

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 636.09.619

М. И. Гурьянов

ДОМИНАНТНАЯ ЧАСТОТНАЯ СТРУКТУРА НЕУСВОЕНИЯ РИТМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА СОБАКИ

Учреждение Российской академии наук Тюменский научный Центр Сибирского отделения РАН

Фибрилляция желудочков является основной причиной внезапной сердечной смерти во всех промышленно развитых и развивающихся странах, включая Россию [1]. Тактика лечения и выживаемость при фибрилляции желудочков зависит от стадии фибрилляции. На ранней, «электрической», стадии фибрилляции желудочков (первые 1–2 мин фибрилляции) электрическая дефибрилляция способна привести к восстановлению синхронизации биоэлектрической активности кардиомиоцитов и восстановлению гемодинамически эффективных сокращений сердца [1, 2]. Ранней стадии фибрилляции желудочков соответствуют «относительно периодическая» и «высоко периодическая» стадии, выявляемые при оптическом картировании желудочков на 1–2-й мин фибрилляции [2]. Но «относительно периодическую» и «высоко периодическую» стадии нельзя использовать для клинической диагностики, так как неясно, насколько картирование примерно 20% эпикардальной поверхности желудочков [2] может характеризовать фибрилляцию всего миокарда желудочков. Кроме того, в работе [2] не даны точные количественные критерии «относительно периодической» и «высоко периодической» стадий фибрилляции желудочков. Поэтому актуальной является точная количественная диагностика ранней, «электрической», стадии фибрилляции желудочков, на которой одна лишь дефибрилляция может привести к восстановлению эффективных сердечных сокращений.

Известны две главные гипотезы развития фибрилляции желудочков, предложенные и подтвержденные экспериментально в моделях на животных: гипотеза устойчивого высокочастотного центрального источника («материнского ротора») и гипотеза множественных небольших волн [3, 4]. Гипотеза множественных небольших волн была впервые предложена для объяснения механизма фибрилляции предсердий [5] и опиралась на пионерские идеи о повторном входе возбуждения в гетерогенной возбудимой ткани [6]. Согласно гипотезе множественных небольших волн, развитие фибрилляции предсердий связано с дисперсией рефрактерности, происходящей в нормальном миокарде и возрастающей в патологически измененном миокарде. Ключевым элементом гипотезы является раздробление волны возбуждения вокруг участков рефрактерной ткани с формированием множественных дочерних циркулирующих волн повторного входа возбуждения. Эти дочерние волны могут угасать при столкновении

с рефрактерными участками миокарда, вновь делиться или сливаться; их размеры и направления распространения могут изменяться. Фибрилляция предсердий развивается как самоподдерживающаяся аритмия, не зависящая от источника, продуцирующего первоначальный импульс.

Гипотеза материнского ротора предполагает, что единственным фундаментальным водителем фибрилляции желудочков является быстрый центральный источник и что многократные небольшие волны, характеризующие фибрилляцию желудочков, являются феноменом, вызванным «фибрилляторным блоком проводимости», так как импульсы от быстрого центра неспособны к проведению в соотношении 1:1 в окружающие ткани. Неоднородность рефрактерности необязательна для развития фибрилляции желудочков, так как фибрилляция желудочков поддерживается непосредственными спонтанными разрывами волны ротора из-за динамической нестабильности.

Предложено выделение двух различных типов фибрилляции желудочков, механизм которых связан с электрическими свойствами восстановления длительности потенциала действия. Тип I фибрилляции желудочков связан с крутой кривой электрического восстановления и нормальной возбудимостью сердца, развивается в результате механизма многократных небольших волн и характеризуется изменяющимися паттернами активации. Тип II фибрилляции желудочков связан с уплощением наклона электрического восстановления и низкой возбудимостью сердца, характеризуется большими повторяющимися паттернами активации со случайным нарушением фронта волны. При этом двигателем фибрилляции желудочков является центральный относительно устойчивый источник активации [3, 4].

Известно, что при различных воздействиях на сердце (чрезмерно высокой частоте стимуляции, ишемии, гипотермии) возникновение фибрилляции желудочков и распад функциональной целостности миокарда происходят в порядке неусвоения ритма [7]. Целью настоящей работы был частотный анализ неусвоения ритма при экспериментальном моделировании ранней, «электрической», стадии фибрилляции желудочков сердца собаки. Неусвоение ритма изучалось по биоэлектрической функции сердца: по частоте осцилляций на электрокардиограмме (ЭКГ), анализируемых методом быстрого преобразования Фурье, который позволяет объективно определять частотный состав ЭКГ [8].

Методы. Было поставлено 25 опытов на беспородных собаках весом 15–35 кг. Каждой собаке проводили общую анестезию: внутримышечно вводили золетил из расчета 20 мг/кг. Через 5–10 мин регистрировали в течение 2–3 мин ЭКГ в стандартных отведениях через электроды, вколотые в конечности собаки. Через электроды, вколотые в грудную клетку в области сердца, пропускали в течение 2–3 с переменный ток 50 Гц и 30 В, что приводило к развитию фибрилляции желудочков во всех опытах, как показано на рис. 1. Известно, что данная процедура всегда приводит к развитию фибрилляции желудочков сердца собаки [7].

Через 2–5 с от начала электростимуляции регистрировали ЭКГ при фибрилляции желудочков на электроэнцефалографе «NeuroS-4U» фирмы «Нейроботикс» (РФ) при частоте оцифровки 500 Гц и записывали в файл формата «edf32».

Проводили частотный анализ односекундных отрезков ЭКГ методом быстрого преобразования Фурье, используя программу «Неокортес 2.1» фирмы «Нейроботикс». Частотный анализ ЭКГ проводили в диапазоне частот 1–40 Гц, сгруппированных в дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмы. Дельта-ритм нашего анализа включал частоты 1–3 Гц, тета-ритм — 4–7 Гц, альфа-ритм — 8–12 Гц, бета-ритм — 13–17 Гц, гамма-ритм — 18–40 Гц. Частотные диапазоны дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов

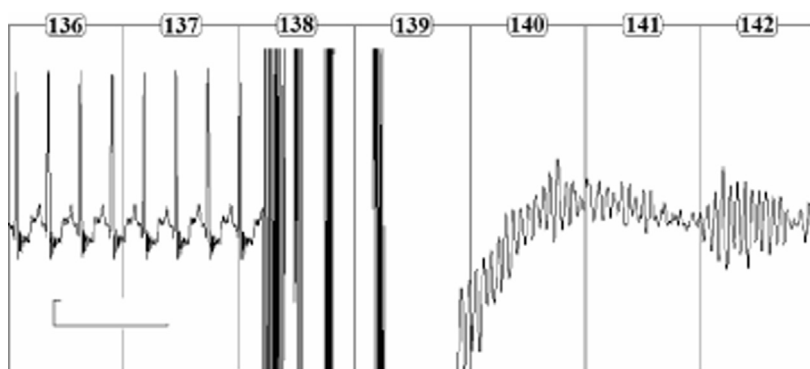


Рис. 1. ЭКГ собаки в III стандартном отведении на 136–142-й секундах регистрации. ЭКГ разделена на отрезки 1 с. Калибровка: 0,5 мВ, 1 с

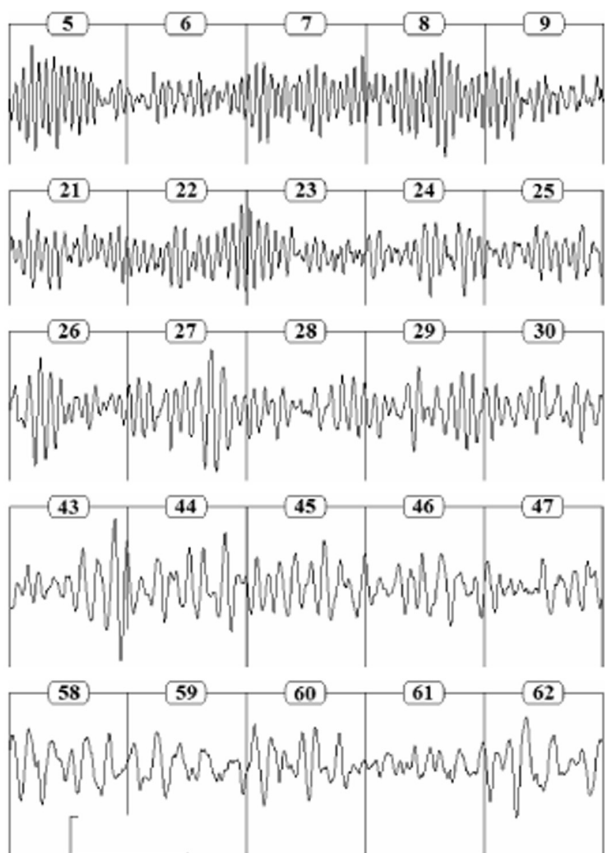


Рис. 2. ЭКГ собаки в III стандартном отведении на 5–9-й, 21–25, 26–30, 43–47 и 58–62-й секундах фибрилляции желудочков. ЭКГ разделена на отрезки 1 с. Калибровка: 0,7 мВ, 1 с

нашего анализа соответствуют частотным диапазонам дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [9]. Полученный цифровой материал был статистически обработан с вычислением средней величины (M) и ошибки средней (m) [10].

Результаты исследования. На рис. 1 видно, что на 136–137-й секундах регистрации на ЭКГ определяется синусовый ритм с частотой 210 в 1 мин. Стимуляция переменным током на 138–139-й секундах приводит к развитию фибрилляции желудочков.

На рис. 2 приведены типичные отрезки ЭКГ на 5–62-й секундах фибрилляции желудочков, где: на 5–9-й секундах фибрилляции желудочков регистрируются довольно ритмичные осцилляции частотой 12–17 Гц, модулированные в «фигуры веретен»; на 21–25-й секундах регистрируются ритмичные осцилляции частотой 10–14 Гц, модулированные в «фигуры веретен»; на 26–30-й секундах регистрируются ритмичные осцилляции 8–13 Гц, модулированные в «фигуры веретен»; на 43–47-й секундах регистрируются менее ритмичные осцилляции частотой 5–10 Гц; на 58–62-й секундах регистрируются неритмичные полиморфные осцилляции частотой 4–10 Гц.

Таким образом, на 5–62-й секундах фибрилляции желудочков частота осцилляций снижается от 12–17 до 4–10 Гц. Амплитуда осцилляций варьирует от 0,2 до 2,2 мВ, но в среднем практически не снижается на 5–62-й секундах фибрилляции желудочков.

На рис. 3 приведены типичные спектрограммы односекундных отрезков ЭКГ на 8-й, 21, 27, 44 и 58-й секундах фибрилляции желудочков. Спектральная мощность распределена очень неравномерно в диапазоне частот от 1 до 40 Гц. На 8-й секунде фибрилляции желудочков самая большая спектральная мощность сосредоточена в диапазоне частот бета-ритма 13–17 Гц. На 21-й секунде — в диапазоне частот альфа-ритма 10, 11 и 12 Гц и частот бета-ритма 13 и 14 Гц. На 27-й секунде — в диапазоне частот альфа-ритма 8–12 Гц. На 44-й секунде — в диапазоне частот тета-ритма 6 и 7 Гц и альфа-ритма 8, 9 и 10 Гц. На 58-й секунде — в диапазоне частот тета-ритма 4–7 Гц.

На рис. 4 приведена спектральная мощность дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов в односекундных отрезках ЭКГ на 5–82-й секундах фибрилляции желудочков.

Как видно на рис. 4, на 5–20-й секундах фибрилляции желудочков бета-ритм содержит 33–55% спектральной мощности в односекундных интервалах спектрального анализа, гамма-ритм — 23–37%, альфа-ритм — 14–20%. На 21–25-й секундах фибрилляции желудочков бета-ритм содержит 22–38% спектральной мощности в односекундных интервалах анализа, альфа-ритм — 20–42%, гамма-ритм — 22–28%. На 26–42-й секундах фибрилляции желудочков альфа-ритм содержит 29–54% спектральной мощности в односекундных интервалах анализа, тета-ритм — 11–34% (спектральная мощность тета-ритма возрастает), гамма- и бета-ритмы — 12–22% и 8–20% (спектральная мощность гамма- и бета-ритмов снижается). На 43–57-й секундах фибрилляции желудочков тета- и альфа-ритмы содержат 25–42% и 23–44% спектральной мощности в односекундных интервалах анализа, гамма- и бета-ритмы — 8–13% и 8–20%. На 58–82-й секундах фибрилляции желудочков тета-ритм содержит 30–46% спектральной мощности, альфа-ритм — 15–36 %, дельта-ритм — 10–30%, гамма- и бета-ритмы — 6–16%.

Средние спектральные величины дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов приведены в табл. 1, из которой видно, что на 5–20-й секундах фибрилляции желудочков бета-ритм содержит в среднем $44 \pm 1,6\%$ спектральной мощности. Таким образом, бета-ритм, занимающий 5/40 частотного диапазона, доминирует в частотной (спектральной) структуре ЭКГ. Различие между спектральной мощностью бета-ритма и остальных ритмов статистически достоверно. На 21–25-й секундах фибрилляции желудочков не определяется доминирование частот одного ритма: бета-ритм содержит

Таблица 1. Средняя спектральная мощность дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов в процентах к сумме мощности этих ритмов электрокардиограммы собаки на 5–82-й секундах фибрилляции желудочков

Интервал фибрилляции	Мощность ритмов, %				
	Дельта	Тета	Альфа	Бета	Гамма
5–20 с	$4 \pm 0,2$	$6 \pm 0,4$	$17 \pm 0,6$	$44 \pm 1,6$	$30 \pm 1,2$
21–25 с	$5 \pm 0,6$	$9 \pm 1,2$	$29 \pm 3,7$	$31 \pm 3,0$	$26 \pm 1,1$
26–42 с	$6 \pm 0,3$	$24 \pm 1,8$	$42 \pm 1,4$	$13 \pm 1,0$	$16 \pm 0,8$
43–57 с	$8 \pm 0,8$	$34 \pm 1,3$	$33 \pm 1,9$	$10 \pm 0,4$	$14 \pm 0,4$
58–82 с	$18 \pm 1,2$	$38 \pm 1,0$	$23 \pm 1,0$	$9 \pm 0,4$	$12 \pm 0,5$

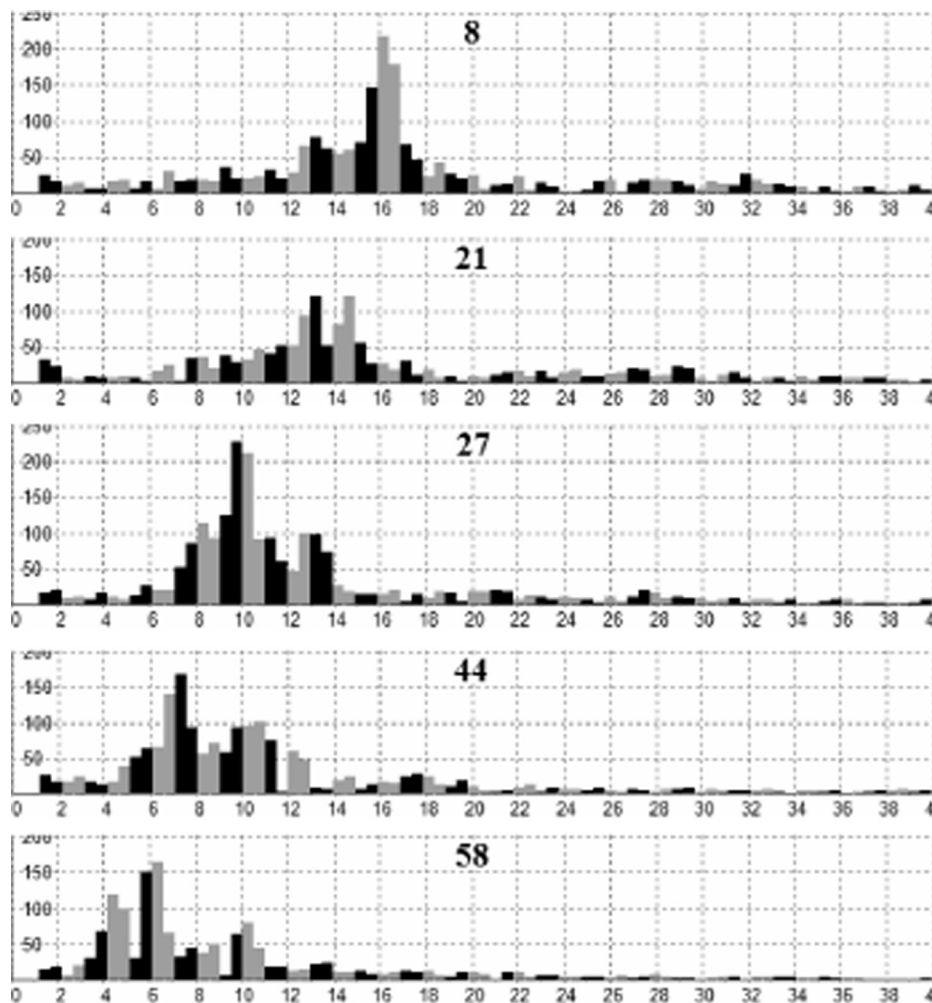


Рис. 3. Спектральная мощность частот 1–40 Гц в односекундных отрезках ЭКГ на 8-й, 21, 27, 44 и 58-й секундах фибрилляции. Нечетные частоты выделены черным цветом на спектрограммах, четные — оттенком серого. По оси абсцисс — частота, Гц; по оси ординат — мощность, мкВ

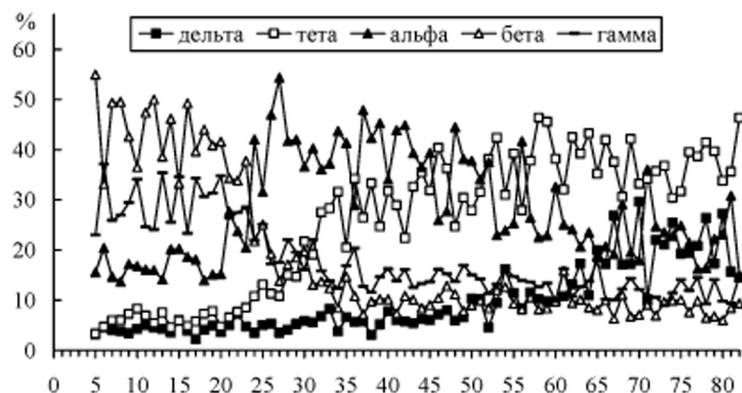


Рис. 4. Спектральная мощность дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов в процентах к сумме мощности этих ритмов электрокардиограммы собаки на 5–82-й секундах фибрилляции желудочков в интервалах спектрального анализа 1 с. По оси абсцисс — интервал, с; по оси ординат — мощность, %

$31 \pm 3,0\%$ спектральной мощности, альфа-ритм — $29 \pm 3,7\%$. На 26–42-й секундах фибрилляции желудочков альфа-ритм содержит $42 \pm 1,4\%$ спектральной мощности. Таким образом, альфа-ритм, занимающий 5/40 частотного диапазона, доминирует в частотной структуре ЭКГ. Различие между спектральной мощностью альфа-ритма и остальных ритмов статистически достоверно. На 43–57-й секундах фибрилляции желудочков не определяется доминирование частот одного ритма: тета-ритм содержит $34 \pm 1,3\%$ спектральной мощности, альфа-ритм — $33 \pm 1,9\%$. На 58–82-й секундах фибрилляции желудочков тета-ритм содержит $38 \pm 1,0\%$ спектральной мощности. Тета-ритм, занимающий 4/40 частотного диапазона, доминирует в частотной структуре ЭКГ. Различие между спектральной мощностью тета-ритма и остальных ритмов статистически достоверно.

На рис. 5 приведена спектральная мощность пяти самых мощных частот в односекундных отрезках ЭКГ на 5–82-й секундах фибрилляции желудочков. Пять самых

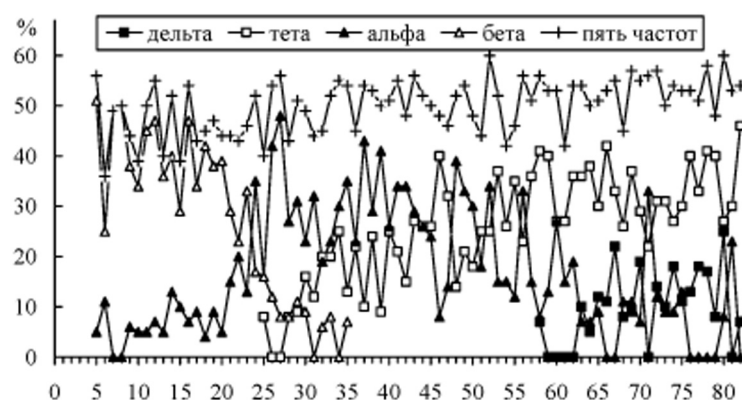


Рис. 5. Спектральная мощность частот дельта-, тета-, альфа и бета-ритмов из состава пяти самых мощных частот и пяти самых мощных частот в процентах к сумме мощности частот 1–40 Гц электрокардиограммы собаки на 5–82-й секундах фибрилляции желудочков в интервалах спектрального анализа 1 с. По оси абсцисс — интервал, с; по оси ординат — мощность, %

мощных частот содержат 36–60% спектральной мощности в односекундных интервалах анализа на 5–82-й секундах фибрилляции желудочков. На 5–20-й секундах фибрилляции желудочков в состав пяти самых мощных частот входят частоты бета-ритма и альфа-ритма, которые содержат 25–51 и 0–13% спектральной мощности в односекундных интервалах спектрального анализа. На 21–25-й секундах фибрилляции желудочков в состав пяти самых мощных частот вносят примерно равный вклад частоты бета-ритма и альфа-ритма, содержащие 16–33% и 13–35% спектральной мощности. На 26–42-й секундах фибрилляции желудочков в состав пяти самых мощных частот входят частоты альфа-ритма, тета-ритма и бета-ритма, которые содержат 20–43%, 0–25 и 0–26% спектральной мощности. На 43–57-й секундах фибрилляции желудочков в состав пяти самых мощных частот вносят примерно равный вклад частоты тета-ритма и альфа-ритма: 14–40% и 8–39%. На 58–82-й секундах фибрилляции желудочков в состав пяти самых мощных входят частоты тета-ритма — 22–46% и частоты альфа-ритма и дельта-ритма — 0–33%.

Средние спектральные величины пяти самых мощных частот приведены в табл. 2, из которой видно, что на 5–82-й секундах фибрилляции желудочков пять самых мощных частот содержат в среднем 45–53% спектральной мощности — пять самых мощных частот доминируют в частотной структуре ЭКГ. На 5–20-й секундах фибрилляции же-

Таблица 2. Средняя спектральная мощность частот дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов из состава пяти самых мощных частот и пяти самых мощных частот в процентах к спектральной мощности частот 1–40 Гц электрокардиограммы собаки на 5–82-й секундах фибрилляции желудочков

Интервал фибрилляции	Мощность частот, %				
	Дельта	Тета	Альфа	Бета	Пять частот
5–20 с	нет	нет	$6 \pm 0,9$	$40 \pm 1,9$	$46 \pm 1,6$
21–25 с	нет	2	$20 \pm 3,9$	$23 \pm 3,3$	$45 \pm 1,9$
26–42 с	нет	$14 \pm 2,0$	$32 \pm 2,0$	$4 \pm 1,1$	$50 \pm 1,0$
43–57 с	нет	$27 \pm 1,9$	$23 \pm 2,5$	нет	$50 \pm 1,3$
58–82 с	$10 \pm 1,5$	$34 \pm 1,3$	$10 \pm 1,8$	нет	$53 \pm 0,8$

лудочков в спектральной структуре доминируют частоты бета-ритма, содержащие в среднем 40% спектральной мощности. На 21–25-й секундах фибрилляции желудочков доминируют частоты бета-ритма и альфа-ритма, содержащие 43% спектральной мощности. На 21–25-й секундах фибрилляции желудочков доминируют частоты альфа-ритма, содержащие 32% спектральной мощности. На 43–57-й секундах фибрилляции желудочков доминируют частоты тета-ритма и альфа-ритма, содержащие 50% спектральной мощности. На 58–82-й секундах фибрилляции желудочков доминируют частоты тета-ритма, содержащие 34% спектральной мощности. Таким образом, при развитии фибрилляции желудочков частотный состав доминирующих частот неуклонно расширяется и сдвигается в область более низких частот.

Обсуждение результатов. Нестабильные осцилляции на рис. 2 отражают неусвоение ритма по биоэлектрической функции сердца на 5–62-й секундах фибрилляции желудочков. Частота и амплитуда осцилляций являются непостоянными в односекундных отрезках ЭКГ, поэтому количественный анализ таких осцилляций является непростой задачей. Частотный анализ ЭКГ в частотных диапазонах дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов ЭЭГ позволяет количественно изучать частотную структуру неусвоения ритма при фибрилляции желудочков.

На 5–20-й секундах фибрилляции желудочков в частотной структуре неусвоения ритма доминируют частоты бета-ритма, на 21–25-й секундах — частоты бета- и альфа-ритмов, на 26–42-й секундах — частоты альфа-ритма, на 43–57-й секундах фибрилляции желудочков доминируют частоты альфа- и тета-ритмов, на 58–82-й секундах — частоты тета-ритма (см. рис. 3–5, табл. 1 и 2). Частота доминирующих осцилляций снижается, что отражает снижение функциональной подвижности (лабильности) сердца под влиянием ишемии на 5–82-й секундах фибрилляции желудочков. По-видимому, изменения на ЭКГ связаны со снижением частоты потенциалов действия, генерируемых в эктопических очагах, и нарушением нормальной проводимости в рабочем миокарде и волокнах Пуркинье под влиянием ишемии при фибрилляции [2, 11, 12].

Таким образом, приведенные факты свидетельствуют о том, что фибрилляция желудочков характеризуется неусвоением ритма по биоэлектрической функции сердца с регистрацией на ЭКГ осцилляций в частотных диапазонах дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов ЭЭГ. Лабильность сердца снижается под влиянием ишемии при фибрилляции желудочков. Снижение лабильности отражают стадии неусвоения ритма с доминантной частотной структурой, закономерно выявляемые при частотном анализе ЭКГ в частотных диапазонах дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов ЭЭГ: стадия неусвоения ритма с доминированием частот бета-ритма, стадия неусвоения ритма с доминированием частот бета- и альфа-ритмов, стадия неусвоения ритма с доминированием частот альфа-ритма, стадия неусвоения ритма с доминированием частот альфа- и тета-ритмов и стадия неусвоения ритма с доминированием частот тета-ритма.

На наш взгляд, интересно сходство ритмов ЭКГ при фибрилляции желудочков с ритмами ЭЭГ. Можно предположить, что сходство ритмов связано со сходными механизмами синхронизации кардиомиоцитов и нейронов. Такая гипотеза принципиально возможна, так как миокард и нервная ткань являются возбудимыми тканями. Принципиальная возможность того, что структурно разные возбудимые элементы могут осуществлять сходные функции, показана в работах [13, 14]. Согласно теории отбора нейронных групп, степень взаимодействия небольших популяций нейронов в рамках более крупного объединения нейронов может динамически меняться. Небольшие популяции нейронов могут как функционировать независимо друг от друга, так и функционально объединяться: синхронизироваться в более крупные нейронные группы, функционирующие как единая система [15, 16].

Нельзя предсказать, как будут решены в будущем трудные патофизиологические вопросы о механизмах фибрилляции желудочков и объяснены физиологические механизмы синхронизации кардиомиоцитов и нейронов. Но независимо от этого в настоящей статье впервые эмпирически показано, что частотный анализ ЭКГ в ритмах ЭЭГ позволяет объективно (количественно) характеризовать стадии неусвоения ритма на ранней, «электрической», стадии фибрилляции желудочков. По результатам работы получен патент, применимый для количественной диагностики стадий фибрилляции желудочков с доминантной частотной структурой [17].

Литература

1. *Востриков В. А.* Сердечно-легочная реанимация и неотложная кардиологическая помощь при внезапном прекращении эффективной сердечной деятельности (догоспитальный и госпитальный этапы). Часть 1 // *Клин. анестезиол. реаниматол.* 2007. Т. 4. № 4. С. 2–7.
2. *Huizar J. F., Warren M. D., Shvedko A. G. et al.* Three distinct phases of VF during global ischemia in the isolated blood-perfused pig heart // *Am. J. Physiol.* 2007. Vol. 293. P. H1617–H1628.

3. Иванов Г. Г., Востриков В. А. Фибрилляции желудочков — известные механизмы и новые гипотезы // Функциональная диагностика. 2007. Т. 2. С. 83–94.
4. Taberoux P. B., Dossall D. J., Ideker R. E. Mechanisms of VF maintenance: wandering wavelets, mother rotors, or foci // Heart Rhythm. 2009. Vol. 6. P. 405–415.
5. Moe G. K., Abildskov J. A. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge // Am. Heart J. 1959. Vol. 58. P. 59–70.
6. Wiener N., Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle // Arch. Inst. Cardiol. Mex. 1946. Vol. 16. P. 205–265.
7. Гурвич Н. Л. Основные принципы дефибрилляции сердца. М.: Медицина, 1975.
8. Sherman L. S. The frequency ratio: An improved method to estimate ventricular fibrillation duration based on Fourier analysis of the waveform // Resuscitation. 2006. Vol. 69. P. 479–486.
9. Зенков Л. Р., Ронкин М. А. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. 3-е изд. М., 2004.
10. Шмойлова Р. А., Минашкин В. Г., Садовникова Н. А., Шувалова Е. Б. Теория статистики: Учебник. 4-е изд. М., 2004.
11. Dossall D. J., Taberoux P. B., Kim J. J. et al. Chemical ablation of the Purkinje system causes early termination and activation rate slowing of long-duration ventricular fibrillation in dogs // Am. J. Physiol. 2008. Vol. 295. P. H883–H889.
12. Li L., Jin Q., Huang J. et al. Intramural foci during long duration fibrillation in the pig ventricle // Circ. Res. 2008. Vol. 102. P. 1256–1264.
13. Edelman G. M. The remembered present. A biological theory of consciousness. New York: Basics Books, 1989.
14. Srinivasan R., Russell D. P., Edelman G. M., Tononi G. Increased synchronization of neuromagnetic responses during conscious perception // J. Neurosci. 1999. Vol. 19. P. 5435–5448.
15. Tononi G., Sporns O., Edelman G. M. Measures of degeneracy and redundancy in biological networks // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. P. 3257–3262.
16. Seth A. K., Izhikevich E., Reeke G. N., Edelman G. M. Theories and measures of consciousness: an extended framework // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. P. 10799–10804.
17. Гурьянов М. И. Способ диагностики стадий фибрилляции желудочков сердца. Патент РФ. RU 2373849 C1. Опубл. 27.11.2009. Бюл. № 33.

Статья поступила в редакцию 20 октября 2010 г.