

Электрофизиологические показатели сердца в условиях гипотермии

А.В. Трофимова, Н.А. Чиж, Б.П. Сандомирский

Институт проблем криобиологии и криобиологии НАН Украины, г. Харьков

Ключевые слова: терапевтическая гипотермия, инсульт, инфаркт миокарда, термометрия, вариабельность сердечного ритма

Патология сердечно-сосудистой системы занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран мира [10]. По данным государственного комитета статистики частота встречаемости острого инфаркта миокарда достигает 132,6 на 100 тыс. населения, а инсультом 282,3 на 100 тыс. населения [1].

Среди различных консервативных и хирургических методов лечения при состояниях, связанных с ишемическим повреждением тканей, в настоящее время достаточно широкое применение приобретает терапевтическая гипотермия (ТГ). В основе ТГ лежит индуцируемое под строгим контролем снижение центральной температуры тела у пациента, которое приводит к замедлению обмена веществ и скорости развития необратимых процессов в организме [14].

За последние десять лет проведено огромное количество экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих эффективность терапевтической гипотермии, как одного из основных методов церебропротекции в условиях гипоксии [6, 7, 8, 11]. Кульминацией в этом направлении стали результаты двух рандомизированных клинических испытаний, опубликованных в *New England Journal of Medicine* в 2002-м году [4, 13]. Эти исследования позволили рабочей группе Международного комитета по реанимации разработать рекомендации по применению гипотермии после остановки кровообращения. Дальнейшие исследования в этом направлении только подтверждают эти результаты [3, 5, 12].

Важное значение, которое придается в настоящее время ТГ, можно подтвердить тем, что общее охлаждение организма представлено в качестве необходимого компонента терапии в рекомендательном протоколе по ведению больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами (V съезд нейрохирургов, 2009) [2]; в рекомендациях Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association – 2010), где общую гипотермию рассматривают в качестве важной составляющей сердечно-легочной реанимации; в методических рекомендациях по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации (Resuscitation – 2010), где прямо указано, что единственным средством с доказанным нейро- и кардиопротективным эффектом является терапевтическая гипотермия, потому как на сегодняшний день не существует ни одного фармакологического препарата, убедительно доказывающего свое нейропротективное действие после тотальной остановки кровообращения [9].

Цель. Изучение электрофизиологических показателей миокарда в условиях экспериментальной гипотермии.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 15 беспородных крысах-самцах, массой 200-250 г, без соматической патологии, в условиях операционной, под масочным наркозом без фиксации животного. Система для индукции гипотермии состояла из емкости, объемом 1000 мл, подвешенной на штативе на высоте 1 м от животного; соединительных трубок (из систем для переливания крови); воротника, охватывающего часть головы и шеи (вокруг магистральных сосудов), и емкости для сбора хладагента. В качестве хладагента использовали 40%-й раствор этилового спирта. Длительность процедуры составляла 60 минут. Скорость его движения по системе – 300 кап/мин.

Регистрацию температурных показателей проводили с помощью цифрового электронного термометра MP 707 с программным обеспечением, работающего на полупроводниковых датчиках типа DALAS DS18B20.

Частота обновления датчиков составляла 1 раз в 2 с. Измеряли ректальную, тимпаническую и локальную температуру кожи воротниковой зоны. Измерение показателей разности температур воротниковой зоны и температуру кожи этой зоны контролировали с помощью 2-х канального USB осциллографа и термопарами с использованием программного обеспечения IRIS. Частота обновления датчиков составляла 1 раз в 0,1 с.

Электрокардиограммы регистрировали на аппаратно-программном комплексе «Полиспектр-8/В» («Нейрософт», Россия) до и после индукции гипотермии. ЭКГ анализировали в стандартных (I, II, III) и дополнительных (avR, avL, avF) отведениях. Амплитуду устанавливали на 20 мм, а скорость записи – на 50 мм/с. На ЭКГ определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС) в минуту и показатели вариации сердечного ритма (BPC).

Животные были разделены на 2 группы. Первая группа (контроль) – 5 животных, которым проводили термометрию и электрокардиографические исследования без гипотермии в течение 60 мин. Вторая группа 10 животных после индукции гипотермии.

Результаты и обсуждения. Температура кожи воротниковой зоны в норме составляла 33–34°C. При погружении животного в наркоз она снижалась до 32°C. В дальнейшем на протяжении 60 мин температура снижалась незначительно и колебалась в пределах 30,5–31°C.

Ректальная температура в норме у крыс находилась в интервале 37,2–37,5°C. Введение животного в наркоз также способствовало незначительному снижению ректальной температуры до 34,5°C и в течение 60 мин снижалась до 32°C, в то время как тимпаническая температура снижалась с 35°C до 30°C.

В макете (системе с неподдерживаемой температурой), температура в емкости с хладагентом на протяжении 60 минут повышалась от –16°C до –4°C. При этом зависимость температуры от времени была линейная. Температура уходящего хладагента из системы составляла 4°C.

Температура кожи воротниковой зоны в течение 15 мин после начала индукции гипотермии постепенно снижалась. Это связано с формированием баланса между холодowymi потоками хладагента по системе и тепловыми потоками кожи, обусловленными движением крови по гемоциркуляторному руслу кожи крысы. В дальнейшем показатели температуры кожи выходили на плато в интервале температур от 4 до 5°C. Результирующие кривые по разности температур воротниковой зоны лежат в пределах 4–5°C. Эти результаты подтверждались как по показаниям абсолютной температуры, так и по показаниям осциллографа.

Гипотермия способствовала снижению ректальной температуры со скоростью 0,1°C/мин и к концу эксперимента составляла 24°C. Аналогичные снижения показателей при индукции гипотермии наблюдали и с тимпанической температурой, которая достигала 23°C, однако с 55 минуты эксперимента отмечали незначительное ее повышение до 26°C.

В норме, до проведения гипотермии у животных на электрокардиограммах фиксировали правильный синусовый ритм. ЧСС составляла 354 в 1 мин, отсутствовали нарушения проводимости и не наблюдали изменений в комплексе QRS–T. В контрольной группе (нормотермии) через 60 мин после нахождения животных в наркозе ЧСС составляла 381 ± 7 . Каких-либо патологических изменений на ЭКГ не было выявлено. После проведения гипотермии ЧСС снижалась на 16% от исходного показателя – 298 ± 14 , на ЭКГ при этом отмечали удлинение R-R интервала.

Проводя сравнительную характеристику временного анализа ритма отметим, что стандартное отклонение (SDNN), которое является интегральным показателем ВСР в целом, в группах нормотермии и гипотермии в течение 60 мин выросло в 2,3–2,5 раза (табл. 1).

Таблица 1.

Показатели временного анализа variability сердечного ритма у
крыс

Параметры	До гипотермии	Нормотермия (Контроль)	После гипотермии
R-R min, мс	158,50 ± 6,03	115,33 ± 37,3	140,30 ± 12,9
R-R max, мс	196,10 ± 15,15	329,00 ± 35,5	204,10 ± 23,45
RRNN, мс	167,90 ± 5,25	168,00 ± 14,57	200,70 ± 10,26
SDNN, мс	5,70 ± 1,29	14,00 ± 7,51	13,10 ± 5,63 ¹
RMSSD, мс	7,70 ± 2,19	16,00 ± 8,02	18,60 ± 7,98
pNN50, %	0,28 ± 0,19	0,60 ± 0,38	2,14 ± 1,28
CV, %	3,49 ± 0,79	8,81 ± 3,02	2,29 ± 0,54

¹ –различие достоверно относительно нормы до гипотермии, p<0,05;

Вхождение животных в наркоз способствовало стабилизации модуляции ритма сердца с переходом его регуляции с рефлекторного, вегетативного уровня руководства на более низкий – гуморально-метаболический о чем свидетельствует высокие показатели VLF (табл. 1).

В контрольной группе через 60 мин пребывания под наркозом общая мощность спектра нейрогуморальной модуляции – резко снижена. Аналогичная ситуация складывалась и после гипотермии. Состояние нейрогуморальной регуляции характеризовалось низким уровнем вагальных, симпатических и гуморально-метаболических (церебральных эрготропных) влияний в модуляции сердечного ритма.

В норме баланс отделов вегетативной нервной системы характеризовался незначительным преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (табл. 2.).

Таблица 2.

Показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у крыс

Параметры	До гипотермии	Нормотермия (Контроль)	После гипотермии
TP, мс ²	21,15 ± 4,43	0,56 ± 0,6 ¹	1,33 ± 0,26 ¹
VLF, мс ²	15,98 ± 3,54	0,34 ± 0,1 ¹	0,63 ± 0,18 ¹
LF, мс ²	3,24 ± 0,70	0,32 ± 0,2 ¹	0,25 ± 0,06 ¹

HF, мс ²	1,91 ± 0,33	0,21 ± 0,07 ¹	0,44 ± 0,14 ¹
LF/HF	1,69 ± 0,26	1,27 ± 0,39	0,76 ± 0,18 ¹

1 –различие достоверно относительно нормы до гипотермии, p<0,05;

В группе контроля через 60 мин пребывания крыс наркозе соотношение влияния симпатической и парасимпатических отделов вегетативной нервной системы осталось на прежнем уровне (табл. 2).

Гипотермия приводила к перераспределению влияния симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системе, в пользу последней с 15 до 36% (табл. 2.).

Выводы. Анализ литературных данных экспериментальных и клинических исследований по использованию терапевтической гипотермии показывает, что за рубежом данный метод лечения получил как законодательную базу его применения, так и научно-практические разработки в клинической медицине.

Использование гипотермии воротниковой зоны у крыс показало, что при достижении режима локальной температуры +4°С снижается как ректальная, так и тимпаническая температура, что свидетельствует об эффективности данной модели.

При анализе вариабельности сердечного ритма выявлено, что гипотермия способствует изменению баланса вегетативной нервной системы в сторону парасимпатического отдела.

Перспективы дальнейших исследований. Данное исследование является пилотным. В дальнейшем планируется моделирование макета устройства для индукции гипотермии с поддерживаемой контролируемой температурой и проведение исследований по изучению эффективности и механизмов терапевтической гипотермии при инфаркте миокарда в эксперименте.

Литература

1. Поширеність серцево-судинних захворювань в Україні: [Електронний ресурс] // Державна служба статистики України, 2013. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/>. (Дата звернення: 18.04.2013).
2. Шевелёв О.А., Бутров А.В., Каленова И.Е., Шаринова И.А. Терапевтическая гипотермия – метод нейропротекции при ишемическом инсульте // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 18. – С. 893.
3. Arrich J., Holzer M., Herkner H. [et al.]. Cochrane corner: hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation // Anesth. Analg. – 2010. – V. 110, № 4. – P. 12–39.
4. Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D., [et al.]. Treatment of comatose survivors of out-of hospital cardiac arrest with induced hypothermia // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346, № 8. – P. 557–563.
5. Cheung K.W., Green R.S., Magee K.D. Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients // Canadian Journal of Emergency Medicine. – 2006. – V. 8, № 5 – P. 329–337.
6. Fugate J. E., Wijdicks E. F. M., Mandrekar J., [et al.]. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest // Annals of Neurology. – 2010. – Vol. 68, № 6. – P. 907–914.
7. Holzer M., Bernard S.A., Hachimi-Idrissi S., [et al.]. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis // Crit. Care Med. – 2005. – V. 33, № 2. – P. 414–418.
8. Kim Y.M., Yim H.W., Jeong S.H., [et al.]. Is there a therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients with non-submission defibrillation initial rhythm. Systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies // Resuscitation – 2012. – Vol. 83, № 2. – P. 188–196.
9. Peberdy M.A., Callaway C.W., Neumar R.W., [et al.]. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American heart association guidelines for cardiopulmonary

resuscitation and emergency cardiovascular care // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 18. – P. 768–786.

10. Schneider A., Popp E., Böttiger B.W. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest // *Emergency Medicine & Critical Care*. – 2006. – Vol. 2 – P. 1–4.

11. Scolletta S., Taccone F.S., Nordberg P., [et al.]. Intra-arrest hypothermia during cardiac arrest: a systematic review // *Critical Care*. – 2012. – Vol.16, № 41. – P. 41.

12. Testori C., Sterz F., Behringer W., [et al.]. Mild therapeutic hypothermia associated with favorable outcome in patients cardiac arrest with non-defibrillation rhythms // *Revival*. – 2011. Vol. 82, № 9. – P. 1162–1167.

13. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest // *N. Engl. J. Med*. – 2002. – Vol. 346, № 8. – P. 549–556.

14. Watson R.S., Fink E.L., Clark R.S., [et al.]. A tertiary care center's experience with therapeutic hypothermia after pediatric cardiac arrest // *Pediatr. Crit. Care. Med*. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 66–74.

Электрофизиологические показатели сердца в условиях гипотермии

А.В. Трофимова, Н.А. Чиж, Б.П. Сандомирский

Ключевые слова: терапевтическая гипотермия, инсульт, инфаркт миокарда, термометрия, вариабельность сердечного ритма

В статье представлен краткий обзор литературы по использованию терапевтической гипотермии в экспериментальных и клинических исследованиях, где указано, что за рубежом данный метод лечения получил как законодательную базу применения, так и научно-практические разработки в клинической медицине при сердечно-легочной реанимации в качестве нейро- и кардиопротектора.

В эксперименте на модели индукции гипотермии воротниковой зоны показано, что при достижении режима локальной температуры $+4^{\circ}\text{C}$

снижается как ректальная, так и тимпаническая температура, что свидетельствует об эффективности данной модели.

При анализе вариабельности сердечного ритма выявлено, что гипотермия способствует изменению баланса вегетативной нервной системы в сторону парасимпатического отдела.

Електрофізіологічні показники серця в умовах гіпотермії

А.В. Трофімова, М.О. Чиж, Б.П. Сандомирський

Ключові слова: терапевтична гіпотермія, інсульт, інфаркт міокарда, термометрія, варіабельність серцевого ритму

В статті представлено короткий огляд літератури по використанню терапевтичної гіпотермії в експериментальних та клінічних дослідженнях, де вказано, що за кордоном даний метод лікування отримав як законодавчу базу застосування, так і науково-практичні розробки в клінічній медицині при серцево-легеневій реанімації в якості нейро- та кардіопротектора.

В експерименті на моделі індукції гіпотермії комірцевої зони показано, що при досягненні режиму локальної температури $+4^{\circ}\text{C}$ знижується як ректальна, так і тимпанічна температура, що свідчить про ефективність даної моделі.

При аналізі варіабельності серцевого ритму виявлено, що гіпотермія сприяє зміні балансу вегетативної нервової системи в бік парасимпатичного відділу.

Electrophysiological parameters of heart under hypothermia

Anna V. Trofimova, Nikolay A. Chizh, Boris P. Sandomirsky

Keywords: therapeutic hypothermia, stroke, myocardial infarction, thermometer, heart rate variability

The article provides a brief review of the literature on use of therapeutic hypothermia in experimental and clinical studies that indicated that overseas this method of treatment received the legal framework application, and scientific and

practical developments in clinical medicine in cardio-pulmonary resuscitation as neuro-and cardioprotector.

The experiment on the model of induction of hypothermia on neck area shows that when the local temperature regime is $+4^{\circ}\text{C}$ the rectal temperature and tympanic one decrease, this indicates the effectiveness of this model.

The analysis of heart rate variability revealed that hypothermia helps to change the balance of the autonomic nervous system toward parasympathetic.