

О НЕКОТОРЫХ МЕХАНИЗМАХ ПОВЫШЕНИЯ СТЕПЕНИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ МИОКАРДА— ОДНОГО ИЗ ОСНОВНЫХ УСЛОВИЙ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА

**В. А. Фролов, А. А. Абиндер, Е. А. Демуров, И. В. Крюкова,
А. М. Овсянников, Е. И. Двуреченский, Т. А. Казанская**

И ММИ им. И. М. Сеченова

Проблема фибрилляции желудочков сердца — одного из самых грозных нарушений сердечного ритма, часто еще осложняющего многие сердечные заболевания или хирургические вмешательства на миокарде, до настоящего времени, несмотря на большое количество экспериментальных и клинических наблюдений является еще недостаточно изученной.

Наиболее распространенные в настоящее время теории, пытающиеся объяснить механизмы фибрилляции,— теория кругового ритма и теория политопной автоматии, во-первых, не имеют еще достаточного экспериментального подтверждения, а во-вторых, преследуют трудноразрешимую задачу объяснить одним механизмом и возникновение и развитие фибрилляции сердца, хотя эти два процесса могут иметь разный генез и быть обусловленными факторами, неодинаково проявляющимися на разных стадиях дискоординированного сокращения миокарда.

В настоящей работе мы ставили перед собой цель — выяснить некоторые наиболее общие закономерности развития различных видов кардиальной патологии, которые могут лежать в основе возникновения дискоординации деятельности миокарда, т. е. мы пытались изучить те необходимые условия, на фоне которых может развиться фибрилляция желудочков сердца.

В опытах, поставленных в общей сложности более чем на трехстах пятидесяти кроликах, восьмидесяти собаках, пятидесяти морских свинках и четырехстах лягушках, мы изучали некоторые особенности самых разнообразных патологических процессов, поражающих миокард, которые в основном могут быть сведены в следующие четыре группы:

1. Нарушения нервно-гуморальной регуляции сердечной деятельности.
2. Ишемические поражения миокарда (диффузные и очаговые).

3. Токсические повреждения сердечной мышцы.
4. Расстройства сердечной деятельности при первичных нарушениях гемодинамики (в основном при пороках сердца).

При указанных патологических состояниях изучались разнообразные электрофизиологические, биохимические и морфологические проявления данных патологий, но основными применяемыми нами методами были следующие:

1. Метод изучения возбудимости миокарда по фазам сердечного цикла (А. Н. Меделяновский, О. И. Киселев, 1962).
2. Изучение биоэлектрической активности различных участков миокарда при помощи электродов, имплантированных в сино-аурикулярную, атриовентрикулярную области, в правое и левое предсердие, правый и левый желудочки.
3. Определение катехоламинов в миокарде (В. В. Меньшиков, 1961) ¹.
4. Гистохимия дыхательных ферментов (по Берстону, 1965) и электронная микроскопия миокарда (Пиз, 1964) ².

В результате проведенных исследований нами было отмечено, что при ряде патологических состояний (острая очаговая ишемия миокарда, электролитно-стериоидная кардиопатия, тиреотоксикоз, денервация сердца, динитрофеноловое отравление, нарушение сердечного автоматизма и т. д.) воздействие на миокард раздражителя, иногда даже для него вполне адекватного, не вызывающего в норме каких-либо нарушений деятельности сердца, в данном случае в значительном проценте наблюдений (статистически достоверном при $p < 0,05$) приводило к фибрилляции желудочков сердца.

Состояния, при которых наиболее часто возникало дискоординированное сокращение миокарда, отличались друг от друга как по причине возникновения, так и по механизмам развития. Однако для всех них наиболее общими были следующие основные изменения, которые на наш взгляд и могут лежать в основе возникновения фибрилляции желудочков сердца.

1. Укорочение эффективного рефрактерного периода

Как известно, интактное сердце возбудимо в период, соответствующий на электрокардиограмме отрезку сердечного цикла от начала нисходящего колена зубца Т до конца

¹ Проводилось совместно с В. Б. Азлецкой (ГТК И ММИ)

² Выполнено в соавторстве с К. С. Митиным, В. С. Пауковым и Н. П. Волчаровой (кафедра патанатомии И ММИ).

сегмента PQ (А. Н. Меделяновский, 1961; В. А. Фролов, А. А. Абиндер, Е. А. Демуров, 1965; Гоффман и Крайнфилд, 1962 и др.). При всех изучаемых нами видах сердечных патологий мы отмечали укорочение эффективного рефрактерного периода, что проявлялось в появлении экстрасистол на электрокардиограмме при нанесении тестирующего стимуляционного импульса (длительностью в 1 м сек. с амплитудой, плавно изменяемой в пределах от 0 до 50 вольт) в фазы сердечного цикла, соответствующие второй половине систолы (вершина и восходящее колено зубца Т, конец сегмента ST электрокардиограммы). Поскольку вряд ли можно предположить, что сердце — система, сокращающаяся по закону «все или ничего», способно в период систолы (т. е. в момент максимального сокращения) еще добавочно сократиться, по-видимому, укорочение эффективного рефрактерного периода сердца в целом связано с укорочением рефрактерности отдельных его волокон, в которых преждевременно заканчивается процесс реполяризации. Это вполне возможно, так как, согласно литературным данным (Abildskov, Klein, 1962; И. М. Гельфанд, С. А. Ковалев, Л. М. Чайлахян, 1963), для появления экстрасистолы на ЭКГ достаточно возбуждения всего 30% миокардиальных волокон. Таким образом, при патологических состояниях (на фоне которых воздействие чрезвычайных, а иногда и вполне адекватных раздражителей вызывает дискоординированное сокращение миокарда) в сердечной мышце появляются группы мышечных волокон, реполяризационный процесс в которых заканчивается преждевременно. Эти волокна, во-первых, ранее других становятся способными к генерации распространяющегося потенциала действия, а во-вторых, в них, по-видимому, происходит значительное замедление процесса распространения возбуждения. Так, например, при ряде кардиальных патологий (острая очаговая ишемия, электролитно-стериоидная кардиопатия, коагуляция синоаурикулярного узла и др.) нами отмечался следующий феномен. При нанесении стимуляционного импульса в фазу сердечного цикла, соответствующую на электрокардиограмме концу сегмента ST или началу восходящего колена зубца Т, экстрасистола возникла не сразу за стимуляционным импульсом, а появилась после окончания зубца Т на ЭКГ. Это явление можно объяснить лишь замедлением процесса распространения возбуждения (в преждевременно реполяризованном волокне) на остальные волокна миокарда: возбуждение по данному волокну распространяется с задержкой, в результате чего остал-

ная масса миокарда успевает перейти в состояние диастолы и становится способной к генерализованному возбуждению.

Таким образом, укорочение эффективного рефрактерного периода обусловливает повышение возбудимости и замедление проводимости в отдельных участках миокарда, что, согласно обеим основным теориям фибрилляции, является важным условием возникновения дискоординированного сокращения миокарда.

Каков механизм преждевременного прекращения процесса реполяризации в отдельных группах мышечных волокон при различных видах кардиальной патологии? В определенной степени ответ на этот вопрос дают результаты, полученные нами при гистохимическом, биохимическом и электронно-микроскопическом исследовании миокарда. Так, при гистохимическом исследовании таких ферментных систем, как цитохромоксидаза, сукцинегидрогеназа, ДПН-диафораза и ТПН-диафораза (т. е. ферментов, являющихся ключевыми в процессах окислительного фосфорилирования) нами было отмечено (при всех изучаемых видах кардиальной патологии) два типа изменений ферментативной активности: появление гранул ферmenta неодинаковой величины и возникновение участков в миокарде с резко сниженной ферментативной активностью, что свидетельствовало о мелкоочаговом снижении образования в миокардиальных волокнах основного энергетического соединения — аденоzinтрифосфорной кислоты. Об этом же свидетельствуют и данные, полученные при изучении содержания катехоламинов в миокарде. При ряде патологических процессов (подавление активности сино-аурикулярного узла, электролитно-стериоидная кардиопатия, дифтерийный миокардит и т. д.) в миокарде происходило неравномерное, очаговое нарастание содержания катехоламинов. Известно (Рааб, 1959), что их избыточное накопление в миокарде может вызвать его энергетическое истощение, так что указанные данные подкрепляют предположение об очаговом снижении уровня АТФ в сердечной мышце.

И, наконец, наиболее прямо на справедливость высказанного нами предположения указывают результаты электронно-микроскопического исследования. При всех указанных видах кардиальной патологии мы наблюдали те или иные степени поражения митохондрий: их набухание при динитрофеноловом отравлении, деструкция крист при гипертрофии миокарда, резкое нарушение внутренней структуры, вакуолизация при острой очаговой ишемии и т. д. Известно, что в митохондриях

вырабатывается свыше 80% необходимой для миокарда энергии, так что повреждение этих субклеточных образований неизбежно ведет к снижению выработки энергии. Электронограммы показывают, что повреждение митохондрий также носит очаговый характер.

Таким образом, данные био-гистохимического и морфологического исследований показывают, что при альтерации сердечной мышцы в отдельных группах миокардиальных волокон происходит снижение концентрации богатых энергией фосфорных соединений как за счет уменьшения их синтеза, так и за счет повышенного, неадекватного синтезу, их распада. Это явление и может лежать в основе преждевременного прекращения реполяризации в отдельных группах мышечных волокон.

Известно, что во время диастолы калий входит в клетку активно, против градиента концентрации (Ходжкин, 1965; Гоффман и Крайнфилд, 1962 и др.), причем ионная помпа для этой работы черпает энергию от АТФ или связанного с АТФ соединения (Грин, 1964). Если в волокне уменьшается количество АТФ, то это неизбежно должно приводить к избыточному накоплению внеклеточного калия, а это в свою очередь преждевременно прекращает реполяризацию и уменьшает длительность потенциала действия (Гоффман и Крайнфилд, 1962), так как «тормозом» реполяризации является достижение определенной, предельной концентрации внеклеточного калия. Это, с одной стороны, позволяет волокну возбуждаться ранее других, а, с другой стороны, вследствие нарушения ионных соотношений по обе стороны мембранны ведет к нарушению процесса распространения возбуждения по волокну.

Таким образом, первым необходимым условием для возникновения фибрилляции является укорочение эффективного рефрактерного периода сердечной мышцы.

Однако укорочение эффективного рефрактерного периода, представляя собой типовую патологическую реакцию альтерированного сердца (В. А. Фролов, 1965), свойственно и тем видам кардиальной патологии, при которых фибрилляции не возникает. Очевидно, что кроме укорочения рефрактерности должны быть и другие факторы, к описанию и анализу которых мы и переходим.

2. Возникновение градиентов в сердечной мышце

Еще Langendorf (1895) было показано в опытах на перфузируемом сердце, что полное прекращение поступления перфузирующей жидкости в коронарные сосуды ведет

к диастолической остановке сердца, в то время как частичное нарушение циркуляции питательного раствора по венечным сосудам вызывает развитие фибрилляции желудочков сердца. В дальнейшем роль различных градиентов в возникновении дискоординированного сокращения миокарда была показана работами ряда исследователей (Beck, 1957; М. Е. Райскина, 1964 и др.).

В наших опытах на сердце *in situ* мы получили данные, также подчеркивающие роль возникновения градиентов в сердечной мышце в развитии дискоординированного сокращения миокарда. Кроликам под коронарные артерии подводилось несколько орсилоновых лигатур, заключенных в полихлорвиниловые трубочки. Через 3—4 дня после операции производилось последовательное затягивание этих лигатур. В результате было установлено, что при затягивании наиболее периферически расположенной лигатуры у животных на фоне развившегося инфаркта миокарда не возникало каких-либо серьезных нарушений сердечного ритма. Нарушение коронарного кровотока наиболее центрально, как правило, приводило к диастолической остановке сердца. И лишь промежуточное лигирование (при какой-то оптимальной величине инфаркта) могло привести к развитию фибрилляции желудочков сердца.

При определении возбудимости миокарда по фазам сердечного цикла (импульс, наносимый на сердце имел длительность 1 миллисекунду с максимальной амплитудой 50 вольт) у интактных животных мы никогда не отмечали возникновения фибрилляции при нанесении тестирующего стимуляционного импульса. Аналогичная картина наблюдалась нами и при изучении возбудимости сердца на фоне его диффузной острой ишемии, вызванной внутривенным введением питуитрина.

Совершенно иная картина наблюдалась нами при электрической стимуляции сердца у животных в первые двадцать минут после лигирования коронарной артерии. При нанесении в этот период на сердце тестирующего стимуляционного импульса в 55% случаев (11 из 20) возникала фибрилляция желудочков сердца. Таким образом, электрическая стимуляция миокарда обладала «фибрилляторным» действием лишь в том случае, когда она производилась на фоне возникшего в миокарде морфологического и функционального градиента.

3. Появление очагов эктопической активности

Как литературные (Н. Л. Гурвич, 1957), так и наши собственные экспериментальные данные показывают, что развитию фибрилляции, как правило, предшествуют политопные экстрасистолы, что наводит на мысль о наличии в данном случае в миокарде ряда очагов эктопической активности, интегрирующих между собой.

Это предположение нашло свое подтверждение в ряде экспериментов, проведенных на животных с экспериментальным тиреотоксикозом и электролитно-стериоидной кардиопатией, вызванной многодневным введением кроликам дезоксикортикоэстраонацетата, кортизона и однозамещенного фосфата натрия. У контрольных и подопытных животных (на 14-й день с начала развития тиреотоксикоза и на 12-й день ЭСКП) производилась перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии. У контрольных (интактных) животных после нарушения венечного кровообращения, фибрилляция желудочков сердца развилась в 8% случаев, у животных с тиреотоксикозом — в 37% и у животных с электролитно-стериоидной кардиопатией — в 100% случаев. Предварительно проведенные исследования выявили у животных с нарушенным гормональным балансом наличие в миокарде очагов эктопической активности.

Однако гетеротопные центры могут возникать в сердечной мышце при различных видах кардиальной патологии и не вызывать развитие фибрилляции желудочков сердца. Как показывают наши исследования, наиболее оптимальной ситуацией для возникновения дискоординированного сокращения миокарда является сочетание наличия эктопических очагов и морфологического и функционального градиента в сердечной мышце. Это может быть объяснено следующим образом.

Если на границе так называемого «интактного» миокарда и зоны ишемии возник очаг эктопической активности, то волна возбуждения, генерируемого им, будет распространяться двумя путями: через зону ишемии и в обход ее — по «интактному» миокарду. Если бы в зоне ишемии не было бы нарушения возбудимости и проводимости в отдельных ее участках, возбуждение распространялось бы через эту зону по кратчайшему пути, т. е. по ее диаметру и приходило бы в «интактный» миокард на другой стороне зоны ишемии значительно раньше, чем волна возбуждения, распространяющаяся «обходным» путем.

В тот момент, когда эта вторая волна пришла бы в эту точку, миокард в данном участке находился бы в состоянии рефрактерности (после прихода волны возбуждения, распространившейся через зону ишемии), и возбуждение бы угасло. Однако в условиях ишемии зона миокарда, в которой нарушено кровообращение, значительно меняет свои свойства и волна возбуждения распространяется через ишемизированный участок не по прямой, а по ломаной линии, в связи с наличием гибнущих участков, в которых резко нарушены их основные электрофизиологические характеристики. В результате этого может наступить такая ситуация, при которой временные характеристики распространения двух волн возбуждения будут находиться в таком соотношении, что участок миокарда, в который они приходят, к моменту прихода очередной волны будет уже возбудим, в результате чего он сам станет источником генерации волн возбуждения. Поскольку таких путей может возникнуть значительное количество, этот механизм и может привести к развитию дискоординированного сокращения миокарда.

4. Подавление активности водителя ритма

Как показывают и литературные и наши собственные экспериментальные данные, даже сочетание эктопических центров в сердечной мышце и наличия градиентов не всегда приводит к развитию дискоординированного сокращения миокарда, по-видимому, в связи с тем, что для непрекращающейся генерации волн распространяющегося эктопического возбуждения необходим еще какой-то фактор, «растормаживающий» гетеротопные очаги. Таким фактором, на наш взгляд, является подавление деятельности номотопного водителя ритма. Известно (И. М. Гельфанд, М. Л. Цейтлин, 1960), что ритмика сердца в целом определяется ритмикой элемента, работающего с наивысшей частотой самовозбуждения. В нормальном сердце таким элементом является сино-аурикулярный узел, обладающий способностью «разрушать» генерацию возбуждения эктопическими очагами (И. А. Черногоров, 1962).

В ряде экспериментов нами было установлено, что развитию фибрилляции предшествует падение деятельности сино-аурикулярного узла, и, наоборот, искусственное подавление работы пейсмекера при наличии в миокарде очагов эктопической активности может повести к возникновению мерцания желудочков. Так, например, при внутривенном введении

кроликам раствора хлористого бария через несколько секунд у них возникает политопная экстрасистолия, вызванная повреждающим влиянием хлористого бария на миокард. Через 3—4 минуты эта экстрасистолия в большинстве случаев прекращалась. Однако вдыхание паров нашатырного спирта (вызывающее через тригемино-вагальный рефлекс подавление деятельности сино-аурикулярного узла) вновь резко активировало эктопические очаги, причем часто экстрасистолия переходила в фибрилляцию желудочков сердца.

В специальной серии экспериментов, проведенных на собаках, мы изучали, как влияет подавление деятельности номотопного водителя ритма на ритмическую работу сердца при создании в миокарде очагов эктопической активности. В остром опыте в три участка сердца (середина левого, правого желудочка и верхушку сердца) вводилось по 0,2 мл 30% раствора хлористого натрия. Во всех случаях (15 опытов) мы наблюдали развитие кратковременной политопной экстрасистолии, ни разу не перешедшей в фибрилляцию желудочков. В том же случае, когда солевой раствор вводился в миокард через двадцать минут после предварительной термокоагуляции сино-аурикулярной области и перехода сердца на стойкий атриовентрикулярный ритм, в 12 случаях из 15 развилась необратимая фибрилляция желудочков сердца.

При угнетении работы пейсмекера вдыханием паров нашатырного спирта или внутривенным введением питутрина у животных с тиреотоксикозом (т. е. с наличием эктопических очагов в миокарде) мы также в ряде опытов (6 случаев из 11) наблюдали либо фибрилляцию желудочков сердца, либо мерцание предсердий, хотя спонтанно эти нарушения ритма у тиреоидизированных животных не проявлялись.

По-видимому, угнетение водителя номотопного ритма ведет к растормаживанию деятельности эктопических очагов в миокарде, что может явиться важным условием возникновения фибрилляции.

Итак, резюмируя все вышеизложенное, можно высказать следующие предположения:

1. Необходимым условием для возникновения фибрилляции желудочков сердца является повышение степени функциональной гетерогенности миокарда, выражющееся в укорочении эффективного рефрактерного периода отдельных групп миокардиальных волокон, замедлении распространения по ним процесса возбуждения, появлении в миокарде морфо-

логических и функциональных градиентов, очагов эктопического возбуждения и нарушении субординационных отношений между отдельными элементами проводниковой системы, обладающих способностью к автоматической активности. В этих условиях, во-первых, различные участки миокарда начинают по-разному (с разной интенсивностью и в разное время) реагировать как на номотопную, так и на гетеротопную импульсацию, что и может лежать в основе десинхронизации деятельности миокарда; во-вторых, подобное усиление гетерогенности может привести к образованию в миокарде ряда замкнутых путей непрекращающейся циркуляции возбуждения. Таким образом, по-видимому, нельзя согласиться с положением Н. Л. Гурвича о том, что теория политопной автоматии неприменима для объяснения механизма фибрилляции желудочков сердца. По-видимому, само возникновение фибрилляции связано именно с наличием в миокарде политопных очагов гетеротопии. С другой стороны, возникновение в сердечной мышце замкнутых путей циркуляции возбуждения (что лежит в основе теории кругового ритма) возможно лишь благодаря наличию в миокарде очагов эктопической активности, и непрерывная циркуляция возбуждения по миокарду поддерживается благодаря наличию функциональной гетерогенности в проводниковой системе.

2. В основе повышения степени функциональной гетерогенности миокарда лежат глубокие трофические изменения в сердечной мышце, проявляющиеся различными нарушениями биохимизма миокарда и вызывающие в конечном итоге неравномерное, мелкоочаговое снижение в отдельных группах мышечных волокон миокарда, богатых энергией соединений, что, нарушая в данных участках сердца работу ионной помпы, и ведет к значительным изменениям основных электрофизиологических характеристик миокардиальных волокон и обуславливает неидентичность их реакций на номо- и гетеротопную импульсацию.

Мы, конечно, представляем, что описанные нами механизмы и высказанные предположения ни в коей мере не исчерпывают даже некоторых сторон такого сложного процесса, как возникновение дискоординированного сокращения миокарда. Однако приведенные нами экспериментальные данные дают возможность предположить, что эти механизмы могут играть определенную роль в возникновении такой грозной патологии, какой является фибрилляция желудочков сердца.

* * *