

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО
ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Антюшев В.Ф.

МЕХАНИЗМ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВОСНАБЛЕНИЯ
ИЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
И ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ β -АДРЕНОВЛОКАТОР

Свердловск - 1982

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО
ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

АНТЮШЕВ
ВЛАДИМИР ФЕДОРОВИЧ

МЕХАНИЗМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ
МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ ИСХЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
И ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ β -АДРЕНОВЛОКАТОРАМИ

14.00.06. - Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук

Свердловск - 1983

Работа выполнена на базе кардиологического отделения областной клинической больницы №1 и кафедры терапии факультета усовершенствования врачей Свердловского Государственного ордена Трудового Красного Знамени медицинского института.

Научный руководитель – доктор медицинских наук,
профессор Е.Д.Рожественская

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор А.В.Лирман
доктор медицинских наук,
профессор И.Е.Гранский

Ведущая организация – Всесоюзный кардиологический научный
центр АМН СССР

Защита состоится 26^{го} 01 1984г.
в 15 часов на заседании специализированного совета
(К 084. 10. 02.) при Свердловском Государственном ордена
Трудового Красного Знамени медицинском институте (620219,
Свердловск, ул.Репина,3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке институ-
та (ул. Бржезека,17)

Автореферат разослан 24^{го} 12 1983г.

Учёный секретарь специализированного совета,
профессор – Е.Д.Рожественская.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы В большой группе нарушений сердечного ритма мерцание предсердий занимает центральное место ввиду значительной частоты этого осложнения при сердечно-сосудистой патологии и существенного влияния на уровень гемодинамических сдвигов.

Независимо от этиологических факторов и электрофизиологических механизмов, лежащих в основе мерцательной аритмии, последняя ведёт к значительному нарушению центральной и церебральной гемодинамики, а также систем, регулирующих реологические свойства крови. Наличие самой аритмии приводит к быстрому прогрессированию недостаточности кровообращения и значительному утяжелению состояния больного (В.Н.Дзяк, 1979; Ф.Б.Остапук, 1966, 1973; Е.И.Чазов, В.М.Боголюбов, 1972).

Для правильного подхода к лечению недостаточности кровообращения при мерцательной аритмии необходимо знать, какие механизмы лежат в основе её развития, какова роль поражения самой сердечной мышцы и доля участия нарушений авторегуляции механической активности сердца, вызванных наличием аритмии.

Вопрос о роли хроноинотропных и гетерометрических механизмов регуляции механической активности сердца при мерцательной аритмии, как и вопрос о других ритмозависимых изменениях (фазовая структура сердечного цикла, комплексные показатели кардиодинамики) изучены недостаточно.

Актуальность изучения ритмозависимых механизмов регуляции механической активности сердца при мерцательной аритмии состоит в том, что знание этих вопросов даёт ключ к выяснению особенностей недостаточности кровообращения при данной патологии ритма, позволяет дифференцированно подходить к лечению в каждом конкретном случае, а также расширить арсенал применяемых при недостаточности кровообращения средств.

Ц е л ь р а б о т ы — выяснить ведущие механизмы, лежащие в основе развития недостаточности кровообращения при мерцательной аритмии и оценить их вклад в этот процесс. Обосновать и разработать рациональный способ лечения больных мерцательной аритмией с использованием электродеполяризации сердца и без неё.

Задачи исследования:

1. Изучить механизмы развития недостаточности кровообращения при мерцательной аритмии на основе детального исследования временных показателей систолы левого и правого желудочков сердца, комплексных показателей кардиодинамики, параметров сердечного выброса, и параметров механической активности сердца.

2. Исследовать периодическую структуру ритма желудочков при мерцательной аритмии для выбора адекватного математического аппарата, с помощью которого можно оценить вклад ритмозависимых феноменов в регуляцию механической и насосной функции сердца при мерцательной аритмии.

3. Проанализировать показатели тромбоцитарного гемостаза при мерцательной аритмии как важного звена, определяющего состояние микроциркуляции.

4. Исследовать динамику изменений изучаемых параметров сердечной деятельности и гемостаза в процессе применения блокаторов β -адренорецепторов.

5. На основании результатов исследований разработать рациональный способ применения блокаторов β -адренорецепторов при мерцательной аритмии с учётом особенностей недостаточности кровообращения при данной патологии.

Научная новизна. Впервые в клинических исследованиях изучены особенности хроноинотропного и гетерометрического механизмов регуляции механической активности сердца и ритмозависимых механизмов регуляции его насосной функции и производительности при мерцательной аритмии, и показана роль этих механизмов в нарушении гемодинамики при этой патологии ритма сердца.

Впервые в условиях клиники предпринят анализ ритмозависимых механизмов регуляции сердечной деятельности при мерцательной аритмии в рамках математического аппарата теории случайных процессов с использованием кросскорреляционных и кроссдисперсионных функций и описания системы с помощью рядов Больтерре.

Показано, что мерцательная аритмия изменяет состояние тромбоцитарного гемостаза, приводя к усугублению микроциркуляции и создавая дополнительные условия для микротромбообразования.

Впервые в клинических исследованиях показано влияние

блокаторов β -адренорецепторов на основные характеристики ритмозависимых механизмов регуляции механической активности сердца и его насосной функции при мерцательной аритмии. Показано благоприятное влияние блокаторов β -адренорецепторов на состояние тромбоцитарного гемостаза при этой патологии.

Предложен новый простой и эффективный способ лечения мерцательной аритмии, имеющий ряд преимуществ перед применяемыми способами лечения данной патологии у больных с ишемической болезнью сердца.

Теоретическая ценность и практическое применение. Полученные результаты углубляют знания о ритмозависимых механизмах регуляции механической активности сердца и его насосной функции при мерцательной аритмии и роли этих механизмов в развитии недостаточности кровообращения при данной патологии, что представляет интерес для специалистов, изучающих функцию сердца при изменениях его ритмической деятельности.

Выработанный подход к оценке хронотропных и гетерометрических механизмов регуляции сократительной активности сердца в клинической практике позволяет исследователям приблизиться к оценке контрактильных свойств миокарда при различной патологии.

Уточнение роли ритмозависимых механизмов регуляции сократительной деятельности сердца при мерцательной аритмии позволяет врачам-терапевтам значительно изменить взгляды на развитие недостаточности кровообращения и лечение её при данной патологии ритма.

Выработанный и обоснованный метод применения блокаторов β -адренорецепторов расширяет арсенал терапевтических средств борьбы с недостаточностью кровообращения при мерцательной аритмии на фоне ишемической болезни сердца и позволяет достаточно длительное время сохранять трудоспособность этой категории пациентов.

В н е д р е н и е. Разработанный метод оценки ритмозависимых механизмов регуляции сократительной активности сердца используется в течение ряда лет для диагностики нарушения контрактильности миокарда у больных с мерцательной аритмией в кардиологическом отделении Свердловской областной клинической больницы №1. Метод применения блокаторов β -адренорецепторов

при мерцательной аритмии используется в областной клинической больнице №1 и ряде больниц Свердловской области.

На защиту выносятся следующие основные положения работы:

1. Изменения фазовой структуры сердечного ритма при мерцательной аритмии у больных с атеросклеротическим кардиосклерозом в большой степени обусловлено самой аритмией и степень этих нарушений связана с частотой сокращения желудочков сердца. Блокаторы β -адренорецепторов нормализуют фазовую структуру сердечного цикла за счёт изменения частоты сокращений сердца.

2. Увеличение частоты сокращений сердца при мерцательной аритмии приводит к подавлению активирующего влияния хроноинотропной и гетерометрической систем регуляции механической и насосной функции сердца и снижает его производительность, приводя к нарушению гемодинамики.

3. Применение блокаторов β -адренорецепторов при мерцательной аритмии на фоне кардиосклероза улучшает механическую и насосную функции сердца и позволяет ликвидировать или значительно уменьшить признаки недостаточности кровообращения.

4. Применение β -блокаторов в сочетании с электродеполяризацией сердца при мерцательной аритмии у больных с атеросклеротическим кардиосклерозом является простым и эффективным методом лечения этой категории больных.

А п р о б а ц и я р а б о т ы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на клинической конференции Областной клинической больницы №1, г.Свердловск / 1978 /, на Республиканском симпозиуме "Нарушения ритма и предсердно-желудочковой проводимости" / Томск, 1980 /, на пятой врачебно-фармацевтической конференции совместно с заседанием терапевтического общества врачей-терапевтов Свердловской области / Свердловск, 1981 /, на конференции терапевтов "Клиника и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы" / Челябинск, 1981 /, на первом всесоюзном симпозиуме "Физиология и патология сердца и коронарного кровообращения" / Киев, 1983 /, на заседании кардиологического общества врачей-кардиологов Свердловской области / Свердловск, 1983 /.

П у б л и к а ц и я. По теме диссертации опубликовано 8 работ (6 - в печати); опубликованы и внедрены 6 рационализаторских предложений.

Структура и объём работы: Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, указателя литературы и приложения. Текстовая часть изложена на 140 страницах машинописи. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 42 рисунками. Список литературы включает 222 отечественных и 100 зарубежных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено динамическое наблюдение и исследование больных с мерцательной аритмией на фоне атеросклеротического кардиосклероза без выраженной сопутствующей патологии. Первую группу составили 143 больных, которым не планировалась электродеполяризация сердца, а β -адреноблокаторы назначались длительно в целях нормализации частоты сердечных сокращений и улучшения общей гемокардиодинамики. Вторую группу составили 140 больных с мерцательной аритмией, которым после урежения частоты сердечных сокращений и нормализации гемодинамики на фоне приема β -адреноблокаторов проводилось восстановление ритма сердца электродеполяризацией отечественным электродефибриллятором ИД - 66. После восстановления синусового ритма больные продолжали принимать β -адреноблокаторы в поддерживающих дозах. Эффективная суточная доза перед электродеполяризацией колебалась индивидуально от 80 до 240 мг. После электродеполяризации поддерживающие дозы β -адреноблокаторов составляли в среднем 67,2 мг.

Обследования больных осуществлялись четырёхкратно: до начала лечения, через 10-13 дней, через 20-24 дня и через 6 и 12 месяцев постоянного лечения β -адреноблокаторами.

Показатели фазовой структуры сердечного цикла исследовали поликардиографическим методом /В.Л.Карпман, 1965, С.В.Фельдман, 1976/. Регистрацию поликардиограмм проводили на 4-х канальном регистраторе "Мингограф". Рассчитывали все показатели фазового анализа в 5-6 следующих друг за другом циклах со значением R-R около средней частоты для исследуемого больного. Проведено 305 исследований.

Для сравнения динамики временных показателей систолы левого и правого желудочков использовали акселерационную кинематографию по методу И.Р.Оранского, 1973. Кинематографическое исследование было проведено 306 раз.

Число тромбоцитов в крови подсчитывали методом фазового

контрастной микроскопии. Определяли ретенцию тромбоцитов стеклом по методу Hellem, 1975; прокоагулянтную активность тромбоцитов — методом Vora et Speicher, 1975; концентрацию IV тромбоцитарного фактора в плазме — методом Fuster et al, 1973. Прокоагулянтную активность тромбоцитарных факторов, высвобождающихся из тромбоцитов в окружающую среду, исследовали модифицированным методом Vora et Speicher. Для оценки влияния изменяющейся функции тромбоцитов на плазменный гемостаз осуществляли тромбоэластографию богатой и бедной тромбоцитами плазмы в условиях низко- и высококонтактной активности свёртывания крови коагином. Концентрация фибриногена в плазме исследовали методом P.A. Гутберг, 1975, а концентрацию фибриномономеров и ранних продуктов деградации фибрина — методом Gurevich et Hutchinson, 1971.

Для анализа сердечного ритма при мерцательной аритмии и её динамики под воздействием β -адреноблокаторов были изучены показатели вероятностного анализа ритма у 72 больных до лечения и у 41 после острых медикаментозных проб, при которых внутривенно вводился обидан из расчёта 0.1 — 0.15 мг. на килограмм массы тела. На чернильно-пишущих регистраторах со скоростью протяжки ленты 100 мм/с регистрировали 200 последовательных циклов электрокардиограммы. Значения длительности кардиоциклов вводились в ЭВМ ЕС-1020 или "Электроника" ДС-28, по специальной программе рассчитывались общепринятые показатели вероятностного анализа ритма и автокорреляционную функцию интервалов RR / P.M. Баевский, 1965 /.

Для изучения роли хроноинотропного и гетерометрического механизмов регуляции механической деятельности сердца при мерцательной аритмии использовался прямой инвазивный метод внутрисердечного зондирования правых камер сердца / 22 исследования / и метод импедансной тетраполярной реоплетизмографии / 120 исследований /.

Зондирование сердца проводили в условиях рентгеноперитонической под постоянным контролем с помощью ангиографического комплекса фирм "Siemens" общепринятым способом, предложенным Scimond, 1949. В исходном состоянии и через 10 — 12 минут после введения в полость правого желудочка обидана из расчёта 0.1 мг на килограмм массы тела производили непрерывную регистрацию кровяного давления в правом желудочке и предсердии,

электрокардиограммы, внутрисердечной и наружной фонограммы на протяжении 200 кардиоциклов. В каждой реализации из 200 последовательных кардиоциклов рассчитали графически: длительность кардиоинтервала (T), общее систолическое давление в полости правого желудочка ($ССД$), активное систолическое давление в полости правого желудочка ($АСД$), конечнодиастолическое давление в желудочке ($КДД$), минимальное диастолическое давление в желудочках ($МДД$) и разницу между $КДД$ и $МДД$, обозначенную нами как (Δ). Всего расчёту подвергнуто 26000 параметров. Шесть параллельных рядов расчётных величин (200 последовательных значений в каждом) T , $ССД$, $АСД$, $КДД$, $МДД$, вводили в ЭВМ - 1022 и по специальной программе для всех рядов получали статистические характеристики, автокорреляционную функцию и вид распределения, а между рядами вычисляли кросскорреляционные функции (τ_{xy}) на десятидвигах. Для оценки нелинейности связей и правомочности линейных оценок использовали алгоритмы дисперсионной идентификации, разработанные Райбманом / 1975 /. Используя кросскорреляционные и кроссдисперсионные функции и описание системы с помощью ядер Вольтерра, оценивали нелинейность системы.

Для определения импеданса использовали тетраполярный реоплетизмограф РПТ-02.

Для каждого исследуемого проводили непрерывную, последовательную регистрацию 200 кардиоциклов и, соответственно, реографических комплексов.

При исследовании влияния изменения притока к сердцу регистрация тех же параметров в 200 последовательных циклах проводилась: в исходном положении (лёжа), в положении с ногами, поднятыми под прямым углом, в положении стоя. В каждой реализации рассчитывали графически значения: T , A_d , T_i , $T_i \cdot A_d$. Четыре случайных ряда расчётных величин по 200 последовательных значений в каждом вводили в ЭВМ-1022 и по программе, используемой при обработке данных кондирования сердца, вычисляли статистические константы, автокорреляционные функции, вид распределения и между рядами рассчитывали кросскорреляционные и кроссдисперсионные функции. На основании полученных данных рассчитывали сердечный выброс и минутный объём сердца, а с помощью нормированных уравнений регрес-

сии рассчитывали ожидаемые изменения сердечного выброса и минутного объема сердца при изменении частоты сердечных сокращений на заданную величину.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительные исследования временных показателей систолы левого и правого желудочков сердца при мерцательной аритмии методом поликардиографии и акселерационной кинетокардиографии показало, что в обоих желудочках сердца при мерцательной аритмии до лечения эти показатели значительно отличаются от нормы и показателей контрольной группы. Изменения этих показателей несколько более выражены для левого желудочка (табл. I). Ритмозависимость показателя систолы оказалась отчетливо выраженной в обоих желудочках сердца с наибольшей чувствительностью к изменению частоты ритма в левом желудочке. Для примера представлена зависимость периода напряжения от частоты сокращений сердца (рис. I).

Изучение динамики временных показателей систолы обоих желудочков сердца в процессе лечения б-блокаторами β -адренорецепторов показало, что под воздействием лечения происходят характерные изменения длительности фаз сердечного цикла в правом и левом желудочках, обнаруживая явную тенденцию к нормализации фазовой структуры сердечного цикла в процессе лечения (табл. I). Нормализация фазовой структуры идет параллельно с урежением ритма, а сами блокаторы β -адренорецепторов не изменяют ритмозависимость этого процесса.

Изучение автокорреляционных функций ритма желудочков сердца при мерцательной аритмии выявило важный факт: последовательность длительностей кардиоциклов представляет собой некоррелированный случайный гауссовский процесс, где текущее значение длительности кардиоцикла не зависит от длительности предшествующих ему кардиоциклов. Так, на первом сдвиге коэффициент автокорреляции равнялся $0,022 \pm 0,001$, а на втором сдвиге - $0,017 \pm 0,001$, а на остальных сдвигах мало отличался от нуля. Процесс сокращения желудочков при мерцательной аритмии отличен от такового при трепетании предсердий, где имеется значимая автокорреляция интервалов RR. В этом случае коэффициент автокорреляции на первом сдвиге - $0,24 \pm 0,14$, а на втором сдвиге - $0,12 \pm 0,07$.

Таблица I

Динамика временных показателей систолы левого желудочка и комплексных показателей кардиодинамики при различной длительности лечения β -блокаторами

№	Показатель		До лечения N-166	ч/з 10 дней N-113	ч/з 20 дней N-123	ч/з 3 мес. N-106	ч/з 3 года N-112	контрольная группа N-126
1	As	M	0,086 0,01447 0,001	0,77 0,01 0,0008	0,008 0,01 0,001	0,072 0,01 0,001	0,064 0,01 0,001	0,066 0,007 0,0006
2	Js	M	0,064 0,01348 0,0011	0,08 0,01 0,0008	0,046 0,014 0,0013	0,047 0,014 0,0014	0,0417 0,0037 0,00054	0,045 0,004 0,0004
3	E	M	0,203 0,019 0,0015	0,21 0,03 0,0037	0,245 0,02 0,0018	0,239 0,025 0,0024	0,262 0,022 0,0021	0,26 0,014 0,0012
4	T	M	0,16 0,0216 0,0014	0,14 0,02 0,0013	0,115 0,014 0,0013	0,124 0,0167 0,0016	0,127 0,025 0,0024	0,11 0,006 0,0005
5	Sm	M	0,27 0,0228 0,0017	0,27 0,03 0,0022	0,29 0,019 0,0017	0,303 0,0273 0,0027	0,303 0,023 0,0022	0,29 0,011 0,001
6	Sem	M	0,33 0,0277 0,002	0,33 0,04 0,003	0,34 0,03 0,0027	0,332 0,26 0,003	0,372 0,217 0,002	0,33 0,09 0,003
7	Mk	M	1,403 0,258 0,02	1,6 0,3 0,0022	2,34 0,3 0,27	2,203 0,363 0,337	2,37 0,29 0,027	2,43 0,2 0,016
8	ИНМ	M	40,73 4,321 0,32	39,6 4,16 0,3	31,85 3,83 0,35	32,1 4,37 0,42	29,17 2,1 0,3	32,6 3,1 0,2
9	ЗСС	M	100,3 16,33 1,26	71,1 7,35 0,35	60,35 7,131 0,011	60,7 6,25 0,61	62,17 6,35 0,67	60,4 6,6 0,59

Обзидан не изменяет характер автокорреляционной функции интервалов RR при мерцательной аритмии. Последовательность длительностей кардиоциклов как до лечения, так и после него, представляет собой случайный некоррелированный гауссовский процесс. Это позволяет применять один и тот же математический аппарат для изучения влияния вариации длительностей кардиоциклов (вход системы) на параметры механической активности сердца (выход системы) как до, так и после воздействия препарата.

В таблице 2 приведены средние параметры механической активности правого желудочка группы больных до и после внутрисердечного введения обзидана. Одновременно на рис.2 показана связь развиваемого давления с длительностью предшествующих кардиоциклов.

Видно, что чем короче предшествующий сокращению "свой" интервал, тем меньше величина развиваемого желудочком давления, т.е. чем выше частота сокращений желудочков при мерцательной аритмии, тем больше падает их механическая активность. Наряду с этим установлено, что имеется значимое влияние на механическую активность желудочков не только "своего", но и более отдаленного ($T_n - I$) интервала, причём в последнем случае это влияние на инотропизм миокарда противоположно направлено. Таким образом, миокард имеет "память", которая распространяется на два-три предшествующих сокращению кардиоцикла.

Коэффициент корреляции на нулевом сдвиге отражает отрицательный инотропный эффект активации инотропизма миокарда по Koch-Weser, а на первом сдвиге - положительный инотропный эффект активации.

Исследуя особенности гетерометрической регуляции механической активности сердца при мерцательной аритмии по данным зондирования, мы воспользовались анализом традиционной зависимости развиваемого систолического давления в желудочке сердца от конечного диастолического давления в нём. В общем случае эта связь положительна, т.е. чем больше КДД, тем выше общее (ССД) и активное (АСД) систолическое давление в желудочке. Мы получили данные, показывающие, что связь КДД с ССД и АСД при мерцательной аритмии является отрицательной. Погрешность в среднем коэффициент кросс-корреляции γ "КДД - АСД" равнялась - 0,17. Вычисление частных коэффициентов кросс-корреля-

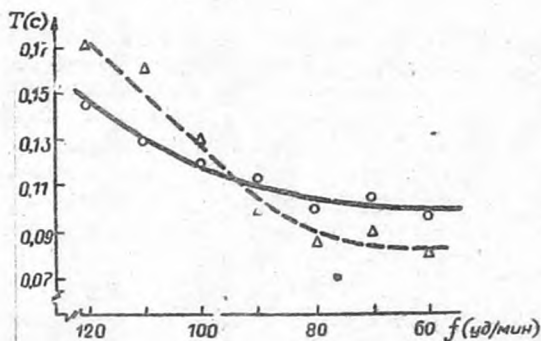


Рис.1. Зависимость длительности периода напряжения (T) от частоты сокращений сердца. По оси ординат - длительность T в с. По оси абсцисс - частота сокращений сердца в подгруппах. Сплошная линия для правого желудочка, пунктирная - для левого.

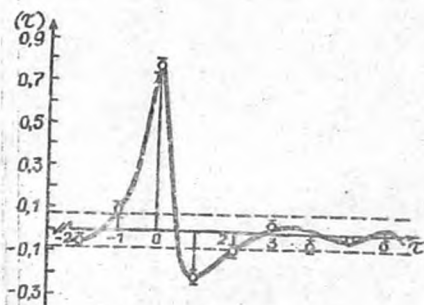


Рис.2. Корреляционная функция (Z) "интервал R-R - активное систолическое давление" в правом желудочке. По оси абсцисс номер сдвига, по оси ординат значения коэффициентов. Указаны ошибки коэффициентов корреляции. Пунктирной линией обозначены доверительные интервалы.

ции, предпринятое для исключения влияния на эту связь меняющейся длительности кардиоциклов, не изменило отрицательного характера связи КДД с ОСД и АСД: значение частного коэффициента корреляции β "КДД - АСД" в группе было - 0,18. Этот факт можно объяснить тем, что при мерцательной аритмии после коротких кардиоинтервалов заполнение желудочков начинается на фоне незавершенного расслабления предшествующего цикла. Таким образом, имеет место повышенная жесткость миокарда в диастолу, что извращает связь КДД с ОСД и АСД. Исходя из этого, показатель КДД не точно отражает давление заполнения в желудочках сердца при тахиформе мерцательной аритмии. Для характеристики заполнения желудочка кровью в диастолу при мерцательной аритмии мы предложили использовать разность между конечным диастолическим и минимальным диастолическим давлением - Δ . Исследуя корреляцию этого показателя с развиваемым давлением, мы получили положительную связь. ($r_{\Delta-АСД} = +0,27$, $\beta_{\Delta-АСД} = +0,35$). Таким образом, для характеристики гетерометрии при мерцательной аритмии наиболее информативным является исследование кросскорреляционной и кроссдисперсионной функций связи - " Δ - давление в желудочке". Анализируя связь показателей давления заполнения желудочка с развиваемым в нём давлением при сокращении, мы получили данные, показывающие, что феномен Франка-Старлинга принимает участие в регуляции развиваемого давления при мерцательной аритмии только в области нормальных и низких частот сокращения (рис.3) и, следовательно, при тахисистолической форме аритмии положительное влияние гетерометрического механизма на сократительную способность сердца не реализуется в полной мере. Мы пришли к заключению, что извращение ритмоинотропной зависимости свидетельствует о нарушениях сократительных свойств миокарда. При мерцательной аритмии на фоне кардиосклероза падение механической активности сердца связано с высокой частотой сокращения желудочков. Высокая частота сокращения желудочков ведёт к преобладанию отрицательного инотропного эффекта активации над положительным, к выраженному дефекту диастолы и выключению положительного влияния механизма Франка-Старлинга на механическую активность сердца.

Исследуя влияние обидана на механическую активность сердца и механизмы её мобилизации, по данным зондирования, мы установили, что блокаторы β -адренорецепторов не изменяют

Таблица 2

Средние значения давления в правом желудочке сердца со среднеквадратичными отклонениями и статистические характеристики ритма до и после воздействия обзидана

	f сокр/мин		C_v %		МД		КД		АСД		ОСД		Δ	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
И	97,0	89,8	22,3	22,0	7,0	6,6	12,0	13,6	21,3	25,3	33,4	36,9	4,9	6,6
Б	19,2	17,7	4,3	4,5	3,0	3,5	2,5	3,5	4,8	4,2	6,6	7,0	1,8	3,0
М	5,8	5,3	1,4	1,4	0,9	1,0	0,8	1,1	1,4	1,3	2,0	2,1	0,5	0,9

Таблица 3

Изменения частоты сокращений и параметров реокардиограммы под воздействием обзидана (по столбцам значения для всех групп)

	$\bar{f}$		$\bar{T}$		$\bar{Ad}$		$\bar{Tu}$		$\bar{Ad} \cdot \bar{Tu}$		$V_{\text{ударный}}$		$V_{\text{минутный}}$	
	сокр/мин		с		см/с		с		см		см ³		см ³	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
И	98	89,8	0,61	0,86	1,03	1,53	0,22	0,24	0,26	0,37	35,0	49,8	3430	3475
Б	21,6	15,93	0,13	0,19	0,2	0,3	0,03	0,032	0,07	0,09	8,75	12,25	857	866
М	4,7	2,6	0,03	0,03	0,04	0,048	0,007	0,005	0,02	0,016	1,41	1,97	130,3	140,1
C_v	22,0	22,9	22,0	22,9	19,0	19,6	13,6	13,5	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0

качественно проявления хроноинотропных связей, не влияют на "память" миокарда, не нарушают характер функционирования системы и не изменяют ход реституции, т.е. процесс восстановления сократимости после предшествующих сокращений.

Блокаторы β -адренорецепторов не только не угнетают механическую активность сердца при мерцательной тахикардии, а наоборот, усиливают её за счёт улучшения расслабления желудочков, реализуя гетерометрический механизм активации сократительной функции сердца (см. табл.2).

Изучая ритмозависимые изменения параметров сердечного выброса и минутного объёма при мерцательной аритмии на основании анализа данных тетраполярной реоплетизмографии, мы получили результаты, полностью коррелирующие с таковыми, полученными при исследовании механической активности сердца по показателям зондирования. "Память" сердца в регуляции выброса распространяется на два-три предшествующих кардиоинтервала. Вид кросскорреляционных и кроссдисперсионных функций - "кардиоинтервал - параметры выброса" сердца полностью идентичен виду этих функций для связи - "кардиоинтервал - давление в желудочке". Используя тот же математический аппарат, что и при анализе данных зондирования, мы смогли выяснить отрицательный и положительный эффект активации сердечного выброса, построить семейство кривых реституции и постоктрасистолической потенции в зависимости от разных базовых частот сокращения сердца при мерцательной аритмии. Оценка стационарной связи "кардиоинтервал - параметры сердечного выброса", характеризующей суммарное влияние частоты сокращений на сердечный выброс, показала, что с увеличением частоты сокращений желудочков сердца при мерцательной аритмии от 75 до 150 сок/мин, сердечный выброс падает в среднем в 2 раза. При этом полученные данные показывают, что при увеличении частоты сокращений ухудшаются как скоростные (Ad), так и временные (Ti) характеристики сердечного выброса. В среднем по группе значение Ad падает на 63%, а Ti на 26%. Скоростной показатель выброса Ad наиболее полно характеризует хроноинотропные явления при аритмии. Динамика величины, эквивалентной выбросу ($Ad \cdot Ti$) от цикла к циклу, наиболее полно отражает ритмозависимые феномены регуляции насосной функции сердца в целом, т.е. совместное влияние хроноинотропии и гетерометрии. Исследуя

Влияние дисперсии ритма на параметры сердечного выброса от цикла к циклу и суммарный эффект дисперсии ритма на сердечный выброс, мы получили данные о положительном влиянии дисперсии ритма на выброс сердца при частотах сокращения сердца менее 75 и более 100 в минуту (рис.4). Дисперсия ритма увеличивает сердечный выброс, однако её эффект не превышает 5-25%. При увеличенном притоке ритмозависимость ударного выброса при длительности кардицикла более 0.6 - 0.7с. отсутствует, а при уменьшенном притоке такая зависимость проявляется даже при длительности кардицикла более 1с. Эти данные показывают значение снижения преднагрузки при мерцательной аритмии для активации положительного влияния ритмозависимых механизмов регуляции насосной функции сердца.

Используя информацию о межцикловых колебаниях параметров сердечного выброса при мерцательной аритмии без специальных тестовых воздействий, мы смогли оценить ритмозависимые характеристики деятельности сердца, как насоса, получив стационарную зависимость выброса от частоты ритма. Используя эту же информацию, мы оценили временный ход реперфузии, закономерности постэкстрасистолической потенциации и влияние дисперсии, т.е. все характеристики ритмоинотропной зависимости. Не менее важным является то, что на основании этой же информации мы расчётным путём получили величины предполагаемых изменений сердечного и минутного объёмов в зависимости от изменения частоты сердечных сокращений, т.е. получили возможность оценить предполагаемые сдвиги общей гемодинамики при изменении сердечного ритма при мерцательной аритмии у конкретного больного. При этом полученные данные свидетельствуют, что увеличение частоты ведёт к значительному падению сердечного выброса, изменения же минутного объёма при этом менее выражены, что согласуется с теорией Гейтона (1969), и значительное падение его является неблагоприятным прогностическим признаком.

Исследование изменений параметров выброса сердца под воздействием обидана при мерцательной аритмии показало, что имеется положительное влияние препарата на насосную функцию сердца при мерцательной тахикардии (табл.3). Это положительное влияние реализуется благодаря мобилизации активирующего воздействия ритмозависимых механизмов регуляции насосной функции сердца - хроноинотропии и гетерометрии. Величины изме-

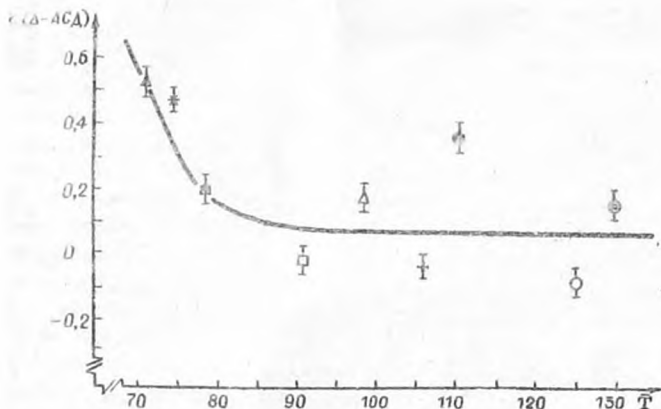


Рис.3. Зависимость коэффициента корреляции $r(\Delta-AC\Delta)$ от частоты сокращений сердца. Символом обозначен конкретный исследуемый. По оси ординат – значение коэффициента. По оси абсцисс – частота сердечных сокращений в уд/мин.

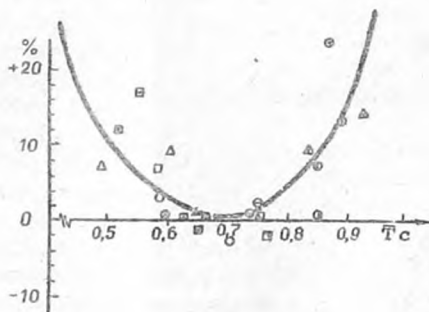


Рис.4. Влияние эффекта дисперсии на ударный выброс.

По оси абсцисс T в с. По оси ординат – прирост ударного объёма в случайном режиме по отношению к ударному объёму в детерминированном режиме. Разные значки обозначают влияние дисперсии у конкретного испытуемого.

нения параметров сердечного выброса, наблюдаемые после воздействия обзидана, близки к величинам, полученным расчётным путём. Эти данные подтверждают, что препарат не извращает, а сдвигает в сторону активации ритмозависимые механизмы регуляции насосной функции сердца и благоприятно влияет на общую гемодинамику.

Данные о роли ритмозависимых феноменов в регуляции механической активности сердца при мерцательной аритмии до и после воздействия блокаторами β -адренорецепторов, полученные на основании анализа результатов зондирования сердца и тетропольной реоплетизмографии, полностью коррелируют между собой.

Исследования тромбоцитарного гемостаза у больных с мерцательной аритмией до начала лечения показали, что имеет место значительное его нарушение. Характер этих нарушений заключается в повышенной способности тромбоцитов образовывать внутрисосудистые агрегаты. Выявлена также активация плазменного гемостаза, что приводило к латентно текущему синдрому диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (табл.4). Наличие повышенной склонности к микротромбообразованию может являться причиной нарушения микроциркуляции при мерцательной аритмии, особенно при наличии определенных местных и общих условий таких как: атеросклерстические бляшки в сосудах, турбулентный ток крови, стрессовые ситуации, резкая дезорганизация гемодинамики во время восстановления синусового ритма и т.д.

Применение обзидана в суточных дозах 80-120мг. приводит к угнетению повышенной агрегационной функции тромбоцитов (табл.4). Наблюдается исчезновение способности тромбоцитов образовывать внутрисосудистые агрегаты и снижение их прокоагулянтной активности (табл.4).

Анализируя данные клинического обследования и наблюдения за больными с мерцательной аритмией на фоне атеросклеротического кардиосклероза, можно заключить, что мужчины страдают мерцательной аритмией чаще женщин, примерно в соотношении 7:3; причём часто аритмия наступает в трудоспособном возрасте (средний возраст больных около 50 лет). Мерцательная аритмия приводит к развитию недостаточности кровообращения IIст. по Стражеско-Висленко в среднем у 60% больных.

Применение блокаторов β -адренорецепторов в процессе длительного лечения мерцательной аритмии приводит к стойкому

Таблица 4

Изменения тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза под воздействием обзидана.

Показатель		Норма	До лечен.	После лечен.
Число тромбоцитов, ед. 10/л		—	219±24,7	285±43
Индекс ретенции тромбоцитов, %		2,5±5,0	36,2±5,5	10,4±6,2
Концентрация Iу тромбоцитарного фактора в плазме, %		до 13	17,1±3,2	7,2±2,1
Проккоагулянтная активность тромбоцитов, с		25±5,0	14,0±2,0	7,0±2,0
Активность факторов, высвобождающихся из тромбоцитов, %		100±10,0	149,0±22,0	98±19
Тромбоэластограмма богатой тромбоцитами плазмы:				
в условиях низкоконтактной активации, мм:	г	70,0±10,0	46,0±8,2	75,0±11,8
	к	22,0±2,0	20,0±3,9	27,0±10,4
	t	190,0±20,0	177,0±17,2	211,0±32,2
	та	70,0±5,0	70,0±3,6	65,0±6,6
в условиях высококонтактной активации, мм:	г	22,0±3,0	23,0±2,0	24,0±3,3
	к	12,0±2,0	10,0±2,2	15,0±7,9
	t	180,0±20,0	172,0±15,3	200,0±25,6
	та	70,0±5,0	57,0±8,2	70,0±5,2
Тромбоэластограмма бедной тромбоцитами плазмы:				
в условиях низкоконтактной активации, мм:	г	175,0±25,0	170,0±17,2	171,0±35,4
	к	190,0±50,0	204,0±50,2	186,0±72,3
	t	250,0±50,0	249,0±23,2	265,0±65,0
	та	22,0±5,0	20,0±1,8	22,0±3,3
в условиях высококонтактной активации, мм:	г	49,0±8,0	45,0±6,3	57,0±9,5
	к	70,0±2,0	75,0±23,3	87,0±32,9
	t	258,0±45,0	236,0±32,9	309,0±70,0
	та	28,0±5,0	27,0±2,8	28,0±3,2
Концентрация фибриногена в плазме г/л		2,75±0,75	1,55±0,12	2,3±0,32
Концентрация фибриномономеров в плазме, г/л		—	0,010±0,007	0
Концентрация продуктов деградации фибрина, г/л		—	0,026±0,003	0,0010±0,0005

Примечание: г — время реакции; к — скорость тромбообразования; t — время, в течение которого формируется сгусток с максимальной механической резистентностью; та — максимальная амплитуда сгустка (механическая резистентность сгустка).

и выраженному урежению частоты сокращений сердца в среднем на 30-40%. Параллельно с урежением ритма наблюдалось улучшение гемодинамики с регрессированием признаков недостаточности кровообращения почти у всех наших больных. Применение блокаторов β -адренорецепторов при мерцательной тахикардии, осложнённой недостаточностью кровообращения, по нашим данным, не уступает в эффективности сердечным гликозидам.

Наши исследования показали возможность проведения электродеполяризации сердца на фоне постоянного приёма блокаторов β -адренорецепторов. При этом как ближайшие, так и отдалённые результаты восстановления ритма на фоне обзидана не уступают результатам, полученным при восстановлении ритма электродеполяризацией сердца с использованием других способов проведения подготовительной и поддерживающей терапии. Синусовый ритм восстановлен в 94,2% случаев и у 49,2% больных удерживается от 1 до 5 лет. При этом стоит особо подчеркнуть, что применение электродеполяризации на фоне терапии β -блокаторами имеет ряд преимуществ перед кардиоверсией на фоне другой медикаментозной подготовки. Применение препарата не требует его отмены перед электродеполяризацией и использование его может быть постоянным, как в подготовительном, так и в поддерживающем периодах лечения. Применение обзидана позволяет обойтись без назначения сердечных гликозидов, что ликвидирует определённый риск развития осложнений при проведении деполяризации сердца и, в частности, снижает количество постконверсионных экстрасистол до 6%. Фибрилляции желудочков не наблюдалось. Наряду с этим применение блокаторов β -адренорецепторов даёт возможность отказаться от традиционного применения антикоагулянтов перед электродеполяризацией, так как обзидан обладает активными дезагрегантными свойствами и положительным влиянием на микроциркуляцию. Применение обзидана в данной ситуации показано и в силу того, что блокаторы β -адренорецепторов заняли прочное место среди препаратов, применяемых при лечении ишемической болезни сердца.

Высокая клиническая эффективность блокаторов β -адренорецепторов при недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца с мерцательной аритмией находит своё подтверждение и объяснение в результатах проведенного широкого комплекса инструментальных исследований, итоги кото-

рого составили основное содержание настоящей работы.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. При мерцательной аритмии изменения фазовой структуры сердечного цикла обусловлены, в основном, самой аритмией, а их степень зависит от частоты сокращений желудочков. Блокаторы β -адренорецепторов, нормализуя ритм, приближают показатели фазовой структуры к нормальным значениям.

2. Для описания механической активности сердца при мерцательной аритмии может быть использован математический аппарат теории случайных процессов с применением кросскорреляционных функций, алгоритма дисперсионной идентификации и описанием системы с помощью ядер Вольтерра.

3. Информация о межцикловых колебаниях параметров сердечного выброса при мерцательной аритмии позволяет без специальных тестовых воздействий оценить ритмозависимые характеристики регуляции деятельности сердца.

4. Впервые у больных с мерцательной аритмией по данным внутрисердечного зондирования и дифференциальной тетраполярной реографии, изучен временной ход реституции, закономерности постэкстрасистолической потенциации, эффект дисперсии ритма, стационарная зависимость параметров механической и насосной функции сердца от частоты его сокращений. Расчетным путем получены величины ритмозависимых параметров деятельности сердца при ожидаемом изменении частоты ритма.

5. Установлено, что важным механизмом недостаточности кровообращения при мерцательной аритмии у больных с атеросклеротическим кардиосклерозом является изменение именно ритмической деятельности сердца.

6. Показано, что увеличение частоты сердечных сокращений ведет к падению механической активности и насосной функции сердца, в основном, за счет угнетения гетерометрического механизма регуляции его активности и нивелировки положительного инсультного механизма активации сократимости.

7. Показано, что при мерцательной аритмии имеются нарушения в системе тромбоцитарного гемостаза, которые нормализуются при лечении блокаторами β -адренорецепторов.

8. Предложен способ лечения больных с ишемической болезнью сердца, осложненной мерцательной аритмией и нарушением

гемодинамики. Преимущества способа в том, что в процессе терапии применяется один "базовый" препарат — обзидан (анаприлин), благоприятно влияющий на течение ишемической болезни сердца и тромбоитарный гемостаз, позволяющий добиться ликвидации или значительного регресса проявлений недостаточности кровообращения.

Данный способ лечения делает возможным на любом этапе лечения проводить электродеполяризацию сердца, не отменяя препарата и не назначая дополнительных лекарственных средств и не прямых антикоагулянтов. При восстановлении ритма этот же препарат препятствует рецидиву аритмии.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

- ✓ 1. Лечение мерцательной аритмии электродеполяризацией сердца (ЭДС) в сочетании с терапией β -адреноблокаторами. - В кн: Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, Свердловск 1980, с.113-119.
- ✓ 2. Оценка сократительной функции сердца при мерцательной тахикардии под влиянием обзидана. - Клиника и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы, Челябинск 1981 (Тезисы конференции терапевтов), с.11 (соавт. Ю.Л.Проценко).
- ✓ 3. Влияние резкой отмены β -адреноблокаторов на стабильность восстановленного ритма у больных с мерцательной аритмией. - Клиническая медицина, 1981, №6, с.79-80.
4. Значение гелиобиологических исследований в проблеме сердечно-сосудистых заболеваний. - В кн: Физика солнца и звезд, Свердловск 1982, с.79-93 (соавт. Е.Д.Рожественская, Н.П.Макарова, Р.Г.Бикмухаметова, Р.М.Кузнецова, М.Н.Макеева, Л.А.Чиркова, Р.Г.Мулашов).
- ✓ 5. Оценка механической активности и производительности сердца человека при случайном ритме сокращений. - Физиология и патофизиология сердца и коронарного кровообращения (Тезисы докладов I Всесоюзного симпозиума), Киев Наукова думка, 1983, с.5-7.
- ✓ 6. Хроноинотропная и гетерометрическая регуляция механической активности в сердце больных с мерцательной аритмией. - Кардиология 1983, №5, с.29-34 (соавт. Ю.Л.Проценко, С.Д.Чернышев, Е.Д.Рожественская, В.Я.Изаков).
- ✓ 7. Действие обзидана на состояние тромбоцитарного гемостаза у больных с мерцательной аритмией. - Клиническая медицина, 1983, №10, с.64-67 (соавт. В.А.Суханов).
- ✓ 8. Ритмоинотропные явления в сердце человека. - Физиология человека, 1983, т.9, №5, с.740-747 (соавт. В.Я.Изаков, Ю.Л.Проценко).

Подписано и печати 19.12.85г Заказ 849 тираж 100 экз.
НС-14217 Издательский цех КВЦ СУТТУ