МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ХАРЬКОВСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

Арлеевский Игорь Перецевич

УДК 616.12 – 008. 318
615.84

Клинические и теоретические аспекты электроимпульсной терапии нарушений сердечного ритма

14.00.06. – Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Харьков, 1984 г.

Работа выполнена в Казанском государственном институте усовершенствования врачей им. В.И.Ленина.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор Н.А.МАЗУР

доктор медицинских наук, профессор И.П.БОНДАРЕНКО

доктор медицинских наук, профессор Г.И.ПОЛЕТАЕВ

Ведущая организация - Ленинградский государственный институт для усовершенствования врачей им. С.М.Кирова.

Защита состоится «_____»_____ 198____г. в 13.30 на заседании специализированного Совета Д 074.18.02 при Харьковском медицинском институте (310022, г.Харьков, проспект Ленина, 4).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Харьковского медицинского института.

Автореферат разослан «_____»_____198____г.

Ученый секретарь
специализированного Совета
кандидат медицинских наук,
доцент Л.В. НЕДРИГАЙЛО

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Использование электрического импульса для устранения некоторых форм нарушения сердечного ритма является одним из наиболее значительных достижений в противоаритмической терапии. Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о высокой непосредственной эффективности данного метода. Вместе с тем, многие теоретические и клинические аспекты электроимпульсной терапии (ЭИТ) еще ждут своего решения. Большой интерес представляет изучение процессов, происходящих в сфере силовых линий электрического поля. Эта, по преимуществу, «локальная» реакция и является "волшебным рычагом, переводящим ритм" (Л.М.Рахлин, 1972).

Следует отметить, что механизм мгновенного нормализующего эффекта высоковольтного разряда конденсатора (ВРК) расшифрован не полностью. В настоящее время это возможно лишь в условиях эксперимента. Приступая к ним, мы исходили из следующих предпосылок:

1. Основные положения ионной теории Hodgkin - Huxley могут быть использованы для понимания электрических свойств мембран сердечных клеток.

2. Соотношение ионов на клеточных мембранах, во вне- и внутриклеточном пространстве, являясь функцией процесса энергообмена, предопределяет электрическое сопротивление (ЭС), вольт-амперную характеристику (ВАХ), потенциал действия, покоя и некоторые другие параметры этих мембран.

3. Многочисленные-клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что изменения во вне- и внутриклеточном содержании электролитов способствуют развитию нарушений сердечного ритма, а воздействия, нормализующие эти сдвиги, например, введение в организм солей калия, магния либо препаратов, воздействующих на трансмембранные ионные градиенты и внутриклеточное содержание ионов, могут дать в подобных случаях терапевтический эффект.

4. То обстоятельство, что и в клинике, и в эксперименте электрический импульс восстанавливает синусовый ритм (СР) в течение чрезвычайно короткого промежутка времени (0,009 - 0,01 с), не оставляет сомнений в том, что в его основе лежит мгновенное повышение проницаемости клеточных мембран с последующим изменением трансмембранных ионных градиентов и, вследствие этого, электрических параметров ткани.

Механизм действия ВРК в этом плане по ряду причин практически не изучен. Основное препятствие заключается в том, что методически невозможно регистрировать изменение электрических параметров тканей в момент разряда. Кроме того, большинство явлений, наблюдающихся в это время, по всей вероятности могут быть отнесены к нелинейным процессам, теория которых мало разработана.

Наряду с этим, не решены окончательно некоторые клинические вопросы: труден прогноз стойкости восстановленного СР, не решена проблема его сохранения, существуют различия .в формулировке показаний к устранению постоянной формы мерцательной аритмии (ПФМА), требуют дальнейшего изучения факторы, предрасполагающие к развитию осложнений ЭИТ, и методы их профилактики; противоречивы взгляды на возможность повреждающего действия электрического разряда.

Цель и задачи работы. Цель нашей работы - выяснить возможные механизмы быстрого нормализующего сердечный ритм эффекта ВРК, с этих позиций подойти к решению ряда клинических проблем, изучить некоторые реакции организма на электрический импульс.

При выполнении данной работы нам предстояло решить следующие задачи:

А. В теоретическом плане:

1. Исследовать проницаемость биологических мембран в условиях действия ВРК.

2. Изучить влияние ВРК на некоторые, электрические параметры модели клеточной мембраны, сердечной мышцы лягушки и собаки.

3. Установить роль изменений в энергообмене и влияние медиаторов вегетативной нервной системы на проницаемость и электрические свойства исследуемых биологических объектов под действием ВРК.

Б. В клиническом плане:

1. Выяснить достоверность некоторых прогностических критериев непосредственных и отдаленных результатов лечения ПФМА.

2. Провести сравнительную оценку. ряда методов сохранения восстановленного СР.

3. Уточнить показания, к устранению ПФМА.

4. Изучить частоту осложнений ЭИТ; факторы, предрасполагающие к их развитию; возможность профилактики.

5. Проследить за так называемыми общими реакциями организма на ВРК.

Научная новизна и практическая ценность работы. Мы впервые, обнаружили двухфазные изменения ряда электрических параметров тканей в зависимости от плотности тока конденсаторного разряда. Это позволило нам на основании экспериментальных данных высказаться в пользу концепции о поляризации мембран в момент прохождения электрического импульса как одного из механизмов дефибриллирующего эффекта ВРК.

В процессе исследований мы с помощью кандидата биологических наук, доцента, бывшего заведующего лабораторией биофизики Казанского государственного университета имени В.И.Ульянова-Ленина В.К.Безуглова разработали методику изучения оптических свойств биологических объектов. Она позволила нам впервые наблюдать биологическую ткань в момент конденсаторного разряда и обнаружить эффект "свечения", который может быть объяснен конформационными изменениями мембран.

Нами впервые были изучены следовые реакции действия ВРК на различные биологические объекты.

Мы показали справедливость ряда существующих в электрофизиологии представлений и для данного вида воздействия электрического тока на биологические структуры.

Впервые показано влияние изменений энергообмена и медиаторов на проницаемость и электрические свойства биологических объектов в условиях воздействия конденсаторного разряда.

Для выявления повреждающего влияния ВРК на биологические объекты мы впервые использовали определение коэффициентов дисперсии электропроводности (КДЭ).

Мы полагаем, что полученные данные могут быть использованы для объяснения механизма действия конденсаторного разряда.

Полученный нами экспериментальный материал и сделанные на его основании выводы имеют теоретическое значение, поскольку впервые показали обоснованность концепций о поляризации мембран как одного из путей достижения состояния физиологической однородности ткани в условиях действия ВРК. С другой стороны, они позволили выявить повреждающий эффект разряда конденсатора при достижении определенной величины плотности тока разряда. Наконец, они послужили теоретическим обоснованием целесообразности использования в клинике лечебных мероприятий, воздействующих на обмен электролитов, в частности, электрофореза с солями калия и магния для сохранения восстановленного СР.

В процессе наблюдения за больными, которым была проведена ЭИТ:

1. Уточнили значение ряда критериев прогноза ближайших и отдаленных результатов ЭИТ ПФМА.

2. Показали целесообразность проведения превентивной противоаритмической терапии после устранения ПФМА с помощью ряда противоаритмических средств.

3. Предложили эффективный метод превентивной противоаритмической терапии - транскардиальный электрофорез с солями калия и магния.

4. При проведении повторных сеансов ЭИТ обнаружили у большинства больных уменьшение периодов между рецидивами мерцательной аритмии ("феномен сокращающихся интервалов").

5. Показали достаточно высокую эффективность устранения рецидивов мерцательной аритмии (МА) с помощью лекарственной терапии.

6. Уточнили показания к устранению ПФМА.

7. Изучили частоту осложнений ЭИТ.

8.Впервые выделили ваготонический шок как одно из осложнений ЭИТ.

9. Установили роль активного воспалительного процесса в организме как фактора риска в развитии «нормализационной» эмболии.

10. Впервые изучив целесообразность использования для профилактики «нормализационной» эмболии ацетилсалициловой кислоты, выяснили, что ее назначение несколько снижает частоту развития этого осложнения.

11. Впервые обнаружили зависимость частоты развития фибрилляции желудочков в ответ на электрический импульс от исходной формы нарушения сердечного ритма, показав при этом, что наиболее редко осложнение встречается при попытке устранить фибрилляцию предсердий.

12. Разработали методику профилактики фибрилляции желудочков у больных, получавших сердечные гликозиды непосредственно перед проведением ЭИТ.

13. Подтвердили отсутствие преимуществ проведения ЭИТ в режиме кардиосинхронизации.

14. Изучили ряд общих реакций организма на конденсаторный разряд, выделенный нами в так называемый «синдром повреждения».

Клинические исследования подтвердили экспериментальные данные о наличии повреждающего действия ВРК, о целесообразности применения методов воздействия на электролитный обмен.

Вопросы, выносимые на защиту:

1. Поляризация - путь к достижению физиологической однородности ткани в условиях действия ВРК.

2. ВРК оказывает повреждающее действие на организм.

3. Превентивная противоаритмическая терапия улучшает отдаленные результаты ЭИТ ПФМА. Транскардиальный электрофорез с солями калия и магния - эффективный метод сохранения восстановленного СР.

4. Активный воспалительный процесс - фактор риска в развитии «нормализационной» эмболии. Антикоагулянты непрямого действия и ацетилсалициловая кислота уменьшают частоту развития этого осложнения. Опасность развития фибрилляции желудочков в ответ на электрический импульс зависит от исходной формы нарушения сердечного ритма.

По теме диссертации опубликовано 28 работ. Основные положения диссертации обсуждались на 14 научных и научно-практических конференциях и 6 заседаниях общества кардиологов.

Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, раздела «Обсуждение полученных результатов», выводов, практических рекомендаций, раздела «Внедрение результатов исследования в практику», списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации 274 страницы машинописного текста. Кроме того, она содержит 54 таблицы и 34 рисунка. Список использованной литературы изложен на 47 страницах.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В клинической части работы проведен анализ результатов лечения 455 больных, находившихся на стационарном лечении в терапевтической клинике Казанского государственного института усовершенствования врачей им. В.И.Ленина.

В экспериментальных условиях проводилось изучение, влияния ВРК на проницаемость для радиоактивных изотопов, оптические свойства и некоторые электрические параметры ряда биологических объектов. Определялись ЭС, импеданс, ВАХ, трансмембранный потенциал (ТМП).

Экспериментальные исследования проводились на озерных лягушках в осеннезимнее время. В качестве модели, клеточной мембраны использовали кожу лягушки, которая широко применяется для изучения процессов ионной проницаемости и связи активного транспорта ионов с биоэлектрическими явлениями (Ю.В.Наточин, К.Чапек, 1976; Ussing , 1949; Curran, Gill , 1962; Jard и соавт., 1968), На этой модели изучалось влияние ВРК на проницаемость для радиоактивных изотопов, ЭС и импеданс, ВАХ, ТМП. Мы отдаем себе отчет в том, что в выбранных условиях опыта измерялся потенциал который следовало бы назвать транскожным. Однако, учитывая мнение ряда авторов (З.П.Кометиани, Л.П,Каюшин, 1965), что кожа лягушки, разделяющая два раствора, может быть уподоблена модели клеточной мембраны, мы используем термин «трансмембранный потенциал» (ТМП) для характеристики измеряемого потенциала.

Сердечную, мышцу лягушки, использовали, для изучения влияния ЗРК на оптические свойства и ВАХ биологической ткани. На сердечной мышце собаки в этих же условиях исследовали электропроводность и ВАХ.

Модель клеточной мембраны представляла из себя ячейку, состоящую из двух камер, разделенных кожей лягушки. В камеры по обе стороны мембраны заливали, в зависимости от цели опыта, раствор Рингера, растворы электролитов, приготовленные из спектрально чистых или особо чистых солей, либо дистиллированную воду. Конструкция ячейки позволяла давать разряды различной полярности как вдоль, так и поперек кожи.

При изучении влияния медиаторов вегетативной нервной системы и роли изменений в энергообмене на проницаемость и электрические свойства под действием. ВРК биологическую ткань в течение 15 минут выдерживали в растворе соответствующего вещества. Использовались адреналин гидрохлорид, норадреналин гидротартрат, ацетилхолинхлорид, 2,4-динитрофенол (ДНФ), натриевые соли АДФ и АТФ, К-строфантин.

Изучение действия ВРК на проницаемость модели клеточной мембраны проводилось с помощью радиоактивных изотопов ^{24}Na, ^{42}K и ^{45}Ca. Регистрировалось бета-излучение указанных изотопов.

Для изучения оптических свойств биологических объектов использовалась методика, разработанная вами совместно с кандидатом биологических наук В.К.Безугловым. Она позволила впервые наблюдать биологическую ткань в момент конденсаторного разряда. Это стало возможным благодаря изоляции у системы регистрации оптических свойств биообъекта от системы подачи ВРК.

ЭС объекта измеряли при помощи моста переменного тока на частоте 20 кГц, наиболее принятой в электрофизиологии; 0,2 кГц и 2 кГц; вычисляли КДЭ, которые определяли как отношение ЭС при 2 кГц к ЭС при 20 кГц. Импеданс ткани определяли методом "двух вольтметров" (Р.Х.Тукшаитов, 1971; Р.Х.Тукшаитов, Р.Л.Гарифулпин, 1979).

ВАХ снимали, а ТМП определяли с помощью специальных установок. В качестве "прибора для измерения напряжения использовали высокоомный потенциометр. Ток, проходящий через кожу лягушки при наложении внешней ЭДС, определяли микроамперметром.

Полученные материалы обработаны методами корреляционного анализа, вариационной статистики и с использованием критерия "хи-квадрат".

КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Электроимпульсная терапия ПФМА

Под наблюдением находилось 324 больных в возрасте от 24 до 74 лет. В зависимости от характера заболевания они были разделены на 4 группы. В группу А вошло 56 пациентов после хирургической коррекции ревматического порока сердца. Группу Б составили 170 больных с ревматическим пороком сердца, лечившиеся только консервативно. .46 из 62 больных группы В страдали миокардитическим кардиосклерозом, 10 - миокардитом, б - миокардиодистрофией различной природы. В группу Г вошло 36 больных с атеросклеротическим кардиосклерозом. Подготовка больных и проведение ЭИТ осуществлялись в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

Результаты лечения, критерии прогноза непосредственных и отдаленных результатов ЭИТ

Непосредственный эффект считали положительным, если СР восстанавливался хотя бы на 10 с. Отдаленные результаты оценивали как неудовлетворительные, если СР держался менее 3 мес, удовлетворительные при сроке 4-6 мес, хорошие при сроке 7-12 мес. и отличные при сроке более года.

Прогностическую ценность ряда клинических признаков изучили у 280 больных, длительность наблюдения за которыми после проведения ЭИТ составила 1 — 14 лет.

СР удалось восстановить у 88,9% больных во время первого сеанса ЭИТ, у 98,6% во время второго ($p < 0,02$), у 94,7% - в результате третьего. Более высокий непосредственный эффект повторных сеансов ЭИТ объясняется, по-видимому, тем, что их проводят больным, у которых впервые восстановленный СР сохранялся достаточно долго. После первого сеанса ЭИТ происходит как бы отбор пациентов с выраженной тенденцией к восстановлению и сохранению нормального сердечного ритма.

Эффективность метода ниже у лиц с ревматизмом (86,9%) и выше при МА другого происхождения (93,5 - 94%), $p > 0,05$. Эти различия выступили, главным образом, во время первого сеанса ЭИТ. У больных с ревматическим пороком сердца моложе 35 лет непосредственные результаты первого и второго сеансов ЭИТ хуже, чем в более старшей возрастной группе (соответственно 81,6% против 88,7% после первого у сеанса ЭИТ и 95% против 100% - после второго), $p > 0,05$. Эффективность метода оказалась примерно одинаковой у больных, подвергшихся хирургическому вмешательству по поводу ревматического порока сердца, и лечившихся только консервативно (соответственно 87,8% и 86,7%). Непосредственный эффект наиболее высок (96,7%) при использовании метода в срок от 1 года до 5 лет после операции. Во всех остальных случаях он составляет 85,7 - 88,2% ($p > 0,05$).

Длительность МА в пределах 5 лет сравнительно мало сказывается на непосредственных результатах впервые проведенной ЭИТ (90,3 - 95%), однако при давности аритмии более 5 лет эффективность метода ниже (58.3%) $p < 0,0005$ - 0,0001. Повторная ЭИТ оказалась более эффективной ($p < 0,05$) у больных с давностью МА не более 6 мес. (100%) по сравнению с группой лиц, у которых рецидив аритмии продолжался 7-12 мес. (91,7%).

Прогностическое значение частоты сердечных сокращений до проведения процедуры изучено у 275 больных, впервые подвергшихся ЭИТ. Не обнаружено достоверных различий в непосредственных результатах метода в группах больных с нормальной и увеличенной частотой сердечных сокращений (91,5% и 89,6%), При брадисистолической

форме МА непосредственный эффект хуже достигнутого в первых двух группах (p< 0,01 - 0,005).

В первые 3 мес. после первого-сеанса ЭИТ МА вернулась в 37,5% случаев, после второго в 45,8%, после третьего - в 57,9%, Таким образом, после повторного и многократного восстановления СР вероятность развития рецидива МА в первые 3 мес. после ЭИТ увеличивается, у 72,7% больных происходит укорочение межрецидивных периодов – «феномен сокращающихся интервалов», который в дальнейшем учитывали как прогностический критерий.

Из 280 больных, подвергнутых впервые ЭИТ, СР сохранялся более 6 мес. у 108 (38,6%) и дольше 12 мес. у 80 (28,6%). После повторного восстановления СР отдаленные результаты терапии остаются, примерно, на. том же уровне.

После первого л повторного устранения МА процент хороших и отличных результатов ниже у больных с ревматическими пороками сердца по сравнению с остальной группой больных. Более 6 мес. СР держался в, первом случае у 34,7% больных, более 12 мес. у 24,1%. В группах В и Г дольше 6 мес. СР сохранялся соответственно в 46% и 51,6% случаев, а более года у 40%. и 38,7%. Удельный вес отличных результатов ниже в группе больных с ревматическими пороками сердца (p <0,05). После второго сеанса ЭИТ наблюдались сходные соотношения. У больных, входящих в группу В, результаты достоверно лучше, чем у пациентов с ревматическими пороками сердца.

Не было существенных различий в отдаленных результатах ЭИТ у больных ревматизмом моложе и старше 35 лет.

Обращает на себя внимание большая стойкость СР у лиц корригированным ревматическим пороком сердца по сравнению с больными, лечившимися консервативно. После повторного восстановления СР удельный вес отличных результатов (34,б%) в группе А больше аналогичного показателя (11,4%) у пациентов, лечившихся консервативно (p <0,05). Таким образом, хирургическая коррекция ревматического порока сердца создает предпосылки к более стойкому эффекту ЭИТ.

Некоторое значение имеет, по-видимому, срок проведения ЭИТ после хирургического вмешательства. По мере его увеличения в пределах от 1 мес. до 5 лет удельный вес хороших и отличных результатов ЭИТ в целом уменьшается. Более года СР сохраняется при проведении ЭИТ в пределах от 3 до 12 мес. после операции в 42,9% случаев против 23,3-29,3% в других группах (p > 0,05).

Первостепенное прогностическое значение имеет давность МА. По мере ее увеличения происходит закономерное ухудшение отдаленных результатов ЭИТ. В группе больных с длительностью МА, не превышающей 6 мес., удельный вес хороших и отличных результатов выше по сравнению с группами, в которых давность нарушения ритма составляла от 1 года до 5 лет (p < 0,0005) и более 5 лет (p < 0,02). При длительности МА не более 6 мес. процент отличных результатов выше аналогичного показателя у больных с давностью аритмии от 1 до ^ 5 пет (p < 0,005). После повторного сеанса ЭИТ выступает та же тенденция. В группах больных с нормальной и увеличенной частотой сердечных сокращений удельный вес суммы хороших и отличных результатов примерно одинаков (соответственно 37,9 и 41,7%). Это относится также к удельному весу отличных результатов (соответственно 28,8 и 33,9%). Различия в стойкости ритма у больных с нормальной, увеличенной и уменьшенной частотой сердечных сокращений недостоверны.

Вопрос относительно прогностического значения характера сердечного ритма непосредственно после устранения МА в литературе освещен недостаточно. По нашим данным, удельный вес суммы хороших и отличных результатов наиболее высок у лиц с синусовой тахикардией - 57,4%, ниже при СР, нарушенном предсердными экстрасистолами либо короткими приступами предсердной пароксизмальной тахикардии (46,6%) и меньше всего у лиц с политопной экстрасистолией и синдромом слабости синусового узла (соответственно 20% и 25%). Указанные соотношения сохраняются и при сопоставлении отличных результатов (соответственно 49.2 - 32,8 - 20,0 - 16,7%). Сравниваемые показатели

(более 6 мес. и более 12 мес.) в группах лиц с политопной экстрасистолией и синдромом, слабости синусового узла достоверно ниже по сравнению с группой больных, у которых непосредственно после устранения МА была зарегистрирована синусовая тахикардия. Все это позволяет сделать вывод об определенной диагностической: ценности указанного признака.

Некоторое прогностическое значение имеет количество разрядов, использованных для восстановления СР, ибо по мере их увеличения ухудшаются отдаленные результаты ЭИТ ($p > 0,05$).

Отдаленные результаты ЭИТ в зависимости от метода превентивной противоаритмической терапии. Терапия рецидивов МА

Для профилактики рецидивов МА, помимо лечения основного заболевания, проводилась превентивная противоаритмическая терапия хинидином, новокаинамидом и хинолиновыми производными (резохином или делагилом). Больные получали по 5 мл 10% раствора новокаинамида внутримышечно 3-4 раза в день в течение первых 3-4 дней после ЭИТ. С 4-5 дня назначали хинидин в суточной дозе не более 0,6 г, делагил (резохин) по 0,25 г на ночь либо новокаинамид. Последний препарат больные принимали по 2 г в сутки в течение первого месяца; 1,5 г - в течение второго месяца и по 1 г - начиная с третьего. С 5 - 6 дня части больных назначали в дополнение к другим видам противоаритмической терапии транскардиальный электрофорез с 5% раствором хлорида калия и 5%-раствором сернокислой магнезии (попеременно) – не менее 12 процедур. В целом противоаритмическая терапия, постоянная или прерывистая, продолжалась несколько недель - месяцев - лет. Контрольную группу для оценки ее эффективности составили 78 больных, не пользовавшихся противоаритмическими средствами.

Выяснилось, что превентивная противоаритмическая терапия достоверно улучшает отдаленные результаты впервые проведенной ЭИТ. Более 6 мес. СР сохраняется достоверно чаще , в группах Б, В и Г, а также у больных с атеросклеротическим кардиосклерозом по сравнению с больными ревматическими пороками сердца. Еще более четко выступила эффективность этой терапии при сопоставлении частоты отличных результатов ($p < 0,05 - 0,001$).

Эффективность противорецидивной терапии достоверно выступает после устранения МА любой давности, тем не менее и в этих условиях она достоверно выше при давности аритмии, не превышающей 6 мес. Это обстоятельство еще раз подтверждает желательность устранения МА в первые полгода ее существования. Каждый из применявшихсяпрепаратов достоверно улучшает отдаленные результаты впервые проведенной ЭИТ, однако ни у одного из них в этом плане нет преимуществ. В группах больных, пользовавшихся после первичного устранения МА хинидином, новокаинамидом или хинолиновыми производными, СР сохранялся более 6 мес. у 54,7 - 56,1% больных, а дольше года соответственно в 41,5 - 48,4 - 44% случаев ($p > 0,05$).

Включение электрофореза с солями калия и магния достоверно улучшало результаты поддерживающей терапии. В этой группе больных более 6 мес. СР сохранялся в 76,3% случаев, а дольше 12 мес. в 63,2%. После повторной ЭИТ выявляется, в основном, та же тенденция относительно эффективности медикаментозных противоаритмических средств и включения электрофореза ($p > 0,05$). Данные, полученные при проведении 453 курсов превентивной противоаритмической терапии, показывают, что осложнения лекарственной терапии встречаются в 6,4% случаев, легко диагностируются и устраняются. При использовании хинидина процент осложнений составляет 7,5; новокаинамида - 4,4; хинолиновых производных - 2,3. При проведении электрофореза с солями калия и магния осложнения наблюдались в 2,4% случаев. Из 107 больных у 1 развилась аллергическая реакция и у 2 - сердцебиение, потребовавшие прекращения лечения. Все это позволяет рекомендовать

этот простой эффективный, не дающий практически осложнений метод в качестве одного из компонентов предупредительной терапии после устранения ПФМА.

Эффективность превентивной противоаритмической терапии позволяет уточнить показания к устранению ПФМА. Высказывается мнение, что к восстановлению СР следует прибегать лишь после хирургической коррекции порока сердца. В наших наблюдениях больные с ревматическими пороками сердца, лечившиеся консервативно, составляют группу Б, насчитывающую 170 человек. СР после первого сеанса ЭИТ удалось восстановить в 86,7% случаев, после второго-— в 100%; у больных после хирургической коррекции порока (группа А) соответственно в 87,8 и 96,2%. У больных группы Б, которым после устранения ПФМА назначалась превентивная противоаритмическая терапия, более 6 мес. СР сохранялся в 44,1%. случаев, более года - в 32,3%; в.группе А соответственно в 53,8% и 38,5%. Таким образом, процент хороших и отличных результатов у больных группы Б достаточно высок, что позволяет считать возможным проведение ЭИТ у больных с пороками сердца, лечившихся консервативно.

Мало высказываний относительно целесообразности устранения ПФМА у больных с миокардитом, миокардитическим кардиосклерозом, миокардиодистрофией различной природы после устранения или резкого снижения активности основного заболевания. В наших наблюдениях эти больные составили группу В, в которую входило 62 человека. СР удалось восстановить в ходе первого сеанса ЭИТ у 94% из них, в ходе второго сеанса - у всех 9 больных. Более года СР сохранялся в 64,5% случаев. С другой стороны, у больных в группе В наиболее высок процент "нормализационных" эмболий - 4,8. По нашему (мнению, к восстановлению СР у подобных больных следует прибегать только после устранения признаков активного воспалительного процесса и длительного приема антикоагулянтов непрямого действия и антиагрегантов (аспирина) до и после ЭИТ.

У большинства больных, особенно страдающих ревматизмом или атеросклеротическим кардиосклерозом с их обычно прогрессирующим течением, рано или поздно МА рецидивирует. По нашим наблюдениям, медикаментозная терапия, проведенная в первые 1-3 дня от начала рецидива МА, в 53,1% случаев приводит к восстановлению СР. У 76,9% больных это достигается при использовании медикаментов, не эффективных при ПФМА.

ЭИТ в клинике неотложных состояний

ЭИТ по неотложным показаниям была проведена 131 больному. 71% больных страдали ишемической болезнью сердца, 54,2% из них - острым инфарктом миокарда; 9,2% - ревматизмом и 19,8% входили в группу В.

Показанием к использованию ЭИТ являлись нарушения ритма, опасные для жизни (фибрилляция и трепетание желудочков), либо приводившие к быстро прогрессирующей недостаточности кровообращения (трепетание предсердий с атриовентрикулярной блокадой 2:1, пароксизмальная тахикардия, пароксизмы фибрилляции предсердий). Показанием являлись также приступы желудочковой пароксизмальной тахикардии в остром периоде инфаркта миокарда. ЭИТ проводили немедленно либо срочно без обычной подготовки. Трепетание предсердий с атриовентрикулярной блокадой 2:1 удалось устранить у 96,2% больных, фибрилляцию предсердий - у 88,9%. пароксизмальную тахикардию - у 81,5% ($p > 0,05$). При желудочковой пароксизмальной тахикардии ЭИТ оказалась более эффективной, чем при наджелудочковых вариантах (соответственно 92,3% и 71,4%), $p > 0,05$. Приведенные данные соответствуют наблюдениям В.А.Неговского и соавт.,1965; А.А.Вишневского, Б.М.Цукермана. 1966; Е.И.Чазова, В.М.Боголюбова, 1972. Электрическая дефибрилляция оказалась достаточно эффективной при первичной фибрилпяции желудочков - у 69,2% больных; результаты хуже при вторичной фибрилляции желудочков - в 21,4% случаев; $p < 0,01$, что соответствует литературным данным (И.Е.Ганелина и соавт., 1970; Е.И.Чазов, М.Я. Руда, 1973).

Осложнения ЭИТ нарушений сердечного ритма

При проведении 456 сеансов ЭИТ у 355 больных изучена частота и характер осложнений этого вида лечения, условия возникновения и возможности профилактики некоторых из них.

Показано, что из применявшихся видов анестезии наиболее безопасными при проведении ЭИТ являются барбитуровый и ингаляционный наркоз закисью азота.

У 3 больных (после 0,7% сеансов. ЭИТ) имел место ваготонический шок, сообщений о котором в литературе не приводится. Шок развился сразу же, через час и 3,5 часа после процедуры, продолжался от получаса до 12 часов и был ликвидирован обычными средствами.

"Нормализационная" эмболия развилась после 2,9% сеансов ЭИТ по поводу ПФМА. Не подтвердилось мнение о предрасполагающем значении длительности МА. В наших наблюдениях этот период составлял от 24 дней до 32 мес., у 6 больных из 10 он не превышал 4, 5 мес. Выявилось определенное значение характера заболевания, течение которого осложнилось МА. У 8 из 10 больных с «нормализационной» эмболией, из которых 6 страдали ревматизмом, один - системной склеродермией и один - миокардитом, при лабораторном исследовании, проведенном перед ЭИТ, были обнаружены признаки активного воспалительного процесса. Его значение как фактора риска в развитии эмболии достоверно подтвердилось при анализе лабораторных данных 259 больных с восстановленным СР. Осложнение развилось в 15,4% случаев у больных, у которых до проведения ЭИТ эти признаки имели место, против 0,8% при их отсутствии ($p < 0,0001$). Об этом свидетельствуют также данные патологоанатомического исследования, которое обнаружило у всех 4 погибших от "'нормализационной" эмболии признаки активного, воспалительного процесса. Анализ приведенных материалов позволяет утверждать, что активный воспалительный процесс нужно рассматривать как достоверный, фактор риска в развитии "нормализационной" эмболии и учитывать его при решении вопроса о проведении ЭИТ у больных с ПФМА. В подобных случаях к ЭИТ следует прибегать только после адекватной противовоспалительной терапии с нормализацией соответствующих лабораторных показателей.

Изучена эффективность различных вариантов профилактики «нормализационной» эмболии. При назначении антикоагулянтов непрямого действия на срок в 10 дней до 8 и более дней после ЭИТ процент осложнений наиболее низок (1,4); отклонение от этой схемы увеличивает его до 2,6. У больных, которые антикоагулянтами не пользовались, наблюдалось наибольшее число осложнений (8,3%), $p > 0,05$. Аналогичная тенденция, но менее выраженная, наблюдается при использовании аспирина. В группе больных, получавших только аспирин либо аспирин в сочетании с длительным приемом антикоагулянтов до и после проведения ЭИТ, не было эпизодов эмболии. И напротив, у больных, которым эти медикаменты не назначались, процент осложнений достигает 7,4 ($p> 0,05$). Приведенные данные позволяют прийти к выводу, что назначение антикоагупянтов уменьшает риск развития «нормализадионной» эмболии. Аналогичная тенденция выявляется при использовании аспирина в дозе 2 г в день до и после ЭИТ. Оптимальным кажется назначение антикоагулянтов на срок а 10 дней и больше до, 8 и больше дней после проведения ЭИТ в сочетании с аспирином на срок в 2 недели до и неделю после процедуры. Разнообразие заболеваний, при которых развилась эмболия, и широкий диапазон длительности МА до ее устранения дают основания рекомендовать этот вид терапии всем больным с ПФМА, которым предстоит ЭИТ. Не наблюдалось эпизодов эмболии после устранения приступов пароксизмальной тахикардии, пароксизмов трепетания и фибрилляции предсердий, что позволяет считать, необязательной профилактику данного осложнения , у больных с указанными нарушениями ритма.

Одним из наиболее опасных осложнений ЭИТ является фибрилляция желудочков. В наших наблюдениях она встретилась в 1,7% случаев. Выяснилось, что это осложнение наиболее часто возникает в процессе устранения пароксизмальной тахикардии (6,4%), ре-

же - трепетания предсердий с атриовентрикулярной блокадой 2:1 (5,1%), наиболее редко - фибрилляции предсердий (1,1%). В последнем случае оно развивается достоверно реже, чем при пароксизмальной тахикардии и трепетании предсердий с атриовентрикулярной блокадой 2:1. Во всех случаях осложнение было устранено с помощью электрической дефибрилляции.

Изучена целесообразность использования кардиосинхронизатора. Оказалось, что при работе в режиме кардиосинхронизации фибрилляции желудочков развивается несколько чаще (2,2 и 1,6% соответственно, $p > 0,05$).

Известно, что сердечные гликозиды снижают порог фибрилляции желудочков, в связи с чем их рекомендуется отменять за несколько дней до проведения ЭИТ. В наших наблюдениях в 23 случаях возникла необходимость прибегнуть к ЭИТ по неотложным показаниям больным, которые накануне и даже в день процедуры получали кардиоактивные гликозиды. В этих случаях к ЭИТ приступали сразу же после, или на фоне внутривенной капельной инфузии поляризующей смеси, в которую добавляли другие противоаритмические средства (палангин, лидокаин, новокаинамид). Возможно, созданный указанными препаратами "противоаритмический фон" позволил во всех-этих случаях избежать развития фибрилляции желудочков в ответ на электрический импульс.

Повреждающий эффект ВРК, обнаруженный а ходе экспериментальных исследований на сердечной мышце собаки и коже лягушки, выступил и в клинике. В 32,9% после первого сеанса ЭИТ и 21,1% - после второго у больных развивается ряд реакций, которые мы сочли, возможным охарактеризовать как «синдром повреждения». Он может проявляться в виде лихорадки, постконверсионной миокардиодистрофии, сдвигов ряда лабораторных показателей. "Синдром повреждения" чаше развивается у больных с воспалительной патологией миокарда. Частота этого осложнения у больных группы В достоверно выше аналогичного показателя у больных с атеросклеротическим кардиосклерозом. Все случаи постконверсионной миокардиодистрофии также развились у больных с воспалительной патологией. По-видимому, это свидетельствует о большей ранимости тканей у данной группы лиц. По мере увеличения количества и напряжения разрядов возрастает выраженность общих реакций организма, обусловленных повреждающим действием ВРК, что корреллирует с экспериментальными данными. У больных, у которых, в процессе проведения ЭИТ было использовано 1-2 разряда, температурная реакция наблюдалась в 19,4 - 20,1% случаев; при использовании 3-4 разрядов - соответственно в 27,8% и 33,3%. По мере увеличения количества электрических импульсов нарастало число больных, у которых уровень сиаловых кислот, количество лейкоцитов, активность аспартатаминотрансферазы и содержание фибриногена превышали показатели нормы. Изучение сдвигов в иммунологическом состоянии больных, подвергшихся ЭИТ, впервые проведенное сотрудницей клиники А.Х.Михайловой (1973), с полной очевидностью доказало наличие повреждающего действия ВРК на сердце человека. Вместе с тем, экспериментальные и клинические наблюдения показали, что повреждающий эффект ВРК невелик, в определенной мере обратим и не препятствует использованию ЭИТ в клинике. Это соответствует, взглядам других авторов.

Выяснилось, что наличие «синдрома повреждения» не оказывается на отдаленных результатах впервые проведенной ЭИТ, но несколько ухудшает их после повторного восстановления СР. Кроме того, в 7,9% случаев у больных с лабораторными признаками "синдрома повреждения" развилась «нормализационная» эмболия, причем сдвиги лабораторных показателей выявились за 1 - 3 дня до появления первых симптомов осложнения. Это значительно чаще, чем в общей группе больных с ПФМА (3,2% случаев, $p > 0,05$). Таким образом, «синдром повреждения» следует считать клинической реальностью, сказывающейся на результатах ЭИТ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ
(К МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ ВЫСОКОВОЛЬТНОГО РАЗРЯДА КОНДЕНСАТОРА)

Влияний BRK на проницаемость модели клеточной мембраны для радиоактивных изотопов ($^{24}Na_{11}$, $^{42}K_{19}$, $^{45}Ca_{20}$)

ВРК активизировал процесс поглощения кожей $^{24}Na^{+}$,$^{42}K^{+}$, $^{45}Ca^{2+}$. Степень увеличения поглощения и проницаемости зависили от величины напряжения импульса. Под действием разряда напряжением в 0,2 - 0,5 кВ возрастает перенос через кожу только ионов ^{24}Na. Одновременно увеличивается поглощение ею всех исследуемых изотопов, особенно $^{45}Ca^{2+}$. При дальнейшем увеличении напряжения разряда накопление в коже ионов ^{24}Na и ^{45}Ca происходило монотонно. Обнаружена зависимость между напряжением электрического импульса и переходом $^{24}Na^{+}$ (r=0,67), поглощением $^{24}Na^{+}$ (r=0,79), умеренная связь между напряжением разряда и поглощением $^{42}K^{+}$и $^{45}Ca^{2+}$(r=0,6). Выявилась разница между переносом и поглощением $^{24}Na^{+}$ ($p<0,05$). Обнаружена достоверная разница в опытах с разрядом по сравнению с контролем поглощении $^{24}Na^{+}$ при напряжении разряда в 0,5 и 3 кВ, поглощении $^{42}K^{+}$ при напряжении разряда в 1 и 3 кВ.

По-видимому, интенсивность процесса поглощения исследуемых изотопов различна. Интенсивность поглощения $^{45}Ca^{2+}$ значительно возрастает при более низких напряжениях разряда (0,2 - 0,5 кВ), для ионов ^{42}K - при напряжении 1 - 1,5кВ, а $^{24}Na^{+}$ - 3 кВ и более.

Приведенные выше данные получены на образцах кожи, подвергшихся действию импульса однократно. В исследованиях, когда на модель мембраны подавался ряд возраставших по напряженик» разрядов, также отчетливо выступила зависимость изменений проницаемости от напряжения импульса. По мере увеличения напряжения разряда прямо пропорционально возрастает перенос через кожу ионов ^{42}K (r = 0,87). По сравнению с контролем переход $^{42}K^{+}$ при напряжении в 2 и 3 кВ достоверно выше. Сопоставление данных, полученных в приведенных выше двух сериях исследований, свидетельствует о том. что после электрического импульса состояние повышенной проницаемости на какое-то время остается, а при нанесении нескольких разрядов происходит "накопление" изменений в коже. На это указывает появление переноса для ионов ^{42}K при напряжении в 1 кВ (после второго разряда), более значительный перенос изотопа после импульса напряжением в 3 кВ, перенос ионов ^{45}Ca при разряде в 3 кВ (четвертый импульс). Несколько разрядов приводят к значительному накоплению изотопов в коже: для $^{42}K^{+}$ в 2,1 раза, $^{45}Ca^{2+}$ в 2,6 раза. По сравнению с контрольным вариантом для $^{42}K^{+}$ и $^{45}Ca^{2+}$ разница достоверна.

Представляло интерес установить влияние полярности разряда на проницаемость кожи. Оказалось, что и в данной серии экспериментов выявилась корреляция между напряжением разряда и переносом $^{42}K^{+}$, $^{45}Ca^{2+}$ как при прямой, так и обратной полярности (r=0,96; 0,9; 0,96; 0,8 соответственно). Достоверной является разница в поглощении и переносе $^{42}K^{+}$ в опытных вариантах по сравнению с контролем, в поглощении и переносе $^{45}Ca^{2+}$.

Сопоставление опытов с прямой и обратной полярностью разрядов показало достоверную разницу в накоплении $^{42}K^{+}$, переносе и накоплении $^{45}Ca^{2+}$. При прямой полярности разряда происходит более значительное накопление ионов ^{42}K и ^{45}Ca в коже лягушки в том случае, когда наружная поверхность ее соприкасается с раствором изотопа. Однако, и в случае обратной полярности величины поглощения и переноса достаточно существенны. Представляло интерес определить влияние компонентов адениловой системы на проницаемость модели мембраны для исследуемых ионов. Есть сведения, что АТФ тормозит электронный транспорт по типу реакции ингибирования конечным продуктом. С другой

стороны, АДФ усиливает электронный поток в электрон-транспортной цепи дыхания (В.П.Скулачев, 1969).

В наших исследованиях выяснилось, что АТФ в концентрации 18,1 мМоль/л как в контрольном (без разряда), так и в основном опыте резко уменьшает количество поглощенных и прошедших через кожу ионов ^{24}Na. В варианте «АДФ» под действием разряда по сравнению с контролем количество поглощенного $^{24}Na^{+}$ увеличивается ($p < 0,05$), а прошедшего уменьшается ($p > 0,05$). Надо полагать, что АДФ; усиливая энергообмен, активизирует деятельность К- Na - насоса и увеличивает в силу этого накопление $^{24}Na^{+}$ в коже как в контрольном варианте, так и под действием разряда. Причина уменьшения переноса остается неясной, хотя можно предполагать, что вымачивание в растворе АТФ и АДФ приводит к понижению pH кожи и, в результате, снижению интенсивности перехода $^{24}Na^{+}$. Степень угнетения может быть обусловлена разницей в pH растворов АТФ и АДФ (3,8 и 4,2). Более высокие величины переноса ^{24}Na в контроле как до, так и после разряда по сравнению с вариантами "АТФ" и "АДФ" также отчасти могут быть объяснены влиянием pH.

Как известно, транспорт Na^{+} внутрь кожи, а, следовательно, и его активный транспорт зависит от pH омывающих растворов. Его снижение ниже 5 уменьшает поток до очень низких величин. При добавлении АТФ и АДФ в результате гидролиза этих солей происходит сдвиг pH в более кислую сторону. В том случае, если бы изменение pH оказывало бы решающее действие на проницаемость для $^{24}Na^{+}$, можно было бы ожидать сходные результаты в вариантах АТФ и АДФ. Отчетливое снижение переноса и накопления $^{24}Na^{+}$ в варианте с АТФ по сравнению с вариантом с АДФ может свидетельствовать об эффекте, обусловленном ингибированием электронного транспорта и, как следствие - снижением активности К – Na - насоса.

АДФ и АТФ уменьшают накопление и перенос ионов $^{42}К$ до разряда по сравнению с контрольным вариантом. При действии разряда в 3 кВ перенос $^{42}К^{+}$ резко возрастает, особенно в варианте с АДФ. Поглощение $^{42}К^{+}$ в этих условиях увеличивается в меньшей степени. Под влиянием разряда в 3 кВ количество прошедшего $^{42}К^{+}$ в варианте с АДФ оказалось в 2 с лишним раза больше, чем в варианте с АТФ ($p < 0,05$), в то время, как по количеству поглощенных ионов $^{42}К$ эти варианты не отличались. Можно предположить, что значительный перенос $^{42}К^{+}$ в варианте с АДФ под влиянием разряда в 3 кВ обусловлен активизирующим действием АДФ на функцию К- Na-насоса.

Адреналин вызвал достоверное уменьшение переноса и накопления $^{24}Na^{+}$, $^{42}К^{+}$ и $^{45}Ca^{2+}$ в условиях действия ВРК в 3 кВ или серии импульсов. До разряда адреналин уменьшил перенос и накопление $^{24}Na^{+}$, достоверно увеличив перенос и поглощение $^{42}К^{+}$, что соответствует литературным данным.

Влияние, норедреналина и ацетилхолина проверялось только в экспериментах с $^{45}Ca^{2+}$. В условиях действия ВРК оба вещества, как и адреналин, вызывали уменьшение переноса и накопления ионов ^{45}Ca. По сравнению с вариантом "контроль" разница достоверна в вариантах "адреналин" и "ацетилхолин" (перенос).

Влияние ВРК на оптические свойства сердечной мышцы лягушки

Как было показано, ВРК вызывает значительное изменение проницаемости модели клеточной мембраны для основных потенциалообразующих ионов. Этот эффект может быть вызван либо мгновенным изменением конформационного состояния мембран либо следствием вызванного действием разряда переноса ионов. Принятые в электрофизиологии методы исследования не позволяют ответить на этот вопрос, поскольку не представляется возможным регистрировать изменение электрических и других параметров биологических объектов в момент прохождения ВРК. Между тем, этот вопрос является наиболее важным для понимания механизмов восстановления синусового ритма, которое практически происходит в течение первых 5 -7 мс импульса. В связи с этим для получения ин-

формации о временной последовательности событий в мембране в момент прохождения электрического импульса были использованы оптические методы, хорошо зарекомендовавшие себя при изучеии конформационных изменений мембран при электрических воздействиях на различных естественных и искусственных возбудимых структурах. (Г.Н.Берестовский и соавт., 1970; Н.Н. Колотилов, Э.А. Бакай, 1977).

Суть эксперимента заключалась в том, что полоску из мышцы сердца лягушки помещали в ячейку между двумя стеклянными пластинками и никелевыми электродами таким образом, чтобы через нее мог проходить и электрический импульс и пучок поляризованного света. Поворачивая один из поляроидов, находили положение, при котором световой поток, регистрируемый ФЭУ, был минимальным. Такое положение поляроидов называли "скрещенным", а регистрируемый при этом сигнал - "фоновым". Под "свечением" понимали возрастание уровня светового потока над фоновым.

В предварительных опытах, в которых ячейка заменялась сопротивлением, эквивалентным сопротивлению собранной ячейки с объектом, был сфотографирован импульс при различных напряжениях разряда. Оказалось, что длительность сигнала составляет от 3 до 5 мс. При включении в схему ячейки с биологическим объектом параметры разряда практически не менялись.

Под действием ВРК на мышцу наблюдалось интенсивное "свечение", общая длительность которого зависела от напряжения разряда и составляла 15 - 100 мс при напряжении 0,5 кВ и 100 - 500 мс при напряжении, 1 кВ. Как правило, процесс "свечения" при различных напряжениях разряда обнаруживал общие свойства, заключающиеся в интенсивном "свечении" непосредственно в момент и после импульса (первые 15 - 25 мс) и последующем уменьшении его по экспоненциальной кривой. В этой части процесса наблюдались отдельные вспышки, интервалы между которыми обнаруживали тенденцию к увеличению. Таким образом, наряду с основным сигналом (уширение фонового сигнала) под действием ВРК появляется дополнительный сигнал в виде отдельных периодически появляющихся всплесков "свечения", амплитуда которых со временем уменьшается. Наблюдавшийся эффект может быть представлен как затухающий колебательный процесс. Общая продолжительность "свечения" примерно на два порядка превышала время прохождения самого импульса.

Представляло интерес выяснить природу обнаруженного эффекта. На основании проведенных исследований мы считаем, что одной из наиболее вероятных причин появления "свечения" является вращение плоскости поляризованного света полоской из сердца лягушки под влиянием электрического импульса ("Твист" - эффект).

Есть основания предполагать, что увеличение интенсивности светового потока может свидетельствовать об изменении оптических свойств ткани, обусловленных сдвигами в конформационном состоянии мембран (В.И.Пермогоров, 1967; С. Е.Бреслер, 1973; Н.Н.Колотилов, Э.А.Бакай, 1977; Moore, Wetlaufer.1973).

Влияние ВРК на ЭС и импеданс модели клеточной мембраны и сердечной мышцы собаки

Под: действием ВРК ЭС кожи лягушки изменяется двухфазно: первоначально при плотности тока до 0,02 А/см^2 в вариантах "NaCl $_{0,02М}$ - Рингер", "Na_2SO_4 $_{0,01М}$ - Рингер" на частоте 0,2 и 2 кГц, "$К_2$ SO_4 - Рингер" на частоте 0,2 кГц происходит возрастание ЭС; по мере увеличения плотности тока ЭС уменьшается. В вариантах "KCl $_{0,02\ М}$ - Рингер" на частоте 0,2 и 2 кГц, " $К_2$ SO_4 $_{0,01\ М}$ - Рингер" на частоте 2 кГц график представляет собой ниспадающую ступенчатую линию. По всей вероятности, это может указывать на то, что в условиях данного эксперимента наблюдается вторая фаза изменений ЭС. Это может быть обусловлено влиянием ионов К в омывающем растворе.

Проведены исследования влияния ВРК на величину ЭС в условиях действия АТФ и АДФ. Для количественной оценки эффекта были подсчитаны КДЭ до и после разряда в

0,5 и 4 кВ. В зависимости от действующего фактора и ионного состава омывающего раствора разряд в 0,5 кВ вызывает либо увеличение, либо уменьшение КДЭ. Это может объясняться изменением чувствительности биологического объекта к действию разряда, что может привести к сдвигу положения максимума кривой дисперсии электропроводности относительно шкалы напряжения ВРК. Под влиянием разряда в 4 кВ КДЭ, как правило, уменьшается, за исключением некоторых, случаев в вариантах АТФ и АДФ для натрия.

Влияние ВРК на КДЭ изучалось также в экспериментах на сердечной мышце собаки, а КДЭ получены на основании измерения импеданса. Они подтвердили двухфазный характер изменений коэффициентов поляризации по мере увеличения плотности тока разряда.

Таким образом, двухфазный характер изменений КДЭ подтверждается при использовании двух различных методик. Между значением тангенса угла наклона ВАХ и величинами КДЭ прослеживается обратная корреляционная связь.

Исследовано изменение КДЭ во времени. Оказалось, что при повреждающих: значениях плотности тока величина коэффициентов резко уменьшается, но со временем она может частично восстановиться.

Это согласуется с данными Б.И.Ходорова (1969) и Мооге (1963), согласно которым мембрана может полностью восстанавливать свои свойства даже после начала развития пробоя, длящегося несколько мс, а также оставаться в относительно хорошем состоянии после кратковременного импульсного пробоя.

На основании этих данных можно заключить, что по мере увеличения плотности тока ВРК нарастает степень повреждения ткани, сопровождающаяся снижением способности к восстановлению ее состояния. В связи с этим определение КДЭ может быть использовано при выборе оптимальных напряжений электрического импульса.

Влияние ВРК на ВАХ модели клеточной мембраны

ВАХ кожи лягушки представляют собой, как правило, прямые линии, идущие под определенным углом наклона к оси абсцисс и отсекающие часть оси ординат. Их аналитическим выражением является уравнение прямой y == Ax + B, где y — величина тока; x - величина напряжения на мембране; B - отрезок, отсекаемый на оси ординат (ток при нулевом потенциале); A - тангенс угла, наклона прямой к оси абсцисс. Величина "A." характеризует электропроводность, "B" - направление и величину тока в случае компенсации заряда на мембране. Такое выражение является более удобным для анализа и иллюстрации.

Под влиянием электрического импульса ВАХ претерпевает изменения, величина которых зависит от напряжения разряда и характера ионной среды. Эти сдвиги заключаются в увеличении угла наклона прямых и одновременном их смещении в сторону отрицательных значений потенциала.

При изучении параметров ВАХ кожи лягушки под действием ВРК в различных омывающих средах обращает на себя внимание достаточно строгая закономерность в увеличении параметра "A" по мере роста напряжения разряда (r = 0,75 - 0,79). Это дает основания предполагать, что различия в наклоне ВАХ в зависимости от напряжения разряда связаны со степенью изменения проницаемости мембран и. соответственно, количественной разницы в сдвигах ионных градиентов. Здесь и далее концентрация приводится в мМолях/л). Последнее положение подтверждается, до известной степени, результатами исследований, в которых выявилась отчетливая концентрационная зависимость параметров ВАХ "A", "B" в диапазоне концентрации K^+ 4,1 - 89,5 мМоль/л и Na^+ 7,0 - 152,2 мМоль/л (r= 0,83 и -0,82).

Для оценки и исключения влияния процессов, происходящих в коже в течение опыта, определялось изменение ВАХ во времени в константных условиях. Оказалось, что

эти изменения незначительны, а их направленность противоположна действию разряда и возрастающих концентраций электролитов.

Параметры "А" и "В" меняются также в том-случае, когда по обе стороны кожи находится раствор Рингера. В этих условиях ее можно использовать для изучения действия электрического импульса на фоне влияния различных веществ. Выяснилось, что адреналин, ацетилхолин, К - строфантин и ДНФ, изменяя параметры ВАХ, в той или иной мере влияют на проницаемость кожи для исследуемых ионов. Под действием электрического импульса происходит увеличение параметра "А", степень которого обусловлена особенностями соединения. Возрастание этой величины наиболее выражено для контроля (Рингер - Рингер). В опытных вариантах сдвиги менее значительны, особенно при действии адреналина. Под действием ВРК в вариантах опыта "адреналин", "ацетилхолин" и "ДНФ" величина параметра "В" уменьшалась и даже становилась положительной ("адреналин", "ацетилхолин"). Последнее может указывать на изменение направления потока ионов, обусловливающих ток, под действием ВРК.

АТФ до разряда уменьшает электропроводность, тогда как АДФ ее увеличивает в варианте "$KCl_{0,02\ M}$ - Рингер". В варианте "$NaCl_{0,02\ M}$ - Рингер" добавление АТФ не меняет величину "А", но уменьшает величину "В", а добавление АДФ значительно увеличивает параметр "А" уменьшая при этом величину "В". В результате действия разряда в 0,05 кВ параметр "А" в случае АТФ и АДФ резко увеличивается в опыте с KCl. В варианте "NaCI - Рингер - АТФ" разряд в 0,05 кВ вызывал увеличение параметра "А." в 10 раз. тогда как при действии АДФ этот параметр не увеличивался.

После разряда в 0,5 кВ величины "А" и "В" в присутствии АДФ и особенно АТФ оказались меньше, чем в контроле в варианте "KCl - Рингер"; в опытах " NaCl - Рингер" величина "А" значительно больше, чем в контрольном варианте, особенно под воздействием АДФ. Под влиянием разряда в 3 кВ в опытах с KCl величина "А" не отличалась от контроля, а в экспериментах с NaCl — она оказалась больше, особенно в варианте с АДФ. Показатель "В" в первом случае был меньше, а во втором — больше цифр контрольного варианта. Таким образом, интенсивность энергообмена оказывает отчетливое влияние на параметры ВАХ как до, так и после разряда малых, средних и больших напряжений.

Изучено влияние на параметры ВАХ вида аниона (Cl^- и SO_4^{2-}) в растворе, омывающем наружную поверхность, кожи лягушки в том случае, когда с внутренней стороны находился раствор Рингера. Оказалось, что вид аниона оказывает определенное влияние на параметры ВАХ до разряда и отчетливо сказывается на их сдвигах под действием ВРК.

В экспериментах на сердечной мышце собаки, в которых использовался шунт, значительно снизивший силу тока разряда, величина "А" менялась незначительно, а "В" обнаруживала тенденцию к небольшому увеличению. После достижения определенных значений плотности тока картина менялась: параметр "А" увеличивался, а "В" - немонотонно снижался.

Влияние ВРК на ТМП модели клеточной мембраны

Под влиянием ВРК ТМП скачкообразно менялся. Амплитуда и знак изменений зависели от напряжения ВРК. При последовательной подаче возрастающих по величине напряжения разрядов в большинстве сочетаний омывающих растворов наблюдался первоначальный сдвиг ТМП, в ходе которого он приобретал отрицательное значение, а затем его обратная динамика, в ряде случаев возврат к исходному уровню, и даже ниже. Измерение ТМП в диапазоне напряжений разряда от 0,01 - до 5 кВ подтвердило двухфазный характер сдвигов. Одновременно выяснилось, что восходящая ветвь кривой охватывает обширный диапазон напряжений (около 3 порядков). Нисходящая - начинается с напряжения в 1 - 1,5 кВ и заканчивается при 4 - 5 кВ, по-видимому, в связи с электрическим пробоем кожи. Двухфазный характер изменений ТМП под действием ВРК проявляется в самых различных условиях и хорошо воспроизводится.

Векторная направленность разряда сказывалась в известной мере на форме кривых переходных процессов, следующих непосредственно за импульсом, а также на величине ТМП. При последовательной даче разрядов одного и того же напряжения, но разной полярности, амплитуда ТМП уменьшалась с каждым разрядом. Можно предположить, что по мере нарастания остаточных явлений, вызванных импульсом, кожа постепенно теряет способность "выделять" его полярность.

Величина вызванного разрядом скачкообразного изменения ТМП в значительной степени зависит от ионного состава окружающей среды. По мере увеличения уровня электролитов амплитуда изменений уменьшалась и становилась едва заметной при концентрациях K^+ в 89,5 и Na^+ - в 152,2 мМоль/л по обе стороны мембраны.

То обстоятельство, что изменение и величина ТМП зависят от перемещения ионов, подтвердилось в эксперименте, где разряд дефибриллятора давался вдоль кожи и векторная направленность его не могла сказываться на ТМП. В присутствии ионов калия и натрия, помещенных с внутренней стороны кожи, ТМП изменялся сходным образом. Различия заключались в величине сдвигов и их знаке при напряжении разряда в 2 кВ, что свидетельствует о различном положении и величине максимумов этих кривых.

Представляло интерес изучить роль состояния энерготрансформирующих систем в сдвигах ТМП под действием ВРК. Известно, что энергообеспечение меняется во времени.

При длительном хранении кожи в растворе Рингера происходило возрастание ТМП и одновременно снижался эффект разряда. Таким образом, по мере "старения" кожи величина сдвигов ТМП под действием электрического импульса заметно снижается. Это может служить косвенным подтверждением предположения о взаимосвязи изменений ТМП с состоянием мембран и энергетикой клетки.

Под действием К-строфантина и ДНФ происходили изменения как в уровне ТМП, так и в сдвигах его под действием разряда. Оба соединения позитивируют мембрану и уменьшают; величину сдвигов ТМП, вызванных разрядом.

Как показали результаты экспериментальных исследований, зависимость изученных параметров (ТМП, ВАХ, ЭС) от плотности тока ВРК в большинстве своем имела двухфазный характер.

При плотностях тока до 0,02 А/см^2 наблюдалась деполяризация ткани, увеличение ЭС и мембранного импеданса; параметр "А" ВАХ менялся незначительно. Все эти сдвиги характеризовали первую фазу реакции биологических объектов на конденсаторный разряд.

В дальнейшем, при более высоких плотностях тока имели место возврат модели клеточной мембраны к состоянию поляризаиии и даже развитие гиперполяризации, уменьшение ЭС и мембранного импеданса, увеличение параметра "А" ВАХ. Эти изменения характеризовали вторую фазу. Двухфазный характер сдвигов наиболее четко прослеживается при изучении влияния ВРК на ТМП модели клеточной мембраны. Сходный характер имеют сдвиги параметров ВАХ сердца собаки и, до известной степени, кожи лягушки. Двухфазная реакция ткани в ответ на конденсаторный разряд различной плотности отчетливо выступает при изучении ЭС и импеданса биологических объектов.

Сопоставляя величины плотностей тока ВРК, дающего дефибриллируюший эффект в клинике, с условиями наших экспериментов, можно констатировать, что по порядку величин токи дефибриллирующего диапазона примерно совпадают с теми, которые в условиях эксперимента вызывают вторую фазу сдвигов исследуемых параметров. Мимо этого эффекта, как нам кажется, нельзя пройти. Он дает основания для сомнений в бесспорности утверждений, что только тотальная или субтотальная деполяризация сердечной мышцы может привести к ликвидации аритмии. Можно высказать предположение, что разрядный ток определенной плотности вызывает не тотальную деполяризацию мышцы, а ее поляризацию.

ВЫВОДЫ

1. В исследованиях на модели клеточной мембраны, в качестве которой использовалась кожа лягушки, обнаружено, что ВРК вызывает увеличение поглощения кожей лягушки ионов ^{45}Ca, ^{42}K, ^{24}Na и усиление переноса этих ионов через мембрану. Эффект импульса определяется величиной напряжения, полярностью и количеством разрядов. АТФ, АДФ, адреналин, норадреналин и ацетилхолин оказывают определенное влияние на проницаемость кожи лягушки для радиоактивных изотопов в условиях воздействия ВРК. АТФ ингибирует процесс поглощения и переноса кожей лягушки ионов ^{24}Na.

2. В исследованиях на сердечной мышце лягушки показано, что ВРК вызывает резкое увеличение потока плоскополяризованного света, что свидетельствует об изменении оптической активности ткани, обусловленном сдвигами в структурно-функциональном состоянии мембран.

3. В исследованиях на модели клеточной мембраны, в качестве которой использовалась кожа лягушки, и сердечной мышце собаки обнаружено, что под действием ВРК изменяется импеданс, электропроводность, ТМП. Эти сдвиги зависят от величины напряжения и плотности тока разряда, вида и концентрации электролитов в омывающих растворах. Адреналин, норадреналин, ацетилхолин, К-строфантин, 2,4-динитрофенол, АТФ, АДФ оказывают влияние на выраженность этих изменений.

4. Обнаружен двухфазный характер сдвигов ТМП и ЭС в зависимости от плотности тока и напряжения конденсаторного разряда. Первая фаза отражает процесс деполяризации мембран и характеризуется уменьшением электропроводности и увеличением ЭС. Вторая фаза свидетельствует о поляризации мембран и характеризуется увеличением электропроводности и снижением ЭС.

5. Вторая фаза изменений электрофизиологических параметров биологических объектов развивается при использовании ВРК, который по порядку величин соответствует плотности тока разрядов, оказывающих дефибриллирующий эффект в клинике.

6. Поляризация (гиперполяризация) ткани является одним из механизмов дефибриллирующего эффекта ВРК.

7. Во второй фазе изменений при достижении определенных величин плотности тока может развиться повреждающий эффект разряда, степень обратимости которого уменьшается по мере нарастания плотности тока. В клинике повреждающее действие конденсаторного разряда выступает в виде "синдрома повреждения", который чаще развивается у лиц с воспалительной патологией, носит преходящий характер, однако несколько увеличивает частоту "нормализационных" эмболий. По мере увеличения количества и напряжения разрядов возрастает выраженность проявлений "синдрома повреждения".

8. В прогнозе непосредственных результатов ЭИТ ПФМА наибольшую ценность представляет давность аритмии и частота сердечных сокращений до восстановления СР. Меньшее значение имеет природа заболевания и возраст больного. В прогнозе отдаленных результатов терапии наибольшее значение следует придавать давности аритмии, характеру сердечного ритма непосредственно после устранения МА, природе основного заболевания и тактике предшествующего лечения порока сердца. Меньшее значение имеет количество разрядов, потребовавшихся для восстановления СР.

9. При проведении повторных сеансов ЭИТ у большинства больных имеет место уменьшение продолжительности межрецидивных периодов ("феномен сокращающихся интервалов").

10. Превентивная противоаритмическая терапия хинидином, новокаинамидом и хинолиновыми производными достоверно улучшает отдаленные результаты впервые проведенной ЭИТ ПФМА. Транскардиальный электрофорез с солями калия и магния достоверно увеличивает эффективность превентивных медикаментозных мероприятий.

11. Медикаментозная терапия, проведенная в первые 1 -3 дня от начала рецидива МА, в 53,1% случаев приводит к восстановлению СР. У 76,9% больных это достигается

при использовании медикаментов, не эффективных при постоянной форме фибрилляции предсердий.

12. Активный воспалительный процесс в организме — фактор риска в развитии "нормализационной" эмболии. Антикоагулянты непрямого действия и ацетилсалициловая кислота уменьшают опасность развития этого осложнения, особенно при их совместном применении.

13. Фибрилляция желудочков наиболее часто встречается при ЭИТ пароксизмальной тахикардии, трепетания предсердий с А-В блокадой 2:1 и - достоверно реже - ПФМА.

14. Введение поляризующей смеси с-лидокаином, новокаинамидом и панангином непосредственно до или во время проведения ЭИТ уменьшает опасность развития фибрилляции желудочков у больных, получавших сердечные гликозиды накануне или в день процедуры.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты работы позволяют дать ряд предложений для практического использования в кардиологических отделениях и клиниках, а также выделить, перспективные направления дальнейших исследований.

Для практической, работы рекомендуется:

1. Использовать критерии прогноза непосредственных и отдаленных результатов ЭИТ ПФМА;

2. Для сохранения восстановленного СР применять хинидин, новокаинамид, хинолиновые производные, транскардиальный электрофорез с солями калия и магния;

3. Для восстановления СР при рецидивах МА, развившихся после устранения ее постоянной формы, использовать медикаментозную терапию, рассматривая ее в качестве первого этапа лечения;

4. При проведении ЭИТ отдавать предпочтение барбитуровому и ингаляционному наркозу закисью азота;

5. Учитывать возможность развития ваготонического шока как одного из осложнений ЭИТ;

6. Избегать устранения ПФМА у больных с. признаками активного воспалительного процесса - фактора риска в развитии "нормализационной" эмболии;

7. Для профилактики "нормализационной" эмболии больным с ПФМА назначать антикоагулянты непрямого действия в сочетании с ацетилсалициловой кислотой до и после проведения ЭИТ;

8. Для профилактики фибрилляции желудочков больным, получавшим сердечные гликозиды накануне или в день процедуры, вводить поляризующую смесь с лидокаином. новокаинамидом и панангином до или во время проведения ЭИТ;

9. В оценке повреждающего действия новых моделей дефибрилляторов использовать изучение коэффициентов дисперсии электропроводности биологических тканей.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Наблюдения, проведенные в клинике, легли в основу учебного пособия " Электроимпульсная терапия в клинике внутренних болезней", Л., 1979, опубликованного нами совместно с Э.Ф.Пичугиной и Э.В.Пак.

Практически все результаты клинических исследований освещаются на лекциях и практических занятиях на циклах усовершенствования врачей по кардиологии, терапии, анестезиологии и реаниматологии, проводимых в институте и на выездных циклах, внедрены в повседневную практику терапевтической клиники института, а также ряда меди-

цинских учреждений г. Казани, Ульяновска, Уфы, Йошкар-Олы, Душанбе, Брежнева, Бугульмы и др.

Впервые в институте подготовлена лекция на тему "Электроимпульсная терапия в клинике внутренних болезней", которая с 1970 года регулярно читается на циклах усовершенствования врачей по кардиологии, терапии, анестезиологии и реаниматологии.

Подготовлены практическое занятие и семинар по той же теме, которые постоянно включаются в учебную программу на тех же циклах.

Получены:

1. "Акт о внедрении метода профилактики фибрилляции желудочков как осложнения электроимпульсной терапии у больных, получавших сердечные гликозиды непосредственно перед проведением процедуры" (Казань, ГИДУВ, № 6 от 18.03. 1981 года);

2. "Акт о внедрении транскардиального электрофореза с солями калия и магния - как метода сохранения синусового ритма после устранения постоянной формы мерцательной аритмии" (Казань, ГИДУВ, № 10 от 18.01.1980 года; Бугульминская центральная районная больница, 1.ХП.1983 года; Брежневская городская больница скорой медицинской помощи, 10.11.1984 года; Республиканская клиническая больница МЗ Таджикской ССР, 30.1У.1984 года);

3. "Акт о внедрении методических рекомендаций по подбору и подготовке больных к восстановлению синусового ритма с помощью электроимпульсной терапии" (Йошкар-Олинская 1 городская больница, 8.11.1984 года; Брежневская городская больница скорой медицинской помощи, 10.11.1984 года; кардиологический диспансер МЗ Башкирской АССР, 6.11.1984 года; МСЧ Ульяновского автомобильного завода, 4.У. 1984 года).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ. ДИССЕРТАЦИИ

1. Клиника и некоторые механизмы электроимпульсной реверсии синусового ритма. - В кн.: Матер. юбилейной научной конференции институтов усовершенствования врачей. - Казань, 1970, с.162 - 163 (в соавт.).

2. К вопросу об эффективности электроимпульсной терапии при мерцательной аритмии. - В кн.: Матер. научной конференции молодых ученых. ГИДУВ, Казань. 1970, с. 8 - 9 (в соавт.).

3. К механизму действия разряда дефибриллятора. - В. кн.: Атеросклероз и гипертоническая болезни. Матер. объединенной научной конференции институтов. Казань, 1970, с.13-14 (в соавт.).

4. Осложнения и побочные влияния электроимпульсной терапии мерцательной аритмии. - В кн.: Атеросклероз и гипертоническая болезнь. Матер. объединенной научной конференции институтов. Казань, 1970, с.97 - 99 (в соавт.).

5. Клиника и некоторые механизмы электроимпульсного восстановления синусового ритма. - Кардиология, 1971, 2, с.46 - 47 (в соавт.).

6. Осложнения и побочные влияния электроимпульсной терапии мерцательной аритмии. - Казанский медицинский журнал, 1971, 4, с.14 - 15 (в.соавт.).

7. Некоторые вопросы механизма реверсии синусового ритма и прогноз "стойкости" эффекта при дефибрилляции у больных с мерцанием предсердий. - Тезисы докладов 2-ой Куйбышевской обл. конференции, Куйбышев, 1971, с.159 - 160 (в соавт.).

8. К механизму действия разряда дефибриллятора.- Кардиология, 1972, 2, с. 151 - 153 (в соавт.).

9. К механизму действия разряда дефибриллятора. (влияние разряда высоковольтного конденсатора на потенциал покоя и вольт-амперную характеристику кожи лягушки на фоне действия динитрофенола и строфантина. - В кн.: Атеросклероз. и гипертоническая болезнь. Материалы конференции. Казань, 1972, с.22- 23 (в соавт.).

10. Электроимпульсная терапия патологии ритма сердца в островозникших тяжелых ситуациях.- В сб.: Экстренная медицинская помощь на догоспитальном этапе. Казань,1972, с. 7-8 (в соавт.).

11. Влияние разряда высоковольтного конденсатора на вольт-амперную характеристику модели клеточной мембраны. - Бюлл. экспер. биол. и мед., 1972, 12, с.9 - 12 (в соавт.).

12. К проблеме предупреждения рецидивирования мерцательной аритмии.- Проблемы кардиологии и нефрологии. Материалы 5-ой Поволжской конференции терапевтов, Казань, 1973, с. 7 – 9 (в соавт.).

13. Анестезиологическое обеспечение плановой электроимпульсной терапии. - Анестезия и реанимация при неотложных состояниях. Тезисы докл. научно-практ. конференции. Казань, 1973, с.17 - 18 (в соавт.).

14. Влияние разряда высоковольтного конденсатора на проницаемость модели клеточной мембраны. – Бюлл. экспер. биол. и мед., 1974, 5, с.50 - 51 (в соавт.).

15. Электрическая дефибрилляция у больных с шариковым протезом митрального клапана. - Казанский медицинский журнал. 1974, 6, с. 68 (в соавт.).

16. Влияние высоковольтного разряда конденсатора на оптические свойства сердечной мышцы лягушки. - Бюлл. экспер. биол. и мед. 1976, 5, с.531 - 533 (в соавт.).

17. Электроимпульсная терапия в клинике неотложных состояний. - Казанский медицинский журнал, 1976, 3. с.271 - 272 (в соавт.).

18. К вопросу об электроимпульсной терапии нарушений сердечного ритма по неотложным показаниям. - В сб.: Интенсивная терапия в клинической практике. Ленинград, 1976, с. 8 -10 (в соавт.);

19. Некоторые клинические аспекты электроимпульсной терапии постоянной формы мерцательной аритмии. — В сб.: Интенсивная терапия, в клинической практике. Ленинград,1976, с.11 - 13 (в соавт.).

20. Усовершенствование контроля сердечной деятельности при реанимации. - В сб.: Рационализация способов диагностики и лечения в хирургической практике, Казань, 1977, с. 30 - 31 (в соавт.).

21.Электроимпульсная терапия в клинике внутренних болезней, - Учебное пособие, с.1 - 44 (в соавт.).

22. Прогнозирование стойкости синусового ритма после устранения постоянной формы мерцательной аритмии. — Клинич. мед., 1979, 10, с.52 - 56.

23. К гемодинамическому эффекту, электроимпульсной терапии мерцательной аритмии у больных атеросклеротическим кардиосклерозом. - В сб.: Артериальная гипертония, атеросклероэ, ишемическая болезнь сердца. Чебоксары, 1980, с. 68-70 (в соавт.).

24. Электрофорез с солями калия и магния как метод сохранения синусового ритма после устранения стойкой формы мерцательной аритмии. - В сб.: Актуальные вопросы клинической патологии. Казань, 1980, с.63 — 65 (в соавт.).

25. Электроимпульсная терапия: механизм действия высоковольтного разряда конденсатора, повреждающий эффект, синдром повреждения. - Тезисы докл. 6-й Поволжской конференции терапевтов. Казань, 1981, с.8 - 9 (в соавт.).

26. Функции респираторно-гемодинамической системы при электроимпульсной терапии мерцательной аритмии; - Тезисы докл. 6-ой Поволжской конференции терапевтов. Казань, 1981, с.192 - 193 (в соавт.).

27. Функциональное состояние миокарда и гемодинамика легких после устранения фибрилляции предсердий. - Казанский медицинский журнал, 1982, 2, с. 30 - 33 (в соавт.).

28. Улучшение внешнего дыхания при устранении фибрилляции предсердий. - Казанский медицинский журнал, 1982, 3, с.56 (в соавт.).

МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ НА:

1. V-ой и VI-ой Поволжских конференциях терапевтов (1973,1981);
2. Научной конференции институтов усовершенствования врачей (Казань, 1970);
3. Объединенной научной конференции институтов (г. Казань, 1970);
4. Республиканских научно-практичёских конференциях (г. Йошкар-Ола, 1967; г. Казань, 1972, 1973, 1977; г. Бугульма, 1979);
5. 2-ой Куйбышевской областной кардиологической конференции (г. Куйбышев, 1971);
6. Научных конференциях Казанского ГИДУВа им. В.И. Ленина (1970, 1972, 1975, 1977);
7. Заседаниях Татарского научного общества кардиологов (1967, 1974, 1974, 1975, 1978, 1983).