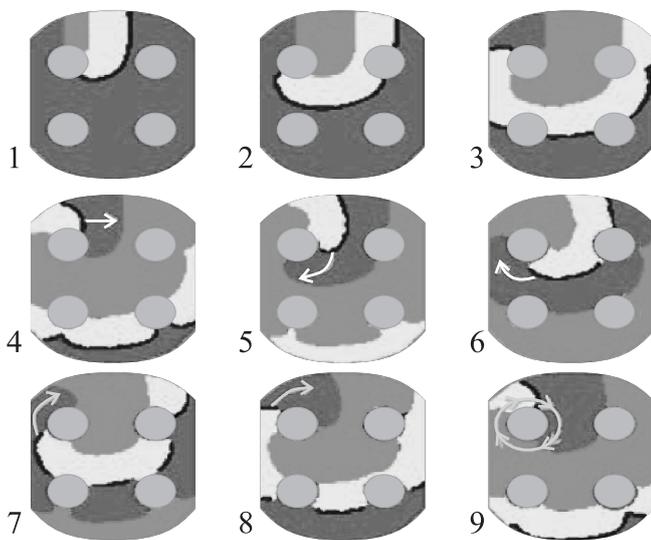


Рис. 5. Ре-ентри вокруг верхней полой вены. Красным цветом показан передний фронт автоволны, светло-серым цветом — спадание амплитуды автоволны, серым цветом — рефрактерная область, темно-серым цветом — область восстановленного возбуждения

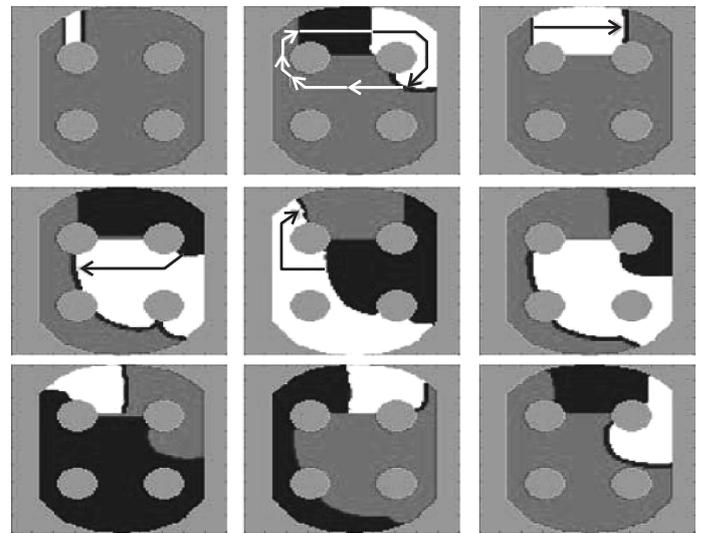


Рис. 6. Ре-ентри вокруг двух полых вен

дения запланированного вида ре-ентри использовался метод сканирования для нелинейных дифференциальных уравнений, описанный в работах [4, 13, 16]. Эти расчеты были проведены с использованием метода сканирования на языке Матлаб-7. Ре-ентри вокруг верхней полой вены иллюстрирует рис. 5.

Этот случай относится к варианту трепетаний предсердий, изображенному на рис. 4 на панели А внизу слева. На рис. 5 черными линиями показан передний фронт автоволны, светло-серым цветом — спадание амплитуды автоволны, серым цветом — рефрактерная область, темно-серым цветом — область восстановленного возбуждения.

Рассмотрим случай ре-ентри вокруг двух полых вен. Этот случай относится к варианту трепетаний предсердий, изображенному на рис. 4 на панели А справа. Ре-ентри вокруг двух полых вен показаны на рис. 6. Область рефрактерности показана темно-серым цветом,

область восстановленного возбуждения показана серым цветом.

Проведенные вычислительные эксперименты подтверждают возможность существования разнообразных топологически различных круговых автоволн в предсердиях, вызывающих аритмию типа трепетаний предсердий.

Заключение

Для математического исследования круговых автоволновых процессов в активной среде предсердий были использованы системы нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных параболического типа. В настоящей работе было использовано нелинейное дифференциальное уравнение Фитцхью–Нагумо.

Рассмотрены способы возбуждения круговых волн ре-ентри при отсутствии внешнего возбуждения: 1. Воздействие возбуждения в сочетании с односторонним блоком возбуждения. 2. Воздействие частью простой автоволны. 3. Возбуждение в хвост автоволны. 4. Создание участка временной невозбудимости на фиксированном участке канала. Указанные способы возбуждения круговых автоволн достаточно полно отражают

большинство известных способов их возбуждения. Результаты исследований показали, что сложная геометрия предсердий, неоднородность их строения приводит к значительному усложнению предсердных аритмий типа трепетаний предсердий, обусловленных круговыми автоволнами вокруг невозбудимых неоднородностей. Отметим, что аналогичные исследования активно ведутся рядом зарубежных специалистов [19, 20].

Полученные результаты в вычислительных экспериментах, моделирующих круговые автоволны в предсердиях, были использованы в клинических условиях при проведении кардиохирургических операций по устранению фибрилляции предсердий по методу радиочастотной абляции [21]. Проведение кардиохирургических операций по методу радиочастотной абляции даже с помощью современного медицинского оборудования — системы CARTO — требует от хирурга высочайшей квалификации и клинического опыта. Вычислительное моделирование аритмий позволяет составить оптимальный план кардиохирургической операции, более эффективно проводить купирование фибрилляции при меньшей травматизации предсердий и с более благоприятными результатами в послеоперационном периоде.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 13-02-01307а).

Список литературы

1. Ардашев А.В. Клиническая аритмология. М., 2009.
2. Ардашев А.В. Трепетание предсердий: клиническая электрофизиология и катетерная абляция. М., 2012.
3. Покушалов Е.А., Туров А.Н., Шугаев П.Л. // Вестн. аритмологии. 2006. № 43. С. 65.
4. Зыков В.С. Моделирование волновых процессов в возбудимых средах. М., 1968.
5. Allesie M.A., Bonke F.I.M., Schopman F.J.G. // Circ Res. 1976. **39**. P. 168.
6. Ревшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Джетыбаева С.К. // Вестн. аритмологии. 2004. № 36. С. 42.
7. Brignole M., Menozzi C., Sartore B., Barra M., Monducci I. // Int. J. Cardiol. 1986. **12**. P. 45.
8. Blanc O. A Computer Model of Human Atrial Arrhythmia. Lausanne, 2012.
9. Beeler G.W., Reuter H. // J. Physiol. 1977. **268**. P. 177.
10. Courtemanche M., Ramirez R.J., Nattel S. // Cardiovasc. Res. 1999. **42**. P. 477.
11. FitzHugh R.A. // J. Biophys., 1961. **1**. P. 445.
12. Luo C., Rudy Y. // Circ. Res. 1991. **68**(6). P. 1501.
13. Мазуров М.Е. Идентификация математических моделей нелинейных динамических систем. М.; Ижевск., 2008.
14. Алиев Р.Р. Концептуальные и детальные математические модели электрической активности миокарда: Дисс. ... д-ра физ.-мат. наук. Пушкино, 2007.
15. Алиев Р.Р. // УФН. 2010. **41**. № 3. С. 44.
16. Мазуров М.Е., Калюжный И.М. // САИТ. Третья международная конференция «Системный анализ и информационные технологии». М., 2009. С. 419.
17. Калюжный И.М. // Программные продукты и системы. 2011. № 2. С. 6.
18. Березин И.С., Жидков Н.П. Методы вычислений. М., 1959. Т. 2. С. 286.
19. Gharaviri A., Verheute S., Eckstein J. et al. // Europace. 2012. **14**. P. v10.
20. Spector P.S., Correa de SA D.D., Tischler E.S. et al. // Europace. 2012. **14**. P. v106.
21. Ардашев А.В., Мазуров М.Е., Калюжный И.М. и др. // Кардиология. 2012. № 7. С. 50.

Circular autowaves in human atria and initial conditions for their emergence

M. E. Mazurov^a, I. M. Kaluzhny^b

Moscow State University of Economics, Statistics and Informatics, Moscow 119501, Russia.

E-mail: ^a mazurov37@mail.ru, ^b shahhmatist@mail.ru.

Systems of nonlinear parabolic partial differential equations were used for a computational study of circular self-oscillatory processes in the active medium of the atria. The FitzHugh–Nagumo nonlinear differential equation was used in this work.

The following excitation pathways of circular reentry waves were considered: 1. Excitation combined with unilateral blockade of excitation; 2. The effect of a part of a simple autowave; 3. Excitation in the tail part of the autowave; and 4. Emergence of a temporarily refractory site in the fixed part of a channel. The pathways of circular autowave excitation listed above provide a comprehensive representation of the currently characterized excitation pathways for this type of wave. The results of computational experiments that illustrate the excitation pathways of circular reentry waves are reported in this work.

Keywords: atrial fibrillation, slow atrial conduction, classification of atrial arrhythmias, initial conditions for the excitation of circular autowaves.

PACS: 87.80.–y.

Received 26 November 2013.

English version: *Moscow University Physics Bulletin* 3(2014).

Сведения об авторах

1. Мазуров Михаил Ефимович — доктор физ.-мат. наук, профессор; тел.: (499) 242-87-88, e-mail: mazurov37@mail.ru.
2. Калюжный Илья Михайлович — программист; e-mail: shahhmatist@mail.ru.