

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЕРВЫХ ФАЗ ДЕФИБРИЛЛЯЦИОННЫХ ИМПУЛЬСОВ БИПОЛЯРНОЙ ФОРМЫ НА МЕМБРАНУ КАРДИОМИОЦИТА

В. А. Востриков^{1,2}, Б. Б. Горбунов³, А. Н. Гусев³

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

³ Московский институт электронной техники Национального исследовательского университета, Зеленоград, Москва

Цель — обоснование эффективности биполярных импульсов различной формы и длительности. **Метод.** Для исследования была использована модель мембраны кардиомиоцита морской свинки Luo-Rudy Mammalian Ventricular Model II (dynamic), 1994–2000 гг. Воздействие электрических разрядов на мембрану кардиомиоцита проводили методом замещения плотности тока изучаемого импульса. Затем рассчитывали пороговый энергетический коэффициент импульса, который рассматривали в качестве интегрального показателя порогового воздействия (критерий эффективности) импульса, измеряемый в $\text{мкА}^2\text{мс}/\text{см}^4$. Проводили сравнение: классического квазисинусоидального импульса, ступенчатого квазисинусоидального, прямолинейного, классического трапецеидального, трапецеидального модулированного (наличие высокочастотных, высокоамплитудных осцилляций тока) импульса и его немодулированного эквивалента, трапецеидального импульса с пологими фронтами и срезами и длительностью, равной длительности классического квазисинусоидального. Форма импульсов соответствовала сопротивлению грудной клетки около 100 Ом. **Результаты.** Самыми эффективными импульсами оказались: квазисинусоидальный ступенчатый ($229,6 \text{ мкА}^2\text{мс}/\text{см}^4$), затем классический квазисинусоидальный ($249 \text{ мкА}^2\text{мс}/\text{см}^4$, +9%) и трапецеидальный с пологими фронтами и срезами ($253,0 \text{ мкА}^2\text{мс}/\text{см}^4$, +10%). Самая низкая эффективность (по значению порогового энергетического коэффициента) оказалась у трапецеидального модулированного импульса ($397 \text{ мкА}^2\text{мс}/\text{см}^4$, +73%). Остальные импульсы занимают промежуточное положение между указанными выше импульсами в следующем порядке: эквивалент модулированного трапецеидального импульса ($272,0 \text{ мкА}^2\text{мс}/\text{см}^4$), затем прямолинейный ($273,5 \text{ мкА}^2\text{мс}/\text{см}^4$) и классический трапецеидальный импульс ($307,7 \text{ мкА}^2\text{мс}/\text{см}^4$). **Заключение.** По критерию порогового возбуждения модели мембраны кардиомиоцита морской свинки Luo-Rudy самыми эффективными импульсами являются: квазисинусоидальный ступенчатый, затем — классический квазисинусоидальный и трапецеидальный с пологими фронтами и срезами. **Ключевые слова:** модель мембраны кардиомиоцита, биполярный импульс, дефибрилляция.

Нарушения ритма и проводимости являются частыми осложнениями критических состояний [1–2]. В 1972 году в СССР было начато производство первого в мире дефибриллятора с биполярной квазисинусоидальной формой импульса — ДИ-03, максимальная энергия которого была в 1,5–2,1 раза меньше, чем у дефибрилляторов, генерирующих монополярные разряды [3–5]. Сравнительную эффективность указанных импульсов исследовали в эксперименте на животных (по критериям пороговых значений тока и энергии, устраняющих кратковременную фибрилляцию желудочков) и затем — в условиях клиники (по критериям: доза энергии — успех и максимальный успех дефибрилляции) [6–8]. Такие эмпирические методы исследования необходимы, однако они требуют существенных финансовых и временных (не менее 1 года) затрат.

В начале XXI века в мировую кардиореанимацию были внедрены еще 3 различных по форме биполярных импульсов (трапецеидальный, прямолинейный и трапецеидальный модулированный). В связи с этим в последние годы одной из актуальных задач является поиск оптимального биполярного импульса, выделяющего на область сердца минимальную эффективную энергию. Сле-

дует отметить, что в процессе дефибрилляции первая фаза биполярного импульса играет ведущую роль. При этом она выделяет на область сердца не менее 70–80% энергии импульса, а вторая — не более 20–30%. Вместе с тем сравнительную эффективность различных по форме и длительности первых фаз биполярных импульсов не исследовали. В настоящее время благодаря развитию метода компьютерного моделирования появилась возможность изучать пороговые воздействия импульсов любой формы и длительности на модели мембраны кардиомиоцита и таким образом сравнивать их эффективность по критерию порога возбуждения мембраны (т.н. электрофизиологический подход). Наиболее известной моделью, отражающей электрофизиологию мембраны клетки миокарда, является модель Luo-Rudy [9]. Применение данного подхода позволяет достаточно быстро провести поисковое исследование, результаты которого можно затем использовать для выдвижения научной гипотезы с ее дальнейшей проверкой в эксперименте и клинике.

Цель исследования — обоснование эффективности биполярных импульсов различной формы и длительности.

Методы

Для исследования была использована модель мембраны кардиомиоцита морской свинки Luo-Rudy Mammalian Ventricular Model II (dynamic), 1994–2000 гг., входящая в состав свободно распространяемой среды моделирования Cell

Адрес для корреспонденции:

Востриков Вячеслав Александрович
E-mail: vostricov.v@mtu-net.ru

Electrophysiology Simulation Environment (CESE) OSS 1.4.7 [10]. Воздействие электрических импульсов на модель мембраны кардиомиоцита проводили методом замещения (клампирования) параметра «stimulus amplitude» (st) — плотности тока воздействующего импульса, выраженной в $\text{мкА}/\text{см}^2$. В данном исследовании определяли пороговые значения амплитуды плотности тока ($I_{\text{пор}}$), при котором формировался потенциал действия мембраны кардиомиоцита (возбуждение кардиомиоцита). Затем вычисляли пороговый энергетический коэффициент: $K_E = I_{\text{пор}}^2 \cdot t_{\text{имп}} \cdot K_f [\text{мкА}^2 \cdot \text{мс}/\text{см}^4]$, где $t_{\text{имп}}$ — длительность импульса, K_f — коэффициент формы импульса (отношение энергии данного импульса к энергии прямоугольного импульса с такой же амплитудой и длительностью). Наряду с этим рассчитывали относительную пороговую энергию (отношение порогового энергетического коэффициента данного импульса к пороговому энергетическому коэффициенту импульса с его минимальными значениями). В качестве интегрального показателя, отражающего эффективность импульса, рассматривали пороговый энергетический коэффициент. Следует отметить, что длительность прямоугольного импульса при минимальной пороговой энергии возбуждения модели мембраны кардиомиоцита Luo-Rudy составляет 11 мс [11], и около 4 мс — мембраны кардиомиоцита человека [12]. В связи с этим длительность исследуемых импульсов по отношению к реальным импульсам была увеличена в 2,75 раза (рис. 1, а и б). Наряду с пороговыми наносили предпороговые воздействия (на 0,1% меньше пороговых значений тока), которые вызывали локальное возбуждение мембраны. Предпороговые воздействия применяли для детального изучения реакции мембраны в течение времени, близкого к длительности импульса (рис. 2 и 3). Проводили сравнение: классического квазисинусоидального импульса, ступенчатого квазисинусоидального, прямолинейного, классического трапецеидального, трапецеидального модулированного (наличие высокочастотных, высокоамплитудных осцилляций тока) импульса и его немодулированного эквивалента, трапецеидального импульса с пологими фронтами и срезами и длительностью, равной длительности классического квазисинусоидального (рис. 1, а и б). Форма импульсов соответствовала сопротивлению грудной клетки около 100 Ом [13].

Результаты и обсуждение

На рис. 1, а и б представлена форма исследуемых импульсов при пороговых значениях амплитуды плотности тока, и в таблице — значения изучаемых параметров этих импульсов.

На рис. 2 представлена реакция модели мембраны кардиомиоцита на воздействие двух импульсов (трапецеидального модулированного и его немодулированного эквивалента) при предпороговых¹ значениях амплитуды плотности тока. Как видно из рисунка, воздействия указанных выше импульсов на мембрану кардиомиоцита практически не различаются, за исключением незначительной реакции мембраны на высокочастотную составляющую модулированного импульса. Следует отметить, что наличие у модулированного трапецеидального импульса высокочастотной составляющей приводит, по сравнению с его немодулированным эквивалентом, к существенному увеличению пороговой энергии, необходимой для возбуждения мембраны кардиомиоцита (рис. 1, б, таблица).

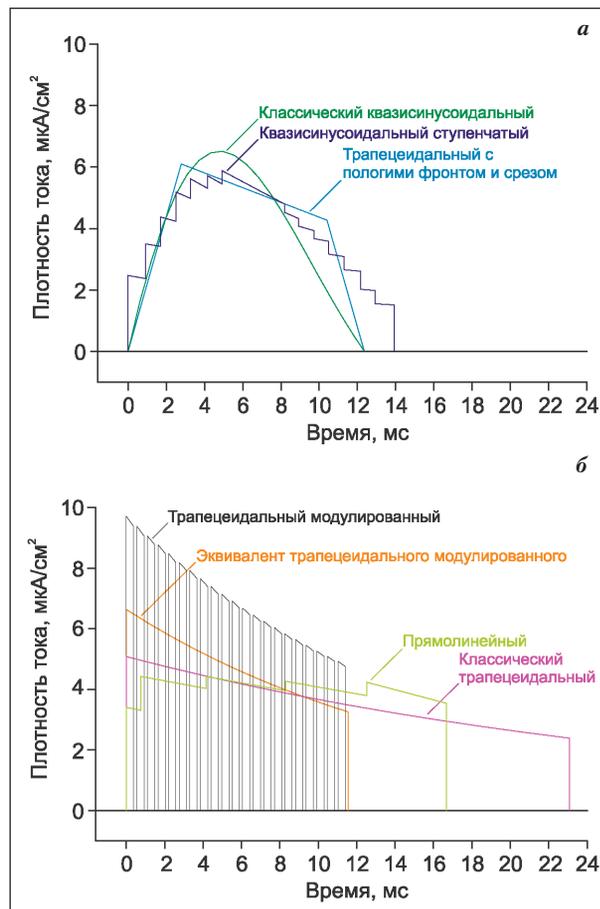


Рис. 1. Форма исследуемых импульсов при пороговом значении амплитуды плотности тока, вызывающего возбуждение мембраны.

а — классический квазисинусоидальный, квазисинусоидальный ступенчатый и трапецеидальный с пологими фронтами и срезами; б — трапецеидальный модулированный импульс и его немодулированный эквивалент, прямолинейный и классический трапецеидальный импульсы.

На рисунке 3 представлена реакция модели мембраны кардиомиоцита на импульсы со ступенчатым регулированием формы импульса (квазисинусоидальный ступенчатый и прямолинейный, рис. 1, а и б). Реакция мембраны на указанные импульсы имеет практически гладкую форму.

Согласно полученным результатам, минимальный пороговый энергетический коэффициент оказался у квазисинусоидального ступенчатого импульса ($229,6 \text{ мкА}^2 \cdot \text{мс}/\text{см}^4$). Это (по критерию порогового возбуждения мембраны) свидетельствует о его наиболее высокой эффективности. У классического квазисинусоидального и трапецеидального с пологими фронтами и срезами импульсов значения порогового энергетического коэффициента и относительной пороговой энергии оказались практически равными и достаточно близкими к значениям квазисинусоидального ступенчатого им-

¹ При предпороговых значениях амплитуды плотности тока не формируется потенциал действия. Потенциал действия имеет большие длительность и амплитуду, поэтому микроморфология изменения трансмембранных потенциалов, представленных на рис. 2 и 3 была бы не различима.

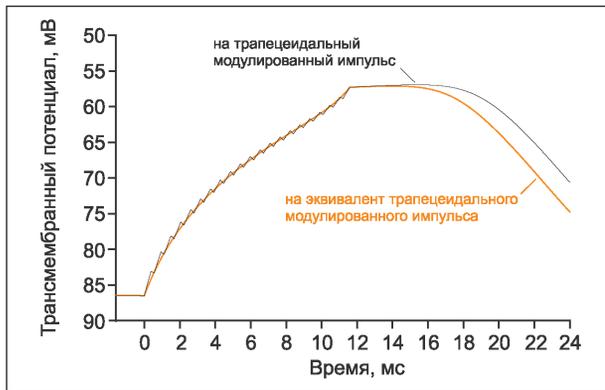


Рис. 2. Реакция модели мембраны кардиомиоцита на трапецидальный модулированный импульс и его немодулированный эквивалент при предпороговой амплитуде плотности тока.

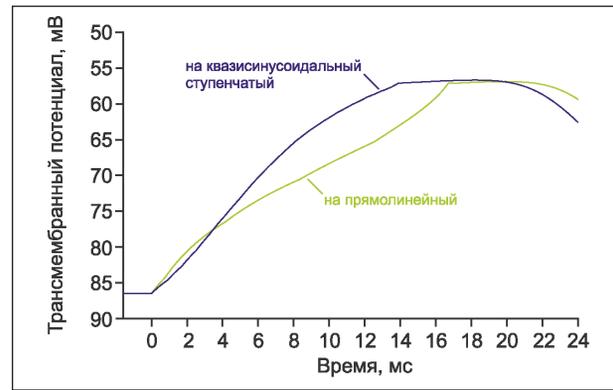


Рис. 3. Реакция модели мембраны кардиомиоцита на импульсы со ступенчатым регулированием формы (квазисинусоидальный ступенчатый и прямолинейный) при предпороговом значении амплитуды плотности тока.

пульса (таблица). Представленные результаты свидетельствуют о том, что у импульса трапецидальной формы плавные нарастание и спад тока приводят к уменьшению порогового энергетического коэффициента, т.е. к увеличению эффективности импульса. Следует отметить, что при наружной дефибриляции во время плавного нарастания тока происходит уменьшение сопротивления грудной клетки, что также может увеличивать эффективность импульса [14]². У прямолинейного импульса пороговые значения изучаемых параметров оказались больше по сравнению: со ступенчатым квазисинусоидальным импульсом на 19%, с классическим квазисинусоидальным — 9% и трапецидальным с пологими фронтами и срезом — 10%. У классического трапецидального импульса аналогичные параметры были на 34 и 12% больше, чем у квазисинусоидального ступенчатого и прямолинейного, соответственно. Основной причиной меньшей эффективности классического трапецидального импульса (по критерию порогового возбуждения мембраны) была его большая длительность, существенно отличающаяся от оптимальной (рис 1. а и б). При этом у немодулированного трапецидального импульса, имеющего длительность, близкую к оптимальной, пороговый энергетический коэффициент оказался на 11% меньше.

Самый высокий пороговый энергетический коэффициент был получен у трапецидального модулированного импульса (396,8 мкА²мс/см⁴); это на 46% больше, чем у немодулированного импульса, на 57 и 59% — чем у классического квазисинусоидального и трапецидального с пологими фронтами и срезом импульсов, соответственно (табл.).

Таким образом, модуляция дефибриляционного импульса приводит к существенному уменьшению его эффективности. Близкие результаты были получены на RC-модели мембраны кардиомиоцита Блэра [15] и в эксперименте на животных [16].

Заключение

По критерию порогового возбуждения мембраны кардиомиоцита (модель Luo-Rudy) самыми эффективными импульсами являются: квазисинусоидальный ступенчатый, затем — классический квазисинусоидальный и трапецидальный с пологими фронтами и срезом. Самая низкая эффективность была выявлена у трапецидального модулированного импульса. Остальные импульсы занимают промежуточное положение между указанными выше импульсами в следующем порядке: эквивалент модулированного трапецидального им-

Параметры изучаемых импульсов и их значения

Название импульса	Коэффициент формы	Длительность, мс	Пороговая амплитуда плотности тока, мкА/см ²	Пороговый энергетический коэффициент, мкА ² мс/см ⁴	Относительная пороговая энергия
Квазисинусоидальный ступенчатый	0,4772	13,9	5,884	229,6	1,00
Квазисинусоидальный классический	0,4757	12,3	6,515	249,2	1,09
Трапецидальный с пологими фронтами и срезом	0,5512	12,3	6,098	253,0	1,10
Прямолинейный	0,8375	16,7	4,425	273,5	1,19
Трапецидальный классический	0,5164	23,1	5,082	307,7	1,34
Трапецидальный модулированный	0,3683	11,4	9,722	396,8	1,73
Эквивалент трапецидального модулированного	0,5330	11,6	6,639	271,7	1,18

² При наружной дефибриляции во время первых двух миллисекунд воздействия квазисинусоидального импульса сопротивление грудной клетки экспериментальных животных уменьшается на 10...20% [14].

пульса, затем — прямолинейный и классический трапецеидальный импульсы.

Результаты, полученные на компьютерной модели мембраны кардиомиоцита, а также экспериментальные (на животных) и клинические исследования [7, 8, 13] позволяют выдвинуть следующее научное положение: импульс квазисинусоидальной биполярной формы является «золотым стандартом» дефибрилляции желу-

дочков сердца. Широкое использование в клинической практике данного импульса позволит за счет увеличения эффективности низкоэнергетических разрядов уменьшить их количество и, соответственно, длительность реанимации и, как следствие, — минимизировать прямое и опосредованное повреждение/дисфункцию миокарда, а также повреждение тканей, расположенных под электродами.

Литература

1. Никифоров Ю.В., Кричевский Л.А. Патофизиология сердца и клиническая кардиоанестезиология. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 123–125.
2. Долгих В.Т., Епифанов И.Г. Лечение фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе: клинико-экономические аспекты. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 24–30.
3. Гурвич Н.Л., Макарычев В.А. Дефибрилляция сердца двухфазными электрическими импульсами. *Кардиология*. 1967; 7 (7): 109–112. PMID: 5607155
4. Гурвич Н.Л., Табак В.Я., Богушевич М.С., Венин И.В., Макарычев В.А. Дефибрилляция сердца двухфазным импульсом в эксперименте и клинике. *Кардиология*. 1971; 11 (8): 126–130. PMID: 5160868
5. Negovsky V.A., Smerdov A.A., Tabak V.Y., Venin I.V. Criteria of efficiency and safety of the defibrillating impulse. *Resuscitation*. 1980; 8 (1): 53–67. [http://dx.doi.org/10.1016/0300-9572\(80\)90006-4](http://dx.doi.org/10.1016/0300-9572(80)90006-4). PMID: 7444211
6. Востриков В.А., Богушевич М.С., Холин П.В. Трансторакальная дефибрилляция желудочков сердца: эффективность и безопасность моно- и биполярного импульсов. *Анестезиология и реаниматология*. 1994; 5: 9–11. PMID: 7893086
7. Востриков В.А., Горбунов Б.Б. Отечественная история дефибрилляции сердца. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 63–68.
8. Востриков В.А. Эффективность и безопасность электрической дефибрилляции желудочков сердца: эксперимент и клиника. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 79–87.
9. Faber G.M., Rudy Y. Action potential and contractility changes in [Na(+)](i) overloaded cardiac myocytes: a simulation study. *Biophys. J.* 2000; 78 (5): 2392–2404. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495\(00\)76783-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495(00)76783-X). PMID: 10777735
10. <http://www.simulogic.com/products/platforms/>
11. Горбунов Б.Б. Исследование свойств мембраны клеток миокарда на модели Luo-Rudy. *Медицинская техника*. 2012; 3: 32–34. PMID: 22834116
12. Cansell A. Wirksamkeit und Sicherheit der Impulskurvenformen bei transthorakaler Defibrillation. *Notfall & Rettungsmedizin*. 1998; 1 (6): 372–380. <http://dx.doi.org/10.1007/s100490050087>.
13. Востриков В.А., Горбунов Б.Б., Гусев А.Н., Гусев Д.В., Иткин Г.П., Копышева Е.Г., Нестеренко И.В., Селищев С.В. Дефибрилляция желудочков сердца: сравнительная эффективность биполярных прямолинейного и квазисинусоидального импульсов на модели животных с высоким сопротивлением грудной клетки. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2011; 4 (3): 61–64.
14. Востриков В.А., Горбунов Б.Б., Гусев А.Н., Гусев Д.В., Иткин Г.П., Копышева Е.Г., Мамкин К.А., Нестеренко И.В., Петухова М.Н., Селищев С.В., Тельшев Д.В., Труханов С.Б. Динамика изменения сопротивления грудной клетки в процессе воздействия биполярного импульса дефибрилляции Гурвича-Венина. *Медицинская техника*. 2009; 6: 33–36. PMID: 20099658
15. Востриков В.А., Горбунов Б.Б., Мамкин К.А. Анализ биполярного импульса дефибриллятора DEFIGARD 5000. В кн.: Назиров Р.Р. (ред.). Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии: Физические подходы и клиническая практика. Вып. 2. М.: КДУ; 2010: 73–80.
16. Sullivan J.L., Melnick S.B., Chapman F.W., Walcott G.P. Porcine defibrillation thresholds with chopped biphasic truncated exponential waveforms. *Resuscitation*. 2007; 74 (2): 325–331. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2007.01.014>. PMID: 17383792

Поступила 25.06.2013