

УДК 612.171.6:612.176.2: 612.176.4

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ НАГРУЗКОЙ НА ЛЕВОЕ ПРЕДСЕРДИЕ И ЕГО СОКРАТИМОСТЬЮ У ЧЕЛОВЕКА IN VIVO

С. Е. МАМЧУР¹, С. В. БЕРДНИКОВ², И. Н. МАМЧУР¹,
Е. А. ХОМЕНКО¹, Н. С. БОХАН¹, Д. А. ЩЕРБИНИНА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
Екатеринбург, Российская Федерация

Цель. Выявить зависимость между нагрузкой на левое предсердие и его сократимостью.

Материалы и методы. В исследование включены 33 пациента с различной нозологией в возрасте $56,9 \pm 6,7$ года, которым по различным клиническим показаниям выполнялась эхокардиография с оценкой спектральных показателей трансмитрального кровотока, кровотока в легочных венах, размеров и объемов левого предсердия.

Результаты. Установлены связи между показателями, характеризующими сократимость ЛП и нагрузку его объемом или давлением, подтверждающие гипотезу о справедливости механизма Франка – Старлинга для левого предсердия.

Вывод. В сердце человека in vivo имеется обратная экспоненциальная зависимость между нагрузкой ЛП объемом и его активной сократимостью, а также положительная линейная зависимость между нагрузкой давлением и сократимостью.

Ключевые слова: закон Франка – Старлинга, сократимость предсердий.

RELATIONSHIP BETWEEN HUMAN LEFT ATRIAL LOAD AND CONTRACTILITY IN VIVO

S. E. MAMCHUR¹, S. V. BERDNIKOV², I. N. MAMCHUR¹,
E. A. KHOMENKO¹, N. S. BOKHAN¹, D. A. SCHERBININA¹

¹ Federal state budget institution Research institute for complex issues of cardiovascular diseases
of Siberian branch of Russian academy of medical sciences, Kemerovo, Russia

² State budget institution Sverdlovsk regional clinical hospital № 1, Yekaterinburg, Russia

Purpose. The purpose of the study was to elicit the relationship between the left atrial load and its contractility.

Materials and methods. 33 patients, $56,9 \pm 6,7$ y. o., were enrolled in the study. All of them underwent echocardiography due to different clinical indications. The Doppler spectrum of transmitral and pulmonary vein flow, left atrial dimensions and volumes were estimated.

Results. The relationship between the volume and pressure load, and contractility were established. This supports the hypothesis of the Frank-Starling law validity for the human left atrium in vivo.

Conclusion. In the human heart in vivo there is an inverse exponential relationship between the left atrial volume load and its contractility, as well as a positive linear relationship between the pressure load and contractility.

Key words: Frank – Starling law, atrial contractility.

От величины сердечного выброса зависят условия выполнения адекватной текущим задачам функции системы кровообращения. При этом обязательным условием нормальной работы сердца является равенство притока крови по венам и ее выброса в артерии. Решение этой задачи обеспечивается в основном механизмами, обусловленными свойствами самой сердечной мышцы. Проявление данных механизмов называют миогенной ауторегуляцией насосной функции сердца [1]. Сила

каждого сердечного сокращения зависит от величины венозного притока и определяется конечной диастолической длиной волокон миокарда. Эта зависимость получила название «гетерометрическая регуляция сердца» и известна как закон Франка – Старлинга: «Сила сокращения желудочков сердца, измеренная любым способом, является функцией длины мышечных волокон перед сокращением» [2], т. е. чем больше наполнение камер сердца кровью, тем больше сердечный выброс.

Установлено, что рост преднагрузки сопровождается увеличением сердечного индекса (СИ) лишь до достижения определенного уровня давления заклинивания легочной артерии (12–15 мм рт. ст.), после чего наступает плато, и дальнейший рост преднагрузки не сопровождается увеличением СИ. При еще большем увеличении преднагрузки наступает момент, когда СИ начинает снижаться [3].

Установлена ультраструктурная основа этого закона, заключающаяся в том, что количество актомиозиновых мостиков является максимальным при растяжении каждого саркомера до 2,2 мкм. При меньшем или большем растяжении ввиду меньшего количества актомиозиновых связей снижается сила последующего сокращения [4, 5, 6]. До настоящего времени остается неизвестным, имеет ли место зависимость Франка – Старлинга в человеческих предсердиях *in vivo*.

Цель. Выявить зависимость между нагрузкой на левое предсердие и его сократимостью.

Суть выдвинутой гипотезы отображена на рисунке 1. Предполагается, что зависимость между степенью растяжения левого предсердия (ЛП) и его сократимостью имеет вид перевернутой параболы, подобно кривой Франка – Старлинга. При этом нормальному типу наполнения левого желудочка (ЛЖ) или трансмитрального кровотока соответствует область восходящего колена данной кривой. В таком состоянии левое предсердие во время своего сокращения развивает небольшую силу и напряжение стенки, поскольку степень растяжения саркомеров и плотность актомиозиновых мостиков в миокарде ЛП недостаточна для создания максимальной силы сокращений. Поэтому при нормальном типе наполнения ЛЖ пик А трансмитрального кровотока и его интеграл имеют небольшую величину, меньше таковой для пика Е. Максимального растяжения саркомеров, плотности актомиозиновых мостиков и, следовательно, сократительной способности миокард ЛП достигает при гипертрофическом типе наполнения ЛЖ, который соответствует вершине кривой. При этом пик А трансмитрального кровотока и его интеграл достигают максимальных значений. По мере дальнейшего ухудшения диастолической функции ЛЖ наступает прогрессивное ухудшение сократимости миокарда ЛП, поскольку имеет место прогрессивное перерастяжение саркомеров и уменьшение плотности актомиозиновых мостиков. При этом вновь наблюдается уменьшение пика А трансмитрального кровотока и его интеграла вначале до его псевдонормализации, а затем – до максимального отношения Е/А, харак-

терного для рестриктивного типа. Восходящему колену кривой (левее нормальных значений) соответствует состояние, нередко наблюдаемое у молодых физически тренированных людей. Маленькие размеры левых отделов и очень низкий уровень конечного диастолического давления в ЛЖ у таких индивидуумов исключает диастолическую дисфункцию, однако у них можно наблюдать спектр трансмитрального кровотока, характерный для рестриктивного типа наполнения ЛЖ. Если выдвинутая гипотеза верна, то сравнение показателей, характеризующих наполнение ЛП и его сократительные свойства, выявит описанную на рисунке 1 зависимость.

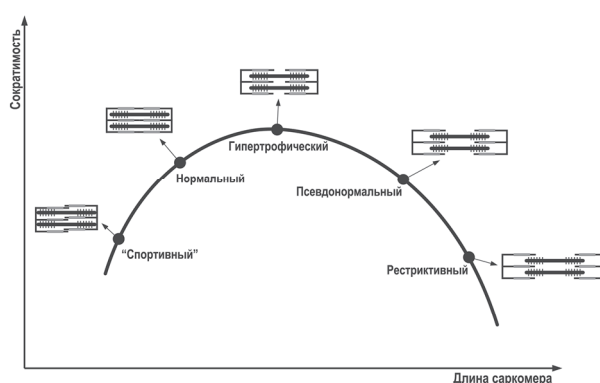


Рис. 1. Зависимость между нагрузкой на левое предсердие и его сократимостью

Материалы и методы

В исследование включены 33 пациента с различной нозологией (табл. 1) в возрасте $56,9 \pm 6,7$ года, которым по различным клиническим показаниям выполнялась трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография с оценкой спектральных показателей трансмитрального кровотока, кровотока в легочных венах, размеров и объемов левого предсердия (табл. 2).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

| Возраст | 56,9 ± 6,7 |
|--|----------------|
| Мужчины/женщины | 24/9 (73/27 %) |
| Здоровые | 3 (9 %) |
| Артериальная гипертензия | 4 (12 %) |
| Идиопатические пароксизмальные нарушения ритма | 5 (15 %) |
| Ишемическая кардиомиопатия | 5 (15 %) |
| Дилатационная кардиомиопатия | 7 (21 %) |
| Постмиокардитический кардиосклероз | 4 (12 %) |
| Постинфарктный кардиосклероз | 5 (15 %) |

Таблица 2

Изученные эхокардиографические показатели

| Показатель | Объяснение |
|------------|--|
| ПЗР ЛП | Переднезадний размер левого предсердия |
| V ЛП | Объем левого предсердия |
| ФВ ЛП | Фракция выброса левого предсердия |
| Пик E ТМК | Пиковая скорость трансмитрального кровотока в период пассивного наполнения левого желудочка |
| Пик A ТМК | Пиковая скорость трансмитрального кровотока в период систолы левого предсердия |
| E/A ТМК | Отношение вышеназванных скоростей |
| ВИР | Время изоволюмической релаксации |
| VTI A ТМК | Интеграл линейной скорости трансмитрального кровотока в период пассивного наполнения левого желудочка |
| VTI ТМК | Общий интеграл линейной скорости трансмитрального кровотока |
| ФПП | Отношение интегралов VTI A ТМК/ VTI ТМК |
| Пик S | Пиковая скорость кровотока в левой верхней легочной вене в период систолы левого желудочка |
| Пик D | Пиковая скорость кровотока в левой верхней легочной вене в период пассивного наполнения левого желудочка |
| Пик Ar | Пиковая скорость ретроградного потока в левой верхней легочной вене (в период систолы левого предсердия) |
| T Ar ПВЛВ | Продолжительность ретроградного потока в левой верхней легочной вене |
| VTI ЛВЛВ | Интеграл линейной скорости кровотока в правой верхней легочной вене |

Статистическая обработка проводилась в программе Statistica 10.0 (StatSoft, США). В общей группе изучалась корреляция между всеми показателями с вычислением R-критерия Спирмена, а также строились диаграммы рассеяния с наложением кривых линейной или экспоненциальной подгонки. Группы также делились по типу наполнения левого желудочка, и для каждой из групп вычислялись медиана и квартили, которые представлялись в виде диаграмм размаха.

Результаты

В таблице 3 представлены данные о корреляции между всеми изученными показателями в виде критерия Спирмена R. Некоторые связи носят очевидный характер, например отрицательная связь между КДО ЛЖ и ФВ ЛЖ, положительная связь между пиком A трансмитрального кровотока и отношением E/A и т. п. В таблице 3 оба вида таких связей выделены серым цветом. Среди менее очевидных корреляций более всего интересны

связи между показателями, характеризующими сократимость ЛП и нагрузку его объемом или давлением, а именно:

- чем больше нагрузка ЛП объемом, тем ниже его фракция выброса, фракция предсердного наполнения и пассивная растяжимость (скорость наполнения из легочных вен);
- чем больше переднезадний размер ЛП, тем хуже его пассивная растяжимость и активная сократительная функция (скорость ретроградного потока в легочных венах);
- пассивная растяжимость (пик S) и активная сократительная функция ЛП (пик Ar) прямо связаны между собой;
- чем больше нагрузка ЛП давлением (ВИР), тем выше фракция предсердного наполнения, а также интеграл и скорость трансмитрального кровотока в момент активного сокращения ЛП.

На рисунках 2–4 представлены диаграммы, характеризующие форму связи (не всегда линейной) между наиболее важными из этих показателей. Данные зависимости подтверждают выдвинутую гипотезу.

Обсуждение

Традиционно под механической функцией ЛП подразумеваются три различных механизма, а именно: ЛП активно сокращается непосредственно перед систолой ЛЖ; ЛП обладает резервуарной функцией, заполняясь из легочных вен во время диастолы ЛЖ и периода изоволюмической релаксации; ЛП пассивно изгоняет кровь в ЛЖ по градиенту давления после открытия митрального клапана [7]. Именно на первый из названных компонентов могут оказывать влияние механизмы миогенной ауторегуляции, точнее зависимость Франка – Старлинга. Эта закономерность была установлена в начале XX в. в экспериментах на препаратах желудочков животных [2], а в 1987 году была продемонстрирована и для предсердий [8], но опять же лишь *in vitro*. В настоящей работе предпринята попытка выявить, имеет ли место подобная зависимость. Если такая зависимость имеется, определяется ли в сердце живого человека нисходящее колено кривой Франка – Старлинга, которое, как известно, в желудочках целого сердца отсутствует [9]? На оба этих вопроса удалось ответить положительно благодаря сопоставлению зависимостей между эхокардиографическими показателями, характеризующими нагрузку ЛП объемом и давлением, и показателями, характеризующими активную контрактильную функцию ЛП. Небезынтересным оказался тот факт, что связь между наполнением (пик S) ЛП и пиком

ретроградной фазы кровотока в ЛВ оказалась линейной, а не отрицательной экспоненциальной. Также имелась линейная связь между показателем нагрузки давлением – ВИР – и сократимостью ЛП. Это, по-видимому, указывает на участие каких-то немиогенных механизмов в регуляции сократимости ЛП (возможно, активная сократительная функция муфт ЛВ), а также механизмов, связанных с постнагрузкой. Остается открытым

вопрос относительно молекулярного механизма феномена Франка – Старлинга, поскольку в последнее время накапливается все больше данных относительно неверности «актомиозиновой» теории и влияния на данную зависимость чувствительности сократительных белков к кальцию [10, 11]. Тем не менее факт наличия специфической взаимосвязи между нагрузкой на ЛП и его сократимостью не вызывает сомнений.

Таблица 3

Корреляция между изученными показателями

| Показатель | ПЗР ЛП | V ЛП | ФВ ЛП | VTI ТМК | VTI A ТМК | ФПН | Пик S | Пик D | Пик Ag | T Ag | VTI ЛВЛВ | Пик E ТМК | Пик A ТМК | E/A ТМК |
|------------|--------------|--------------|-------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------|----------|--------------|--------------|--------------|
| ФВ ЛЖ | | | | | | | | | | | | | | |
| ПЗР ЛП | | | | | | | | | | | | | | |
| V ЛП | 0,59 | | | | | | | | | | | | | |
| ФВ ЛП | -0,22 | -0,35 | | | | | | | | | | | | |
| VTI ТМК | 0,10 | 0,06 | -0,03 | | | | | | | | | | | |
| VTI A ТМК | -0,06 | -0,15 | 0,05 | 0,31 | | | | | | | | | | |
| ФПН | -0,15 | -0,26 | 0,00 | -0,16 | 0,57 | | | | | | | | | |
| Пик S | -0,35 | -0,25 | 0,08 | 0,04 | -0,03 | -0,03 | | | | | | | | |
| Пик D | 0,27 | 0,15 | 0,02 | 0,07 | -0,04 | -0,13 | -0,04 | | | | | | | |
| Пик Ag | -0,28 | -0,21 | 0,09 | -0,01 | -0,06 | -0,06 | 0,47 | -0,17 | | | | | | |
| T Ag | 0,07 | 0,01 | 0,02 | -0,10 | -0,24 | -0,15 | 0,04 | -0,03 | 0,28 | | | | | |
| VTI ЛВЛВ | 0,02 | 0,07 | 0,03 | 0,11 | -0,08 | -0,21 | 0,39 | 0,34 | 0,19 | 0,06 | | | | |
| Пик E ТМК | 0,11 | 0,23 | -0,13 | 0,42 | -0,19 | -0,55 | 0,08 | 0,08 | 0,09 | 0,01 | 0,19 | | | |
| Пик A ТМК | -0,04 | -0,19 | 0,13 | -0,02 | 0,48 | 0,54 | -0,02 | -0,19 | 0,03 | -0,04 | -0,11 | -0,35 | | |
| E/A ТМК | 0,10 | 0,23 | -0,16 | 0,28 | -0,36 | -0,66 | 0,10 | 0,15 | 0,06 | 0,05 | 0,22 | 0,71 | -0,65 | |
| ВИР | -0,15 | -0,21 | 0,02 | -0,21 | 0,31 | 0,50 | -0,01 | -0,14 | 0,11 | -0,08 | -0,22 | -0,44 | 0,50 | -0,56 |

Примечание. Жирным шрифтом отмечены корреляции, значимые при ошибке первого рода $p < 0,05$.

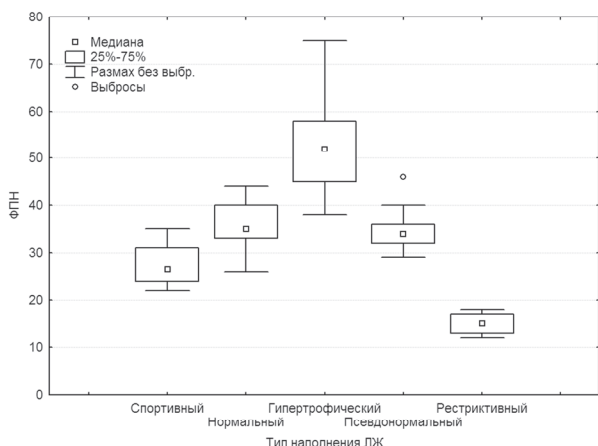


Рис. 2. Диаграмма, характеризующая отрицательную экспоненциальную связь между объемом ЛП и фракцией предсердного наполнения

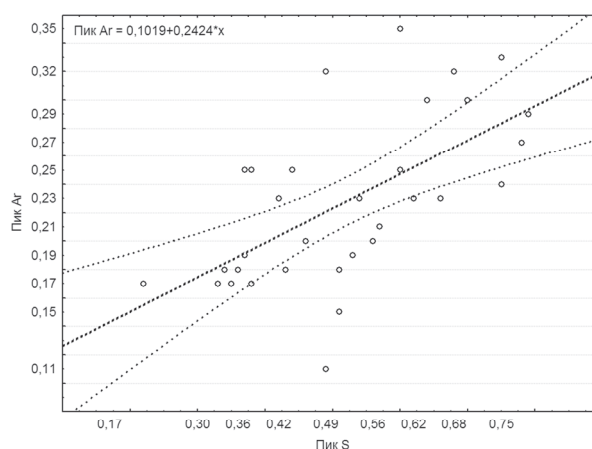


Рис. 3. Диаграмма рассеяния, характеризующая положительную линейную связь между пиками S и Ag кровотока в легочных венах

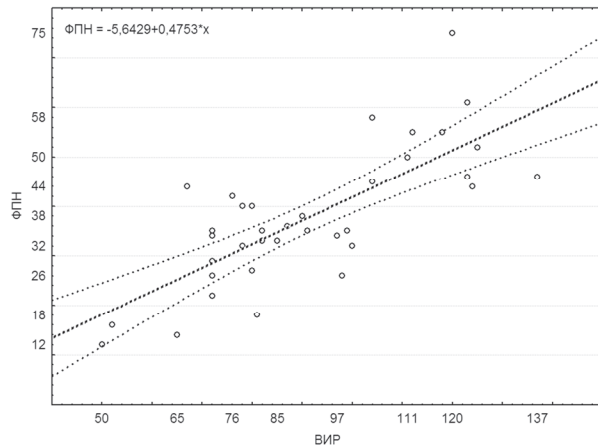


Рис. 4. Диаграмма рассеяния, характеризующая положительную линейную связь между временем изоволюмического расслабления и фракцией предсердного наполнения

Вывод

В сердце человека *in vivo* имеется обратная экспоненциальная зависимость между нагрузкой ЛП объемом и его активной сократимостью, а также положительная линейная зависимость между нагрузкой давлением и сократимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Shiels H. A., White E.* The Frank-Starling mechanism in vertebrate cardiac myocytes // *J. Exp. Biol.* 2008. Vol. 211. P. 2005–2013.

2. *Starling E. H., Visscher M. B.* The regulation of the energy output of the heart // *J. Physiol.* 1926. Vol. 62. P. 243–261.

3. *Steele L., Webster N. R.* Altered cardiac function // *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 2001. Vol. 46. P. 29–34.

4. *Covell J. W., Ross Jr. J.* Systolic and diastolic function (mechanics) of the intact heart / eds. E. Page, H. Fozzard, R. J. Solaro // *Handbook of physiology. Section 2: The cardiovascular system.* N. Y., 2002. P. 741–785.

5. *Gordon A. M., Huxley A. F., Julian F. J.* The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres // *J. Physiol.* 1966. Vol. 184. P. 170–192.

6. *Stelzer J. E., Moss R. L.* Contributions of stretch activation to length-dependent contraction in murine myocardium // *J. Gen. Physiol.* 2006. Vol. 128. P. 461–471.

7. Mechanical function of the left atrium / P. S. Pagel [et al.] // *Anesthesiology.* 2003. Vol. 98. P. 975–994.

8. Instantaneous pressure-volume relation of the ejecting / J. Alexander [et al.] // *Circulation Research.* 1987. Vol. 61. P. 209–219.

9. *Tucci P. J., Maciel R. E., Ribeiro M. C.* The absence of the descending limb of the Frank-Starling curve of the depressed guinea pig whole ventricle // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1984. Vol. 17. P. 129–133.

10. The control of myocardial contraction with skeletal fast muscle troponin C / A. Babu [et al.] // *J. Biol. Chem.* 1987. Vol. 262. P. 5815–5822.

11. Troponin and titin coordinately regulate length-dependent activation in skinned porcine ventricular muscle / T. Terui [et al.] // *J. Gen. Physiol.* 2008. Vol. 131. P. 275–283.

Статья поступила 29.11.2013

Ответственный автор за переписку:

доктор медицинских наук
Мамчур Сергей Евгеньевич,
заведующий лабораторией нарушений
ритма сердца и электрокардиостимуляции
ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН

Адрес для переписки:

Мамчур С. Е., 650002, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, д. 6
Тел. 8(3842) 64-35-38
E-mail: mamchse@cardio.kem.ru

Corresponding author:

Dr. Med. Sci.
Sergey E. Mamchur,
head of the laboratory of violations
of a rhythm of heart and electrocardiostimulation
of FSBI RI for CICVD, SB RAMS

Correspondence address:

S. E. Mamchur, 6, Sosnoviy blvd.,
Kemerovo, 650002
Tel. +7 (3842) 64-35-38
E-mail: mamchse@cardio.kem.ru