

● А. М. Черныш, В. Я. Табак, М. С. Богушевич¹**ОТСУТСТВИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА МИОКАРДА НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ДЕФИБРИЛИРУЮЩЕГО ИМПУЛЬСА***Научно-исследовательская лаборатория общей реаниматологии (руководитель — акад. АМН СССР В. А. Неговский) АМН СССР, Москва, кафедра физики (зав. — проф. В. Ф. Антонов) I ММИ им. И. М. Сеченова*

Электрическая дефибрилляция является эффективным средством прекращения фибрилляции желудочков (ФЖ) сердца. Несмотря на ее широкое использование в клинической практике, механизм действия дефибрилирующего импульса на миокард изучен недостаточно. Это связано с трудностью регистрации физиологических и биофизических параметров на фоне высоковольтного разряда. Поэтому при экспериментальном изучении дефибрилляции регистрируют лишь факт возобновления координированной сердечной деятельности, повышение артериального давления, а также изменения ЭКГ [1, 6, 9, 10]. До последнего времени не исследована реакция мышцы сердца на кратковременный высоковольтный импульс.

Целью настоящей работы является изучение механического ответа сердечной мышцы на воздействие импульса дефибриллятора при координированных сокращениях миокарда и фибрилляции желудочков.

Материал и методы. Опыты ставили на 8 наркотизированных (промедол 4 мг/кг, нембутал 10—15 мг/кг) беспородных собаках обоего пола массой 12—20 кг. Торакотомию проводили на фоне искусственной вентиляции легких аппаратом РО-2 (50 мл/кг, 16—17 мин⁻¹), далее вскрывали перикард. ФЖ вызывали воздействием электрических импульсов (10 Гц, 2 В) в течение 3 с от стимулятора ЭСУ-2, а также быстрым внутривенным введением раствора адреналина 1:1000 (0,2 мл) и 10% раствора КС1 (5,0 мл).

Спустя 30—40 с от момента развития ФЖ ее устраняли разрядом дефибриллятора ДИ-03, подаваемым через электроды, наложенные на сердце. Интервал между отдельными эпизодами фибрилляции — дефибрилляции составлял не менее 20 мин. Перед каждым эпизодом контролировали восстановление до исходного уровня частоты сердечных сокращений, показателей центральной гемодинамики и ЭКГ.

Проведено 66 испытаний по вызыванию ФЖ и последующей дефибрилляции, 31 — по воздействию дефибрилирующего импульса на координированно сокращающееся сердце. Во время опытов непрерывно регистрировали давление в полости левого желудочка (ЛЖ). ($P_{лж}$) с помощью катетера, введенного через левую сонную артерию, ЭКГ во II стандартном отведении спустя 10 с после воздействия разряда дефибриллятора, локальное механическое напряжение в стенке левого желудочка ($F_{ст}$). Для регистрации $F_{ст}$ в толщу миокарда вводили катетер диаметром 1 мм, на конце которого имелся тонкостенный эластичный баллон диаметром 1,2 мм, заполненный жидкостью. Локальное напряжение определялось механическим давлением окружающей ткани миокарда на баллон, площадь поверхности которого в течение опыта оставалась постоянной.

¹ Авторы выражают благодарность В. А. Неговскому и А. Ф. Антонову за полезные обсуждения при выполнении работы.

Измерение и регистрацию $P_{лж}$, $F_{ст}$ и параметров ЭКГ проводили с помощью монитора «Салют» и аппарата 6 НЕК-4.

Результаты исследования и их обсуждение. Во всех опытах исследовали сократительный ответ миокарда на действие дефибрилирующего импульса. Проведены 2 серии испытаний: в I разряд подавали при ФЖ, во II — при координированно сокращающемся сердце. В результате обработки полученных данных установлено следующее.

В момент воздействия высоковольтного электрического импульса на сердце при ФЖ сократительный ответ миокарда во всех без исключения опытах отсутствовал. Важно, что миокард не сокращался при воздействии разрядов, имеющих напряжение как выше, так и ниже порога дефибрилляции. При воздействии на сердце подпороговых импульсов различного напряжения — от 0,5 до 1,5 кВ — механическая реакция миокарда отсутствовала независимо от величины разряда (рис. 1, а). Пороговый же и надпороговый импульсы дефибриллятора прекращали ФЖ, однако между разрядом и первым координированным сокращением миокарда во всех опытах регистрировали задержку от 300 до 500 мс (рис. 1, б). Сокращения скелетной мускулатуры, обычно наблюдаемые при дефибрилляции сердца, регистрировались во всех опытах на кривой $F_{ст}$. На рис. 1 в момент разряда виден артефакт, вызванный сокращением скелетных мышц. Кратковременное незначительное повышение артериального давления в момент дефибрилляции, которое может быть интерпретировано как результат сокращения миокарда, в действительности является следствием сокращения скелетных мышц, так как сам миокард в момент дефибрилляции не сокращается.

Механический ответ миокарда на импульс дефибриллятора отсутствовал и при воздействии этого импульса на нормально сокращающееся сердце независимо оттого, совпадал ли он с окончанием фазы систолы (рис. 2, а) или с фазой диастолы (рис. 2, б). В момент подачи импульсов в

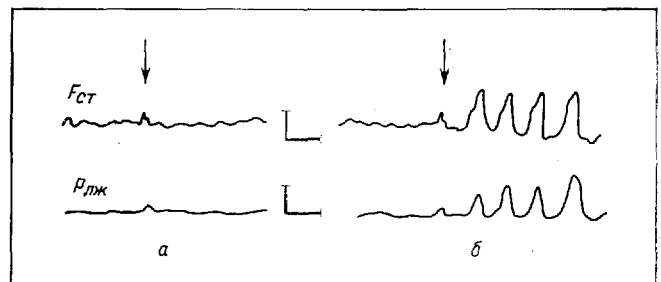


Рис. 1. Сократительный ответ миокарда на импульс дефибриллятора при фибрилляции желудочков.

а — подпороговый импульс; б — надпороговый импульс. Здесь и на рис. 2 верхние кривые: $F_{ст}$ — механическое напряжение в миокарде, калибровка по оси ординат 1 г/мм², по оси абсцисс 0,5 с; нижние кривые $P_{лж}$ — гидравлическое давление, в полости ЛЖ, калибровка по оси ординат 100 мм рт. ст., по оси абсцисс 0,5 с. Стрелками указаны моменты подачи разрядов.

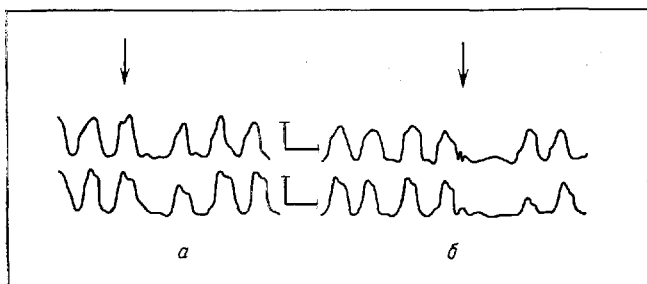


Рис. 2. Сократительный ответ миокарда координированно сокращающегося сердца на импульс дефибриллятора, поданного в фазу систолы (а) и диастолы (б).

обоих случаях наблюдали только артефакты сокращения скелетных мышц.

В зависимости от момента действия разряда в различные фазы диастолы отмечали задержку последующего координированного сокращения миокарда. Чем позже подавался разряд по отношению к предыдущему сокращению, тем длительнее была задержка, которая могла достигать 500 мс (см. рис. 2, б). Таким образом, установлено, что воздействие высоковольтного электрического импульса не вызывает сокращения миокарда при различных режимах работы сердца.

Сила сокращения сердечной мышцы является функцией концентрации Ca^{2+} в саркоплазме и определяется в основном потенциалзависимым транспортом этого иона через клеточные мембраны [4, 5]. Поэтому отсутствие механического ответа миокарда при воздействии высоковольтного импульса связано не с нарушениями структуры мембраны миоцита, которые бы неизбежно вызвали резкое повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и ответное сокращение, но прежде всего с изменением электрических свойств внеклеточной жидкости. Под действием электрического поля разряда дефибриллятора возникает гиперполяризация и трансмембранный потенциал (ТМП) миоцита уменьшается до критического ($E_{\text{кр}}$), при котором кальциевые каналы оказываются полностью заблокированными. Величина этого сдвига должна быть такой, чтобы максимальный потенциал действия, возникающий на сарколемме в результате пришедшего стимула от пейсмекера или соседнего возбужденного миоцита не мог открыть кальциевый канал и тем самым активировать актин-миозиновый комплекс. В этом случае $E_{\text{кр}}$ определяется нормальным потенциалом покоя (-90 мВ) и абсолютной величиной напряжения, при котором открыты кальциевые каналы (от -35 до $+20$ мВ), что составляет ≈ 145 мВ. Если ТМП клетки ниже $E_{\text{кр}}$, то он находится в зоне, где механический ответ миокарда на электрический стимул пейсмекера невозможен. Эту зону в дальнейшем будем называть «зоной молчания».

Сдвиг ТМП в зону молчания может быть вызван изменением межфазового электрокинетиче-

ского потенциала, возникающим в результате перемещения ионов межклеточного электролита по отношению к миоцитам под действием внешнего электрического поля [3, 7]. Этот процесс идет в тонком слое раздела фаз и не является стационарным, а определяется переходными процессами в электролите межклеточного пространства под действием разряда дефибриллятора. Время нахождения ТМП в зоне молчания определяется длительностью высоковольтного импульса (9 мс) и временем восстановления исходного стационарного состояния ($T_{\text{в}}$) в межклеточной жидкости, которое в наших опытах определялось задержкой первого координированного сокращения сердца после дефибрилляции и составило 300—500 мс.

Механизм электрической дефибрилляции может быть представлен следующим образом. При ФЖ различные клетки миокарда находятся либо в рефрактерном (абсолютном или относительном) состоянии, либо в состоянии покоя. Дефибриллирующий разряд сдвигает ТМП клеток сократительного миокарда в «зону молчания» на $T_{\text{в}} \approx 300\text{—}500$ мс. За это время клетки, находившиеся в состоянии рефрактерности, успевают перейти в состояние покоя, а те, которые находились в состоянии покоя, не изменили его, так как в «зоне молчания» вход Ca^{2+} в миоцит блокирован. После выхода ТМП из «зоны молчания» через время $T_{\text{в}}$, все клетки оказываются в состоянии покоя и первый пришедший импульс пейсмекера вызывает координированное сокращение сердца. Подпороговый импульс дефибриллятора недостаточен для сдвига ТМП в «зону молчания» или этот сдвиг слишком мал, что приводит к его быстрому выходу из этой зоны ($T_{\text{в}} \ll 300$ мс). В этих случаях ФЖ не устраняется.

Подача импульса дефибриллятора на нормально сокращающееся сердце также не вызывает механического ответа. Если миокард находится в период окончания систолы, то разряд лишь блокирует кальциевые каналы на время $T_{\text{в}}$ и не влияет на ход самого сокращения (см. рис. 2, а). Если разряд подается в диастолу, то сдвиг ТМП в «зону молчания», очевидно, не может вызвать механический ответ, но лишь задерживает последующее сокращение от пейсмекера на величину $T_{\text{в}}$, что и наблюдается в эксперименте (см. рис. 2, б).

Представление о «зоне молчания» позволяет объяснить известные ранее экспериментальные факты.

Независимость эффекта дефибрилляции от полярности подаваемого импульса вызвана тем, что межфазовый электрокинетический потенциал определяется величиной и скоростью перемещения ионов на границе фаз и не зависит от изменения направления этого перемещения на 180° [2].

Эффект суммации близких к порогу импульсов возможен, если они подаются с интервалом, не превышающим $T_{\text{в}}$. Тогда пограничные перемещения ионов суммируются, ТМП становится меньше $E_{\text{кр}}$, что и вызывает дефибрилляцию. Если интер-

вал между двумя импульсами превышает T_b , то эффект суммации невозможен, что показано в эксперименте [1, 8, 9].

ВЫВОДЫ

1. Воздействие под- и надпороговых дефибрилирующих импульсов при ФЖ не вызывает сократительного ответа миокарда. При эффективной дефибриляции первое сокращение сердечной мышцы является ответом на стимул пейсмейкера.

2. Воздействие импульса дефибрилятора на координированно сокращающееся сердце при его попадании как в фазу окончания систолы, так и в фазу диастолы также не вызывает сократительного ответа миокарда.

3. Предложенный механизм сдвига трансмембранного потенциала миоцита в «зону молчания» при действии кратковременного высоковольтного импульса дефибрилятора объясняет эффект дефибриляции, отсутствие сократительного ответа сердца при различных режимах его работы на дефибрилирующий импульс, независимость эффекта дефибриляции от полярности подаваемого импульса, эффект суммации подпороговых импульсов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурвич Н. Л. Основные принципы дефибриляции сердца. М., 1975.
2. Духин С. С., Дерягин Б. В. Электрофорез. М., 1976.
3. Aiuchi T., Kobatake J. — J. Membrane Biol., 1979, vol. 45.
4. Ehashi S., Endo M., Ohtsuki J. — Quant. Rev. Biophys., 1969, vol. 2, p. 351.
5. Gordon A. M., Ridgway E. B. — Europ. J. Cardiol., 1978, vol. 7, Suppl., p. 27—34.
6. Negovsky V. A., Smerdov A. A., Tabak V. J. et al. — Resuscitation, 1980, vol. 8, p. 53—67.
7. Redman K. — Exp. Cell. Res., 1974, vol. 87, p. 281—289.
8. Resnekov L., Sowton E., Norman J., Lord P. — В кн.: Достижения медицинской и биологической техники. М., 1971, с. 164—165.
9. Schuder J. — In: Cardiac Arrest and Resuscitation. St. Louis, 1974, p. 366—373.
10. Tacker W. A., Geddes L. A. Electrical Defibrillation. Florida, 1980.

ABSENCE OF MYOCARDIAL CONTRACTILE RESPONSE TO DEFIBRILLATORY ELECTRIC IMPULSE

A. M. Chernysh, V. Ya. Tabak, M. S. Bogushevich

Myocardial mechanical response to defibrillatory electric impulse at various conditions of the heart work has been studied in 97 tests of 8 anesthetized dogs. Subthreshold and suprathreshold impulses applied to fibrillating and normal heart failed to cause myocardial contractile response. On efficient defibrillation the first contraction of the heart muscle was a response to pacemaker's stimulus. A hypothesis on the mechanism underlying the effect of defibrillation of the heart and related phenomena is proposed.

ОБЗОРЫ

УДК 617-089.5:615.212.7]-032:611.829

● Х. Х. Хапий, В. П. Тяжелков

ПЕРИДУРАЛЬНАЯ АНАЛГЕЗИЯ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. С. Ф. Владимирского (дир. — проф. А. М. Сазонов)

Открытие в ЦНС опиатных рецепторов [59, 66, 69] и их эндогенных лигандов [42, 70] является одним из наиболее значительных событий последнего десятилетия в медицине. Установлено, что опиаты имеют определенную точку приложения в ЦНС и их действие воспроизводит эффект эндогенных опиоидов, специфически связывающихся с этими рецепторами.

Это открытие, а также идентификация опиатных рецепторов в анатомических образованиях спинного мозга, имеющих прямое отношение к проведению ноцицептивных импульсов в восходящем направлении [11, 41], зависимое от дозы и реверсируемое (отрицаемое) налоксоном угнетение ответных реакций релейных нейронов спинного мозга на стимуляцию высокопороговых А α - и С-волокон или болевое раздражение кожи при ионофоретическом введении опиатов в область substantia gelatinosa [36, 83] и, наконец, мощная и длительная аналгезия в эксперименте минимальными дозами морфина, мет- и лейэнкефалина, β -эндорфина и другими опиатоподобными веществами [75—78], введен-

ными в субарахноидальное пространство, послужили основой для разработки нового вида регионарного обезболивания — перидуральной аналгезии наркотическими анальгетиками (ПАНА).

Первые же клинические исследования показали, что ПАНА обеспечивает длительный антиноцицептивный эффект [12, 15].

Длительность анальгетического действия не коррелирует с концентрацией препарата в плазме. Начальная концентрация наркотических анальгетиков (НА) сравнительно высока и может обуславливать системные эффекты, поскольку скорость сосудистой абсорбции при перидуральном и внутримышечном введении в первые 30 мин примерно одинакова [25, 26]. При введении в перидуральное пространство (ПП) морфина в дозе 4—5 мг было установлено [54, 62], что пик концентрации в крови 14—37 нг/мл возникает через 10—30 мин, а через 6—8 ч морфин практически не определяется. В то же время адекватная аналгезия сохраняется до 19—28 ч.

Отсутствие морфина в плазме при наличии мощной аналгезии спустя много часов после введения морфина в ПП, безусловно, предполагает проникновение препарата через твердую мозговую оболочку в спинномозговую жидкость (СМЖ) и спинной мозг. Обнаружено [49], что через 10—20 мин в ликворе содержатся следы морфина, введенного в ПП в дозе 2 мг. Максимальная концентрация его определялась через 35 мин после инъекции.

ПАНА вызывает аналгезию, ограниченную определенными сегментами спинного мозга [10, 21, 53, 62]. А. И. Трещинский и соавт. [7] установили статистически достоверное повышение порога болевой чувствительности в среднем на