

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОРЕНБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

ГАЛЯУТДИНОВ ГЕНШАТ САЛЯХУТДИНОВИЧ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НА ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА:
ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗЫ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

14.00.06 – КАРДИОЛОГИЯ

Диссертация на соискание учёной степени доктора
медицинских наук

Научный консультант
профессор Я. И. Коц

ОРЕНБУРГ – 1996

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	9
----------	---

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Глава I. Нейрогуморальная регуляция гомеостаза глюкозы у больных застойной сердечной недостаточностью	
1. Гомеостаз глюкозы у больных застойной сердечной недостаточностью	16
2. Патогенетическое значение гликолитического пути превращения глюкозы при застойной сердечной недостаточности и в норме	34

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глава II. Материал и методы исследования	
1. Общая характеристика обследованных групп больных	42
2. Определение толерантности к глюкозе по данным внутривенного глюкозо- толерантного теста	46
3. Методика проведения перорального теста толерантности к глюкозе	48
4. Определение чувствительности к инсулину по кинетике уровня эндогенного инсулина в плазме венозной крови после внутривенного введения глюкозы	51
5. Исследование уровня гормонов и свободных жирных кислот в крови при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста	52

6. Оценка экскреции гормонов с мочой у
больных застойной сердечной
недостаточностью и в норме _____ 53
7. Исследование влияния фармакологических
препаратов различных групп у больных
застойной сердечной
недостаточностью _____ 54
8. Исследование сократительной способности
левого желудочка сердца и показателей
центральной гемодинамики _____ 55
9. Методика проведения теста толерантности
к изометрической нагрузке и исследо-
вание артерио-венозной разницы глюкозы и
свободных жирных кислот для верхней
конечности _____ 56
10. Исследование основных субстратов и
активности ключевых ферментов цикла
гликолиза в эритроцитах _____ 57
11. Определение сродства гемоглобина
к кислороду _____ 59
12. Исследование содержания макроэргических
фосфатов и глюкозо-6-фосфата в
скелетной мышце _____ 61
13. Статистическая обработка полученных
результатов _____ 62

Глава III. Толерантность к глюкозе и её регуляция при застойной сердечной недостаточности

1. Толерантность к глюкозе больных

застойной сердечной недостаточностью по данным внутривенного глюкозо- толерантного теста _____	63
2. Толерантность к глюкозе больных застойной сердечной недостаточностью по данным перорального глюкозотолерантного теста _____	66
3. Изменение содержания свободных жирных кислот в крови после внутривенного введения глюкозы _____	72
4. Изменение уровня контринсулярных гормонов в крови после внутривенного введения глюкозы _____	79
Глава IV. Инсулин крови и мочи, инсулиновая секреция и инсулиночувствительность при ишемической болезни сердца	
1. Гомеостаз инсулина у больных ишемической болезнью сердца с застойной сердечной недостаточностью _____	82
2. Экскреция инсулина с мочой у больных застойной сердечной недостаточностью и у здоровых лиц _____	88
3. Чувствительность к инсулину больных застойной сердечной недостаточностью _____	90
Глава V. Состояние скелетной мускулатуры у больных застойной сердечной недостаточностью	

1. Содержание глюкозо-6-фосфата, макро-
эргических фосфатов в скелетной мышце и
толерантность к глюкозе больных
застойной сердечной
недостаточностью _____ 92
 2. Потребление глюкозы и свободных
жирных кислот скелетной
мускулатурой больных застойной
сердечной недостаточностью и
толерантность к изометрической
нагрузке _____ 93
 3. Кислородный режим периферических
тканей при выполнении
физической нагрузки _____ 100
 4. Влияние экзогенного фосфокреатина на
метаболизм скелетной мышцы _____ 102
- Глава VI. Клиническое и патогенетическое значение
изменений толерантности больных застойной
сердечной недостаточностью к глюкозе,
активации гликолиза в эритроцитах и
влияние экзогенного инсулина
1. Влияние инсулина на активность ангиотензин-
превращающего фермента в крови, активность
ренина плазмы и уровень контринсулярных
гормонов в крови _____ 107
 2. Взаимосвязь активности ангиотензинпревраща-
ющего фермента в сыворотке крови и
толерантности к глюкозе больных застойной

сердечной недостаточностью _____	112
3. Гормональная регуляция водноэлектролитного обмена и толерантность к глюкозе больных застойной сердечной недостаточностью _____	113
4. Гликолиз в эритроцитах и сродство гемоглобина к кислороду при ишемической болезни сердца	
4. 1. Содержание субстратов цикла гликолиза в эритроцитах крови больных застойной сердечной недостаточностью _____	117
4. 2. Потребление глюкозы и синтез лактата эритроцитами в норме и у больных застойной сердечной недостаточностью _____	120
4. 3. Сродство гемоглобина к кислороду у больных ишемической болезнью сердца _____	124
Глава VII. Роль нейрогуморальных механизмов регуляции гомеостаза глюкозы при лечении застойной сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца	
1. Лечение блокатором ангиотензинпревращающего фермента капотеном и толерантность больных к глюкозе	
1. 1. Клиническая эффективность блокатора ангиотензинпревращающего фермента	

капотена у больных застойной	
сердечной недостаточностью _____	128
1. 2. Взаимосвязь изменений тяжести	
застойной сердечной недостаточности	
с факторами ренин-ангиотензин-альдо-	
стероновой системы и толерантностью	
больных к глюкозе _____	133
1. 3. Клиническая эффективность капотена и	
"реактивная" гиперренинемия _____	137
1. 4. Дозозависимые эффекты капотена у	
больных ишемической болезнью сердца	
с сердечной недостаточностью и артериальной	
гипертонией _____	140
1. 5. Изменение уровня инсулина и "С" пептида	
в крови и моче при лечении сердечной	
недостаточности капотеном _____	142
2. Изменение показателей центральной	
гемодинамики и сократительной	
способности левого желудочка	
под действием капотена и нефропротективный	
эффект капотена _____	144
3. Фармакологические вмешательства при	
застойной сердечной недостаточности и	
взаимосвязь клинической эффективности	
препаратов с нейрогуморальными меха-	
низмами регуляции гомеостаза глюкозы	
в организме _____	148

РЕЗУЛЬТАТОВ _____	156
ВЫВОДЫ _____	172
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ _____	176
ЗАКЛЮЧЕНИЕ _____	178
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ _____	180

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Исследование хронической (застойной) сердечной недостаточности как одной из наиболее распространённых форм недостаточности кровообращения имеет свою многолетнюю историю (Р. Г. Межебовский, 1959; В. Г. Кукес, 1970; Я. И. Коц и др., 1978; Н. М. Мухарлямов, 1978; 1986; И. И. Сивков, В. Г. Кукес, 1978; Т. Е. Добротворская, 1980; Т. Е. Добротворская и др., 1994; Ю. Н. Беленков, 1994). Внимание экспериментаторов и клиницистов данный синдром привлекает не только из-за высокой распространённости в мире (W. B. Kannel, A. J. Belanger, 1991; W. B. Kannel et al., 1994; H. Eriksson, 1995), частоты летальных исходов и случаев инвалидизации, но и возможностей высокоэффективных лечебных мероприятий, что всегда вселяло оптимизм врачу (Ю. Н. Беленков, 1994; Yu. Belenkov et al., 1995).

Изучение патогенеза сердечной недостаточности проводилось первоначально с позиций первичности поражения сердца и снижения сократительной способности сердца, с детальным рассмотрением изменений во внутренних органах и системах, развивающихся вторично. Однако вполне обоснованными оказались предположения, что тяжесть декомпенсации сердца может не всегда соответствовать тяжести клинических симптомов и синдромов застойной сердечной недостаточности, а выраженность изменений во внутренних органах может определять тяжесть состояния больного. В этих условиях не только сердце влияет на метаболизм и функцию клеток и тканей, но и пора-

жение "периферических" органов влияет на функцию сердца. Поэтому, если на первом этапе эффективность лечения сердечной недостаточности сопоставляли с изменениями показателей, характеризующих деятельность сердца (с ударным объемом, минутным объемом, скоростью кровотока и другими показателями), то в дальнейшем, снижение тяжести застойной сердечной недостаточности стали рассматривать в зависимости от изменений отдельных систем, регулирующих гомеостаз. Это позволило выделить несколько ключевых звеньев в патогенезе сердечной недостаточности. Это ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпатoadреналовая система, система нейрогуморальной регуляции метаболизма внутренних органов.

Несмотря на то, что невозможно комплексно определить и рассмотреть всё многообразие компенсаторных и патологических реакций организма при развитии сердечной недостаточности, всё-таки существуют интегративные показатели или клинико-патогенетические комплексы, отражающие взаимосвязь ключевых звеньев развития заболевания. К таким показателям можно отнести толерантность к глюкозе или скорость распространения (потребления) глюкозы, инсулиночувствительность, сродство гемоглобина к кислороду, толерантность к физической нагрузке.

Цель исследования:

Установление взаимосвязи прогрессирования застойной сердечной недостаточности с нейрогуморальными механизмами регуляции обмена глюкозы и гормональным дисбалансом у больных ишемической болезнью сердца.

Для достижения этой цели поставлены следующие задачи:

1. Исследовать показатели углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца при развитии застойной сердечной недостаточности;

2. Исследовать механизмы регуляции гомеостаза глюкозы в организме и их взаимосвязь с механизмами компенсации и декомпенсации при развитии застойной сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца;

3. Установить взаимосвязь степени тяжести застойной сердечной недостаточности и её изменений с показателями толерантности больных к глюкозе и инсулиночувствительностью;

4. Выявить клиническое и патогенетическое значение изменений толерантности к глюкозе и инсулиночувствительности, активации гликолиза и повышения потребления глюкозы тканями при развитии застойной сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца;

5. На основании полученных данных обосновать новые возможности повышения эффективности традиционного лечения застойной сердечной недостаточности и предупреждения её прогрессирования у больных ишемической болезнью сердца;

Научная новизна.

Впервые установлено, что прогрессирование застойной сердечной недостаточности сопровождается снижением толерантности больных ишемической болезнью сердца к глюкозе и развитием выраженной инсулинорезистентности. Повышение толерантности к глюкозе наблюдается при взаимосвязанном со снижением тяжести декомпенсации изменением уровня норадреналина и простагландина E₂ в крови. У больных застойной сердечной недостаточностью с нарушенной и сниженной толе-

рантностью к глюкозе развиваются более значительные нарушения водно-электролитного баланса с возрастанием уровня андиуретического гормона в крови и гипонатриемией. Больные с низкой активностью ангиотензинпревращающего фермента в крови имеют более высокую толерантность к глюкозе, чем больные с нормальной или высокой активностью фермента. Регуляция гомеостаза глюкозы у больных ишемической болезнью сердца взаимосвязана с основными механизмами компенсации и декомпенсации при развитии застойной сердечной недостаточности и включает симпатoadреналовую систему, систему регуляции водно-электролитного баланса и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Впервые показано, что гиперинсулинемия у больных ишемической болезнью сердца прогрессирует по мере усиления тяжести сердечной недостаточности на фоне снижения инсулиновой секреции. Гормональный дисбаланс в организме сопровождается дезинтеграцией в потреблении глюкозы и свободных жирных кислот тканями.

Научно-практическая значимость.

При обследовании больных ишемической болезнью сердца с застойной сердечной недостаточностью обоснована целесообразность оценки гормонального статуса, показателей углеводного обмена, которая в комплексе с клиническими данными может способствовать адекватной оценке тяжести декомпенсации сердца. Выявлена возможность фармакологического вмешательства для коррекции нарушенной толерантности к глюкозе с помощью блокатора ангиотензинпревращающего фермента капотена. Показана возможность использования блокатора ангиотензинп-

превращающего фермента капотена для снижения степени протеинурии у больных с застойной сердечной недостаточностью. Результаты исследования свидетельствуют о достаточной эффективности небольших доз капотена (25 мг в сутки) даже при тяжелой застойной сердечной недостаточности. Клиническая эффективность капотена зависит от исходной величины толерантности больных к глюкозе, что позволяет осуществлять целенаправленный подбор больных для терапии блокаторами ангиотензинпревращающего фермента.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Развитие гиперинсулинемии у больных ишемической болезнью сердца прогрессирует с усилением тяжести застойной сердечной недостаточности на фоне снижения инсулиновой секреции и развития инсулинорезистентности.

2. Усиление тяжести застойной сердечной недостаточности сопровождается снижением толерантности больных ишемической болезнью сердца к глюкозе и повышением уровня свободных жирных кислот в крови. Повышение толерантности к глюкозе наблюдается при взаимосвязанном со снижением тяжести декомпенсации изменением уровня норадреналина и простагландина E₂ в крови.

3. При нарушении и снижении толерантности больных застойной сердечной недостаточностью к глюкозе развивается гипонатриемия и возрастает уровень антидиуретического гормона в крови, а больные с низкой активностью ангиотензинпревращающего фермента в крови имеют более высокую толерантность к глюкозе, чем больные с нормальной или высокой активностью ангиотензинпревращающего фермента. Гормональный дисбаланс в

организме сопровождается дезинтеграцией в потреблении глюкозы и свободных жирных кислот тканями.

4. Механизмы регуляции гомеостаза глюкозы у больных ишемической болезнью сердца взаимосвязаны с основными механизмами компенсации и декомпенсации при развитии застойной сердечной недостаточности и включают ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, симпатoadреналовую систему, систему регуляции водно-электролитного баланса.

5. Эффективность клинического применения блокатора ангиотензинпревращающего фермента капотена повышается при низкой исходной толерантности больных застойной сердечной недостаточностью к глюкозе.

Внедрение и практическое применение результатов.

Основные положения работы, практические рекомендации внедрены в практику работы терапевтической службы МСЧ ПО "Оренбурггазпром".

Апробация работы.

Результаты проведенного исследования доложены на Всероссийской конференции "Реабилитация при ИБС и пороках сердца" (Горький, 1980), Девятом Всемирном конгрессе кардиологов (Москва, 1982), Областной научно-практической конференции кардиологов (Оренбург, 1987), на Втором съезде терапевтов Киргизии (Фрунзе, 1988), Всероссийской научно-практической конференции "Хроническая сердечная недостаточность" (Оренбург, 1988), на Международном симпозиуме "Неотон: современное состояние исследований" (Ленинград, 1990), на межрегиональной научно-практической конференции "Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой систе-

мы" (Уфа, 1990), на Шестом Всесоюзном симпозиуме "Эколого-физиологические проблемы адаптации" (Красноярск, 1991), на Первом съезде ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва, 1991), на Всероссийском симпозиуме и рабочем совещании "Современное состояние и перспективы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России" (Москва, 1995).

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из Введения, Обзора литературных данных, изложенного в первой главе, раздела Собственные исследования, состоящего из шести глав; разделов Обсуждение полученных результатов, Выводы, Практические рекомендации, Заключение, Указатель литературы. Работа изложена на 230 страницах машинописного текста, содержит 19 таблиц и 37 рисунков. Библиографический указатель включает 358 источников.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Глава I. Нейрогуморальная регуляция гомеостаза глюкозы у больных застойной сердечной недостаточностью

I. 1. Гомеостаз глюкозы у больных застойной сердечной недостаточностью

В настоящее время застойная сердечная недостаточность рассматривается как сложный симптомокомплекс, соединивший в себе много синдромов, связанных с поражением сердца, сосудов и внутренних органов.

Основной причиной развития застойной сердечной недостаточности (до 60–70 процентов от всех этиологических факторов) является ишемическая болезнь сердца и только 20–30 процентов занимают артериальная гипертония, кардиомиопатия, патология клапанов сердца, врождённая сердечная патология, миокардиты, перикардиты, специфические поражения сердечной мышцы (J. Parameshwar et al., 1992; B. Andersson, F. Waagstein, 1993). Кроме того, если при артериальной гипертонии, кардиомиопатии, ревматических пороках сердца, сердечная недостаточность, как правило, финальная стадия развития заболевания, то у больных ишемической болезнью сердца (исходя из общепринятой классификации ишемической болезни сердца принятой ВОЗ) сердечная недостаточность может быть не только осложнением ишемической болезни сердца, но и самостоятельной формой её проявления, наряду с инфарктом миокарда и

стенокардией.

Проведённые в США эпидемиологические исследования показали, что низкая толерантность к глюкозе у больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, сопровождается высокой летальностью в изучаемой популяции (С. Klimt et al., 1977), а больные ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом имеют высокий риск развития застойной сердечной недостаточности (W. Kannel et al., 1974).

Застойная сердечная недостаточность сопровождается снижением толерантности к глюкозе (G. Hait et al., 1967) и развитием инсулинорезистентности (G. Paolisso et al., 1991) вследствие активации симпатoadреналовой системы (Р. Г. Оганов, Т. А. Алиев, 1983), гиперкортизолэмии (С. Connolly, M. Wills, 1969), повышения уровня свободных жирных кислот в крови (В. И. Бобкова, С. И. Фомченков, 1975; Р. П. Спинова, 1987). Нарушение гормональной регуляции метаболизма глюкозы у больных застойной сердечной недостаточностью и гормональный дисбаланс сопровождаются изменениями уровня инсулина в крови.

Исследование толерантности к глюкозе больных застойной сердечной недостаточностью проводилось с использованием трёх основных методик. По данным перорального глюкозотолерантного теста удалось качественно оценивать изменения толерантности к глюкозе. Динамика уровня эндогенной глюкозы в крови после приёма глюкозы внутрь позволяет выявить отклонения степени гипергликемии от нормальных показателей. Описанные в литературе наблюдения дают основание высказаться в

пользу нарушения (снижения) толерантности к глюкозе больных с сердечной недостаточностью (И. М. Корочкин и др., 1975; Л. А. Лещинский, 1983; G. Hait et al., 1967; 1968; G. Paolisso et al., 1991; 1992) по изменению содержания глюкозы или радиоиммунного инсулина в крови после нагрузки глюкозой. Однако количественная оценка величины толерантности к глюкозе возможна после проведения внутривенного глюкозотолерантного теста, но число таких работ ограничено (G. Hait et al., 1972; J. Swan et al., 1994). Это не позволяет ответить на два основных вопроса вытекающих из данной проблемы.

Не исследованы механизмы развития низкой толерантности к глюкозе больных застойной сердечной недостаточностью. Выявленное возрастание уровня катехоламинов в крови, свободных жирных кислот, изменения в системе простаноидов, повышение в крови содержания ряда контринсулярных гормонов позволяет только предположить их участие в формировании низкой толерантности к глюкозе, однако не исключено, что низкая толерантность к глюкозе и снижение потребления глюкозы клетками является первичным и определяет гормональный дисбаланс и повышение уровня свободных жирных кислот в крови. Действительно, объясняя нарушения толерантности к глюкозе гиперкатехолэмией, авторы не находят достаточно сильную коррелятивную зависимость между толерантностью к глюкозе и уровнем катехоламинов в крови (И.М. Корочкин и др., 1975).

Кроме того, в настоящее время невозможно однозначно ответить на вопрос о роли снижения толерантности больных к глюкозе в патогенезе развития сердечной недостаточности, влиянии низкой толерантности на тяжесть декомпенсации,

прогноз заболевания и, что особенно важно, какова роль изменений толерантности больных к глюкозе при различных фармакологических вмешательствах. Если при сахарном диабете и артериальной гипертензии влияние блокаторов ангиотензинпревращающего фермента на толерантность больных к глюкозе и чувствительность к инсулину в настоящее время интенсивно изучаются (Е. В. Крутикова, Д. В. Преображенский, 1995; Е. В. Филатова, 1995; G. Edelson, J. Sowers, 1993; P. Passa, 1993; G. Bonner, 1994; W. Yin et al., 1994; M. B. Given et al., 1994; F. P. Job et al., 1994; A. Haenni et al., 1994; A. Oksa et al., 1994; K. Rett et al., 1994; H. Aberg et al., 1995; G.M. Reaven et al., 1995; A. Shamiss et al., 1995; C. Ferri et al., 1995; H. Vuorinen-Markkola, H. Yki-Jarvinen, 1995; M. Giordano et al., 1995;), то при застойной сердечной недостаточности число таких работ немногочисленно (N. Watson, M. Sandler, 1991).

Появление "техники" эугликемического замка (R. DeFronzo et al., 1979) позволяет рассчитывать величину потребления глюкозы периферическими тканями при длительной инфузии инсулина и глюкозы. Однако методические трудности при данном виде обследования не позволяют широко использовать метод для исследования патогенеза формирования нарушений переносимости глюкозы и резистентности к инсулину (P. Winiszewski et al., 1988). Кроме того, если внутривенный глюкозотолерантный тест отражает потребление глюкозы в зависимости только от эндогенных факторов, то техника эугликемического замка требует постоянного введения больших доз инсулина, для поддержания строго установленного уровня глюко-

зы в крови, то есть толерантность к глюкозе в данном случае рассматривается как скорость потребления глюкозы, но в зависимости от чувствительности организма к инсулину.

Таким образом, вопросы связанные с механизмами развития нарушений толерантности к глюкозе, а также роли изменений толерантности больных застойной сердечной недостаточностью к глюкозе в патогенезе сердечной недостаточности и в изменениях тяжести декомпенсации после фармакологических вмешательств требуют продолжения исследований в данном направлении.

Одной из первых работ, посвящённых исследованию уровня инсулина в крови при застойной сердечной недостаточности было исследование, продемонстрировавшее, что уровень инсулина в плазме крови у данной категории больных снижается (B. Sharma et al., 1970). Однако в последующем оказалось, что для застойной сердечной недостаточности характерны возрастание содержания инсулина в крови и развитие инсулинорезистентности (G. Paolisso et al., 1991; 1992; F. R. Buhler et al., 1994; G. W. Swan et al., 1994).

Противоречивость многочисленных данных, демонстрирующих у больных с сердечной недостаточностью как гипoinsулинизм (И.М. Корочкин и др., 1975; Р.Г. Оганов и др., 1975; G. Hait et al., 1968) так и гиперинсулинизм (G. Paolisso et al., 1991; 1992), видимо, объясняется исходным многообразием факторов, определяющих уровень инсулина в крови, включая выделение инсулина с мочой (T. Zheng et al., 1990) и с желчью (C. Lopez-Quijada, P. Goni., 1967), разрушение инсулина в печени (K. Polonsky et al., 1983), положительную

артериовенозную разницу по инсулину для почек (M. Chamberlain, L. Stimmler, 1967) и лёгких (G. Hait et al., 1972). Однако первые работы по изучению содержания инсулина в крови при сердечной недостаточности свидетельствовали о снижении радиоиммунного инсулина в крови (G. Hait et al., 1972), в последующем застойная сердечная недостаточность рассматривается как состояние для которого характерен гиперинсулизм (G. Paolisso et al., 1992), причём этиология заболевания не определяет степень и характер изменений уровня инсулина в крови. Если на первом этапе нарушения толерантности к глюкозе у больных с сердечной недостаточностью исследовались с позиций снижения инсулиновой секреции вследствие повышения в крови содержания контринсулярных гормонов, то в последующем, толерантность к глюкозе стали рассматривать как процесс связанный со скоростью потребления глюкозы периферическими тканями, а гормональный дисбаланс как проявление инсулинорезистентности. Во многом этому способствовало появление "техники" эугликемического и гипогликемического замка (R. DeFronzo et al., 1979).

Несмотря на явную противоречивость анализа данных по изучению гомеостаза инсулина, очевидно, что высокое содержание инсулина в крови может отмечаться при низкой базальной секреции вследствие замедления разрушения инсулина в организме, а высокая базальная секреция сопровождаться снижением глюкозостимулированной секреции инсулина вследствие истощения островкового аппарата поджелудочной железы.

Несмотря на важность изменений толерантности к глюкозе у больных с сердечно-сосудистой патологией, механизм разви-

тия низкой толерантности к глюкозе больных застойной сердечной недостаточностью остаётся не изученным. Единичные работы по исследованию инсулинорезистентности (G. Paolisso et al., 1991; J. Swan et al., 1994) также не дают ответа о роли чувствительности тканей к инсулину в патогенезе сердечной недостаточности и механизмах развития инсулинорезистентности.

Повышение уровня свободных жирных кислот в крови больных застойной сердечной недостаточностью происходит при различной сердечно-сосудистой патологии (И. В. Неверов и др., 1985; 1987). Известно, что пероральная нагрузка глюкозой сопровождается снижением содержания свободных жирных кислот в крови в норме (Н. Я. Дзеранова, П. Б. Шлимович, 1971; A. Gola et al., 1972) и при ишемической болезни сердца (S. Inoue et al., 1975). Существование цикла "глюкоза - свободные жирные кислоты" (P. Randle et al., 1963) обеспечивает не только взаимосвязь обмена глюкозы и свободных жирных кислот в организме, но и гомеостаз глюкозы, свободных жирных кислот и кетоновых тел в крови.

Как видно из рисунка I. 1, цикл "глюкоза - свободные жирные кислоты" является ключевым звеном в метаболических реакциях между жировой тканью и скелетными мышцами, обеспечивая регуляцию потребления глюкозы и свободных жирных кислот. Поэтому не исключено, что конкурентное использование тканями глюкозы и свободных жирных кислот лежит в основе формирования толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину (E. Newsholme, 1977; R. Bonadonna et al., 1989), но подвержено гормональной регуляции (N. Abildgaard et al.,

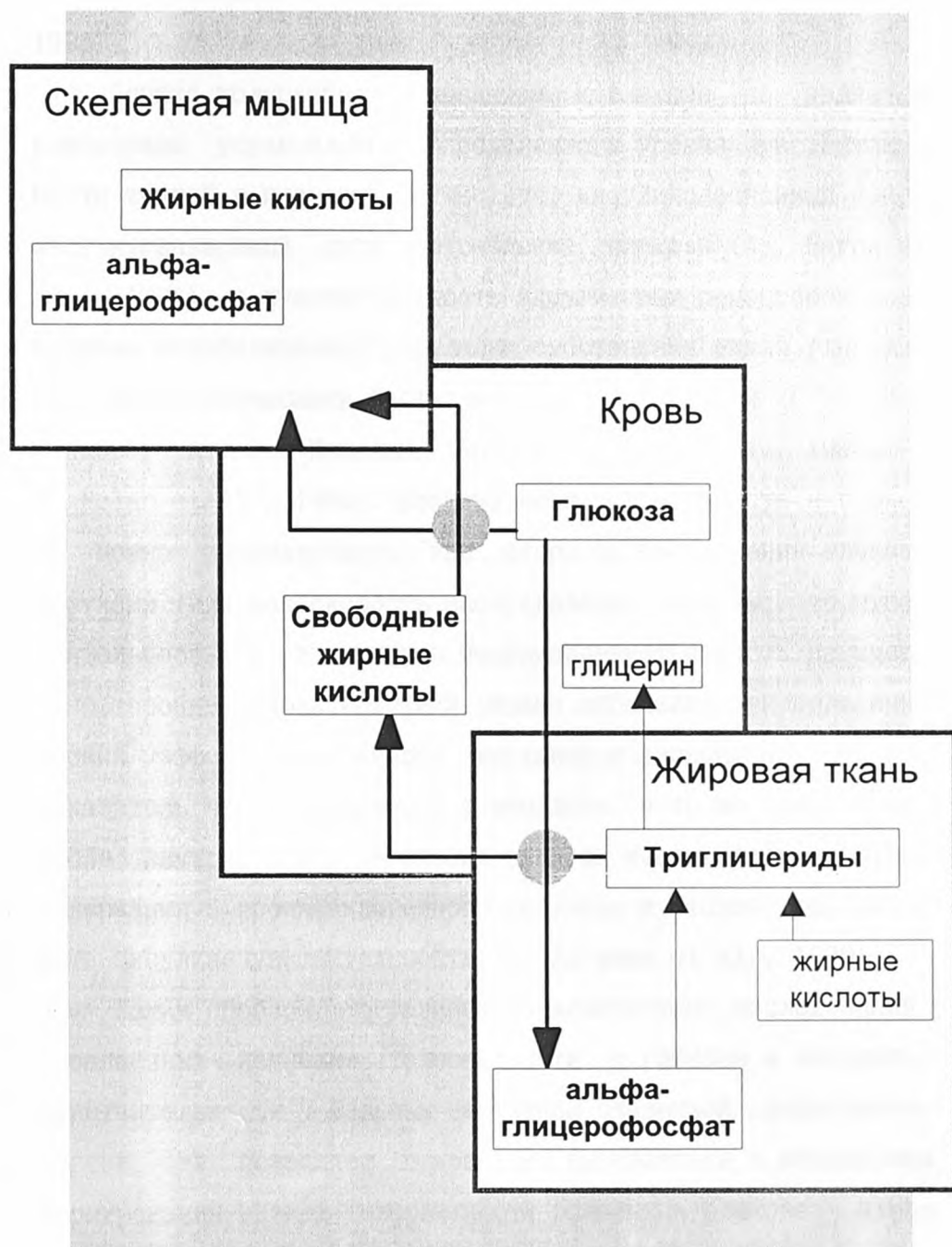


Рисунок 1.1. Цикл "глюкоза - свободные жирные кислоты".

1995).

Однако толерантность организма к глюкозе не является следствием установления определённого уровня чувствительности тканей к инсулину. Существует инсулинозависимый и неинсулинозависимый пути потребления глюкозы (А. Baron et al., 1987), а чувствительность инсулиновых рецепторов подвержена метаболической регуляции субстратами цикла гликолиза, макроэргическими фосфатами и триглицеридами (С. А. Моренкова, А. А. Карелин, 1981; W. Bieger et al., 1984; J. Nolan et al., 1994). Поэтому если толерантность к глюкозе можно рассматривать как скорость потребления глюкозы клетками (или как скорость распределения глюкозы), то чувствительность к инсулину и инсулинорезистентность не имеют односторонней характеристики. Можно определить гипогликемический эффект экзогенного инсулина и расценивать его как показатель чувствительности к инсулину, в то же время можно после внутривенного введения глюкозы исследовать кинетику содержания в крови эндогенного инсулина и также рассчитывать инсулиночувствительность (R. Bergman et al., 1979).

Таким образом, ограниченное количество исследований, посвящённых изучению толерантности к глюкозе и инсулиночувствительности у больных застойной сердечной недостаточностью, не позволяет однозначно высказаться о механизмах формирования низкой толерантности больных к глюкозе, изменениях чувствительности к инсулину и даже о величине инсулиновой секреции при данной патологии.

Базальный уровень глюкозы в плазме крови больных застойной сердечной недостаточностью не подвержен значительным

изменениям. Анализ литературных данных позволяет констатировать только развитие тенденции к гипергликемии при застойной сердечной недостаточности, однако существенной и достоверной разницы в содержании глюкозы в крови в норме и при сердечной недостаточности не выявлено (И. М. Корочкин и др., 1975). Изменение показателей перорального теста толерантности к глюкозе, который выявляет превышение гипергликемической реакции выше нормальных показателей в ответ на приём глюкозы, связано с изменением нейрогуморальных механизмов, влияющих не только на гомеостаз глюкозы, но и на основные патогенетические звенья развития застойной сердечной недостаточности. Это ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпатoadреналовая система, система регуляции водноэлектролитного баланса и система гормональной регуляции метаболизма внутренних органов и периферических тканей (H. Emanuelsson, 1986; V. Dzau, 1988).

Взаимосвязь уровня глюкозы крови и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы можно продемонстрировать оригинальными экспериментальными данными, полученными у здоровых лиц и при некоторых патологических состояниях.

Выявлено, что экзогенная глюкоза приводит к гипергликемии и глюкозостимулированному повышению активности ангиотензинпревращающего фермента в крови. Активность ангиотензинпревращающего фермента при инсулин-независимом сахарном диабете превышает значения, полученные у лиц с нарушениями толерантности к глюкозе недиабетического характера, у которых активность фермента в крови превышала нормальные показатели. Однако пероральная нагрузка глюкозой значительно

повышает активность ангиотензинпревращающего фермента в крови в равной степени для лиц всех трёх групп (M. Hallab et al., 1992).

Инсулин и инсулининдуцированная гипогликемия снижают активность ангиотензинпревращающего фермента в эндотелиальных клетках лёгочной артерии, в плазме крови, и снижают повышенную активность фермента после введения дексаметазона и трийодтиронина (J. Bing et al., 1974; A. Krulewitz et al., 1984). Внутривенное введение инсулина в условиях эугликемического замка здоровым лицам приводит к возрастанию активности ренина плазмы крови, уровня ангиотензина II в крови, снижению содержания альдостерона в крови. Это сопровождается снижением уровня калия в плазме крови, однако внутривенное введение хлористого калия или хлористого натрия в условиях гиперинсулинемии-нормогликемии не изменяет активность ренина плазмы и уровень альдостерона (M. Trovati et al., 1989).

Гиперинсулинемия увеличивает секрецию альдостерона на фоне внутривенного введения больших доз ангиотензина II, но не влияет на степень повышения артериального давления, вызванного введением ангиотензина II (H. Vieryapper et al., 1983). В данном исследовании обращает внимание, что внутривенные инфузии ангиотензина II не изменили содержание ионов калия и натрия в плазме крови.

Инсулининдуцированная гипогликемия не только увеличивает активность ренина плазмы крови, но повышает содержание адреналина и норадреналина в крови, причём в большей степени адреналина чем норадреналина, а также снижает уровень

калия в крови и повышает выделение с мочой простагландинов группы E и F₂L, но предварительное введение индометацина снижает степень повышения активности ренина плазмы и полностью блокирует эффекты инсулина на выделение простагландинов с мочой (W. Campbell et al., 1980).

Практически не исследованным остаётся влияние простагландинов на показатели толерантности к глюкозе и чувствительность к инсулину, хотя известно (R. Robertson, M. Chen, 1977), что простагландины группы E способны угнетать глюкозостимулированную инсулиновую секрецию, снижать толерантность организма к глюкозе и регулировать метаболическую активность инсулина (С. А. Моренкова, 1985).

Активация симпатoadреналовой системы является вторым ключевым звеном в патогенезе развития застойной сердечной недостаточности (V. Dzau, 1988; J. Sullebarger, C. Liang, 1991; P. Gibelin et al., 1994; J. N. Cohn, 1995).

Несмотря на обширные клинические и экспериментальные данные, подтверждающие повышение уровня катехоламинов в крови и в моче (Ф. Т. Агеев и др., 1995; C. Chidsey et al., 1965; H. Yasui, 1968; M. Nicholls et al., 1982; R. Zelis et al., 1988; T. Estrada-Quintero et al., 1995), уменьшение плотности бета-адренорецепторов в сердечной мышце (A. Denniss et al., 1989; C. Limas et al., 1989), остаётся неясной роль отдельных катехоламинов и предшественников их синтеза в механизмах декомпенсации сердца и роли изменений содержания катехоламинов в крови и в моче в эффективности различных фармакологических вмешательств при лечении больных застойной сердечной недостаточностью (З. М. Кисилёва,

А. И. Орлова, 1979).

Если повышение уровня норадреналина в крови - характерный признак застойной сердечной недостаточности, зависит от тяжести декомпенсации (J. Cohn et al., 1984; R. Zelis et al., 1988; Urs Leuenberger, R. Zelis., 1989; J. N. Cohn, 1995), то содержание адреналина в крови может оставаться в пределах нормальных колебаний (G. Paolisso et al., 1991). После трансплантации сердца в периферической венозной крови больных значительно уменьшается уровень норадреналина, активность ренина плазмы, содержание предсердного натрийуретического фактора, однако содержание адреналина в крови изменяется незначительно (C. Spes et al., 1991). Суточная экскреция дофамина с мочой возрастает в зависимости от увеличения уровня дофамина в крови и зависит от величины центрального и периферического венозного давления. Уменьшение тяжести декомпенсации сопровождается уменьшением выделения дофамина с мочой (S. Asakura et al., 1989). Дофамин значительно подавляет синтез и секрецию альдостерона, вызванную ангиотензином II (T. McKenna et al., 1979), а антагонист дофамина метоклопрамид стимулирует синтез альдостерона (G. Aguilera, K. Catt, 1984). Выявленные эффекты внутривенного введения дофамина здоровым лицам в виде повышения скорости клубочковой фильтрации, почечного плазмотока и экскреции натрия с мочой (R. McDonald et al., 1964), характерны и для застойной сердечной недостаточности (L. Goldberg et al., 1963). Несмотря на очевидное значение дофамина в регуляции водноэлектролитного обмена, патогенетическое значение дофамина при фармакологическом воздействии на ре-

нин-ангиотензин-альдостероновую систему и в нейрогуморальной регуляции гомеостаза глюкозы у больных ишемической болезнью сердца остаётся не изученным.

Гормональный дисбаланс сопровождается развитием ишемической болезни сердца также в виде снижения функциональной активности щитовидной железы и усиления тиреотропной функции гипофиза (Л. В. Касаткина и др., 1979; И. В. Терещенко и др., 1993), что создает условия для прогрессирования атеросклероза. Предполагается, что латентный гипотиреоз с "синдромом низкого трийодтиронина" у больных ишемической болезнью сердца способствует развитию нарушений ритма сердца (И. В. Терещенко и др., 1993).

Существует взаимосвязь между содержанием тиреоидных гормонов в крови и сократительной способностью сердца (С. Б. Фитилев, 1988; J. D. Walker et al., 1995), и взаимосвязь между уровнем соматотропного гормона в крови и массой левого желудочка сердца у больных застойной сердечной недостаточностью (Т. Н. Александрова, 1983). По мере прогрессирования сердечной недостаточности возрастает содержание тиреотропного гормона и соматотропного гормона в крови, и у больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью их содержание превышает нормальные показатели (Т. Н. Александрова, 1983). Однако количество больных с низким уровнем тиреотропного гормона в крови среди обследованных лиц с застойной сердечной недостаточностью превышает количество аналогичных больных среди лиц с хронической ишемической болезнью без сердечной недостаточности (С. Kawarabayashi et al., 1994). Возможно развитие гипертиреоза у

части (у 22% обследованных) больных с застойной сердечной недостаточностью, особенно при развитии рефрактерности к проводимому лечению (Т. Н. Александрова, 1983), однако описаны случаи снижения функции щитовидной железы у больных при данной патологии (J. F. Wilber, J. H. Mersey, 1994). В настоящее время возрастает необходимость исследования взаимоотношений между гипофизом и щитовидной железой, надпочечниками и установления вероятности сохранения регуляции в гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковой системах у больных с декомпенсацией сердца. Это важно также в плане предоперационной подготовки больных, для ограничения избыточной активности симпато-адреналовой системы, и послеоперационного ведения больных, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования. Развитие застойной сердечной недостаточности в дооперационном периоде у данных больных сопровождается дальнейшей активацией стресс-лимитирующих систем, в том числе возрастанием содержания опиоидов (лей-энкефалинов) в крови (Б. А. Кузнецова, 1992).

Общеизвестно, что единственным гормоном в организме человека который снижает уровень глюкозы в крови является инсулин, а катехоламины и другие контринсулярные гормоны способствуют гипергликемии. Лечебное применение бета-адреноблокаторов предупреждает эффекты катехоламинов, а сами препараты повышают потребление глюкозы клетками.

В настоящее время для лечения ишемической болезни сердца стали широко применяться как бета-1-, бета-2-адреноблокаторы, так и бета-1-адреноблокаторы (P. Jaillon, 1987; S. Woodley et al., 1991). Однако влияние адреналина

на регуляцию уровня глюкозы в крови и обмен углеводов в целом выше, чем влияние норадреналина, а значение норадреналина в патогенезе и прогнозе при застойной сердечной недостаточности выше чем значение адреналина (J. N. Cohn et al., 1984; D. M. Kaye et al., 1995). В этой связи возникает ряд вопросов и, прежде всего, каково самостоятельное значение адреналина и норадреналина, бета-1 и бета-2 рецепторов и бета-адреноблокаторов различных групп в реализации эффектов катехоламинов на гомеостаз глюкозы при застойной сердечной недостаточности.

Выявлено, что бета-1-, бета-2-адреноблокатор пропранолол, а не бета-1-адреноблокатор метопролол повышает скорость утилизации глюкозы тканями и способствует гипогликемии, вследствие уменьшения контринсулярного действия адреналина (I. Lager et al., 1986), что подтверждает роль бета-2-адренорецепторов в повышении уровня глюкозы в крови у больных застойной сердечной недостаточностью. Причём при их стимуляции, пропранолол не уменьшает гипергликемию вызванную экзогенной глюкозой, а уменьшает гипергликемический эффект изопротеренола (R. Robertson, D. Porte, 1973a; 1973b). В эксперименте доказано, что 60-80% адреналина или норадреналина экстрагируется из крови за один пассаж поджелудочной железой, причём альфа-адреноблокатор феноксибензамин снижает экстракцию как адреналина так и норадреналина, а бета-адреноблокатор пропранолол не влияет на экстракцию поджелудочной железой катехоламинов (B. Ahren et al., 1987).

Внутривенное введение адреналина в комбинации с пропранололом уменьшает содержание норадреналина в крови,

вследствие активации альфа-2 рецепторов, и как результат этого подавляется выделение норадреналина в кровоток (R. Lefkowitz et al., 1984). Большая степень влияния норадреналина на альфа рецепторы и меньшая степень влияния на бета-2 рецепторы определяет ограничение воздействия норадреналина по сравнению с адреналином на метаболизм углеводов и потребление кислорода тканями, а при застойной сердечной недостаточности защищает внутренние органы, в том числе сердце, от чрезмерной симпатической стимуляции. Есть попытки объяснить развитие инсулинорезистентности при застойной сердечной недостаточности через усиление липолиза и повышение уровня свободных жирных кислот в крови вследствие повышения уровня норадреналина в крови (A. Marangou et al., 1988; G. Paolisso et al., 1991). В этом плане влияние дофамина на гомеостаз глюкозы требует дальнейших исследований.

Более выраженное действие адреналина по сравнению с норадреналином на уровень глюкозы в крови, подавление адреналином только инсулинзависимого потребления глюкозы (A. Baron et al., 1987), отсутствие чётких изменений содержания адреналина в крови при застойной сердечной недостаточности, возможно, и определяет ограничение достаточно сильной коррелятивной зависимости между содержанием катехоламинов в крови и содержанием глюкозы в крови, толерантностью к глюкозе и степенью инсулинемии у больных. Не изученным остаётся и роль дофамина на инсулиновую секрецию, чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе в норме и при сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, несмотря на общеизвестные факты, что

гиперкатехолемия и симпатическая стимуляция являются основой для развития нарушений обмена углеводов при застойной сердечной недостаточности, не установлено значение отдельных катехоламинов (адреналина и норадреналина), а также их предшественника дофамина в формировании нарушений толерантности к глюкозе, развитии инсулинорезистентности и регуляции уровня инсулина в крови. Решение данного вопроса определяет выяснение механизма стимуляции или подавления скорости потребления глюкозы тканями и гомеостаза глюкозы в организме.

Лечебное применение мочегонных препаратов при сердечной недостаточности, несмотря на высокую эффективность и жизненную необходимость (S. Taylor, 1993a; 1993b), сопровождается водноэлектролитными нарушениями в виде изменений осмолярности крови и гематокрита, развитием гипонатриемии и гипокалиемии, а также повышением в крови мочевой кислоты и глюкозы. Доказано влияние мочегонных препаратов на толерантность организма к глюкозе (M. Murphy et al., 1982). Выявлена зависимость между показателями теста толерантности к глюкозе и содержанием электролитов в скелетной мускулатуре больных с сердечной недостаточностью, длительно принимавших мочегонные препараты (T. Dyckner, P. Wester, 1986).

Внедрение в широкую клиническую практику блокаторов ангиотензинпревращающего фермента также показало не только влияние данной группы препаратов на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и водноэлектролитный баланс (Л. И. Ольбинская и др., 1996), но возможность параллельного повышения толерантности к глюкозе больных застойной сер-

дечной недостаточностью (N. Watson, M. Sandler, 1991). Каптоприл повышает транспорт глюкозы в скелетную мышцу при инсулинорезистентности (E. J. Henriksen, S. Jacob, 1995), а повышение толерантности к глюкозе и инсулиночувствительности после лечения различными блокаторами ангиотензинпревращающего фермента взаимосвязано с изменением содержания электролитов в крови (E. Ferrannini et al., 1994; A. Naenni et al., 1994). Делается попытка установить взаимосвязь частоты генотипов гомозиготной делеции по гену ангиотензинпревращающего фермента с частотой развития инфаркта миокарда, факторов риска ишемической болезни сердца, инсулинорезистентности и нарушений толерантности к глюкозе (T. Katsuya et al., 1995).

Несмотря на наличие взаимосвязи водноэлектролитного баланса и толерантности к глюкозе при лечении застойной сердечной недостаточности остаётся неясным, какое значение имеет развитие нарушений теста толерантности к глюкозе в электролитных нарушениях при сердечной недостаточности и в изменении уровня антидиуретического гормона при лечении больных.

I. 2. Патогенетическое значение гликолитического пути превращения глюкозы при застойной сердечной недостаточности и в норме

Как известно, снижение толерантности к физической нагрузке является одним из ведущих синдромов ишемической болезни сердца (Д. М. Аронов, 1995; Ю. Н. Беленков, 1996) и,

более того, переносимость физической нагрузки лежит в основе классификации застойной сердечной недостаточности (классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов). Кроме ограничений центральной гемодинамики и регионарного кровотока (В. Г. Флоря и др., 1995; G. Morace et al., 1986; B. Massie, 1988), в снижении толерантности к физической нагрузке лежат морфологические изменения (D. Lipkin et al., 1988; P. Poole-Wilson et al., 1988; M. Sullivan et al., 1990), изменения метаболизма (А. О. Бахаев, В. Е. Сеницин, 1995; J. Wilson et al., 1985; D. Wiener et al., 1986; B. Massie et al., 1987; H. Drexler et al., 1988; D. Mancini et al., 1989; A. Norgaard et al., 1990; S. Katz et al., 1993) и электрической активности скелетной мускулатуры (J. Wilson et al., 1992) больных застойной сердечной недостаточностью.

При гистологическом и гистохимическом исследовании скелетной мышцы выявлено увеличение мышечных волокон второго типа (D. Lipkin et al., 1988; M. Sullivan et al., 1990). Волокна первого типа определяются как медленно сокращающиеся, богатые ферментами аэробного окисления и устойчивые к утомлению, тогда как волокна второго типа являются быстро сокращающимися, богатыми гликолитическими ферментами и мало устойчивыми к физической нагрузке. Поэтому вполне закономерно снижение при застойной сердечной недостаточности активности ферментов участвующих в цикле Кребса. Одной из причин отсутствия повышения активности ферментов гликолиза в скелетной мускулатуре (M. Sullivan et al., 1990), несмотря на диспропорцию мышечных волокон первого и второго типов, возможно, является атрофия мышечных волокон второго

типа при неизменённой площади поперечного сечения волокон первого типа (D. Mancini et al, 1989). Однако значение цикла гликолиза в синтезе аденозинтрифосфорной кислоты в скелетных мышцах у больных с застойной сердечной недостаточностью возрастает. Видимо, повышение роли гликолитического расщепления глюкозы в скелетных мышцах заключается не столько в количестве синтезируемой аденозинтрифосфорной кислоты, а сколько в раннем начале анаэробного метаболизма при физической нагрузке, что обеспечивает сопряжённость ре-синтеза аденозинтрифосфорной кислоты с мышечным сокращением. Необходимость раннего при физической нагрузке начала анаэробного гликолиза высока, так как уровень фосфокреатина, который тесно коррелирует с уровнем аденозинтрифосфорной кислоты и количеством неорганического фосфата в скелетной мышце, прогрессивно снижается при физической нагрузке у больных с сердечной недостаточностью в большей степени, чем у здоровых лиц (J. Wilson et al., 1985). Высвобождаемый при гидролизе фосфокреатина неорганический фосфат участвует в максимальной активации гликолиза (R. Meyer et al., 1986), которая развивается параллельно с увеличением скорости накопления глюкозо-6-фосфата (A. Katz et al., 1986). В этом случае, снижение pH в мышечных волокнах у здоровых пациентов наблюдалось только при максимальной нагрузке определённого протоколом нагрузочного теста, а в группе больных отмечалось прогрессивное снижение pH при всех уровнях нагрузки и максимум снижения наблюдался на пике нагрузки. Раннее и более выраженное снижение pH, возможно, и ограничивает дальнейшую активацию анаэробного гликолиза хотя развитие

мышечного утомления больше связано с низким содержанием фосфокреатина, чем с накоплением лактата (А. Katz et al., 1986). Динамика изменений уровня аденозинтрифосфорной кислоты, фосфокреатина, величины рН, быстрая активация анаэробного гликолиза в ответ на физическую нагрузку хорошо согласуется с данными J. Elborn с соавт. (1990), показавшими выраженное снижение чрескожного напряжения кислорода при полярографическом исследовании нижних конечностей больных застойной сердечной недостаточностью, выполняющих физическую нагрузку по сравнению с здоровыми лицами, у которых не происходит снижения чрескожного напряжения кислорода.

Оценка параметров потребления кислорода больными с застойной сердечной недостаточностью при выполнении физической нагрузки и определение величины анаэробного порога являются достаточно объективными маркерами для оценки переносимости физических нагрузок и отражают тяжесть декомпенсации сердца (В. Г. Флоря и др., 1992).

При застойной сердечной недостаточности выявлено нарушение ресинтеза фосфокреатина (S. Adamopoulos, A. J. S. Coats, 1991), а уменьшение степени снижения тканевого содержания фосфокреатина и возрастания уровня аденозиндифосфорной кислоты, увеличение скорости ресинтеза фосфокреатина во время физических тренировок (S. Adamopoulos et al., 1993) обосновывают эффективность физических тренировок для реабилитации больных с постинфарктной сердечной недостаточностью (И. И. Сивков и др., 1974; И. А. Алёшин, 1983).

Однако в настоящее время не известно, как при сердечной недостаточности изменяется потребление глюкозы и сво-

бодных жирных кислот скелетной мускулатурой. Изменение скорости потребления глюкозы, скорости фосфорилирования глюкозы, как первого этапа включения глюкозы в метаболизм скелетной мышцы, являются ведущими факторами, которые и отражают толерантность организма к глюкозе. Выявлено, что скорость гликолиза положительно коррелирует с накоплением глюкозо-6-фосфата в скелетной мышце при физической нагрузке (А. Katz, А. Lee, 1988). Однократный приём 75 грамм глюкозы сопровождается метаболизацией 40,4% количества глюкозы в скелетных мышцах, причём преимущественно в течение первых трёх часов (М. Saad et al., 1989). Представляется интересным, в этой связи, исследование метаболизма скелетной мускулатуры больных застойной сердечной недостаточностью в сравнительном аспекте с показателями не только переносимости физической нагрузки и потребления свободных жирных кислот, но и толерантности к глюкозе и чувствительностью больных к инсулину (Н. Wallberg-Henriksson, 1987).

Исследование активности ферментов цикла гликолиза и субстратов цикла гликолиза в эритроцитах крови больных ишемической болезнью сердца и системный анализ механизмов регуляции сродства гемоглобина к кислороду (М. В. Борисюк, 1983) позволили сделать вывод (А. А. Дзизинский, 1975; В. Ф. Лукьянов и др., 1984), что у больных увеличивается внутриэритроцитарная концентрация одного из промежуточных продуктов гликолиза - 2,3-дифосфоглицериновой кислоты (2,3-дифосфоглицерата). Увеличение 2,3-дифосфоглицерата при застойной сердечной недостаточности приводит к изменению сродства гемоглобина к кислороду (R. Woodson et al., 1970).

Увеличение концентрации 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах (В. И. Серпова, 1983) и снижение сродства гемоглобина к кислороду происходит параллельно нарастанию тяжести застойной сердечной недостаточности (И. П. Смирнов, 1966; И. А. Волкова, 1968; J. Metcalfe et al., 1969; R. Woodson et al., 1970; N. Taniguchi et al., 1985), а выполнение физической нагрузки при ишемической болезни сердца также смещает кривую диссоциации оксигемоглобина вправо, то есть снижает сродство гемоглобина к кислороду (Р. А. Григорьянц и др., 1979).

Однако единого мнения на характер изменений сродства гемоглобина к кислороду у больных застойной сердечной недостаточностью не существует. Часть авторов описывают результаты, показывающие что сродство гемоглобина к кислороду при сердечной недостаточности изменяется разнонаправленно в зависимости от тяжести декомпенсации (Л. М. Георгиевская, 1960; В. Г. Кукес и др., 1983; И. А. Шимкевич, 1986). Противоречивость данных во многом объясняется различными методическими подходами в измерении величины сродства гемоглобина к кислороду. Принципиально важно несколько моментов при исследовании данного показателя. Анализ какого образца крови проводится: это цельная кровь с сохранённой оболочкой эритроцитов или это гемолизат, приготовление которого влияет на структурно-функциональные свойства эритроцитов. Играть значение условия среды для определения кислородсвязывающих свойств гемоглобина, прежде всего это pH среды и напряжение углекислого газа. Но основная причина противоречивости описанных результатов заключается в том, сродство к

кислороду какого гемоглобина исследуется, нативный это гемоглобин, полученный после хроматографической очистки от фосфатов, 2,3-дифосфоглицерата прежде всего, или это гемолизат, содержащий различное количество 2,3-дифосфоглицерата. В последнем случае определяется сродство к кислороду гемоглобина в различной степени связанного с 2,3-дифосфоглицератом. Этим видимо и определяется значительная, иногда прямо противоположная, разница описанных в литературе данных. В данной работе определялось сродство к кислороду очищенного от 2,3-дифосфоглицерата гемоглобина, то есть полученные результаты отражают только структурные особенности и фракционный состав нативного гемоглобина (А. Rossi-Fanelli, Е. Antonini, 1958). Кроме того, с помощью другой методики автоматически регистрировалась кривая диссоциации оксигемоглобина в цельной капиллярной крови (В. Г. Кулес и др., 1989), что позволило рассчитывать сродство к кислороду гемоглобина в целостном эритроците.

Патогенетическое значение изменения сродства гемоглобина к кислороду и метаболизма оксигемоглобина возрастает при гипоксических и ишемических состояниях (S. Javaheri et al., 1995; S. Matsui et al., 1995). Выявлено кардиопротективное действие эритроцитов с низким сродством гемоглобина к кислороду при изопротереноловом (С. Apstein et al., 1985) и ишемическом (G. Pantely et al., 1981) поражении миокарда, возрастает значение сродства гемоглобина к кислороду в регуляции мозгового кровотока при гипоксических состояниях (R. Koehler et al., 1986). Ряд фармакологических препаратов, в том числе бета-адреноблокатор пропранолол, способны

уменьшать сродство гемоглобина к кислороду (В. В. Гацура, С. В. Гацура, 1982), что обеспечивает дополнительное повышение доставки кислорода к тканям без увеличения регионарного кровотока. Дипиридомол снижает, а антагонист медленных кальциевых каналов нифедипин повышает сродство к кислороду как нативного гемоглобина, так и внутриэритроцитарного гемоглобина (E. de-Paula, N. C. Meirelles, 1992).

Таким образом, активация цикла гликолиза как в скелетной мускулатуре, так и в эритроцитах крови способствуют повышению толерантности больных ишемической болезнью сердца к физической нагрузке. Для скелетной мышцы значение активации гликолиза заключается в раннем восстановлении сопряженности ресинтеза аденозинтрифосфорной кислоты и мышечного сокращения.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глава II. Материал и методы исследования

II. 1. Общая характеристика обследованных групп больных

Для решения поставленных задач обследованы больные ишемической болезнью с различными степенями тяжести хронической сердечной недостаточности. Тяжесть выраженности декомпенсации сердца оценивалась по критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), в основе которой лежит переносимость физической нагрузки (толерантность к физической нагрузке). По тяжести застойной (хронической) сердечной недостаточности выделяют четыре (I-IV) функциональных класса (ФК), которые и отражают величину толерантности к физической нагрузке (Ф. Т. Агеев и др., 1992). Данные таблицы 1 демонстрируют основные критерии для установления функционального класса застойной сердечной недостаточности.

Кроме оценки тяжести сердечной недостаточности по функциональным классам, для исследования изменений тяжести сердечной недостаточности во время лечения и после лечения препаратами различных фармакологических групп использовалась балльная оценка тяжести застойной сердечной недостаточности (Т. Ishiyama et al., 1976), критерии которой приводятся в таблице 2.

У всех обследованных больных диагноз ишемической болезни сердца был установлен на основании комплекса клини-

Таблица 1

Классификация застойной сердечной недостаточности по критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (НУНА)*

Функциональные классы	Критерии тяжести сердечной недостаточности
I	Обычная физическая активность не сопровождается чрезмерным утомлением, сердцебиением, одышкой или ангинальными болями.
II	Явления легкого ограничения физической активности. Больные хорошо себя чувствуют во время отдыха. Обычная физическая активность приводит к утомлению, сердцебиению, одышке или ангинальным болям.
III	Отчетливое ограничение физической активности, больные хорошо себя чувствуют во время отдыха. Меньшая, чем обычная физическая активность сопровождается утомлением, сердцебиением, одышкой или ангинальными болями.
IV	Неспособность переносить любую физическую нагрузку без ощущений дискомфорта. Если предпринимается какая-либо физическая активность, дискомфорт усиливается.

* Disease of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis. By the Criteria Committee of the New York Heart Association. Six Edition. Boston, p. 110-114, 1964.

Таблица 2

Критерии балльной оценки тяжести застойной
сердечной недостаточности (Т. Ishiyama et al., 1976)

Симптомы и их выраженность	Количество баллов
ОДЫШКА	
Ортопное	5
Одышка в покое	4
Приступообразная одышка	3
Одышка при физической нагрузке	2
Учащение дыхания при нагрузке	1
ВЛАЖНЫЕ ХРИПЫ В ЛЁГКИХ	
По всем лёгочным полям	3
С двух сторон в нижних отделах	2
Единичные в нижних отделах	1
ОТЁКИ	
Отёки на ногах с асцитом и/или плевральным выпотом	3
Отёки на ногах	2
Пастозность голеней	1
УВЕЛИЧЕНИЕ ПЕЧЕНИ	1 балл = количеству пальцев

ческих, инструментальных и биохимических данных с использованием классификации ишемической болезни сердца, принятой Комитетом экспертов ВОЗ (1979). Основная часть больных сос-

тояла из лиц, перенесших острый инфаркт миокарда различной локализации. Минимальный срок после перенесённого инфаркта миокарда до включения больного в протокол исследования составил полтора года. У оставшейся части больных ишемическая болезнь сердца проявлялась классической клинической картиной стабильной стенокардии различной степени тяжести, подтверждённой комплексом электрокардиографического, ультразвукового, биохимического исследований с исключением сомнительных случаев, подозрительных на кардиомиопатию, анемию, эндокринную патологию. Основные данные, характеризующие обследованных больных представлены в таблице 3.

Таблица 3

Общая характеристика обследованных больных*

Показатели	Функциональные классы застойной сердечной недостаточности			
	I	II	III	IV
Пол, м/ж	26/22	34/28	30/27	19/12
Возраст, лет	55±1,9	52±1,9	57±1,8	56±1,7
Постинфарктный кардиосклероз	19	20	36	24
Мерцательная аритмия	1	10	55	30
Функциональный класс стабильной стенокардии	2,5±0,24	2,0±0,25	1,5±0,34	1,4±0,28
Артериальная гипертония	28	36	24	20

* - данные приведены в абсолютных значениях и в виде M±m

Как видно из представленной таблицы 3, отличительной особенностью обследованных больных с тяжёлой застойной сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс, NYHA) является более высокая частота развития мерцательной аритмии, постинфарктного кардиосклероза и снижение тяжести стенокардии. По другим признакам обследованные больные не отличаются.

Отдельную группу составили больные ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия) без клинических признаков застойной сердечной недостаточности (n=29), которые не имели нарушений сократительной способности сердца по данным эхокардиографического исследования и нормальную величину показателя индекса сократимости (Y. Matsuda et al., 1978).

Группа практически здоровых лиц состояла из 67 человек.

II. 2. Определение толерантности к глюкозе по данным внутривенного глюкозотолерантного теста

Количественное определение толерантности больных и здоровых лиц к глюкозе проводилось после внутривенного введения раствора глюкозы. Внутривенный тест толерантности к глюкозе проводился в утренние часы натощак. После забора пробы крови из кубитальной вены вводился 40% раствор глюкозы в дозе 50 грамм в виде болюса, в последующем проводился забор проб крови через 1, 5, 15, 30, 45, 60, 90 и 120 ми-

нут. Образцы крови центрифугировались в рефрижераторной центрифуге (3000 оборотов в минуту) в течение 20 минут. В последующем с полученными образцами плазмы крови проводился комплекс биохимических, радиоиммунных и радиоферментных исследований. Для определения величины толерантности к глюкозе в образцах крови, полученных через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 после введения глюкозы определялось содержание глюкозы глюкозо-оксидазным методом (E. Raabo, T. Terkildsen, 1960). Полученные результаты, отражающие уровень глюкозы в 1 мл плазмы крови, выражались в ммоль/л и мг%. В последующем строился график зависимости концентрации глюкозы в крови от времени после болюсного введения глюкозы. Для расчёта величины толерантности к глюкозе использовались преобразования, суть которых заключается в построении графика зависимости величины десятичного логарифма концентрации глюкозы в плазме крови, выраженной в мг% от времени определения содержания глюкозы в крови после введения глюкозы (B. Hamilton, A. Stein, 1942; V. Conard, 1955; D. Ikkos, R. Luft, 1957a;b; J. Franckson et al., 1959; J. Moorhouse et al., 1964). Указанные преобразования позволяют представить кривую снижения уровня глюкозы в крови между 15 и 60 минутами исследования в практически прямую линию и по скорости уменьшения величины десятичного логарифма концентрации глюкозы рассчитывать величину толерантности к глюкозе в условных единицах (усл. ед.). Для получения удобных для анализа данных полученный показатель умножается на величину натурального логарифма десяти и на сто. Адекватность полученного способа расчёта толерантности к глюкозе подтверждена

многочисленными исследованиями с использованием различных доз вводимой глюкозы (J. Moorhouse et al., 1963; D. Dyck, J. Moorhouse, 1966) и исследованиями, проведёнными у здоровых лиц (A. Marangou et al., 1988) и у больных с сердечно-сосудистой патологией (P. Ettinger et al., 1968) за последние годы (P. Dessi-Fulgheri et al., 1987; G. Paolisso et al., 1992).

II. 3. Методика проведения перорального теста толерантности к глюкозе

Пероральный тест толерантности к глюкозе проводился с использованием 75 грамм водного 40% раствора глюкозы вводимой через рот. Забор проб венозной и капиллярной крови проводился до приёма глюкозы, через 60 и 120 минут после приёма глюкозы. Содержание глюкозы определялось в плазме полученной венозной крови и в цельной капиллярной крови глюкозо-оксидазным методом. Для оценки перорального теста толерантности к глюкозе использовались критерии, предложенные национальной группой по изучению сахарного диабета, которые приводятся ниже в таблице 4.

Кроме анализа изменений уровня глюкозы в крови до и после приёма внутрь глюкозы, у всех больных рассчитывалась площадь под кривой изменений уровня глюкозы после построения графика с использованием одной масштабной сетки (D. Giugliano et al., 1980; D. Andersson, S. Rojdmarm, 1981). Полученные единицы измерения площади под кривой динамики уровня глюкозы в крови (произведение концентрации глюкозы в

Таблица 4
Диагностические критерии для оценки показателей
перорального глюкозотолерантного теста*

Виды глюкозотолерантного теста	Глюкоза крови, ммоль/л
1	2
Нормальный тест	
исходный уровень:	
венозная плазма	< 6,4
цельная венозная кровь	< 5,6
капиллярная цельная кровь	< 5,6
через 120 минут:	
венозная плазма	< 7,8
цельная венозная кровь	< 6,7
капиллярная цельная кровь	< 7,8
через 30, 60 или 90 минут:	
венозная плазма	< 11,1
цельная венозная кровь	< 10,0
капиллярная цельная кровь	< 11,1
Нарушенный тест	
исходный уровень:	
венозная плазма	< 7,8
цельная венозная кровь	< 6,7
капиллярная цельная кровь	< 6,7
через 120 минут:	
венозная плазма	7,8-11,1

Продолжение таблицы 4

1	2
цельная венозная кровь	6,7-10,0
капиллярная цельная кровь	7,8-11,1
через 30, 60 или 90 минут:	
венозная плазма	$\geq 11,1$
цельная венозная кровь	$\geq 10,0$
капиллярная цельная кровь	$\geq 11,1$
Сахарный диабет	
исходный уровень:	
венозная плазма	$\geq 7,8$
цельная венозная кровь	$> 6,7$
капиллярная цельная кровь	$\geq 6,7$
через 120 минут:	
венозная плазма	$\geq 11,1$
цельная венозная кровь	$\geq 10,0$
капиллярная цельная кровь	$\geq 11,1$
через 30, 60 или 90 минут:	
венозная плазма	$\geq 11,1$
цельная венозная кровь	$\geq 10,0$
капиллярная цельная кровь	$\geq 11,1$

* National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes, 1979, 28, 1039-1057.

крови, ммоль/л и времени после приёма глюкозы, мин) принимались за условные единицы (усл. ед.).

II. 4. Определение чувствительности к инсулину по кинетике уровня эндогенного инсулина в плазме венозной крови после внутривенного введения глюкозы

При проведении внутривенного глюкозотолерантного теста до введения и в динамике после введения глюкозы в плазме венозной крови исследовалось содержание радиоиммунного инсулина. Исследование кинетики инсулина и "С" пептида в крови (P. Insel et al., 1975; R. Bergman, C. Cobelli, 1980) позволило разработать методику определения чувствительности организма к эндогенному инсулину (R. Bergman et al., 1981; Y. Yang et al., 1987), которая отличается не только простотой и оригинальностью моделирования, но и, при сравнении с технически сложной методикой эугликемического замка (R. DeFronzo et al., 1979), позволяет избежать введения достаточно больших доз инсулина (R. Bergman et al., 1987). В настоящее время оценка инсулиночувствительности по данным изменения уровня радиоиммунного инсулина в плазме крови после внутривенного введения глюкозы (R. Bergman et al., 1981; R. Watanabe et al., 1989) используется для исследования механизмов инсулинорезистентности при сердечно-сосудистой патологии (G. Paolisso et al., 1992), а у больных застойной сердечной недостаточностью показана сильная корреляция величины чувствительности к инсулину измеренной методом

эугликемического замка и методом R. Bergman с соавт., 1981 (J. Swan et al., 1994).

Для исследования влияния экзогенного инсулина на содержание контринсулярных гормонов в крови, сывороточную активность ангиотензинпревращающего фермента и для определения чувствительности организма к инсулину проводилась проба с внутривенным введением 0,15 ЕД/кг простого инсулина.

Активность ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови больных исследовалась колориметрически по методике описанной Y. Kasahara, Y. Ashihara, 1981. Активность ренина плазмы крови определяли радиоиммунным методом ("Sea-Sorin").

Содержание эрготионеина в крови определялось спектрофотометрически по методике J. Carlsson с соавт., 1974.

II. 5. Исследование уровня гормонов и свободных жирных кислот в крови при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста

До введения глюкозы и в динамике после внутривенного введения глюкозы в полученных образцах крови (плазма крови, сыворотка крови) определялось содержание радиоиммунного инсулина, "С" пептида, адреналина, норадреналина, дофамина, адренокортикотропного гормона, соматотропного гормона, тиреотропного гормона, соматостатина, кортизола, Т3, Т4 с использованием коммерческих наборов реагентов для радиоиммунных и радиоферментных исследований производства Италии,

Италии-Франции, США, Белоруссии, Чехии.

При проведении внутривенного теста толерантности к глюкозе определялось содержание свободных жирных в крови (W. Duncombe, 1963). Скорость снижения уровня свободных жирных кислот в крови от исходных до минимальных значений рассчитывалась в мкэкв/л/мин.

Содержание в плазме крови простагландинов серии E, F2L, простациклина и тромбоксана, простагландинов группы E2 определялось с помощью наборов для радиоиммунных исследований фирмы "Clinical Assays" (США) и "Institute of Isotopes" (Венгрия).

II. 6. Оценка экскреции гормонов с мочой у больных застойной сердечной недостаточностью и в норме

Для оценки экскреции гормонов с мочой в различных порциях суточной мочи исследовалось содержание гормонов и креатинина. Количество выделяемых гормонов с мочой рассчитывали по отношению концентрации гормонов в 1 мл мочи к концентрации креатинина в данной пробе мочи. Расчёты проводились на 1 мкмоль креатинина (И. И. Дедов и др., 1989; L. Eldjarn et al., 1972; A. Jackson et al., 1987; J. Bauer, G. Reams, 1988; S. Asakura et al., 1989; K. Jung et al., 1989). Показатели, полученные в различных образцах в течение суток, в последующем усреднялись.

Скорость выделения гормонов с мочой рассчитывалась как количество гормона выделяемого за 1 минуту.

Скорость клубочковой фильтрации определялась после исследования уровня креатинина в плазме крови и в моче по общепринятой методике.

Содержание электролитов в плазме крови и в моче определялось методом пламенной фотометрии на фотометре "Flap-но-4" (Германия) и фотометрически (для кальция) по цветной реакции кальция плазмы крови с глиоксаль-бис в щелочной среде с помощью наборов реагентов фирмы "Lachema" (Чехословакия). Скорость выделения калия и натрия с мочой рассчитывались за 24 часа.

II. 7. Исследование влияния фармакологических препаратов различных групп у больных застойной сердечной недостаточностью

Для исследования влияния различных препаратов у больных застойной сердечной недостаточностью были сформированы различные группы больных, отличающихся по тяжести сердечной недостаточности. Больные с III-IV функциональным классом застойной сердечной недостаточности получали лечение сердечными гликозидами (дигоксином) и мочегонными (фуросемидом). Указанная (традиционная) терапия проводилась самостоятельно (n=37) и в комбинации с блокатором ангиотензинпревращающего фермента каптоприлом (капотеном) в суточной дозе 25 мг утром (n=42). Через 4-6 недель лечения и наблюдения блокатор ангиотензинпревращающего фермента капотен отменялся.

Больные с I-II функциональным классом застойной сер-

дечной недостаточности принимали в виде монотерапии в течение 4-6 недель периферический вазодилататор группы нитроглицерина нитросорбид (n=30) в суточной дозе 80 мг, блокатор медленных кальциевых каналов, производное дигидропиридина нифедипин (адалат) в суточной дозе 80 мг (n=38), блокатор ангиотензинпревращающего фермента капотен (n=38) в суточной дозе 25 мг.

Весь комплекс клинических, инструментальных, биохимических и радиоиммунных исследований проводился до лечения больных, в процессе лечения и в течение двух месяцев после лечения.

Отдельную группу составили больные с I-II функциональным классом застойной сердечной недостаточности и артериальной гипертонией, которые принимали в виде монотерапии блокатор ангиотензинпревращающего фермента капотен (n=32).

Из исследования были исключены больные, у которых назначение блокатора ангиотензинпревращающего фермента капотена привело к побочным эффектам в виде немотивированного кашля, затруднённого дыхания, покраснения верхней половины туловища (всего шесть человек). Больные с сахарным диабетом из исследования были также исключены.

II. 8. Исследование сократительной способности левого желудочка сердца и показателей центральной гемодинамики

Ультразвуковую локацию сердца производили на эхокардиографе SSH-40 (фирма "Toshiba", Япония). Использовали рота-

ционный датчик с углом сканирования 90 градусов и рабочей частотой 2,4 МГц с одновременной записью в реальном масштабе времени двумерной эхокардиограммы и М-сканированием. Исследование левых отделов сердца проводили по стандартным методикам (Н. М. Мухарлямов, Ю.Н. Беленков, 1974; Ю. Н. Беленков, О. Ю. Атьков, 1976; L. Teichholz et al., 1974; 1976). Давление в лёгочной артерии определяли с помощью доплер-эхокардиографии (M. Isobe et al., 1986). Рассчитывали время правожелудочкового предизгнания, как временной интервал от начала зубца Q синхронизированной электрокардиограммы до появления первых осцилляций систолического потока на доплер-эхокардиограмме, и интервал времени от начала потока до пика скорости потока в лёгочной артерии. Для расчёта систолического, диастолического и среднего давления применялись формулы, основанные на величине соотношения указанных параметров (M. Isobe et al., 1986).

II. 9. Методика проведения теста толерантности к изометрической нагрузке и исследование артерио-венозной разницы глюкозы и свободных жирных кислот для верхней конечности

Тест к изометрической (статической) нагрузке кистевого сжатия проводился с помощью стандартного кистевого динамометра (без фиксатора максимальной мощности нагрузки). Больной выполнял физическую нагрузку кистевого сжатия до "отказа" мощностью 30% от максимальной (J. Sanchez et al., 1980;

G. Keren et al., 1989). До нагрузки, при выполнении и после выполнения статической нагрузки регистрировались артериальное давление, электрокардиограмма и частота сердечных сокращений (по электрокардиограмме). Выбор метода был обусловлен тем, что гемодинамический эффект физической нагрузки на мышцы верхних конечностей превышает эффект на мышцы нижних конечностей в силу значительных отличий мышечной массы и более выраженной симпатической стимуляции при физической нагрузке на небольшие группы мышц (P. Astrand et al., 1965; S. Bevegard et al., 1966; J. Stenberg et al., 1967).

Исследование уровня глюкозы и свободных жирных кислот в венозной крови (кубитальная вена) и капиллярной крови (из пальца) проводилось до выполнения физической нагрузки и сразу после нагрузки. Артерио-венозная разница для глюкозы и свободных жирных кислот определялась как отношение разности уровня метаболитов в капиллярной (артериальной) крови и в венозной крови к содержанию глюкозы или свободных жирных кислот в капиллярной крови и выражалась в процентах.

Регистрация чрескожной полярограммы проводилась в течение всего исследования с поверхности предплечья с помощью чрескожного полярографа ТСМ-2 (Дания).

II. 10. Исследование основных субстратов и активности ключевых ферментов цикла гликолиза в эритроцитах

Исследование активности ключевых ферментов цикла гликолиза и основных субстратов цикла гликолиза проводилось в

трижды отмытых эритроцитах крови. Методы исследования указанных показателей, представленные в таблице 5, соответствуют требованиям международного комитета по стандартизации в гематологии (E. Beutler et al., 1977).

Таблица 5

Методы исследования представленных внутриэритроцитарных показателей и их значения в норме (для n=34)

Изученные показатели	Метод исследования	Норма, $M \pm m$
Глюкозо-6-фосфат	S. Minakami et al., 1965	$79,4 \pm 5,43$ нмоль/г Hb
Фруктозо-6-фосфат	1965	$29,3 \pm 2,06$ нмоль/г Hb
2,3-дифосфоглицерат	-//-	$11,1 \pm 2,18$ мкмоль/г Hb
Фосфоенолпируват	-//-	$33,7 \pm 2,66$ нмоль/г Hb
Лактат	-//-	$856,5 \pm 22,13$ мкмоль/л
Пируват	-//-	$43,0 \pm 8,14$ мкмоль/л
Гексокиназа	H. Bergmeyer, 1974	$1,02 \pm 0,19$ МЕ/г Hb
Фосфофруктокиназа	-//-	$10,7 \pm 3,22$ МЕ/г Hb
Лактатдегидрогеназа	-//-	$186,4 \pm 12,55$ МЕ/г Hb

Для исследования интенсивности гликолиза трижды отмытые эритроциты инкубировались в фосфатном буфере в последующем определялись скорость потребления глюкозы и выделения лактата (В. Ф. Лукьянов и др., 1984; A. K. Sen, W. F. Widdas, 1962). Инкубация проводилась в течение 60 минут при температуре 37 градусов по Цельсию. До инкубации и через 60 минут после инкубации в гемолизате определялись содержание глюкозы и лактата (в мкмоль/4 мл суспензии эритроцитов).

скорость потребления глюкозы и синтеза лактата оценивалась по степени уменьшения (для глюкозы) и увеличения (для лактата) количества метаболита в процентах.

Для исследования влияния эрготионеина на синтез лактата гемолизатом в буферный раствор до инкубации добавляли 10-3 М эрготионеина (Н. Kawano et al., 1982). Результаты сравнивались с данными, полученными без добавления эрготионеина.

II. 11. Определение сродства гемоглобина к кислороду

Сродство гемоглобина к кислороду определялось при стандартных условиях: напряжение углекислого газа составляло 40 мм рт. ст., температура 37 градусов по Цельсию. Для графической записи кривой диссоциации оксигемоглобина 0,4 мкл капиллярной крови в измерительной камере деоксигенировалась, в последующем в камеру подавалась смесь с возрастающим напряжением кислорода. По мере оксигенации гемоглобина регистрировалась кривая зависимости процентного содержания фракции оксигемоглобина. Напряжение кислорода при которой определяется насыщение гемоглобина кислородом составляющее 50% и составляет величину сродства гемоглобина к кислороду или величину P50. Возрастание величины P50 или смещение кривой диссоциации оксигемоглобина свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду, а уменьшение величины P50 или смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево характеризует повышение сродства гемоглобина к кислороду.

Для определения величины P50 использовался прибор "Hem-0-Scan" фирмы "Aminco" (США)*.

Определение сродства очищенного от 2,3-дифосфоглицерата гемолизата эритроцитов (чистого гемоглобина) проводилось с использованием отмытых в 1,6% растворе хлористого натрия эритроцитов. Гемолиз проводился 0,03% раствором хлористого натрия в соотношении 1:10 (одна часть эритроцитов, 10 частей раствора), в последующем после центрифугирования, гемолизат фильтровался (миллипор, 0,22 микрон). Выделение гемоглобина проводилось при pH 7,6 с использованием сефадекса G-25-medium и 0,1 М раствора трисбуфера при температуре 4 градуса по Цельсию. Очищенный от 2,3-дифосфоглицерата гемоглобин использовался для определения сродства к кислороду (A. Rossi-Fanelli, E. Antonini, 1958).

Десатуратор скомбинированный с спектрофотометрической кюветой (Ю. Г. Иванов, 1975) и содержащий раствор гемоглобина разряжался до создания вакуума (до "закипания" раствора). В дальнейшем определялось содержание оксигемоглобина в динамике смешивания гемоглобина с отдельными порциями воздуха, а объем воздушной камеры предварительно был измерен с помощью ртути. По построенному графику изменения содержания оксигемоглобина в зависимости от количества воздуха (кислорода) определялась величина P50.

* - Определение данного показателя проведено у 20 здоровых лиц и у 35 больных застойной сердечной недостаточностью аспирантом В. В. Грязновым и полученные результаты использованы в материалах кандидатской диссертации.

II. 12. Исследование содержания макроэргических
фосфатов и глюкозо-6-фосфата в
скелетной мышце

Игольчатая биопсия латеральной ветви четырёхглавой мышцы бедра проводилась в условиях физического покоя у 27 больных застойной сердечной недостаточностью III-IV функционального класса и у 23 здоровых лиц (J. Bergstrom, 1962; R. Harris et al., 1974)*.

Полученные биоптаты тотчас замораживались вместе с иглой в жидком азоте. В полученных образцах исследовалось содержание аденозинтрифосфорной кислоты и одновременно содержание глюкозо-6-фосфата ферментативным способом (H. Bergmeyer, 1974), содержание фосфокреатина после кислотного гидролиза экстрактов в 0,1 N HCL при 70 градусах по Цельсию по разнице между тотальным (фосфокреатин + креатин) креатином и креатином определяемым с помощью диацетилового реагента (P. Eggleton et al., 1943).

Для исследования влияния экзогенного фосфокреатина на содержание макроэргических фосфатов и глюкозо-6-фосфата в скелетной мышце больным ежедневно проводились внутривенные инфузии фосфокреатина в течение 180 минут (Neoton, фирма Alfa Schiapparelli Wasserman, Италия) в суточной дозе 8 грамм в течение 7-10 дней.

* - В данную группу вошли семь больных с ревматическими пороками сердца.

II. 13. Статистическая обработка полученных результатов

Сравнительный анализ всех данных проводился между различными группами больных и с группой здоровых лиц после расчёта среднеарифметической величины показателя в отдельной группе и ошибки среднеарифметической. Определение статистической значимости разницы между различными группами проводился с использованием t -теста Стьюдента и непараметрического U -критерия Манна-Уитни. Разница принималась за достоверную при $p < 0,05$. Сравнение результатов в пределах одной группы больных (сравнение данных до и после лечения) проводилось с использованием непараметрического T -критерия Вилкоксона. Взаимосвязь изменений анализируемых показателей исследовалась по величине ранговой и линейной корреляции.

Подробное описание всех указанных статистических методов и методические подходы для выбора статистических методов даны в современных руководствах (Е. В. Гублер, 1978; Г.Ф. Лакин, 1990).

Для расчёта всех необходимых статистических показателей использовался программируемый научный калькулятор SRP-80 (Япония).

Глава III. Тolerантность к глюкозе и её регуляция
при застойной сердечной недостаточности

III. 1. Тolerантность к глюкозе у больных
застойной сердечной недостаточностью
по данным внутривенного глюкозо-
толерантного теста

Результаты изменения уровня глюкозы в плазме крови после внутривенного введения глюкозы у больных с застойной сердечной недостаточностью и у здоровых лиц представлены в таблице 6.

Таблица 6

Изменение концентрации глюкозы (ммоль/л) в плазме
венозной крови при проведении внутривенного
глюкозотолерантного теста, $M \pm m$

Время исследования	Обследованные группы лиц	
	Здоровые	Больные
Исход	$3,8 \pm 0,18$	$4,1 \pm 0,22$
1 мин	$44,4 \pm 3,81$	$43,6 \pm 4,22$
15 мин	$14,0 \pm 0,91$	$16,3 \pm 1,17$
30 мин	$11,2 \pm 0,86$	$13,1 \pm 1,10^*$
45 мин	$8,9 \pm 0,75$	$11,8 \pm 0,86^*$
60 мин	$7,2 \pm 0,41$	$10,5 \pm 0,53^*$
90 мин	$4,6 \pm 0,35$	$8,1 \pm 0,61^*$
120 мин	$4,2 \pm 0,31$	$6,2 \pm 0,38^*$

* - $p < 0,05$ для различий с нормой

Как видно из таблицы 6, исходный уровень глюкозы в плазме крови больных с I-IV функциональным классом (NYHA) сердечной недостаточности и у здоровых лиц достоверно не отличаются. Пиковый уровень глюкозы в плазме крови в обеих обследованных группах развивается через одну минуту после внутривенного введения глюкозы и также достоверно не различается. У больных застойной сердечной недостаточностью гипергликемия вызванная экзогенной глюкозой носит более выраженный характер на 30, 45, 60, 90 и 120 минутах исследования по сравнению с группой здоровых лиц.

Математическое преобразование показателей внутривенного глюкозотолерантного теста по методике предложенной (V. Conard, 1955) позволяет преобразовать ступенчатую динамику снижения уровня глюкозы в крови в практически прямую линию (30-60 минута исследования) и количественно рассчитывать величину толерантности к глюкозе. Полученные после указанных преобразований результаты (подробное описание методики преобразований дано во II главе) для больных с застойной сердечной недостаточностью и здоровых лиц представлены на рисунке III. 1.

Величина толерантности к глюкозе у здоровых лиц равна $1,48 \pm 0,11$ усл. ед., что соответствует литературным данным (D. Ikkos, R. Luft, 1957; J. Moorhouse et al., 1964). У больных ишемической болезнью сердца с застойной сердечной недостаточностью I-IV функционального класса величина толерантности к глюкозе составила $0,99 \pm 0,04$ усл. ед., что достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Зависимость величины толерантности к глюкозе от тяжес-

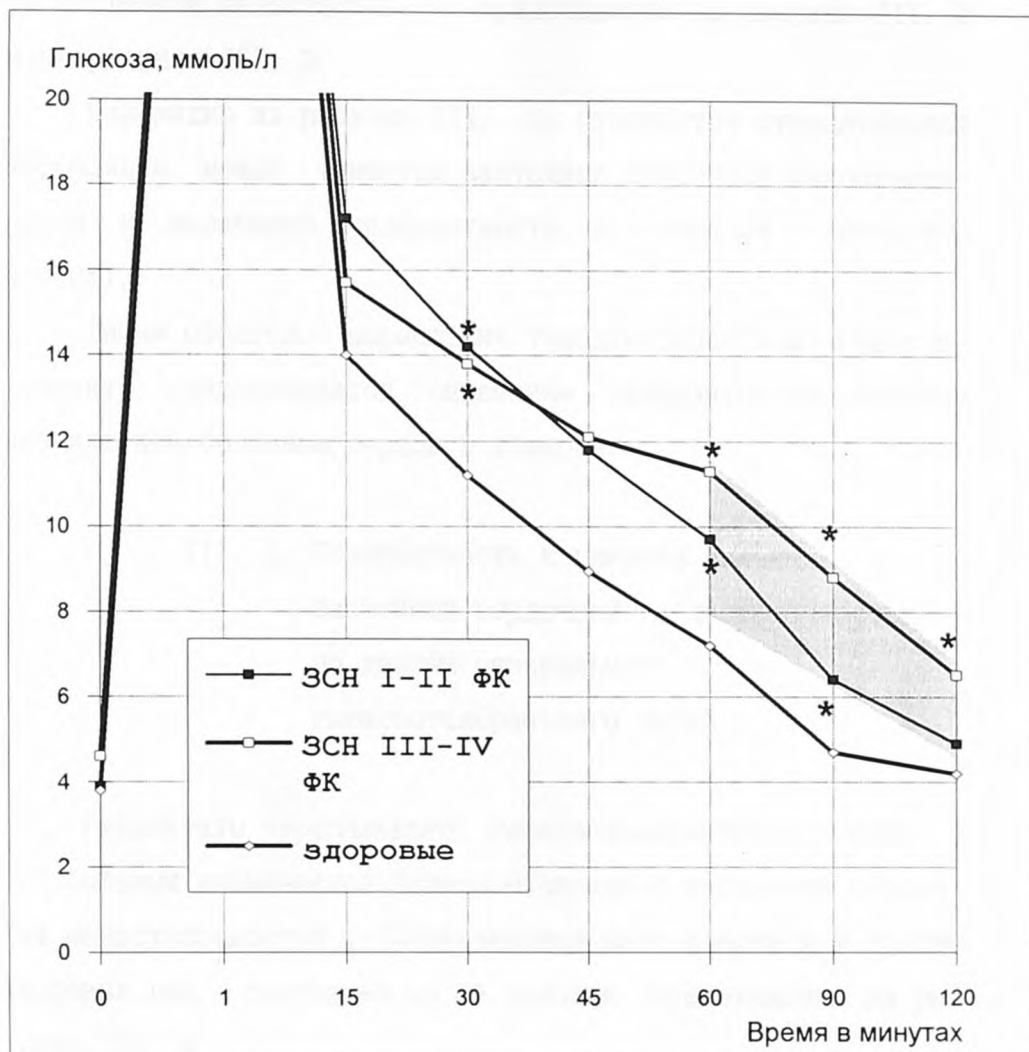


Рисунок III.1. Показатели внутривенного глюкозотолерантного теста у больных застойной сердечной недостаточностью I-IV функционального класса (ФК, NYHA).

Обозначения: * - $P < 0.05$ для различий с группой здоровых.

■ - зона достоверных различий между ЗСН I-II ФК и ЗСН III-IV ФК.

ти сердечной недостаточности представлена на рисунке III. 2 и на рисунке III. 3.

Как видно из рисунка III. 3, отмечается отрицательная корреляция между тяжестью застойной сердечной недостаточности и величиной толерантности к глюкозе ($r=-0,69$; $p<0,05$).

Таким образом, нарастание тяжести сердечной недостаточности сопровождается снижением толерантности больных ишемической болезнью сердца к глюкозе.

III. 2. Толерантность к глюкозе больных застойной сердечной недостаточностью по данным перорального глюкозотолерантного теста

Результаты перорального глюкозотолерантного теста у 127 больных ишемической болезнью сердца с застойной сердечной недостаточностью I-IV функционального класса и у группы здоровых лиц, состоящей из 38 человек, представлены на рисунке III. 4.

Как видно из рисунка III. 4, у больных с сердечной недостаточностью исходный уровень глюкозы в крови не отличается от нормы, степень гипергликемии через 120 минут после нагрузки глюкозой выше чем у здоровых лиц. Расчёт площади под кривой изменения уровня глюкозы в крови подтверждает полученную закономерность.

Индивидуальный анализ результатов перорального глюкозотолерантного теста позволил выделить у больных несколько

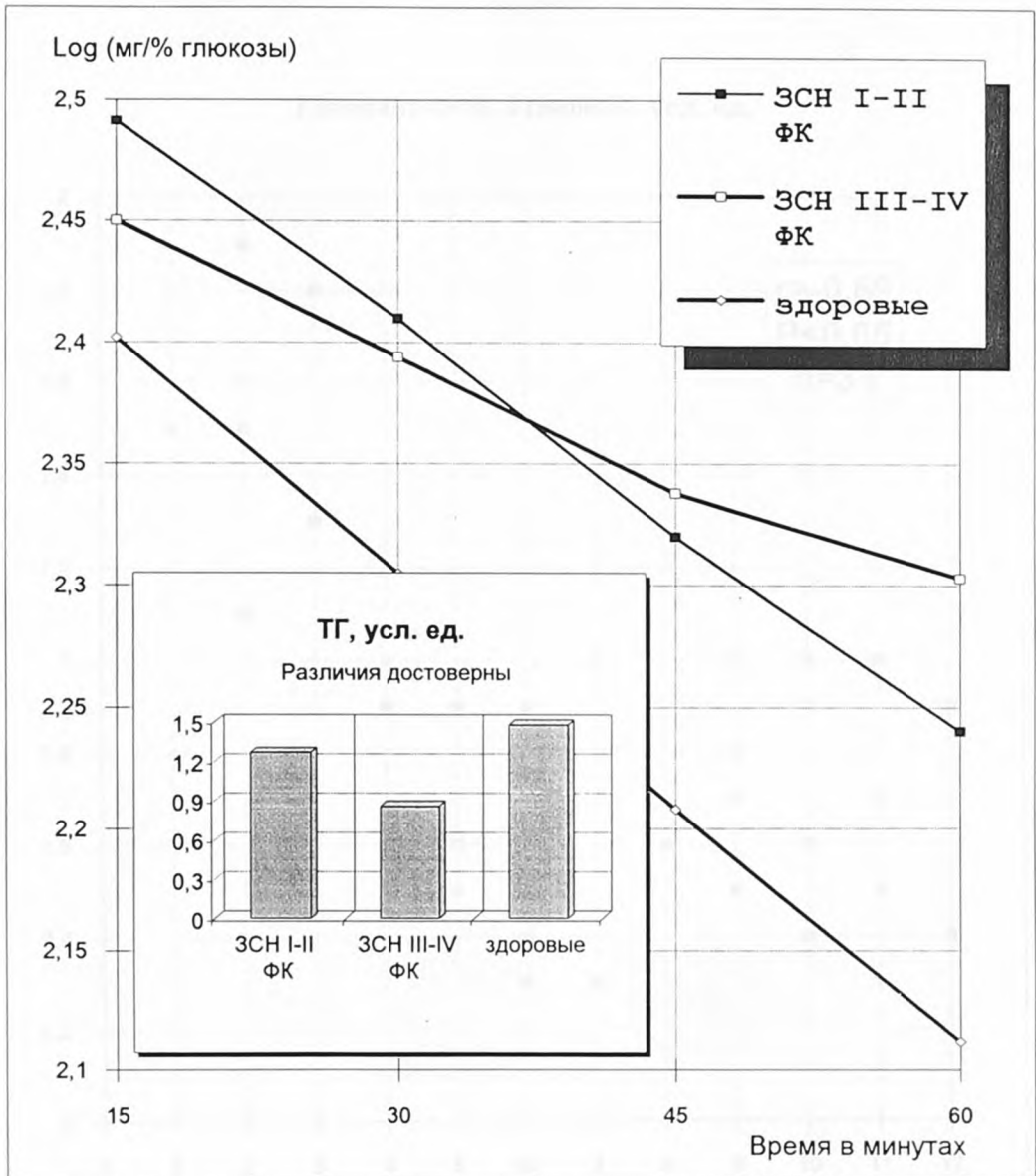


Рисунок III.2. Показатели внутривенного глюкозотолерантного теста и толерантность к глюкозе (ТГ) после логарифмических преобразований у больных застойной сердечной недостаточностью.

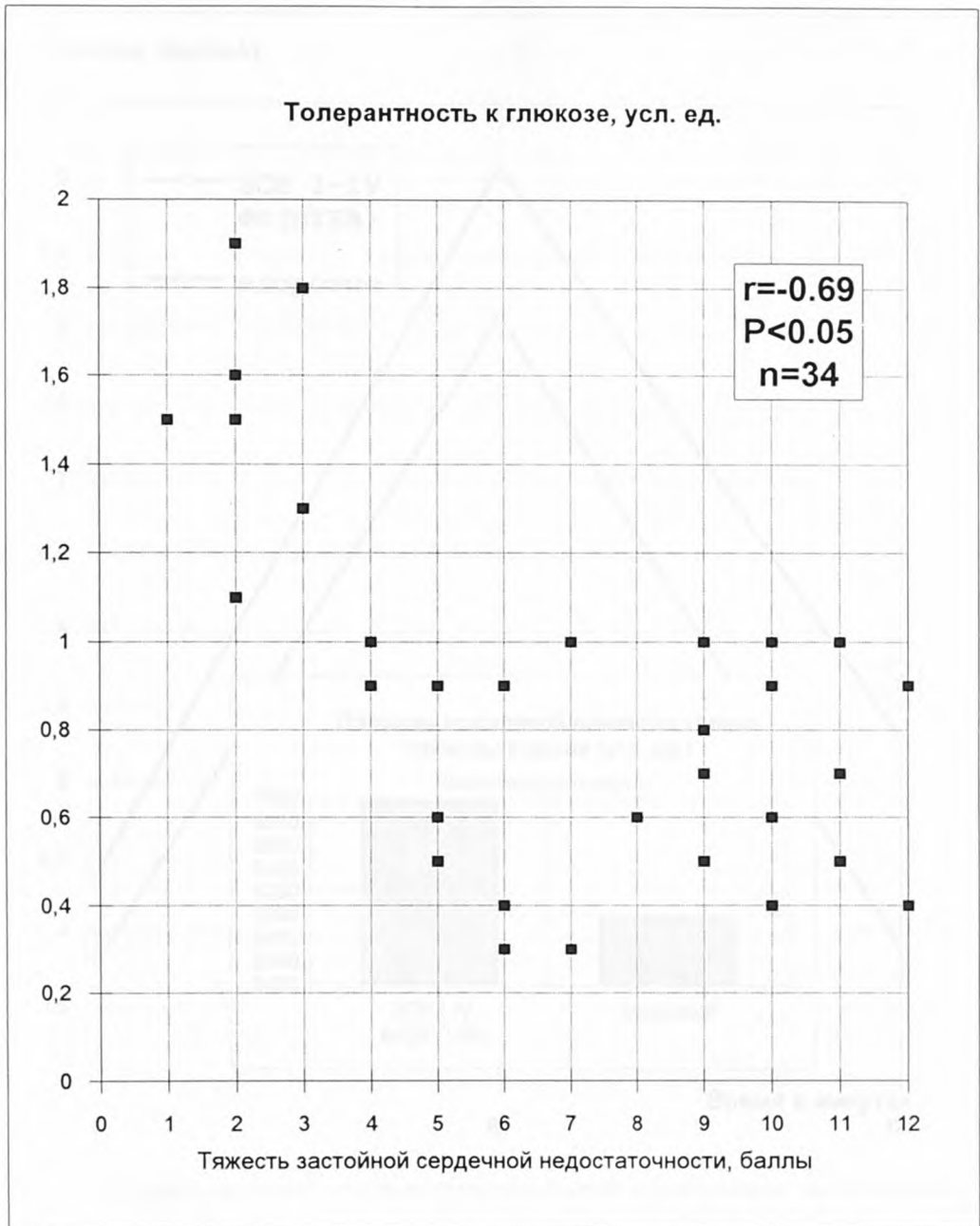


Рисунок III.3. Зависимость величины толерантности больных ишемической болезнью сердца к глюкозе от тяжести застойной сердечной недостаточности.

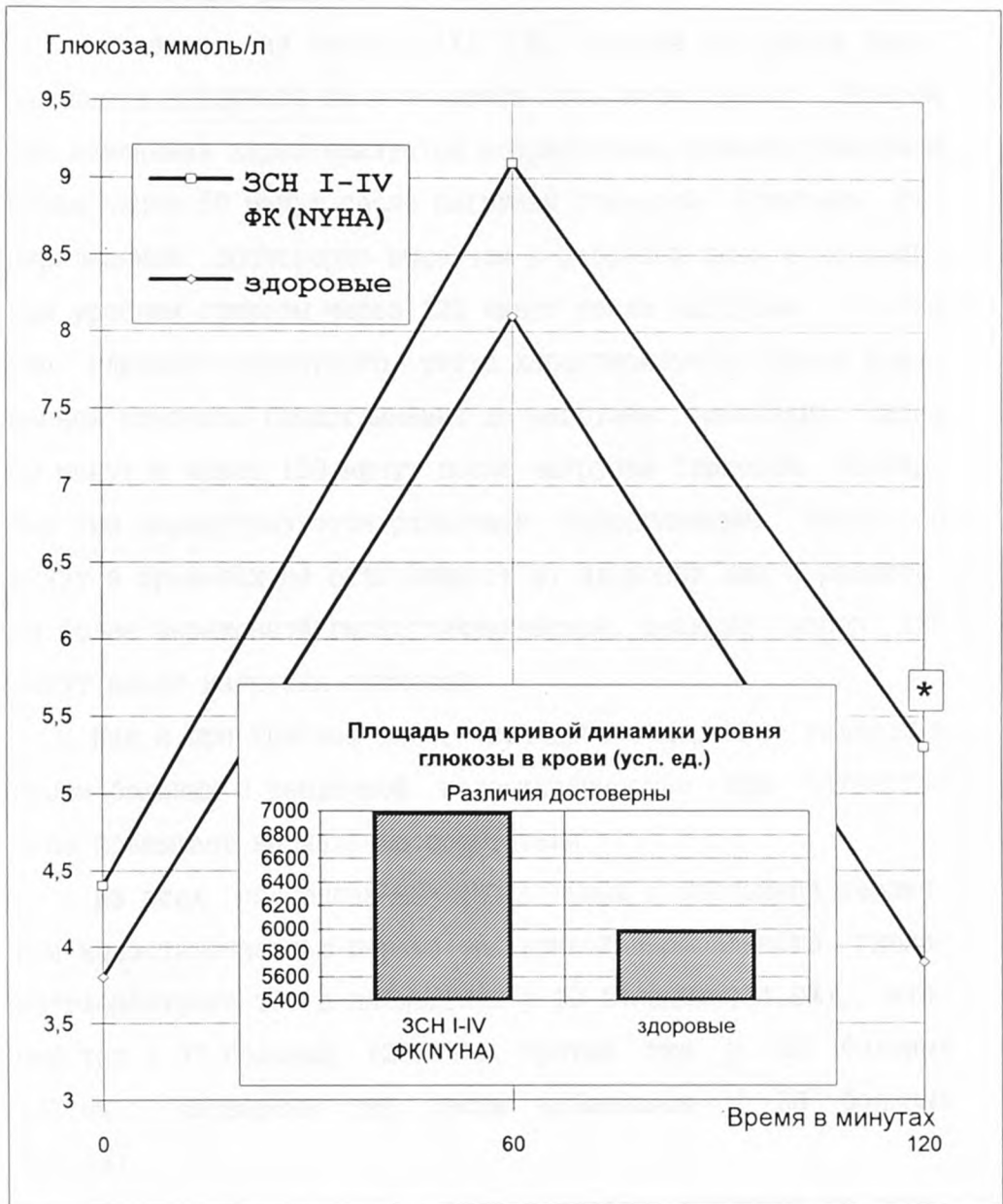


Рисунок III.4. Результаты перорального глюкозотолерантного теста в норме и при застойной сердечной недостаточности I-IV функционального класса (NYHA).

* - P<0.05 для различий с группой здоровых.

типов изменений данного теста.

Как видно из рисунка III. 5, первый тип теста толерантности к глюкозе не отличается от нормального. Второй тип изменений характеризуется возрастанием уровня глюкозы в крови через 60 минут после нагрузки глюкозой (степень гипергликемии достоверно выше чем у здоровых лиц) и нормальным уровнем глюкозы через 120 минут после нагрузки. Третий тип глюкозотолерантного теста характеризуется более выраженной степенью гипергликемии до нагрузки глюкозой, через 60 минут и через 120 минут после нагрузки глюкозой. Четвёртый тип характеризуется развитием гипергликемии через 60 минут в пределах не отличающихся от здоровых лиц и развитием более выраженной гипергликемической реакции через 120 минут после нагрузки глюкозой.

Как и при третьем типе, исходное содержание глюкозы в крови больных с сердечной недостаточностью при четвёртом типе превышает нормальные показатели.

Из всех обследованных 127 больных с застойной сердечной недостаточностью первый тип кривой перорального глюкозотолерантного теста наблюдался у 19 больных (14,9%), второй тип у 37 больных (29,1%), третий тип у 35 больных (27,6%), четвёртый тип теста наблюдался у 36 больных (28,4%).

Возраст больных, вес тела и половые различия не взаимосвязаны с частотой различных типов теста толерантности к глюкозе.

Зависимости частоты развития различных типов изменений теста толерантности больных к глюкозе от тяжести застойной

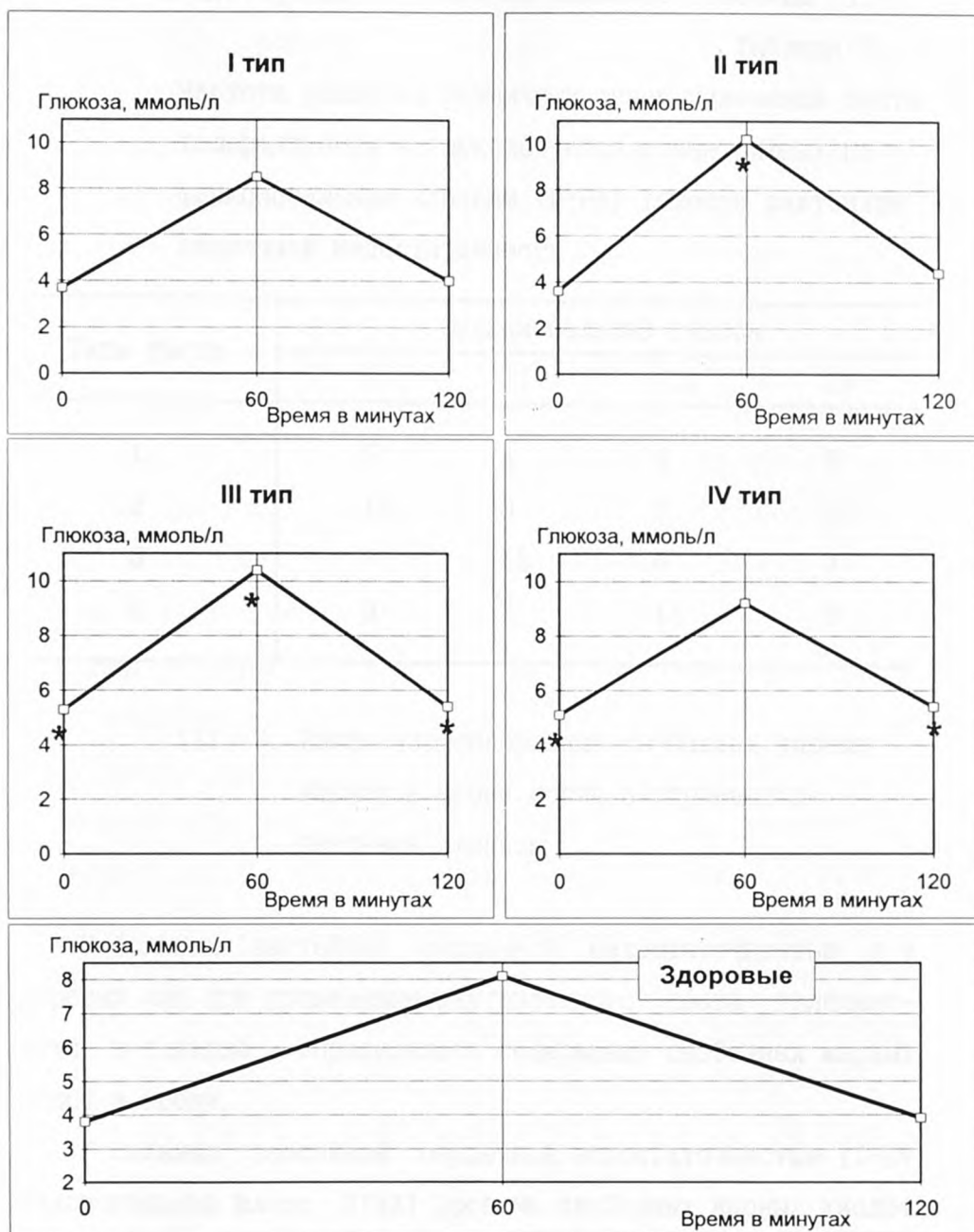


Рисунок III.5. Четыре типа перорального глюкозотолерантного теста у больных застойной сердечной недостаточностью.
* - $P < 0.05$ для различий с группой здоровых.

сердечной недостаточности также не выявлено (Таблица 7).

Таблица 7

Частота развития различных типов изменений теста толерантности к глюкозе (абсолютные цифры) по функциональным классам (NYHA) тяжести застойной сердечной недостаточности

Типы теста	Функциональные классы			
	I	II	III	IV
1	5	4	4	6
2	12	8	7	10
3	7	13	8	7
4	9	7	11	9

III. 3. Изменение содержания свободных жирных кислот в крови после внутривенного введения глюкозы

У больных застойной сердечной недостаточностью и у здоровых лиц при проведении внутривенного теста толерантности к глюкозе, определялось содержание свободных жирных кислот в крови.

У больных застойной сердечной недостаточностью (I-IV функциональный класс, NYHA) уровень свободных жирных кислот в крови составляет $614,5 \pm 27,18$ мкэкв/л и превышает нормальные показатели ($356,1 \pm 19,42$ мкэкв/л, $p < 0,05$). Отмечается положительная корреляция между тяжестью застойной сердечной

недостаточности (критерии NYHA и критерии T.Ishiyama et al., 1976) и уровнем свободных жирных кислот в крови (см. Рисунок III. 6).

В обеих группах обследованных лиц внутривенное введение глюкозы сопровождается снижением уровня свободных жирных кислот в крови и сохранением указанных изменений на 120 минуте исследования. Уровень свободных жирных кислот в крови после внутривенного введения глюкозы ниже на 30, 45, 60, 90 и 120 минутах исследования у пациентов с сердечной недостаточностью при сравнении с группой здоровых лиц. Если в норме максимальное снижение концентрации свободных жирных кислот в крови происходит на 45 минуте исследования, у больных с сердечной недостаточностью самый низкий уровень свободных жирных кислот в крови развивается через 60 минут после введения глюкозы.

Степень уменьшения содержания свободных жирных кислот в крови от исходных (до введения глюкозы) до минимальных значений (в процентах) у здоровых лиц и у больных застойной сердечной недостаточностью достоверно не отличаются и составляют, соответственно, $36,5 \pm 12,4 \%$ и $39,5 \pm 16,6 \%$ ($p > 0,05$). Скорость снижения содержания свободных жирных кислот в крови составляет в норме $3,53 \pm 0,181$ мкэкв/л/мин, а у больных с застойной сердечной недостаточностью она ниже и равняется $2,17 \pm 0,13$ мкэкв/л/мин ($p < 0,05$).

Зависимость скорости снижения содержания свободных жирных кислот и тяжести застойной сердечной недостаточности представлена на рисунке III. 7.

Как видно из рисунка III. 7, отмечается отрицательная

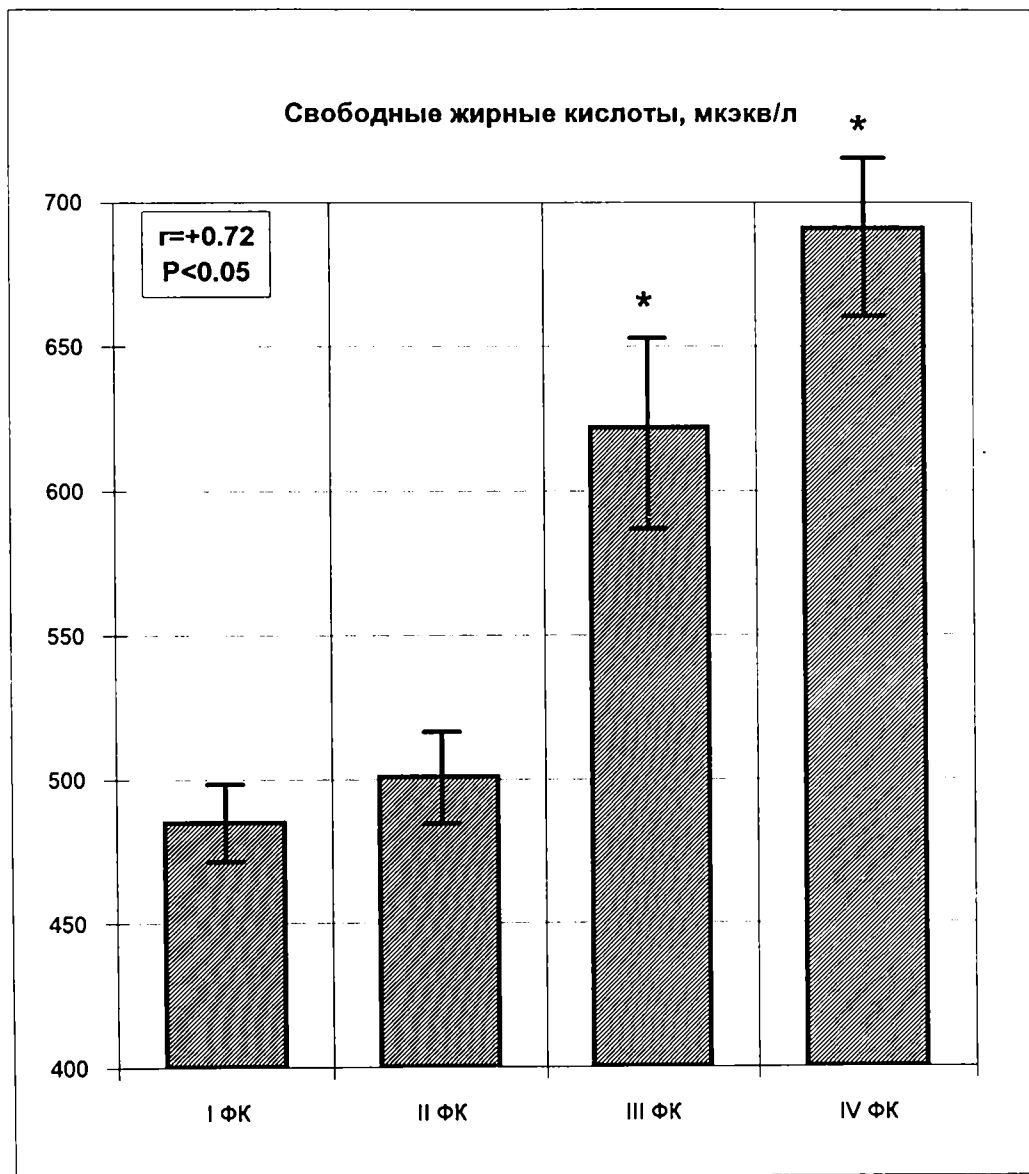


Рисунок III.6. Зависимость содержания свободных жирных кислот от тяжести застойной сердечной недостаточности.
* - $P<0.05$ для различий с I и II ФК.

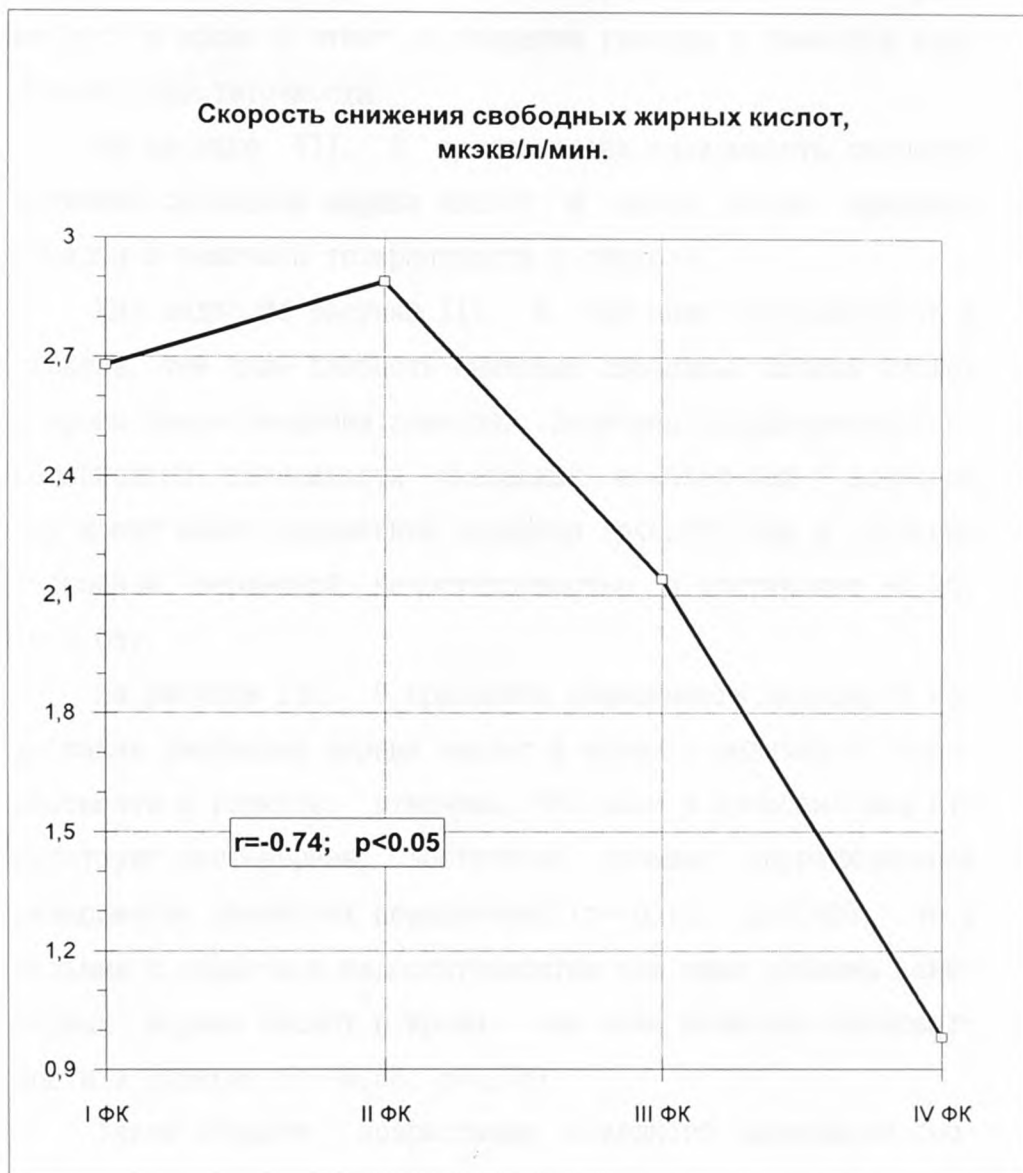


Рисунок III.7. Зависимость скорости снижения уровня свободных жирных кислот в крови после внутривенного введения глюкозы от тяжести застойной сердечной недостаточности (I-IV ФК NYHA).

корреляция между скоростью снижения уровня свободных жирных кислот в крови в ответ на введение глюкозы и тяжестью сердечной недостаточности.

На рисунке III. 8 представлена зависимость скорости снижения свободных жирных кислот в крови после введения глюкозы и величины толерантности к глюкозе.

Как видно из рисунка III. 8, чем ниже толерантность к глюкозе, тем ниже скорость снижения свободных жирных кислот в крови после введения глюкозы. Величина коэффициента корреляционной зависимости указанных показателей у здоровых лиц носит менее выраженный характер ($p < 0,05$) чем у больных застойной сердечной недостаточностью и составляет $+0,25$; ($p < 0,05$).

На рисунке III. 9 приведена зависимость исходного содержания свободных жирных кислот в крови с величиной толерантности к глюкозе. Отмечено, что если у здоровых лиц отсутствует достоверная, достаточно сильная корреляционная зависимость указанных показателей ($r = -0,13$; $p > 0,05$), то у больных с сердечной недостаточностью тем выше уровень свободных жирных кислот в крови, чем ниже величина толерантности к глюкозе ($r = -0,58$; $p < 0,05$).

Таким образом, возрастание исходного содержания свободных жирных кислот в крови у больных застойной сердечной недостаточностью, снижение величины скорости уменьшения уровня свободных жирных кислот в крови в ответ на введение глюкозы, и взаимозависимость этих показателей с величиной толерантности больных к глюкозе, может свидетельствовать о возрастании роли свободных жирных кислот в механизмах фор-

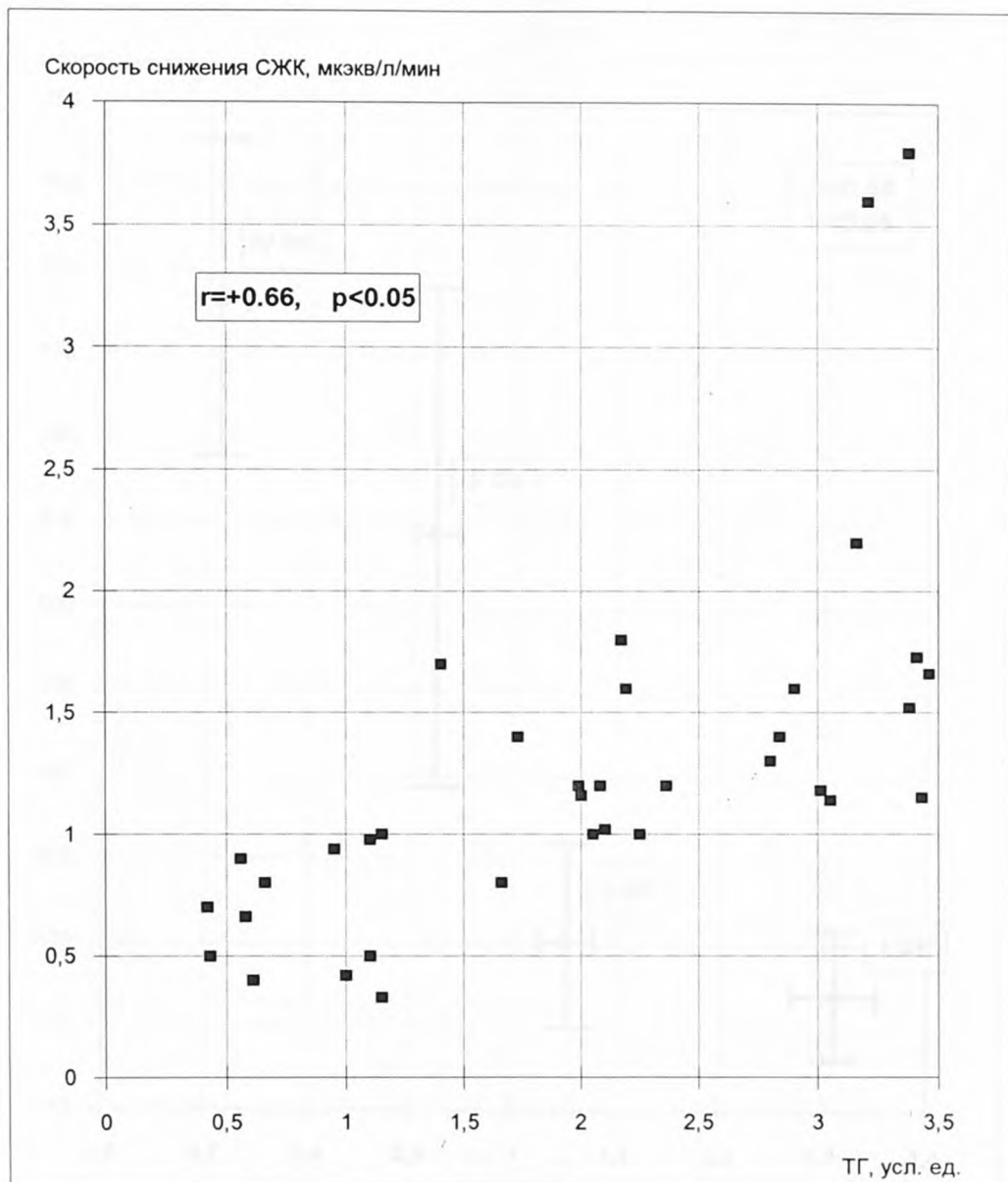


Рисунок III.8. Зависимость скорости снижения уровня свободных жирных кислот в крови (СЖК) после внутривенного введения глюкозы от толерантности к глюкозе (ТГ) у больных застойной сердечной недостаточностью (I-IV ФК NYHA).

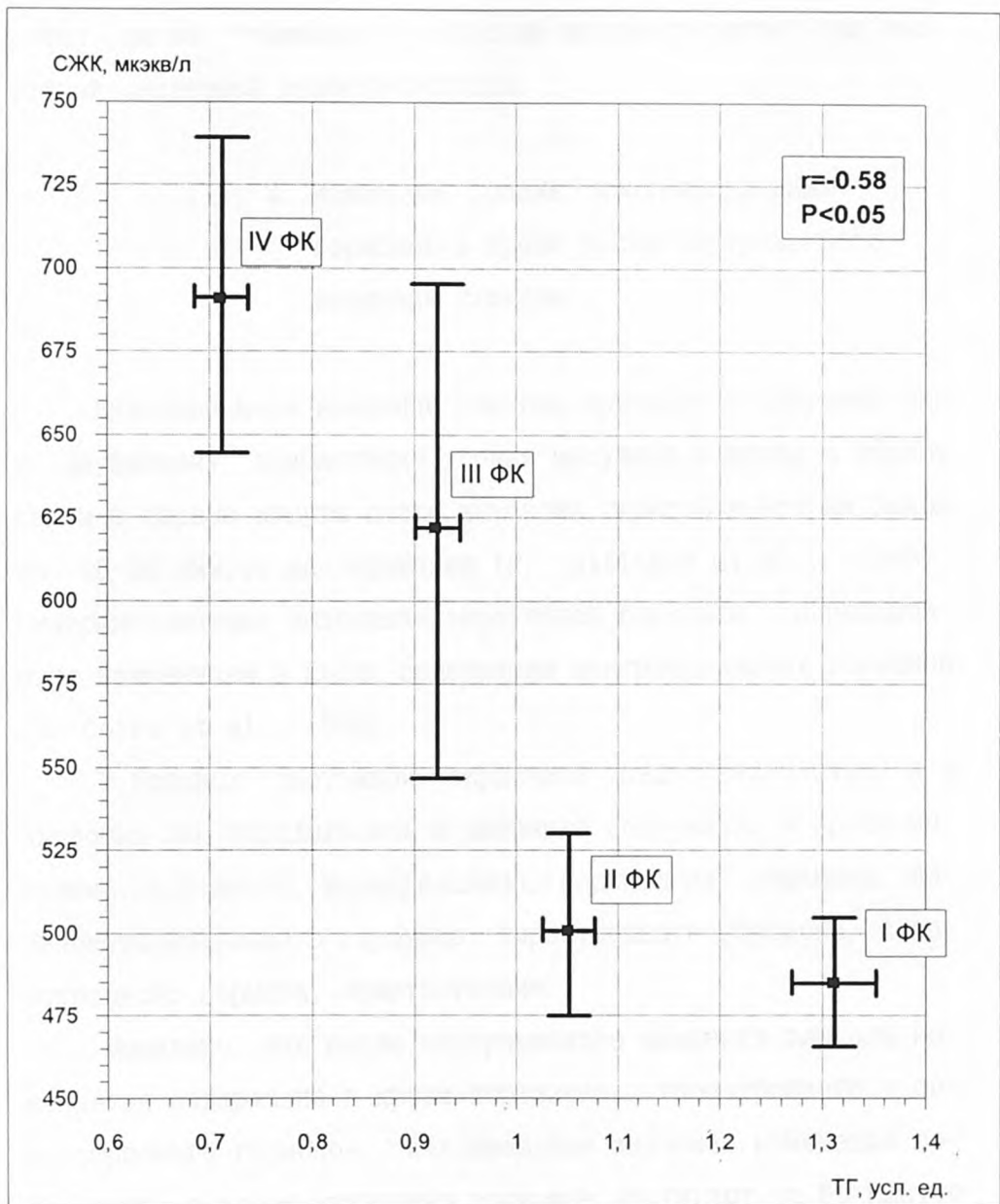


Рисунок III.9. Зависимость содержания свободных жирных кислот в крови (СЖК) и величины толерантности к глюкозе (ТГ) у больных застойной сердечной недостаточностью (I-IV ФК NYHA).

мирования низкой толерантности к глюкозе и возрастании значения цикла "глюкоза - свободные жирные кислоты" при застойной сердечной недостаточности.

III. 4. Изменение уровня контринсулярных гормонов в крови после внутривенного введения глюкозы

Внутривенное введение глюкозы приводит у здоровых лиц к двуфазному возрастанию уровня инсулина в крови с первым пиком в первые минуты после инъекции глюкозы и вторым пиком на 10-30 минуте исследования (P. Ettinger et al., 1968). Гиперинсулинемия вызванная экзогенной глюкозой сопровождается изменением в крови содержания контринсулярных гормонов (V. Coiro et al., 1992).

У больных застойной сердечной недостаточностью и у здоровых лиц определялось в динамике содержание в крови инсулина, кортизола, норадреналина, адреналина, дофамина, адренокортикотропного гормона, тиреотропного гормона, соматотропного гормона, соматостатина.

Выявлено, что после внутривенного введения глюкозы изменяется содержание в крови кортизола, тиреотропного и соматотропного гормонов. Максимальных значений изменения содержания в крови указанных гормонов достигают на 60 минуте после введения глюкозы как у больных застойной сердечной недостаточностью так и у здоровых лиц.

Как видно из рисунка III. 10, в группе здоровых лиц уровень кортизола в крови после введения глюкозы снижается,

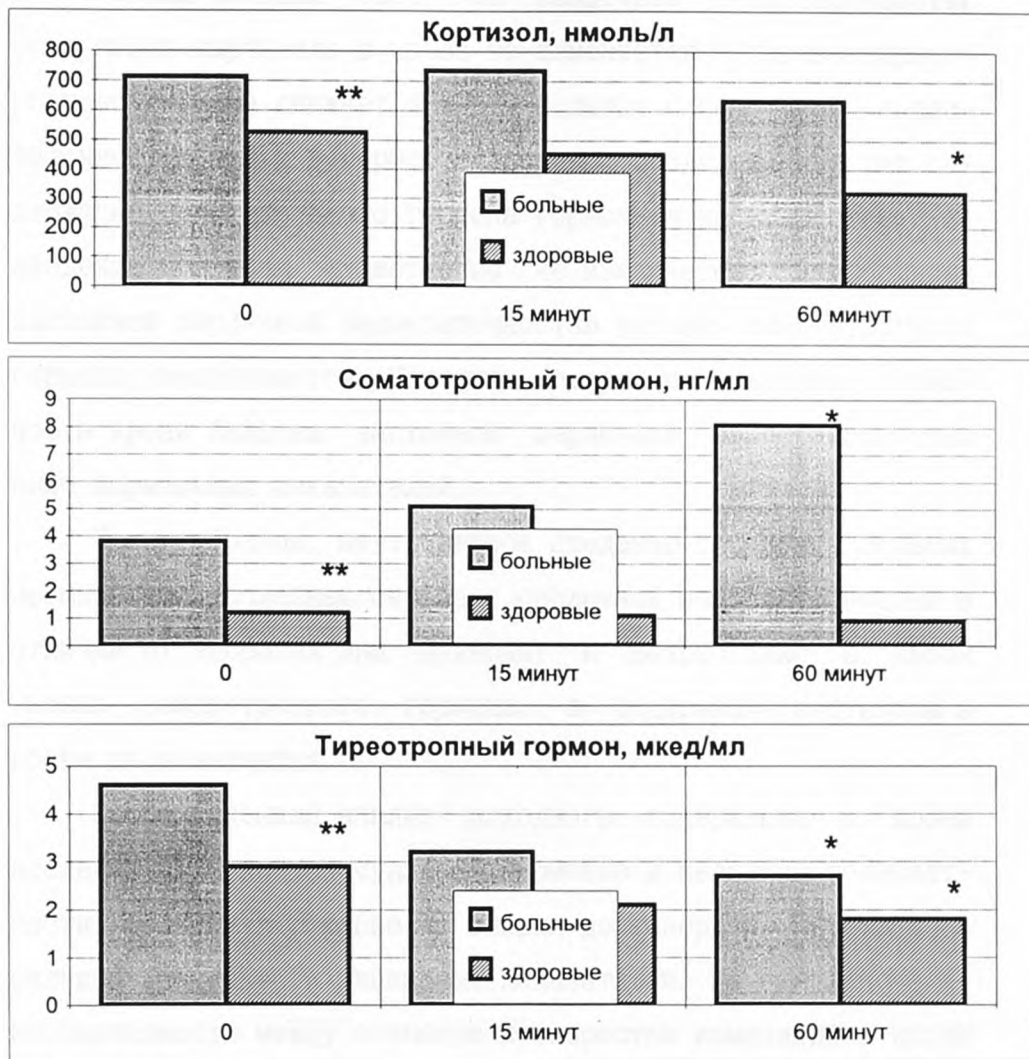


Рисунок III.10. Изменение содержания в крови кортизола, соматотропного и тиреотропного гормонов после внутривенного введения глюкозы больным с I-IV ФК (NYHA) застойной сердечной недостаточности и здоровым лицам.

** - $P < 0.05$ для различий с группой больных.

* - $P < 0.05$ для различий с исходом.

а у больных застойной сердечной недостаточностью содержание кортизола в крови не изменяется. Уровень тиреотропного гормона снижается как у больных с сердечной недостаточностью так и в норме. У здоровых обследованных лиц содержание соматотропного гормона в крови в ответ на введение глюкозы существенно не изменяется, а у больных застойной сердечной недостаточностью уровень соматотропного гормона увеличивается. Исходное содержание указанных гормонов в крови больных застойной сердечной недостаточностью выше нормальных показателей.

Таким образом, внутривенное введение глюкозы у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью в отличие от здоровых лиц приводит к возрастанию в крови уровня соматотропного гормона, а содержание кортизола в крови не изменяется.

Корреляционный анализ исходного содержания в крови исследованных контринсулярных гормонов и величины толерантности больных к глюкозе не выявил достоверной, достаточно сильной зависимости указанных показателей. Не выявлено взаимозависимости между степенью и скоростью изменений в крови контринсулярных гормонов и толерантностью к глюкозе как в норме так и при сердечной недостаточности.

Глава IV. Инсулин крови и мочи, инсулиновая
секреция и инсулиночувствительность
при ишемической болезни сердца

IV. 1. Гомеостаз инсулина у больных ишемической
болезнью сердца с застойной сердечной
недостаточностью

Определение радиоиммунного инсулина в плазме венозной
крови проведено у 211 больных ишемической болезнью сердца.

Таблица 8

Содержание радиоиммунного инсулина (мкед/мл) в плазме
венозной крови у больных ишемической болезнью сердца
(ИБС) при различных степенях тяжести застойной
сердечной недостаточности (ЗСН), ($M \pm m$)

Обследованные группы лиц				
ИБС без ЗСН	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
21,5 $\pm$ 1,65*	19,4 $\pm$ 2,05*	22,0 $\pm$ 2,18*	24,7 $\pm$ 2,53*	31,2 $\pm$ 2,76*#

* - $p < 0,05$ для различий с нормой

- $p < 0,05$ для различий с I и II ФК

Содержание инсулина у больных отличается от нормальных
показателей (нормальный уровень составил 13,4 $\pm$ 1,77
мкед/мл). Как видно из таблицы 8, у всех больных ишемичес-

кой болезнью сердца отмечается гиперинсулинемия, а крайне тяжёлая степень застойной сердечной недостаточности (IV функциональный класс, NYHA) сопровождается развитием гиперинсулинемии, величина которой превышает показатели полученные при I и II функциональном классе застойной сердечной недостаточности.

Секреция инсулина поджелудочной железой сопровождается секрецией эквимольного количества "С" пептида. Более медленный клиренс этого полипептида (С. Cobelli, G. Rasini, 1988) делает определение уровня "С" пептида в крови объективным показателем для определения базальной секреции поджелудочной железы.

Как видно из рисунка IV. 1, содержание "С" пептида в крови больных ишемической болезнью сердца без сердечной недостаточности превышает нормальные показатели, у больных с I и II функциональным классом тяжести застойной сердечной недостаточности сохраняется нормальный уровень "С" пептида в крови, при III и IV функциональном классе застойной сердечной недостаточности базальная секреция снижается ниже нормальных значений.

Учитывая, что при тяжёлой сердечной недостаточности содержание инсулина в крови повышается, а базальная секреция инсулина ("С" пептида) снижается, величина соотношения содержания "С" пептида и инсулина в крови будет изменяться.

Как видно из представленного рисунка IV. 2, у больных с III-IV функциональным классом застойной сердечной недостаточности снижается величина отношения молярной концентрации в крови "С" пептида и инсулина.

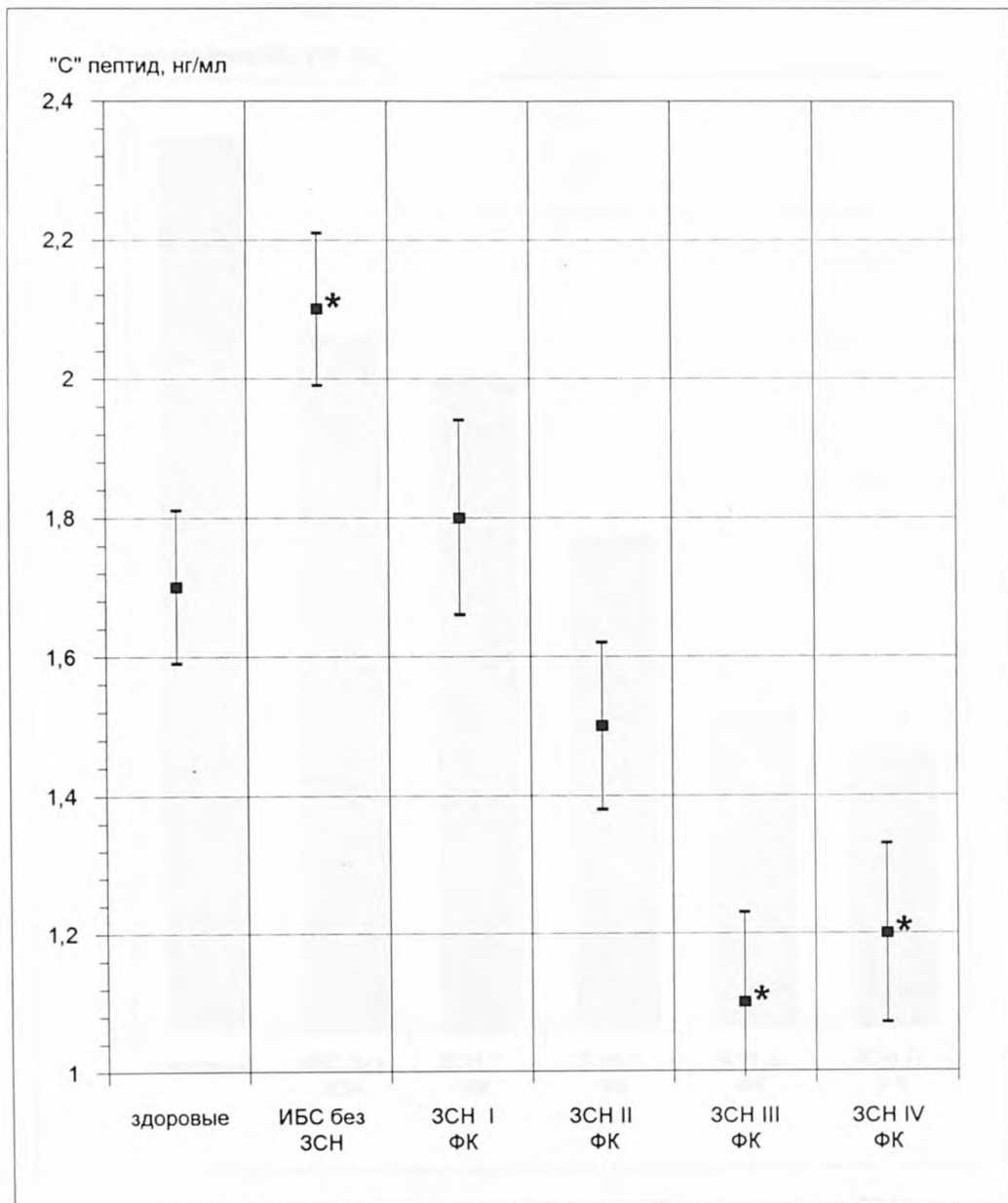


Рисунок IV.1. Содержание "С" пептида в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Обозначения: * - $P < 0.05$ для различий с группой здоровых.

ЗСН - застойная сердечная недостаточность.

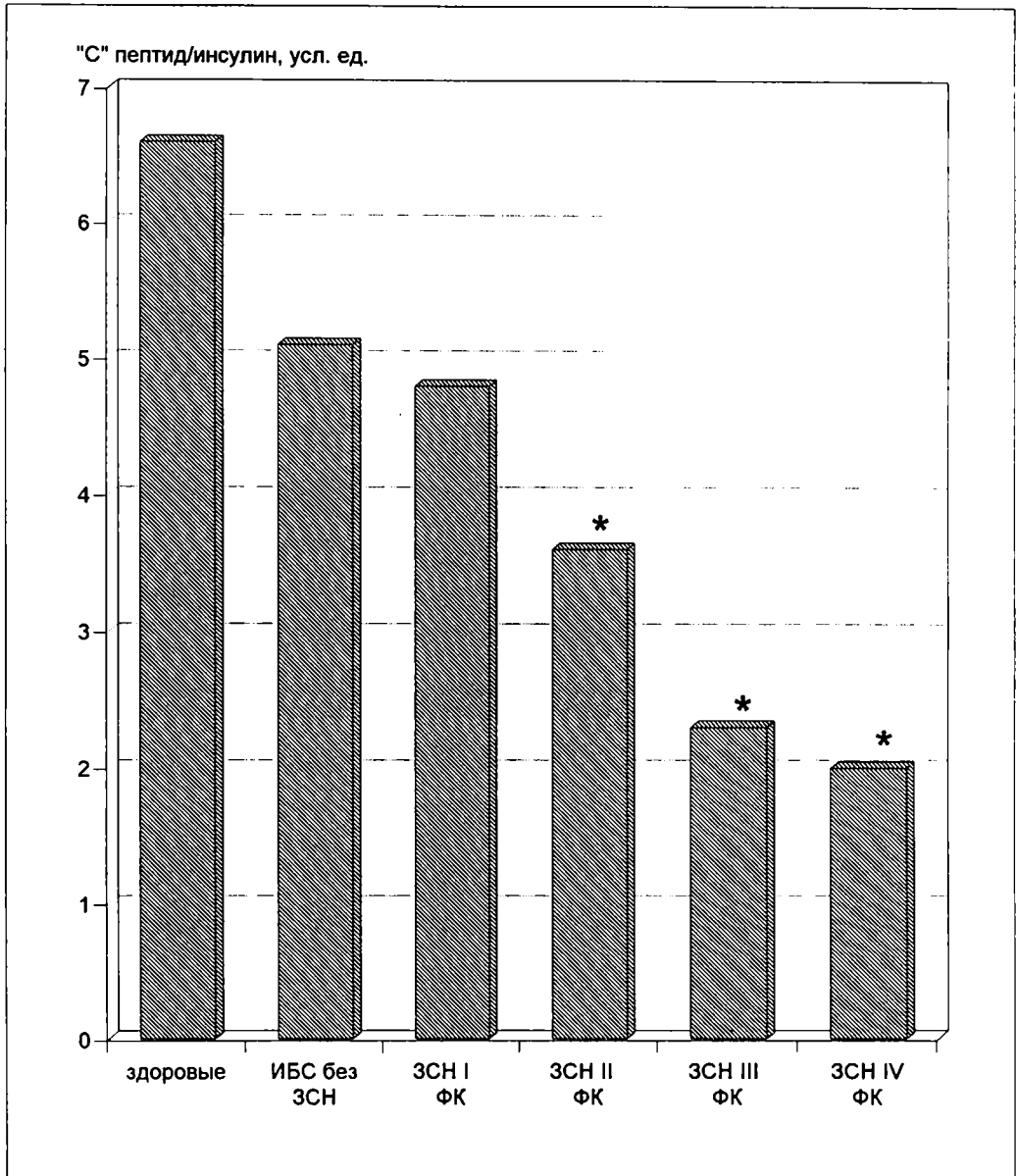


Рисунок IV.2. Величина соотношения молярной концентрации "С" пептида и инсулина в крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Обозначения: * - $P < 0.05$ для различий с группой здоровых.

ЗСН - застойная сердечная недостаточность.

Таким образом, несмотря на эквимоллярную секрецию и выделение в кровь "С" пептида и инсулина, их соотношение в периферической венозной крови у больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью отличается от нормы. Снижение данного показателя может свидетельствовать о замедлении разрушения инсулина в организме: в печени (К. S. Polonsky, A. H. Rubenstein, 1984), в лёгких (G. Hait et al., 1972) и в почках (M. Chamberlain, L. Stimmler, 1967).

Радиоиммунное и гистохимическое определение инсулина эритроцитов в норме и патологии показало, что при ряде заболеваний происходит изменение количества инсулина в эритроцитах (В. А. Маслянюк, 1986; Л. И. Сандуляк, 1974; 1982).

Радиоиммунное определение инсулина в гемолизате эритроцитов выявило, что у здоровых лиц содержание инсулина составляет $26,1 \pm 1,72$ мкед/г Нв. У больных ишемической болезнью сердца с застойной сердечной недостаточностью I-II функционального класса и без сердечной недостаточности содержание инсулина в эритроцитах достоверно не отличается, но превышает нормальные показатели (см. Рисунок IV. 3.). Развитие тяжелой застойной сердечной недостаточности сопровождается снижением содержания инсулина в гемолизате эритроцитов при сравнении с I-II функциональным классом.

Таким образом, у больных с III-IV функциональным классом застойной сердечной недостаточности содержание радиоиммунного инсулина в эритроцитах, ниже чем у больных с I-II функциональным классом сердечной недостаточности, но превышает показатели, полученные в группе здоровых лиц.

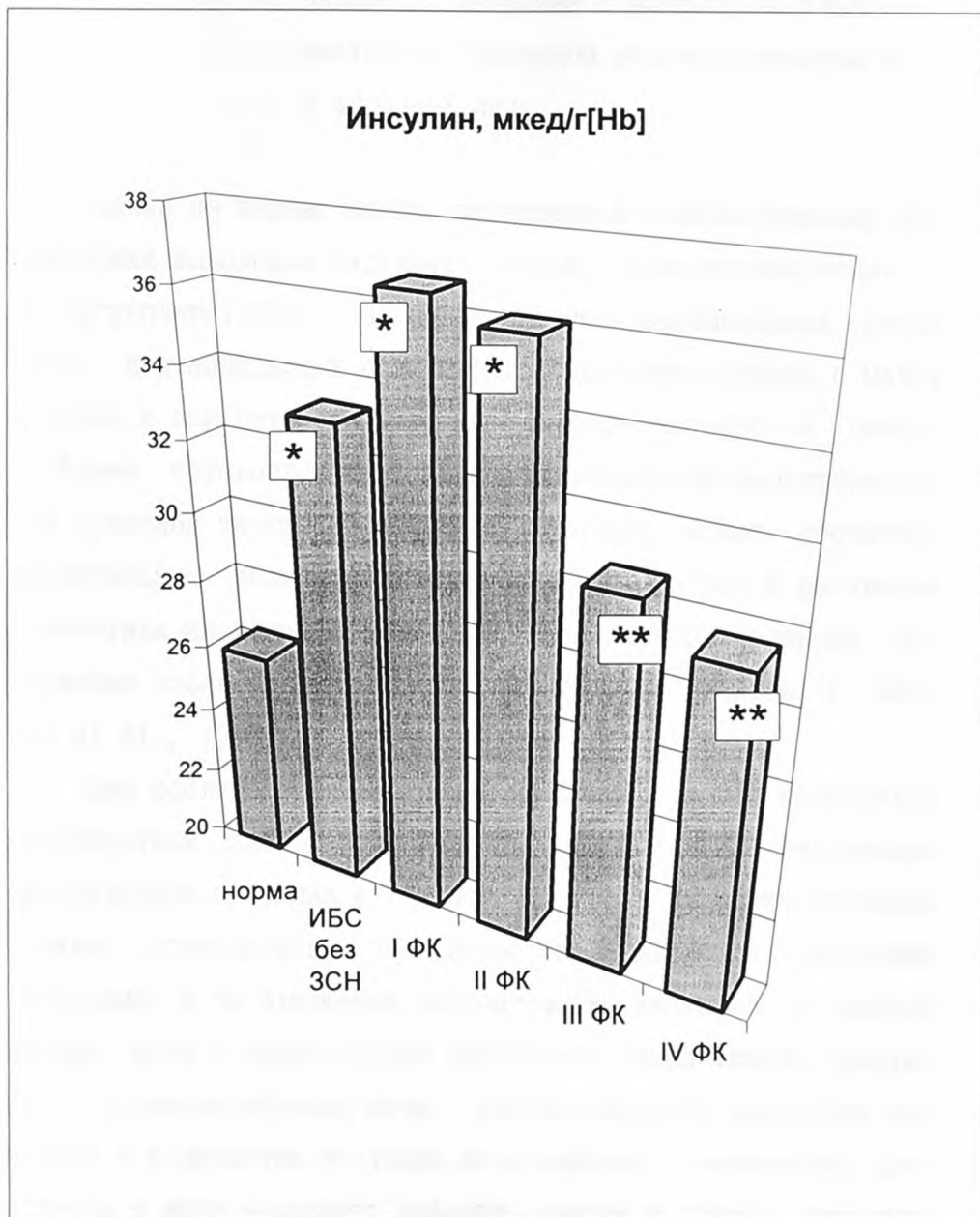


Рисунок IV.3. Радиоиммунный инсулин эритроцитов крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Обозначения: ЗСН - застойная сердечная недостаточность;

* - $P < 0.05$ для различий с нормой;

** - $P < 0.05$ для различий с нормой и I-II ФК ЗСН.

IV. 2. Экскреция инсулина с мочой у больных застойной сердечной недостаточностью и у здоровых лиц

Одной из первых работ, посвящённой количественному определению выделения инсулина с мочой, было исследование К. Jorgensen (1966). За последние годы опубликована серия работ, подтверждающих возможность выделения гормона с мочой в норме и при патологии, однако высокий интерес к данной проблеме обусловлен не только количественной характеристикой суточной экскреции инсулина, которая может достигать значительных величин, а важностью инсулинурии в регуляции гомеостаза инсулина в организме и как маркёра реакции отторжения после трансплантации поджелудочной железы (L. Dabney et al., 1990).

Для исследования экскреции инсулина с мочой проводился многократный забор проб мочи в течение суток с отдельным определением инсулина в каждой порции, а количественная оценка проводилась по скорости выделения инсулина (мкед/мин) и по отношению концентрации инсулина в каждой порции мочи к концентрации креатинина (мкед/мкмоль креатинина) в данном образце мочи. Расчёт скорости выделения инсулина и количества инсулина по отношению к количеству креатинина в моче позволяет избежать ошибок и потерю информации связанную с изменением, прежде всего, диуреза и клубочковой фильтрации при лечении больных застойной сердечной недостаточностью.

Выявлено, что скорость экскреции и количество инсули-

на, выделяемого с мочой, различны при различных степенях тяжести (I-IV функциональный класс) застойной сердечной недостаточности (Таблица 9).

Таблица 9

Скорость выделения (1) инсулина с мочой (мкед/мин) и количество (2) инсулина в моче (мкед/мкмоль креатинина) у больных застойной сердечной недостаточностью. ($M \pm m$)

Показатели	Функциональные классы сердечной недостаточности			
	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
1	8,0±0,62	8,5±0,50	12,0±0,57*#	11,4±0,49*#
2	2,1±0,15*	2,0±0,17*	3,6±0,12*#	3,9±0,15*#

* - $p < 0,05$ для различий с нормой

- $p < 0,05$ для различий с I и II ФК

Примечание: в норме скорость выделения инсулина с мочой составила $7,3 \pm 0,46$ мкед/мл, количество инсулина в моче составило $1,6 \pm 0,11$ мкед/мкмоль креатинина

У больных с III-IV функциональным классом застойной сердечной недостаточности характерно повышение выделения инсулина с мочой по сравнению с нормой и с I-II функциональным классом застойной сердечной недостаточности. Это проявляется увеличением скорости выделения инсулина почками

и увеличением количества инсулина в моче при перерасчёте его содержания на один мкмоль креатинина.

Таким образом, у больных с тяжёлой застойной сердечной недостаточностью увеличивается скорость выделения инсулина с мочой и количество инсулина в моче.

IV. 3. Чувствительность к инсулину больных застойной сердечной недостаточностью

Определение чувствительности организма к инсулину проводилось по величине скорости снижения содержания глюкозы в плазме крови после внутривенного введения инсулина. Полученные данные сильно коррелируют с результатами определения инсулиночувствительности по кинетике эндогенного инсулина в крови после внутривенного введения глюкозы (G. Pacini, R. Bergman, 1986).

Проанализирована зависимость чувствительности к инсулину (инсулиночувствительности) от тяжести застойной сердечной недостаточности, развития артериальной гипертензии, гормонального статуса и содержания свободных жирных кислот в крови.

Выявлено, что при застойной сердечной недостаточности у больных с I-IV функциональным классом тяжести декомпенсации сердца чувствительность к инсулину ниже, чем у здоровых лиц и составляет $4,1 \pm 0,73$ усл. ед., при норме $6,7 \pm 1,11$ усл. ед. ($p < 0,05$). Однако, зависимость между инсулиночувствительностью и тяжестью застойной сердечной недостаточности отсутствует. Существенной достоверной разницы в величине

инсулиночувствительности между группами больных с артериальной гипертонией и без артериальной гипертонии также не выявлено.

Исследование коррелятивной зависимости между инсулиночувствительностью и содержанием в крови адреналина, норадреналина, дофамина, соматотропного гормона, адренокортикотропного гормона, тиреотропного гормона, соматостатина, не показало наличие достоверной достаточно сильной коррелятивной связи между указанными показателями. Выявлена отрицательная зависимость между величиной инсулиночувствительности и содержанием кортизола ($r=-0,27$; $p<0,05$) и уровнем свободных жирных кислот ($r=-0,24$; $p<0,05$) в крови.

Между показателями ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и инсулиночувствительностью зависимость не обнаружена.

Таким образом, регуляция чувствительности больных застойной сердечной недостаточностью к инсулину ограничена изменениями содержания кортизола и свободных жирных кислот в крови.

Глава V. Состояние скелетной мускулатуры у больных застойной сердечной недостаточностью

V. 1. Содержание глюкозо-6-фосфата, макро-эргических фосфатов в скелетной мышце и толерантность к глюкозе больных застойной сердечной недостаточностью

У 27 больных застойной сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (NYHA) проведена биопсия латеральной ветви четырёхглавой мышцы бедра. Определялось содержание глюкозо-6-фосфата, аденозинтрифосфорной кислоты, креатинфосфата, креатина. Несмотря на то, что наиболее устойчивыми к вариациям в содержании соединительной ткани в биопсийном материале и его загрязнению кровью, являются данные, рассчитанные по молярному отношению исследуемых метаболитов к тотальному креатину, в данной работе все расчёты проводились на вес сырой ткани, так как изменения в содержании креатина могут привести к потере важной информации (T. Kelso et al., 1987).

Исследование содержания аденозинтрифосфорной кислоты и фосфокреатина в скелетной мышце у больных застойной сердечной недостаточностью в условиях физического покоя не показало отклонений от нормальных величин (см. Таблицу 10).

Выявлено накопление глюкозо-6-фосфата в скелетной мышце до $0,22 \pm 0,047$ мкмоль/г сырой ткани при содержании его у здоровых лиц $0,12 \pm 0,006$ мкмоль/г сырой ткани ($p < 0,05$).

Накопление глюкозо-6-фосфата приводит к ограничению

Таблица 10

Содержание аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), креатина, фосфокреатина и глюкозо-6-фосфата в скелетной мускулатуре больных застойной сердечной недостаточностью, ($M \pm m$)

Изучаемые группы	Содержание метаболитов в мкмоль/г сырой ткани			
	АТФ	Креатин	Фосфокреатин	Глюкозо-6-фосфат
Больные	5,2±0,52	9,5±1,41	22,9±2,37	0,22±0,047*
Здоровые	4,3±0,34	8,6±0,81	18,1±1,44	0,12±0,006

* - $p < 0,05$

дальнейшего фосфорилирования глюкозы и её транспорта внутрь клетки, так как глюкозо-6-фосфат является ингибитором геко-сокиназы скелетной мускулатуры (Н. Wallberg-Henriksson, 1987). В этой связи, проведено определение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину.

Как видно из представленного рисунка V. 1, у больных застойной сердечной недостаточностью отмечается отрицательная корреляция между содержанием глюкозо-6-фосфата в скелетной мышце и толерантностью больных к глюкозе.

V. 2. Потребление глюкозы и свободных жирных кислот скелетной мускулатурой больных застойной сердечной недостаточностью и толерантность к изометрической нагрузке

Для исследования потребления глюкозы и свободных жир-

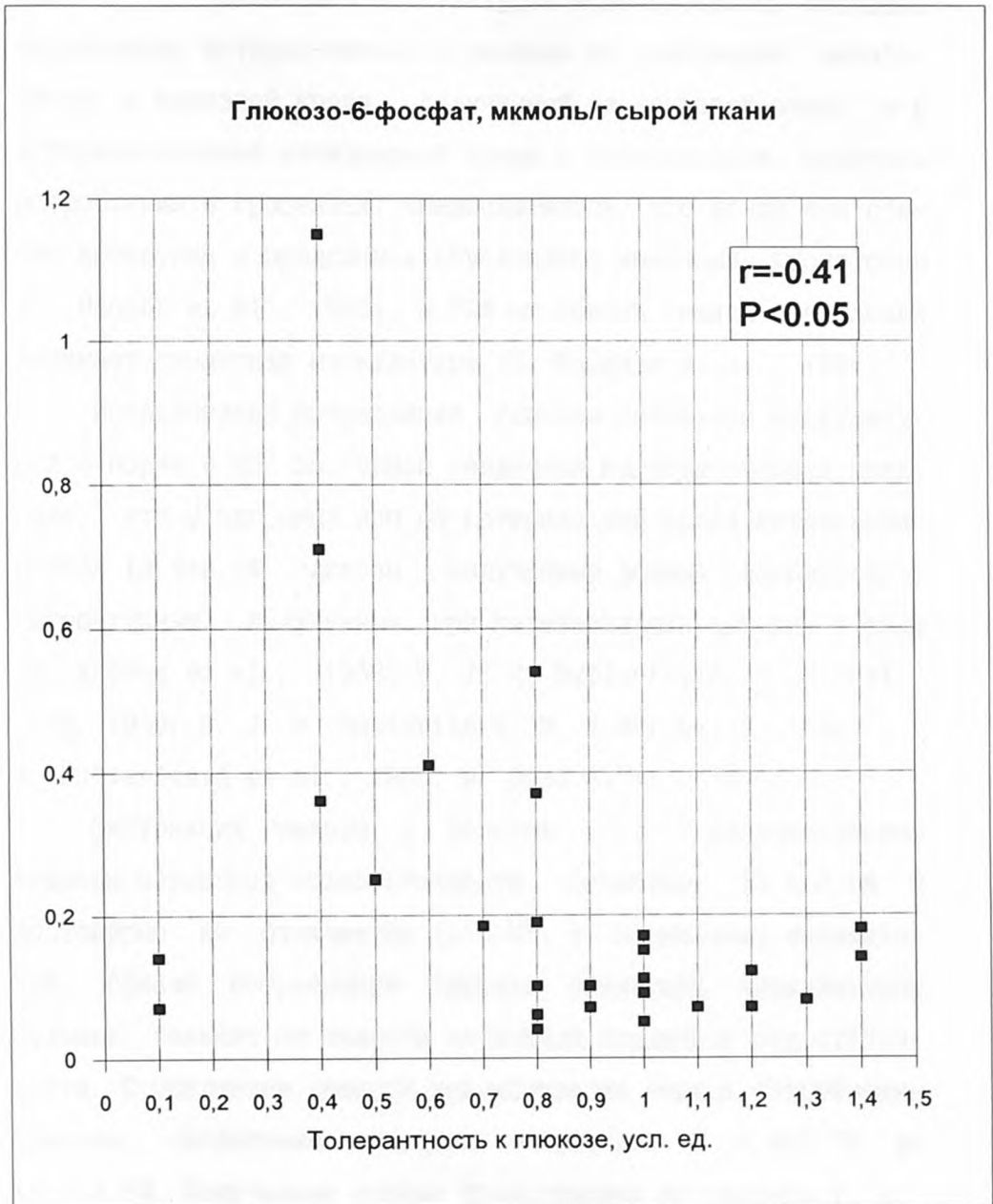


Рисунок V.1. Зависимость содержания глюкозо-6-фосфата в скелетной мышце от величины толерантности к глюкозе больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью (III-IV функциональные классы NYHA).

ных кислот скелетной мускулатурой использовалась методика определения артерио-венозной разницы по содержанию метаболитов в венозной крови, полученной из локтевой вены, и в артериализованной капиллярной крови с определением величины потребления в процентах. Предполагалось, что почти 49% объема кровотока в предплечье обусловлено мышечным кровотоком (С. Cooper et al., 1955), а 72% от объема тканей предплечья занимает скелетная мускулатура (R. Maughan et al., 1984).

Исследование потребления глюкозы скелетной мускулатурой в норме и при застойной сердечной недостаточности показало, что у здоровых лиц из артериальной крови метаболизируется $13,5 \pm 2,1\%$ глюкозы. Полученные данные соответствуют литературным, полученным при катетеризации артерии и вены (R. Andres et al., 1956; W. J. H. Butterfield, H. E. Holling, 1959; W. J. H. Butterfield, M. J. Whichelow, 1965; W. Butterfield et al., 1965; M. Saad et al., 1989).

Экстракция глюкозы у больных с I-IV функциональным классом сердечной недостаточности составляет $13,2 \pm 2,0\%$ и достоверно не отличается ($p > 0,05$) от нормальных показателей. Однако потребление глюкозы скелетной мускулатурой больных зависит от тяжести застойной сердечной недостаточности. С усилением тяжести декомпенсации сердца потребление глюкозы скелетными мышцами возрастает с $6,9 \pm 1,7\%$ до $18,3 \pm 3,8\%$. Полученные данные представлены на рисунке V. 2.

Выполнение больными изометрической нагрузки изменяет потребление глюкозы скелетной мышцей (см. Рисунок V. 3). После изометрической кистевой нагрузки потребление глюкозы скелетной мускулатурой возрастает у здоровых лиц с

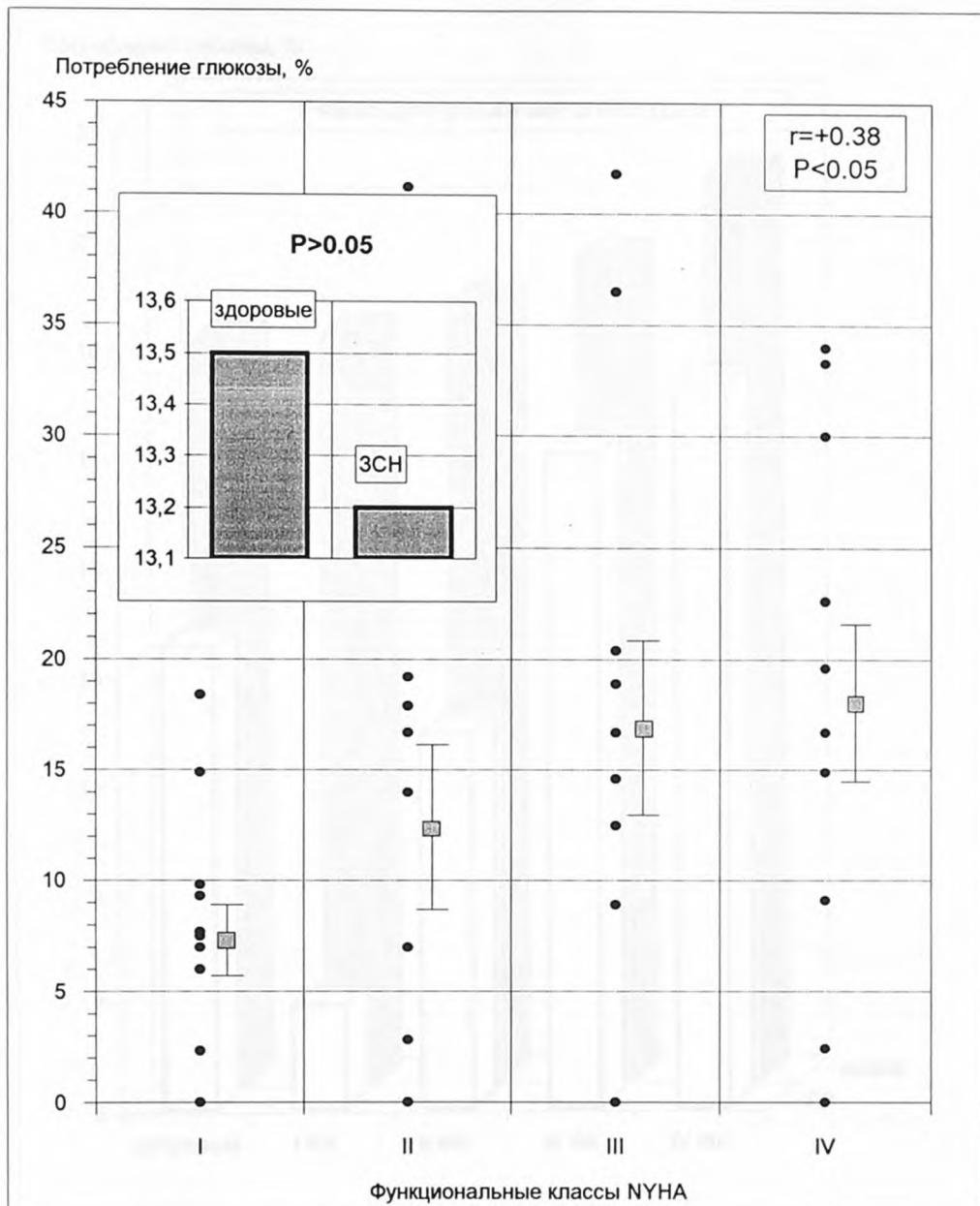


Рисунок V.2.

Зависимость потребления глюкозы (%) скелетной мускулатурой от тяжести застойной сердечной недостаточности (ЗСН).

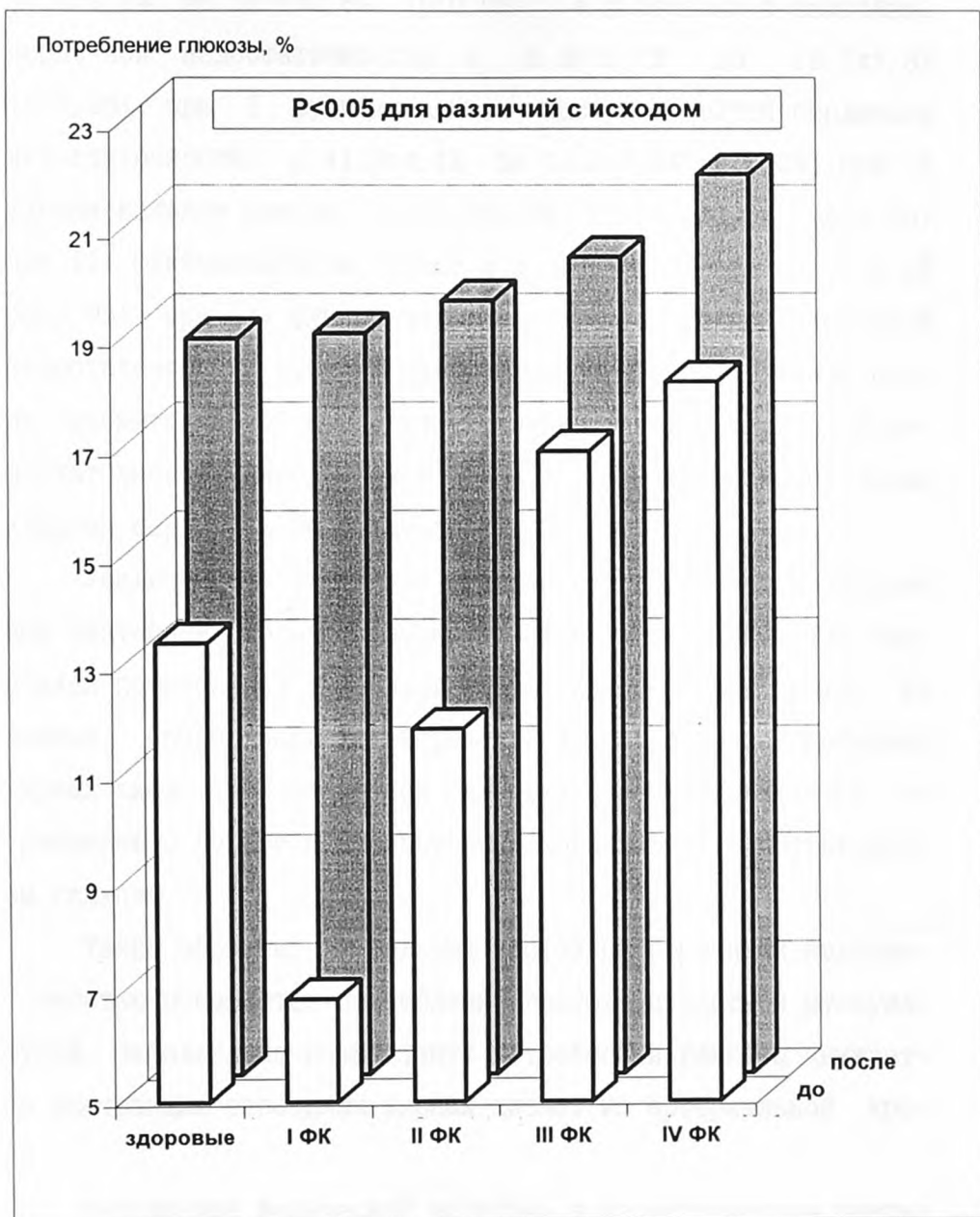


Рисунок V.3. Потребление глюкозы (%) скелетной мускулатурой больных застойной сердечной недостаточностью до и после изометрической нагрузки.

13,5±2,1% до 18,6±2,6% ($p<0,05$), а у больных с застойной сердечной недостаточностью с 6,97±1,7% до 18,7±1,8% ($p<0,05$) при I функциональном классе застойной сердечной недостаточности, с 11,9±4,1% до 19,3±4,8% ($p<0,05$) при II функциональном классе, с 17,0±4,3% до 20,1±5,8% ($p<0,05$) при III функциональном классе и с 18,3±3,8% до 21,6±3,4% ($p<0,05$) при IV функциональном классе застойной сердечной недостаточности. Степень повышения потребления глюкозы после изометрической нагрузки у больных тяжелой сердечной недостаточностью ниже, чем у больных с I-II функциональным классом сердечной недостаточности.

Увеличение потребления глюкозы скелетной мускулатурой при застойной сердечной недостаточности сопровождается снижением потребления свободных жирных кислот. Как видно из данных, приведённых на рисунке V. 4, потребление свободных жирных кислот при сердечной недостаточности снижается по сравнению с нормой и отрицательно коррелирует с потреблением глюкозы.

Таким образом, у больных застойной сердечной недостаточностью повышается потребление глюкозы скелетной мускулатурой, параллельно возрастанию потребления глюкозы снижается экстракция свободных жирных кислот из артериальной крови.

Выполнение физической нагрузки в изометрическом режиме здоровыми лицами не приводит к изменению потребления свободных жирных кислот скелетными мышцами. Потребление свободных жирных кислот до нагрузки составило 13,2±2,34%, а после нагрузки - 11,3±1,57% ($p>0,05$). У больных застойной

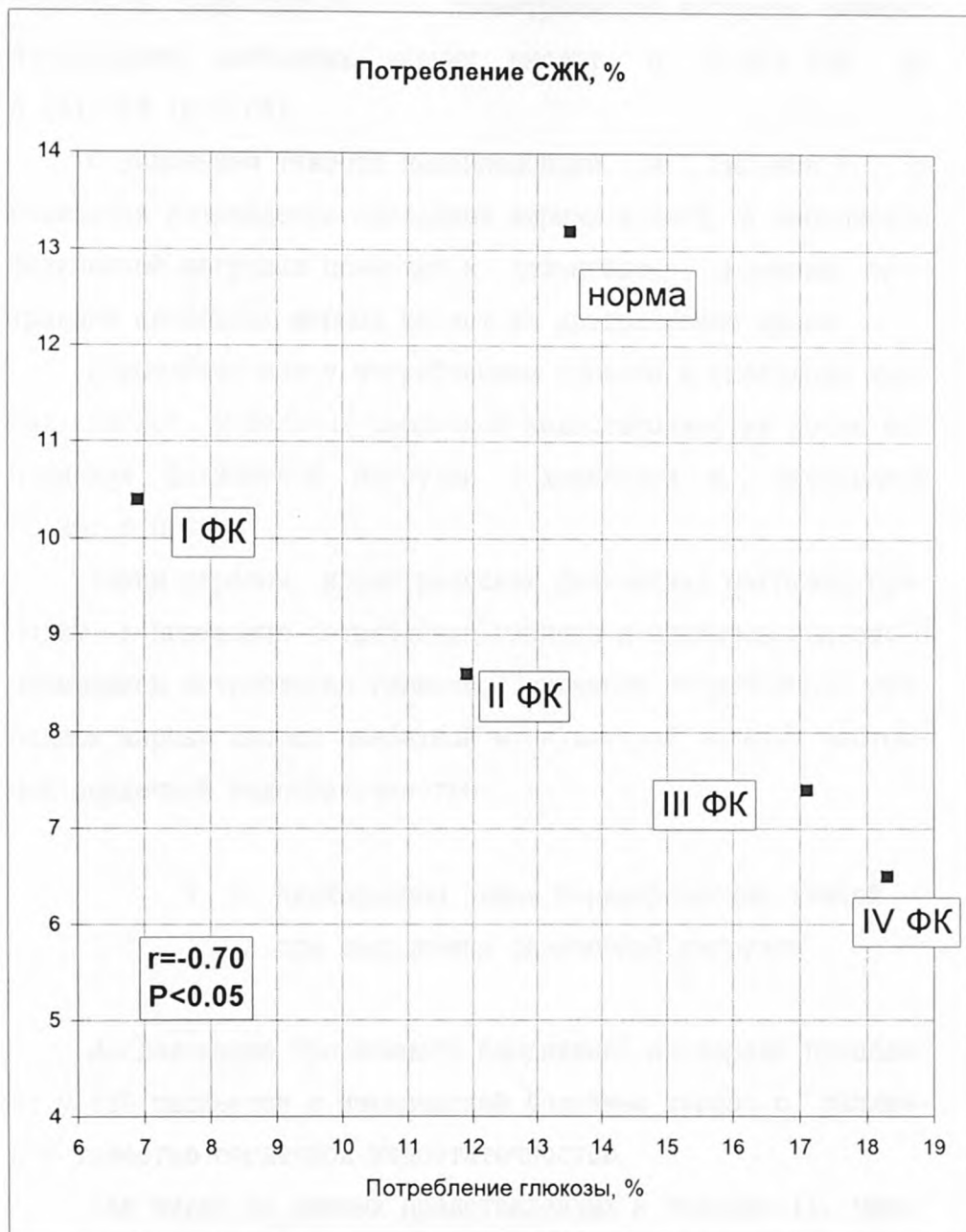


Рисунок V.4.

Зависимость потребления свободных жирных кислот скелетной мускулатурой от потребления глюкозы при застойной сердечной недостаточности (ЗСН, I-IV функциональные классы NYHA).

сердечной недостаточностью изометрическая нагрузка снижает потребление свободных жирных кислот с $9,3 \pm 1,72\%$ до $6,4 \pm 1,16\%$ ($p < 0,05$).

С усилением тяжести декомпенсации (см. Рисунок V. 5) снижается потребление свободных жирных кислот, а выполнение физической нагрузки приводит к дальнейшему снижению экстракции свободных жирных кислот из артериальной крови.

Корреляция между потреблением глюкозы и свободных жирных кислот у больных сердечной недостаточностью после выполнения физической нагрузки сохраняется и составляет $-0,26$; $p < 0,05$.

Таким образом, изометрическая физическая нагрузка приводит к повышению потребления глюкозы и взаимосвязанному с повышением потребления глюкозы, снижению потребления свободных жирных кислот скелетной мускулатурой больных застойной сердечной недостаточностью.

V. 3. Кислородный режим периферических тканей при выполнении физической нагрузки

Исследование чрескожного напряжения кислорода проведено у 116 пациентов с ишемической болезнью сердца с различной тяжестью сердечной недостаточностью.

Как видно из данных представленных в таблице 11, чрескожное напряжение кислорода снижается только при тяжёлой сердечной недостаточности.

Длительность выполнения изометрической нагрузки у здоровых лиц составляет $115,6 \pm 11,5$ секунд, а у больных застой-

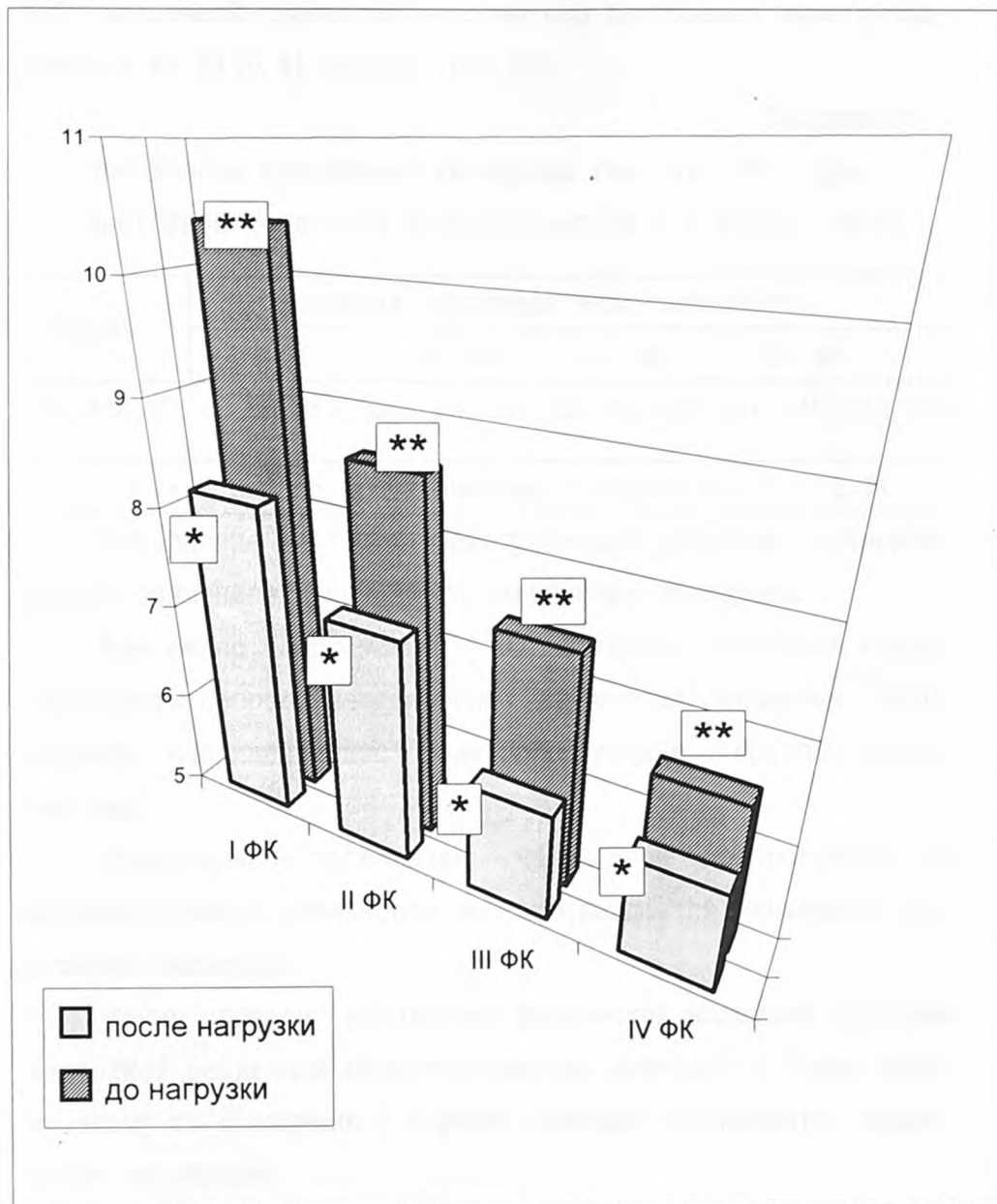


Рисунок V.5. Влияние изометрической физической нагрузки на потребление свободных жирных кислот скелетными мышцами у больных застойной сердечной недостаточностью (I-IV ФК NYHA).
 Обозначения: * - $P < 0.05$ для различий с исходным уровнем;
 ** - $P < 0.05$ для различий между функциональными классами.

ной сердечной недостаточностью она достоверно ниже и составляет $84,5 \pm 10,41$ секунд ($p < 0,05$).

Таблица 11

Чрескожное напряжение кислорода (мм рт. ст.) при застойной сердечной недостаточности и в норме, ($M \pm m$)

Норма	Застойная сердечная недостаточность			
	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
$74,6 \pm 4,27$	$68,5 \pm 4,05$	$65,1 \pm 4,12$	$51,4 \pm 3,16^*$	$49,5 \pm 2,55^*$

* - $p < 0,05$ при сравнении с нормой и с I, II ФК

Выполнение кистевой изометрической нагрузки сопровождается снижением чрескожного напряжения кислорода.

Как видно из рисунка V. 6, застойная сердечная недостаточность сопровождается более выраженным снижением чрескожного напряжения кислорода по сравнению с группой здоровых лиц.

Параллельное проведение чрескожной полярографии на противоположной конечности не сопровождается снижением напряжения кислорода.

Таким образом, выполнение физической нагрузки больными застойной сердечной недостаточностью приводит к более выраженному по сравнению с нормой снижению чрескожного напряжения кислорода.

V. 4. Влияние экзогенного фосфокреатина на метаболизм скелетной мышцы

Клиническое использование фосфокреатина при сердеч-

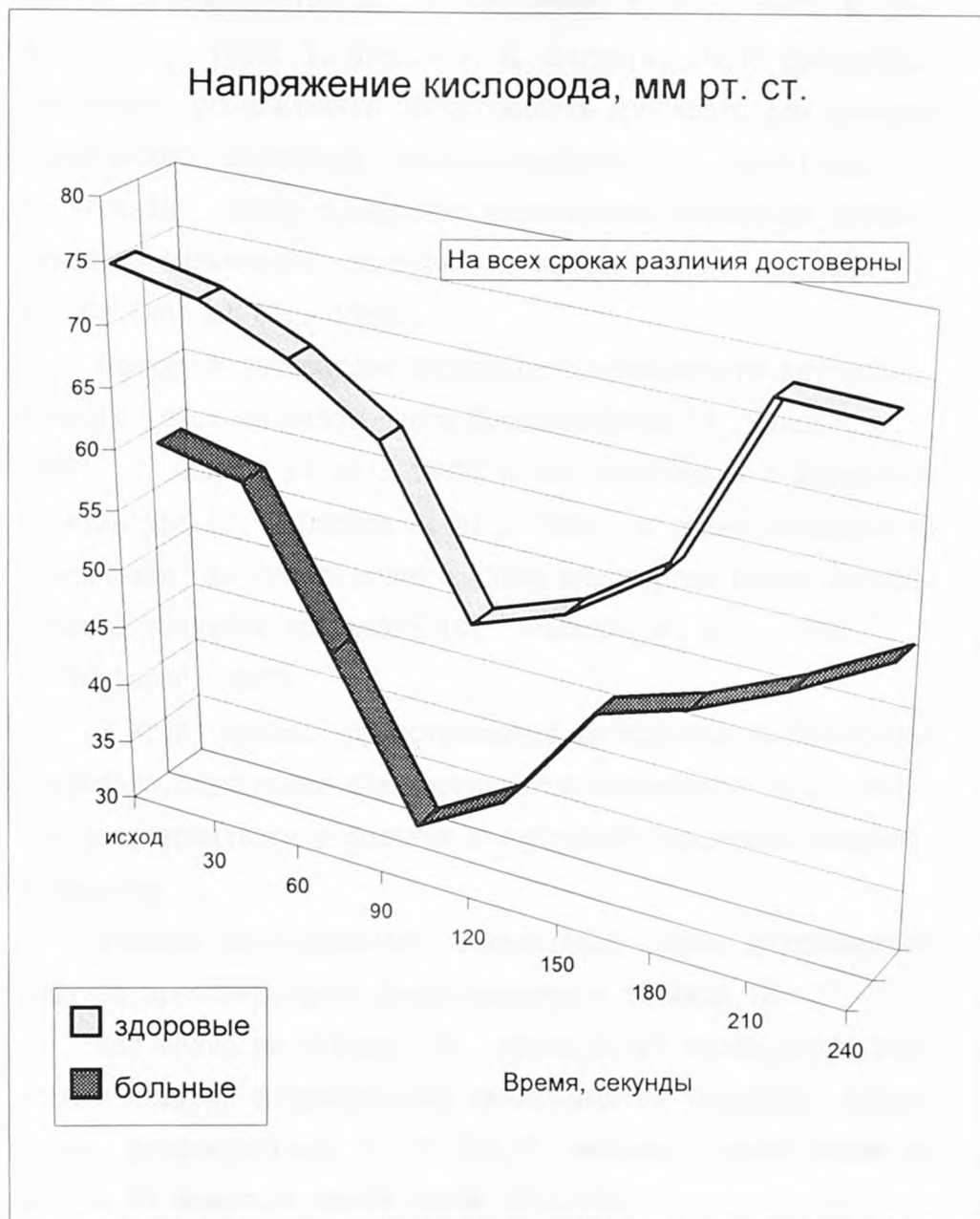


Рисунок V.6. Снижение чрескожного напряжения кислорода при выполнении изометрической кистевой нагрузки больными застойной сердечной недостаточностью (I-IV ФК NYHA).

но-сосудистой патологии (M. Semenovskiy et al., 1987; M. Ruda et al., 1988; I. Grazirole, E. Strumia, 1989) продемонстрировало определенную эффективность препарата для лечения хронической сердечной недостаточности (I. Grazirole, E. Strumia, 1989) и показало возможность повышения переносимости физической нагрузки больными после лечения (E. Gelfgat et al., 1987).

Однако в литературе обсуждаются возможности внутриклеточного действия экзогенного фосфокреатина (V. Saks et al., 1989; V. Sharov et al., 1989) и его накопления в скелетной мускулатуре (Z. Khuchua et al., 1989), а также возможности увеличения внутриклеточного пула макроэргов после внутривенного введения препарата (G. Piacenza et al., 1987; L. Robinson, 1987).

В этой связи, представляется интересным исследование тканевого содержания макроэргических соединений после лечения фосфокреатином у больных с застойной сердечной недостаточностью.

Изменение исследованных показателей после внутривенных инфузий креатинфосфата представлены в таблице 12.

Как видно из таблицы 12, через 24-27 часов после последней инфузии фосфокреатина увеличивается тканевое содержание фосфокреатина с $22,9 \pm 2,37$ мкмоль/г сырой ткани до $30,3 \pm 1,74$ мкмоль/г сырой ткани ($P < 0,05$).

Содержание АТФ в скелетной мускулатуре больных возрастает с $5,2 \pm 0,52$ мкмоль/г сырой ткани до $6,3 \pm 0,65$ мкмоль/г сырой ткани ($P < 0,05$).

Уровень креатина в скелетной мышце до лечения фосфо-

креатином составляет $9,5 \pm 1,41$ мкмоль/г сырой ткани, а после лечения креатинфосфатом достоверно не изменяется и состав-

Таблица 12

Изменение содержания АТФ, креатина, фосфокреатина и глюкозо-6-фосфата в скелетной мышце больных застойной сердечной недостаточностью до и после лечения креатинфосфатом, ($M \pm m$)

Время проведения биопсии	Содержание метаболитов в мкмоль/г сырой ткани			
	АТФ	Креатин	Фосфокреатин	Глюкозо-6-фосфат
До лечения	$5,2 \pm 0,52$	$9,5 \pm 1,41$	$22,9 \pm 2,37$	$0,22 \pm 0,047$
После лечения	$6,3 \pm 0,65^*$	$7,3 \pm 0,80$	$30,3 \pm 1,74^*$	$0,11 \pm 0,011^*$

* - $p < 0,05$ по критериям Вилкоксона

ляет $7,3 \pm 0,80$ мкмоль/г сырой ткани ($P > 0,05$).

Тканевое содержание глюкозо-6-фосфата снижается с $0,22 \pm 0,047$ мкмоль/г сырой ткани до $0,11 \pm 0,011$ мкмоль/г сырой ткани.

Таким образом, после инфузий фосфокреатина содержание креатина в скелетной мышце больных с застойной сердечной недостаточностью не изменяется, содержание фосфокреатина и аденозинтрифосфорной кислоты возрастает, а содержание глюкозо-6-фосфата снижается.

Использование глюкозо-6-фосфата скелетной мышцей происходит преимущественно в цикле гликолиза и для синтеза гликогена, а процесс дефосфорилирования глюкозо-6-фосфата в скелетной мышце невозможен вследствие отсутствия фермента глюкозо-6-фосфатазы (R. Lackner et al., 1984).

При застойной сердечной недостаточности в скелетных мышцах больных уменьшается содержание гликогена и происходит накопление пировиноградной кислоты (M. Sullivan et al., 1990), несмотря на возможность активации гликогенсинтетазы избыточным количеством глюкозо-6-фосфата (E. Viskupic, S. Nemeth, 1986). Учитывая накопление глюкозо-6-фосфата при снижении содержания гликогена и избытке пировиноградной кислоты, можно предположить не только ограничение использования глюкозо-6-фосфата в гликогенсинтетазной реакции, но и ограничение потребления пировиноградной кислоты в цикле трикарбоновых кислот. Действительно, снижение активности ферментов цикла Кребса в скелетной мышце больных с застойной сердечной недостаточностью описано (M. Sullivan et al., 1990; 1991).

При подтверждении данной гипотезы о возможных причинах накопления глюкозо-6-фосфата, становится очевидным, что уменьшение уровня глюкозо-6-фосфата под влиянием экзогенного фосфокреатина должно сопровождаться увеличением потребления глюкозы скелетной мышцей.

Таким образом, у больных с застойной сердечной недостаточностью при отсутствии физической нагрузки не развивается мышечного дефицита аденозинтрифосфата и фосфокреатина, а содержание глюкозо-6-фосфата увеличивается. Внутривенные инфузии фосфокреатина сопровождаются накоплением фосфокреатина, аденозинтрифосфорной кислоты и уменьшением содержания глюкозо-6-фосфата в скелетной мышце.

Глава VI. Клиническое и патогенетическое значение изменений толерантности больных застойной сердечной недостаточностью к глюкозе, активации гликолиза в эритроцитах и влияние экзогенного инсулина.

VI. 1. Влияние инсулина на активность ангиотензинпревращающего фермента крови, активность ренина плазмы и уровень контринсулярных гормонов в крови.

Вызванная экзогенным инсулином гипогликемия стимулирует выработку ренина (S. Lowder et al., 1975) и сопровождается увеличением содержания в крови и в моче уровня катехоламинов (H. Nedeland et al., 1972), увеличением экскреции простагландинов E₂, F₂₁ с мочой, а пропранолол, клонидин и индометацин уменьшают указанные эффекты инсулина (T. Assaykeen et al., 1970; H. Nedeland et al., 1972; W. Campbell et al., 1980).

Внутривенное введение инсулина больным застойной сердечной недостаточностью вызывает снижение уровня глюкозы в крови, но скорость развития гипогликемии отличается от показателей нормального инсулинотолерантного теста. Если у здоровых лиц скорость снижения уровня глюкозы в крови составляет $0,039 \pm 0,0033$ ммоль/л/мин, то у больных застойной сердечной недостаточностью I-IV функционального класса тяжести (NYHA) скорость снижения уровня глюкозы в крови в ответ на внутривенное введение инсулина меньше и составляет

$0,025 \pm 0,0028$ нмоль/л/мин ($p < 0,05$). Снижение содержания глюкозы в плазме крови после введения инсулина у больных застойной сердечной недостаточностью и у здоровых лиц демонстрирует рисунок VI. 1.

Внутривенное введение инсулина в норме и у больных ишемической болезнью сердца изменяет активность ренина плазмы крови, активность ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови и уровень контринсулярных гормонов в крови. Наибольших значений изменения указанных показателей достигают на тридцатой минуте после введения инсулина для активности ренина плазмы и активности ангиотензинпревращающего фермента, и на 60–120 минуте для контринсулярных гормонов.

Однако, как видно из представленного рисунка VI. 2, если у здоровых лиц активность ренина плазмы возрастает в ответ на внутривенное введение инсулина с $1,89 \pm 0,26$ нг/мл/час до $3,80 \pm 0,26$ нг/мл/час ($p < 0,05$), то при застойной сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца активность ренина плазмы составляет $3,51 \pm 0,99$ нг/мл/час до введения инсулина и $4,62 \pm 0,96$ нг/мл/час ($p > 0,05$) после введения. Активность ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови снижается, а содержание в крови соматотропного гормона, адренокортикотропного гормона и кортизола достоверно возрастают как в норме, так и при застойной сердечной недостаточности.

Данные приведённые на рисунке VI. 3 демонстрируют, что у больных с сердечной недостаточностью внутривенное введение инсулина повышает содержание в крови адреналина и не

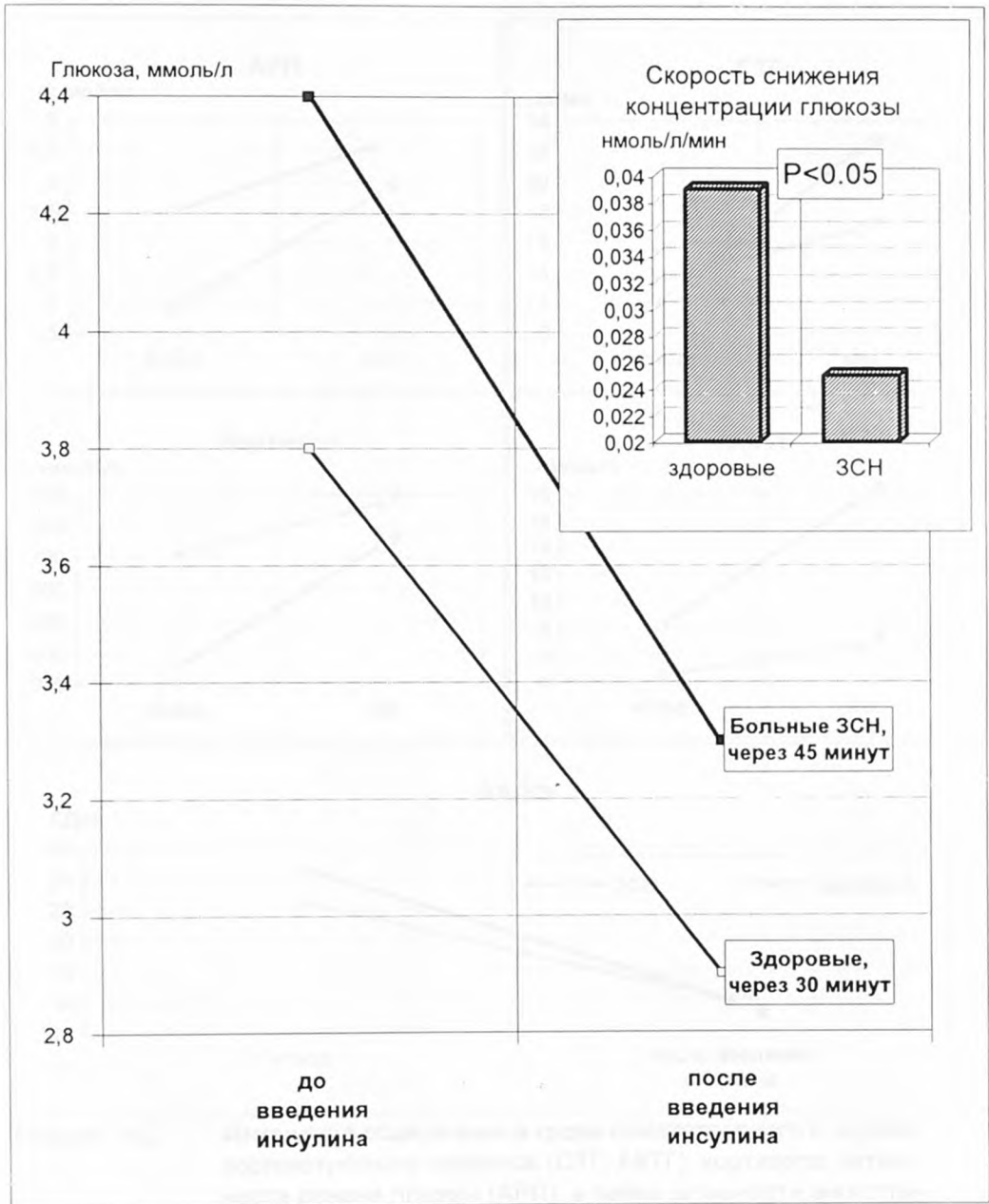


Рисунок VI.1. Снижение уровня глюкозы в крови у здоровых и больных застойной сердечной недостаточностью (I-IV функциональные классы NYHA) после введения инсулина.

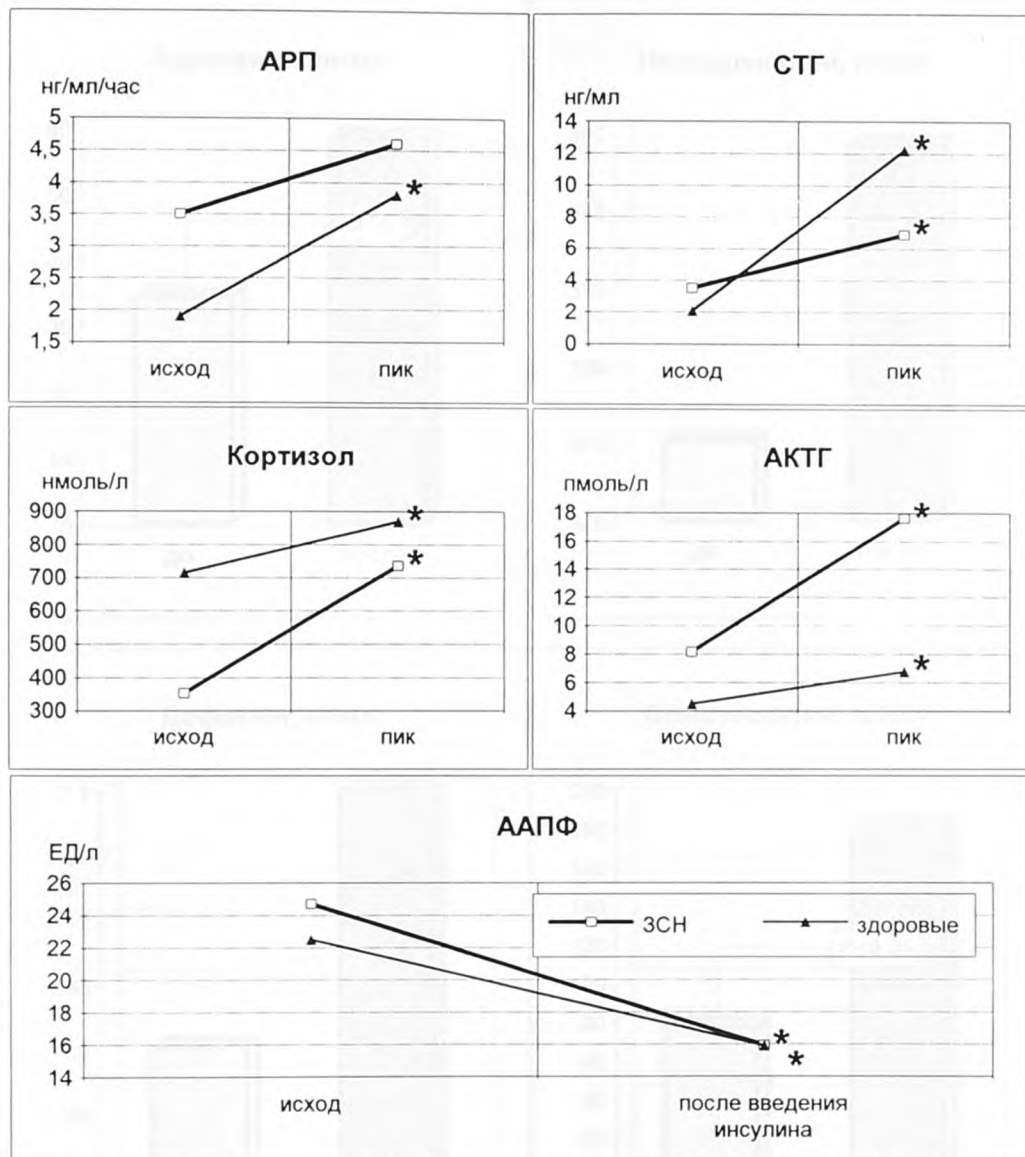


Рисунок VI.2. Изменение содержания в крови соматотропного и аденокортикотропного гормонов (СТГ, АКТГ), кортизола, активности ренина плазмы (АРП), а также активности ангиотензинпревращающего фермента (ААПФ) при инсулинизированной гипогликемии у больных застойной сердечной недостаточностью (I-IV ФК NYHA).

Обозначения: * - $P < 0.05$ по сравнению с исходом.

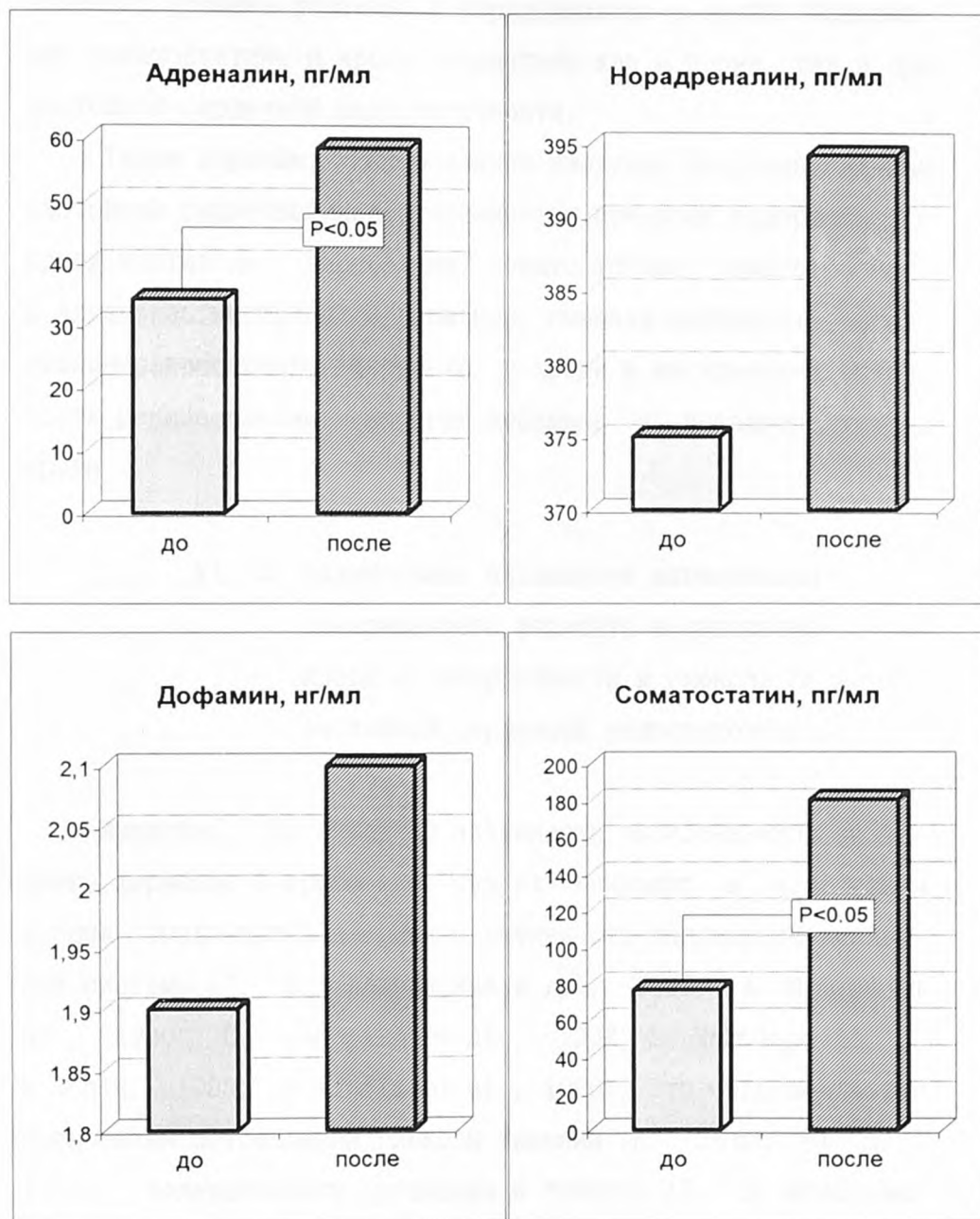


Рисунок VI.3. Влияние внутривенного введения инсулина на содержание катехоламинов, дофамина и соматостатина в крови больных застойной сердечной недостаточностью (I-IV ФК NYHA).

изменяет уровень дофамина и норадреналина в крови. Содержание соматостатина в крови возрастает как в норме, так и при застойной сердечной недостаточности.

Таким образом, внутривенное введение инсулина больным застойной сердечной недостаточностью повышает содержание в крови кортизола, адреналина, соматостатина, соматотропного и адренотропного гормонов, снижает активность ангиотензинпревращающего фермента в крови и не изменяет активность ренина плазмы, уровень дофамина и норадреналина в крови.

VI. 2. Взаимосвязь активности ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке крови и толерантности к глюкозе больных застойной сердечной недостаточностью.

Известно, что снижение активности ангиотензинпревращающего фермента в крови и в тканях приводит к изменениям уровня брадикинина в крови и активности калликреин-кининовой системы (Л. И. Ольбинская и др., 1993; A. Mimram et al., 1980; C. Johnston et al., 1982; S. Vemulapalli, P. Chiu, 1983; A. Jaffa et al., 1986). Это сопровождается повышением потребления глюкозы тканями (K. Jauch et al., 1986), толерантности организма к глюкозе (Е. В. Филатова, 1995) и инсулиночувствительности (K. Jauch et al., 1987; J. Kodama et al., 1990; H. Lithell, 1991).

По уровню сывороточной активности ангиотензинпревращающего фермента все обследованные больные (I-IV функциональ-

ный класс, NYHA) были разделены на три группы. У больных первой группы активность фермента была ниже нормальных показателей (<13 ЕД/л), у больных второй группы в пределах нормальных значений ($13-32$ ЕД/л), а у больных третьей группы активность ангиотензинпревращающего фермента была выше 32 ЕД/л.

Как видно из рисунка VI. 4, не выявлено зависимости между тяжестью застойной сердечной недостаточности и активностью ангиотензинпревращающего фермента в крови. Однако у больных с низкой активностью фермента толерантность к глюкозе достоверно ниже ($0,86 \pm 0,0098$ усл. ед., $p < 0,05$), чем у больных с нормальной ($1,46 \pm 0,194$ усл. ед.) и высокой активностью ангиотензинпревращающего фермента в крови ($1,76 \pm 0,370$ усл. ед.).

Таким образом, больные с нормальной и высокой сывороточной активностью ангиотензинпревращающего фермента имеют более низкую толерантность к глюкозе, чем больные с низкой активностью фермента в крови.

VI. 3. Гормональная регуляция водноэлектролитного обмена и толерантность к глюкозе больных застойной сердечной недостаточностью.

По данным перорального глюкозотолерантного теста из 127 обследованных больных застойной сердечной недостаточностью I-IV функционального класса (NYHA) были составлены две группы пациентов. В первую группу (I) вошли пациенты с

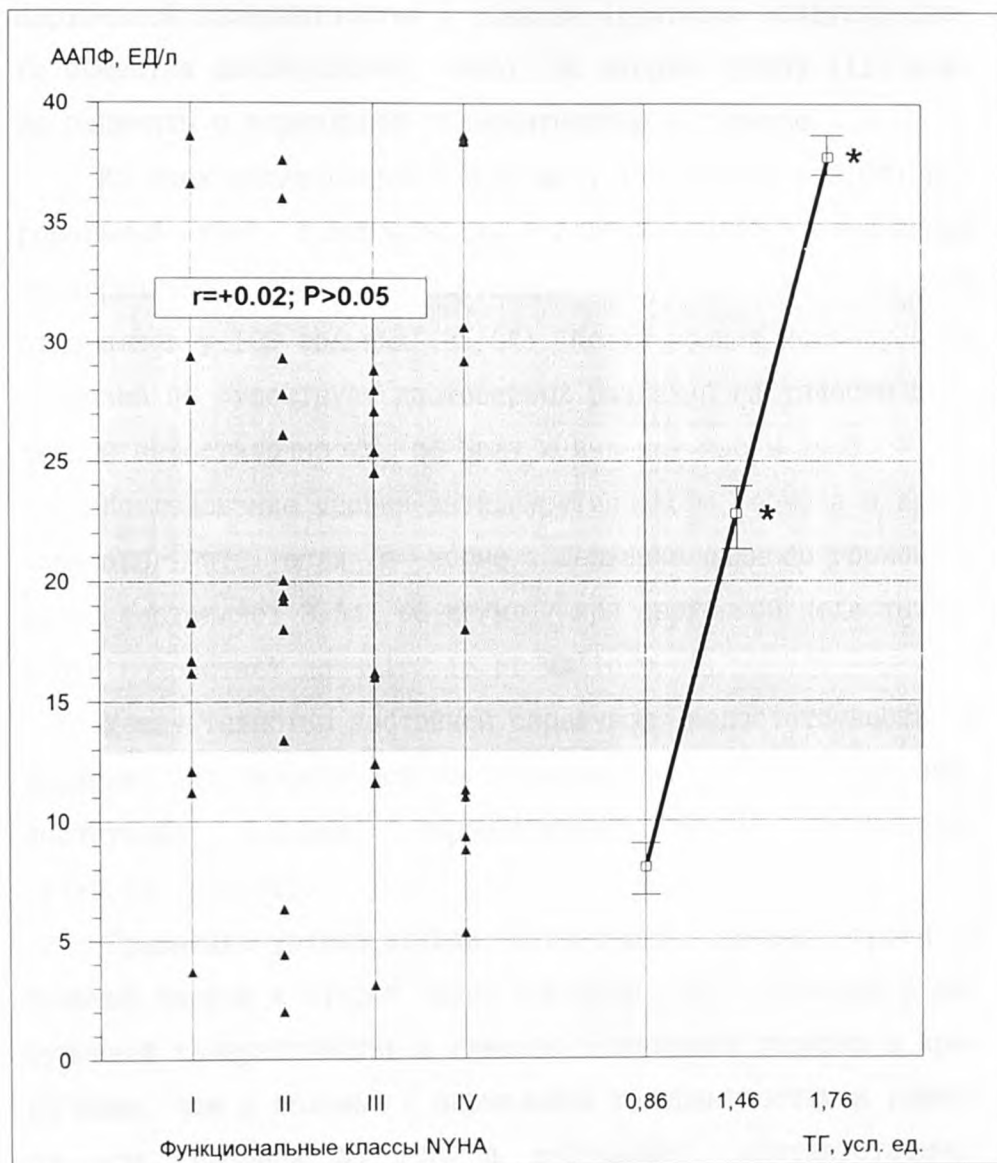


Рисунок VI.4. Активность ангиотензинпревращающего фермента (ААПФ) в сыворотке крови и толерантность к глюкозе (ТГ) у больных застойной сердечной недостаточностью (I-IV ФК NYHA).

Обозначения: * - $P<0.05$ для различий с группой больных с низкой (<13 ЕД/л) активностью фермента.

нарушенной толерантностью к глюкозе (критерии международного общества диабетологов, 1983). Во вторую группу (II) вошли пациенты с нормальной толерантностью к глюкозе.

Из всех обследованных больных у 19 человек (15,0%) пероральный тест толерантности к глюкозе был без отклонений от нормального теста, а нарушения толерантности к глюкозе отмечались у 108 больных (85,0%). Между обеими исследуемыми группами не существует достоверных различий по тяжести сердечной недостаточности, по полу и индексу массы тела.

Исследование уровня антидиуретического гормона в крови показало, что если в норме содержание данного гормона в крови составляет $3,5 \pm 1,66$ пг/мл, при сердечной недостаточности возрастает до $8,1 \pm 2,15$ пг/мл ($p < 0,05$).

Между тяжестью застойной сердечной недостаточности и уровнем антидиуретического гормона в крови достоверная, достаточно сильная, коррелятивная связь отсутствует ($r = +0,18$; $p > 0,05$).

Сравнение уровня антидиуретического гормона в крови у больных первой и второй групп показало, что у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе содержание гормона в крови выше, чем у больных с нормальной толерантностью к глюкозе (см. рисунок VI. 5) и составляет, соответственно, $8,6 \pm 2,07$ пг/мл и $3,6 \pm 1,24$ пг/мл ($p < 0,05$).

Таким образом, уровень антидиуретического гормона в крови не зависит от тяжести сердечной недостаточности, однако при нарушении толерантности к глюкозе он возрастает.

Данные полученные при исследовании содержания в крови ионов калия, натрия и кальция представлены в таблице 13.

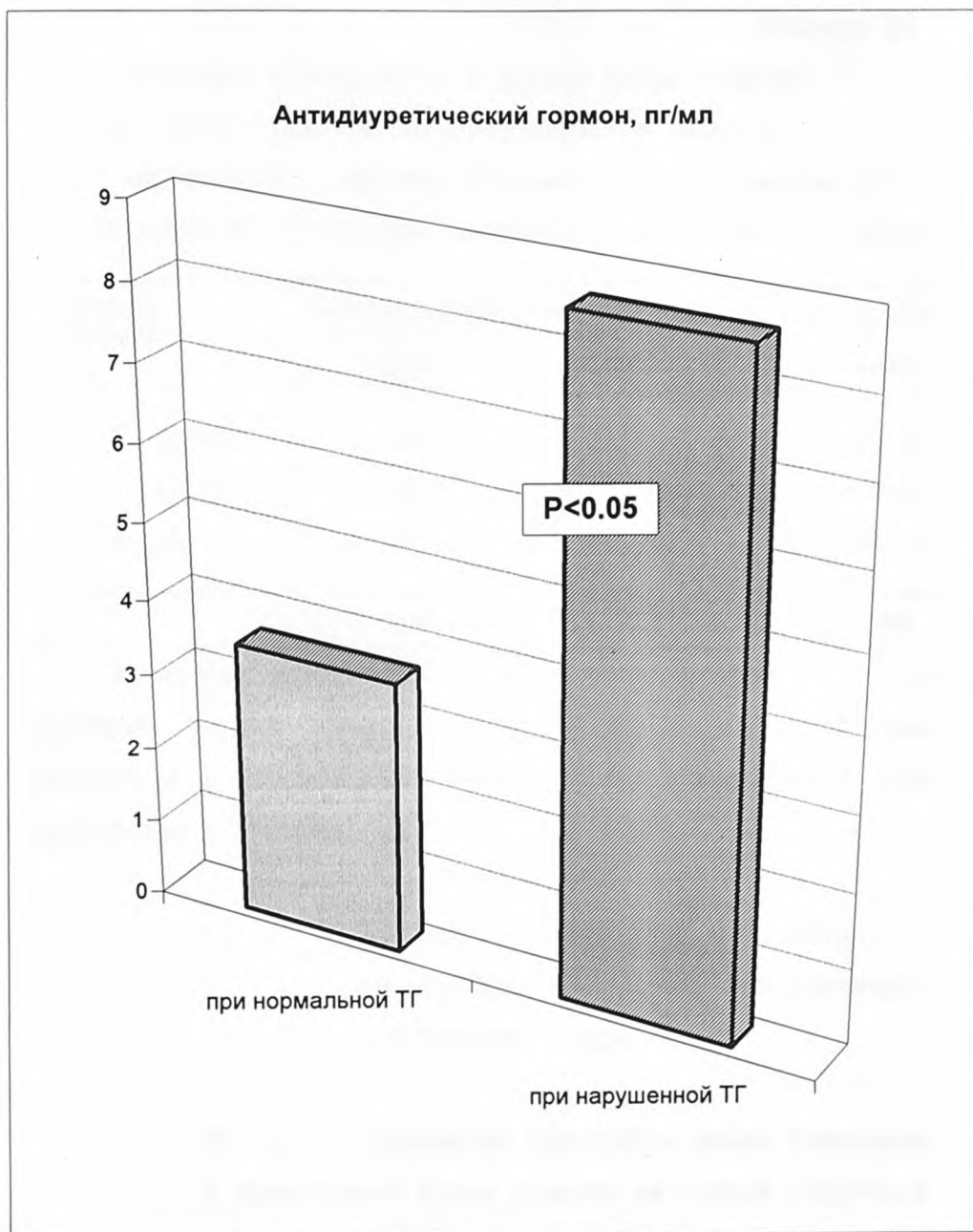


Рисунок VI.5. Содержание антидиуретического гормона в крови больных застойной сердечной недостаточностью при нарушенной и нормальной толерантности к глюкозе.

Таблица 13

Содержание электролитов в плазме крови больных застойной сердечной недостаточностью (мэкв/л) с нарушенной (I группа) толерантностью к глюкозе и с нормальной (II группа) толерантностью к глюкозе, ($M \pm m$)

Группы больных	Концентрация электролитов в плазме крови		
	калий	натрий	кальций
I группа	$4,1 \pm 0,11$	$134,3 \pm 1,17$	$4,4 \pm 0,20$
II группа	$4,1 \pm 0,11$	$126,1 \pm 2,05^*$	$4,5 \pm 0,22$
норма	$4,7 \pm 0,16$	$140,5 \pm 1,22$	$4,9 \pm 0,19$

* - $p < 0,05$ для различий между I и II группами

Из данных приведённых в данной таблице видно, что содержание натрия в плазме крови больных с нарушенной толерантностью к глюкозе ниже, чем у больных с нормальной толерантностью к глюкозе.

VI. 4. Гликолиз в эритроцитах и сродство гемоглобина к кислороду при ишемической болезни сердца

VI. 4. 1. Содержание субстратов цикла гликолиза в эритроцитах крови больных застойной сердечной недостаточностью

Данные по определению внутриклеточного содержания глюкозо-6-фосфата, фруктозо-6-фосфата, фосфоенолпирувата,

2,3-дифосфоглицерата, аденозинтрифосфорной кислоты у больных с различными степенями тяжести застойной сердечной недостаточности представлены в таблице 14.

Таблица 14

Содержание основных субстратов цикла гликолиза и аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в эритроцитах больных застойной сердечной недостаточностью (ЗСН), (M±m)

Показатели и нормальный уровень метаболита	Функциональные классы ЗСН			
	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
Глюкозо-6-фосфат, нмоль/г Hb (норма 79,4±5,43)	84,6±3,1	91,0±3,6	94,2±4,7#	101,4±5,1#
Фруктозо-6-фосфат, нмоль/г Hb (норма 29,3±2,06)	36,7±2,7*	39,4±2,9*	35,4±2,0*	38,3±2,4*
Фосфоенолпируват, нмоль/г Hb (норма 33,7±2,66)	40,5±3,7*	42,6±3,6*	41,2±3,6*	39,2±3,2*
2,3-дифосфоглицерат, мкмоль/г Hb (норма 11,1±2,18)	12,5±0,8	12,6±0,9	14,9±0,8#	18,7±0,6#
АТФ, мкмоль/г Hb (норма 3,7±0,21)	5,1±0,4*	5,4±0,3*	4,7±0,3*	4,3±0,2*

* - $p < 0,05$ для различий с нормой (U критерий Манна-Уитни)

- $p < 0,05$ для различий с нормой и I ФК, II ФК

Выявлено, что при сердечной недостаточности содержание всех определяемых метаболитов превышает нормальные показатели. Усиление тяжести застойной сердечной недостаточности сопровождается только накоплением глюкозо-6-фосфата и 2,3-дифосфоглицерата (см. Рисунок VI. 6).

Активность ферментов цикла гликолиза при застойной

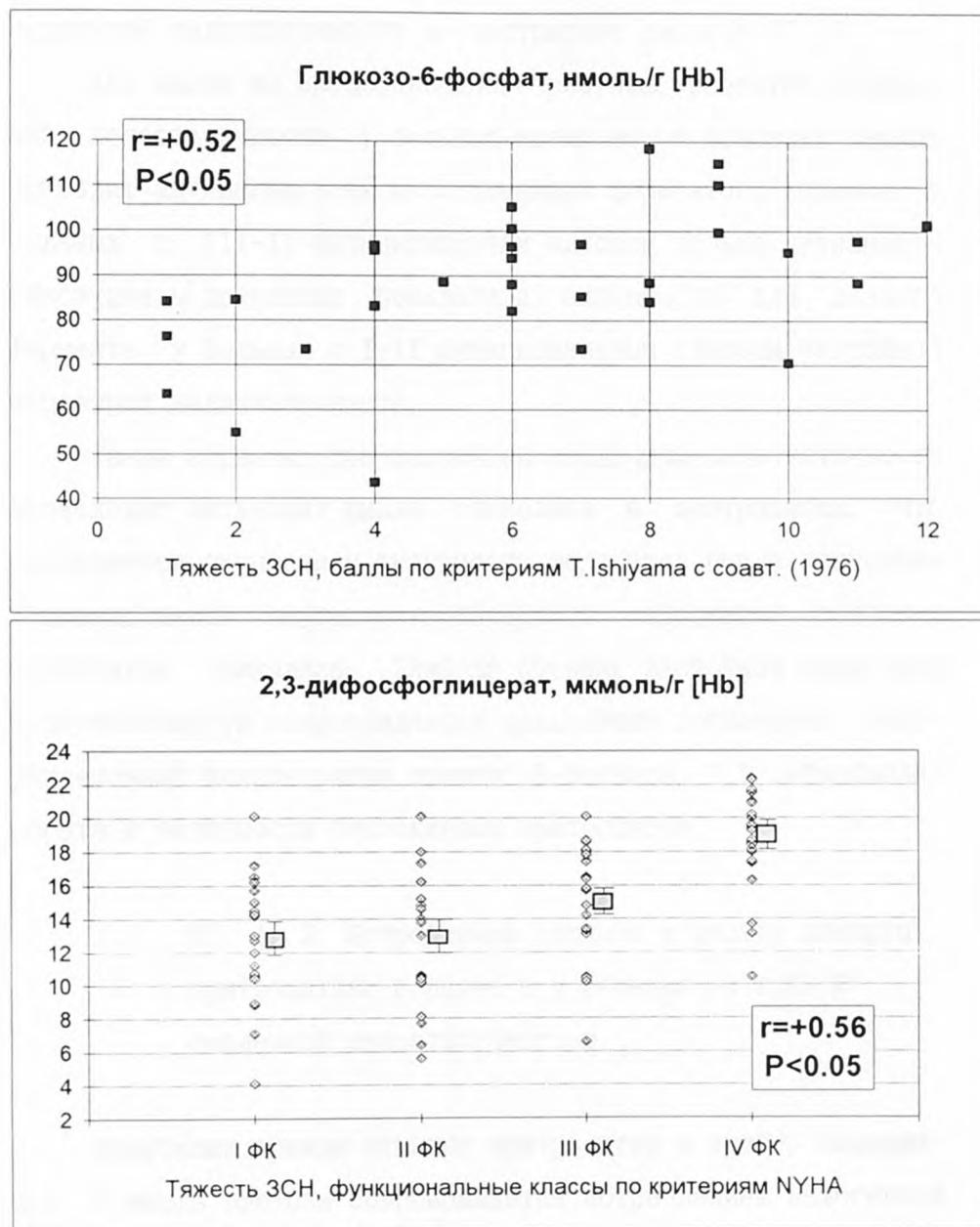


Рисунок VI.6. Зависимость содержания глюкозо-6-фосфата и 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах крови от тяжести застойной сердечной недостаточности (ЗСН).

сердечной недостаточности демонстрирует рисунок VI. 7.

Как видно из представленного рисунка, развитие сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца приводит к активации всех исследованных ферментов, однако у больных с III-IV функциональным классом только активность гексокиназы превышает показатели активности для данного фермента у больных с I-II функциональным классом застойной сердечной недостаточности.

Таким образом, при застойной сердечной недостаточности происходит активация цикла гликолиза в эритроцитах, что проявляется повышением активности ферментов цикла гликолиза и возрастанием внутриэритроцитарного содержания основных субстратов гликолиза. Тяжёлая степень застойной сердечной недостаточности сопровождается дальнейшим повышением внутриклеточной концентрации глюкозо-6-фосфата, 2,3-дифосфоглицерата и активности гексокиназы эритроцитов.

VI. 4. 2. Потребление глюкозы и синтез лактата эритроцитами в норме и у больных застойной сердечной недостаточностью

Инкубация трижды отмытых эритроцитов в среде, содержащей 5 ммоль глюкозы сопровождается потреблением экзогенной глюкозы и синтезом (выделением) лактата.

Исследованы эритроциты крови 29 здоровых лиц и 73 больных с различными степенями тяжести сердечной недостаточности. Определение глюкозы и лактата проводилось в среде до инкубации эритроцитов (сразу после смешивания эритроци-

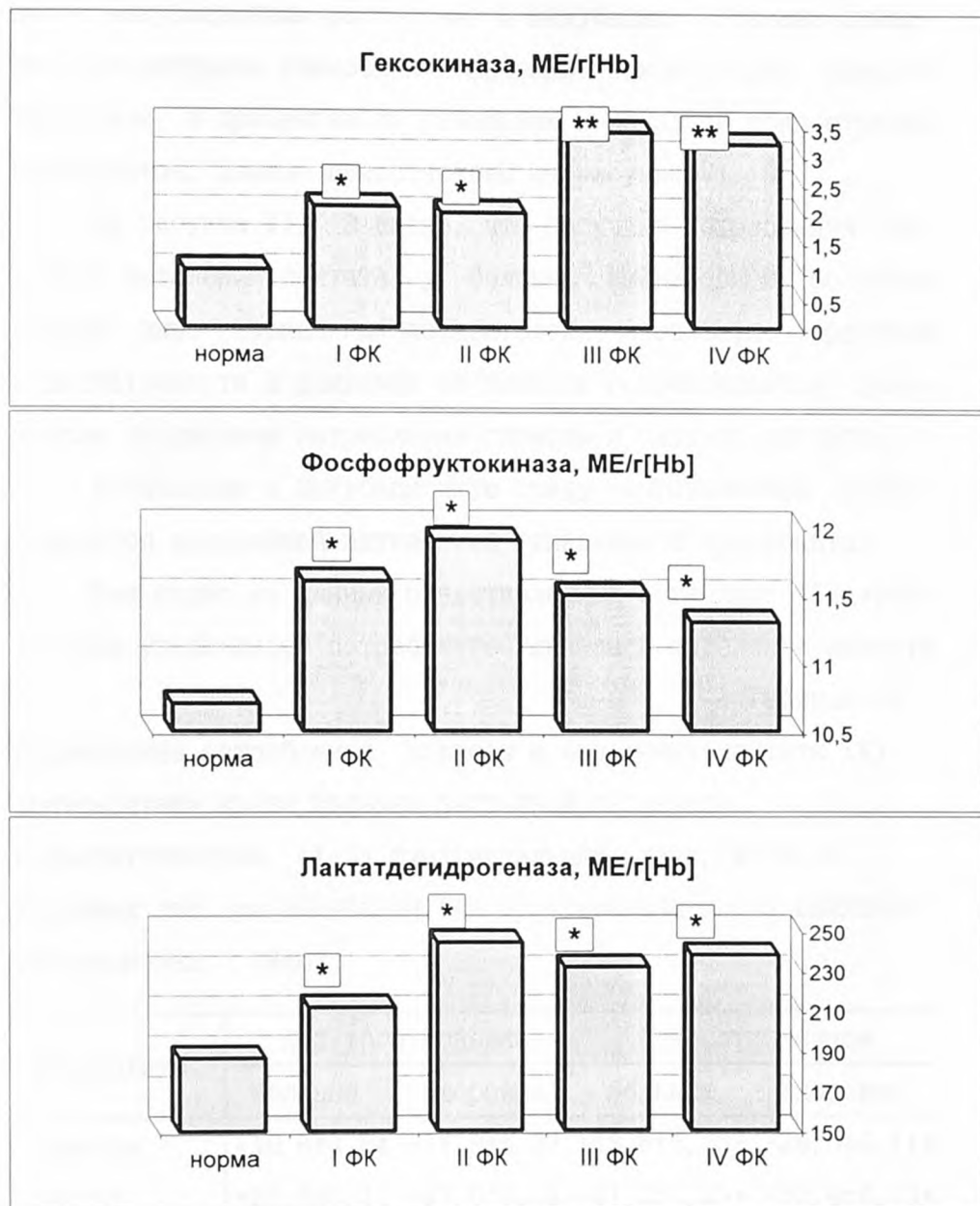


Рисунок VI.7. Активность гликолитических ферментов эритроцитов крови больных застойной сердечной недостаточностью (ЗСН).

Обозначения: * - $P < 0.05$ для различий с нормой;

** - $P < 0.05$ для различий с нормой и I-II ФК ЗСН.

тов с инкубационным раствором) и инкубации. Степень снижения концентрации глюкозы и повышения концентрации лактата оценивали в процентах по отношению к исходной концентрации метаболитов. Данные представлены на рисунке VI. 8.

Из рисунка VI. 8 видно, что величина потребления глюкозы и выделения лактата у больных ишемической болезнью сердца выше нормальных показателей, а развитие сердечной недостаточности и усиление её тяжести сопровождаются дальнейшим повышением потребления глюкозы и синтеза лактата.

Добавление в инкубационную среду эрготионеина сопровождается дальнейшей активацией гликолиза в эритроцитах.

Как видно из данных представленных в таблице 15, эрготионеин увеличивает потребление глюкозы и выделение лактата

Таблица 15

Возрастание потребления глюкозы и выделения лактата (%) эритроцитами крови больных застойной сердечной недостаточностью (I-IV функциональный класс, NYHA) и здоровых лиц при инкубации без эрготионеина и под влиянием эрготионеина. ($M \pm m$)

Метаболиты	Без эрготионеина		С эрготионеином	
	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые
Глюкоза	+10,6±4,54	+14,9±5,27	+18,6±5,13*	+28,5±6,11*
Лактат	+25,3±7,11	+47,0±6,24	+31,2±8,29*	+52,4±6,73*
Эрготионеин, мг/л крови	16,3±0,92#	11,1±0,14		

* - $p < 0,05$ для различий с исходом
- $p < 0,05$ для различий с нормой

эритроцитами у больных с различной степенью тяжести застой-

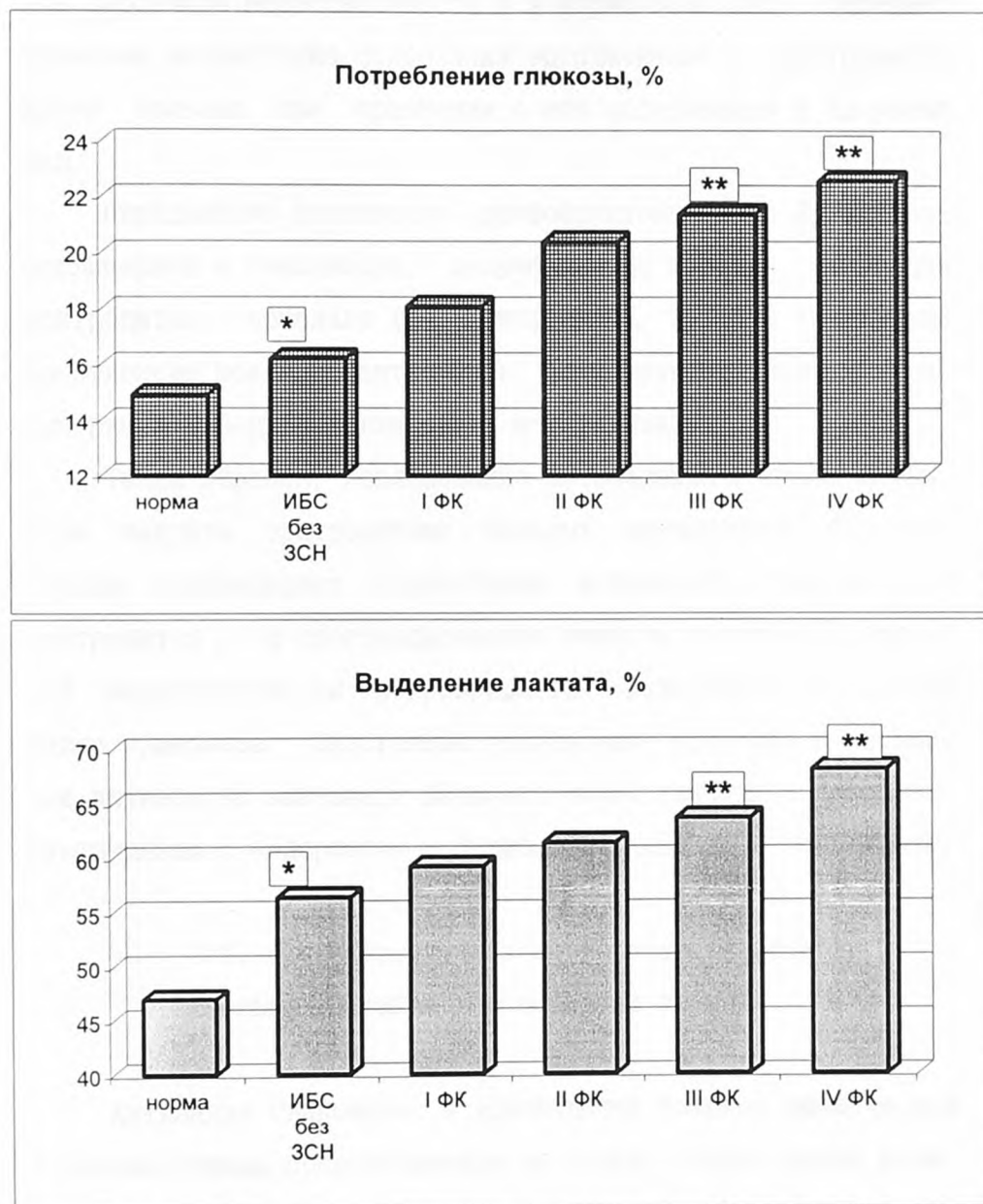


Рисунок VI.8. Потребление глюкозы и выделение лактата при инкубации эритроцитов крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Обозначения: ЗСН - застойная сердечная недостаточность;

* - $P < 0.05$ для различий с нормой;

** - $P < 0.05$ для различий с нормой и I ФК ЗСН.

ной сердечной недостаточности и у нормальных лиц. Обращает внимание возрастание содержания эрготионеина в эритроцитах крови больных при сравнении с его содержанием у здоровых лиц.

Определение активности фосфофруктокиназы и 2,3-дифосфоглицерата в гемолизате, полученном до и после инкубации эритроцитов, показало (см. Рисунок VI. 9), что экзогенный эрготионеин повышает активность фосфофруктокиназы и концентрацию 2,3-дифосфоглицерата в гемолизате.

Таким образом, исследование потребления глюкозы и синтеза лактата эритроцитами больных ишемической болезнью сердца подтверждает возрастание активности гликолиза в эритроцитах, а прогрессирование тяжести застойной сердечной недостаточности сопровождается дальнейшей активацией цикла гликолиза. Экзогенный эрготионеин приводит к повышению активности ключевого фермента цикла гликолиза - фосфофруктокиназы и содержания 2,3-дифосфоглицерата в гемолизате.

VI. 4. 3. Сродство гемоглобина к кислороду у больных ишемической болезнью сердца

Активация гликолиза в эритроцитах больных ишемической болезнью сердца сопровождается не только возрастанием величины потребления глюкозы и синтеза лактата, но и повышением содержания 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах. В этой связи представляется интересным исследование величины сродства гемоглобина к кислороду, так как 2,3-дифосфоглицерат способен значительно понижать сродство внутриэритроцитарного ге-

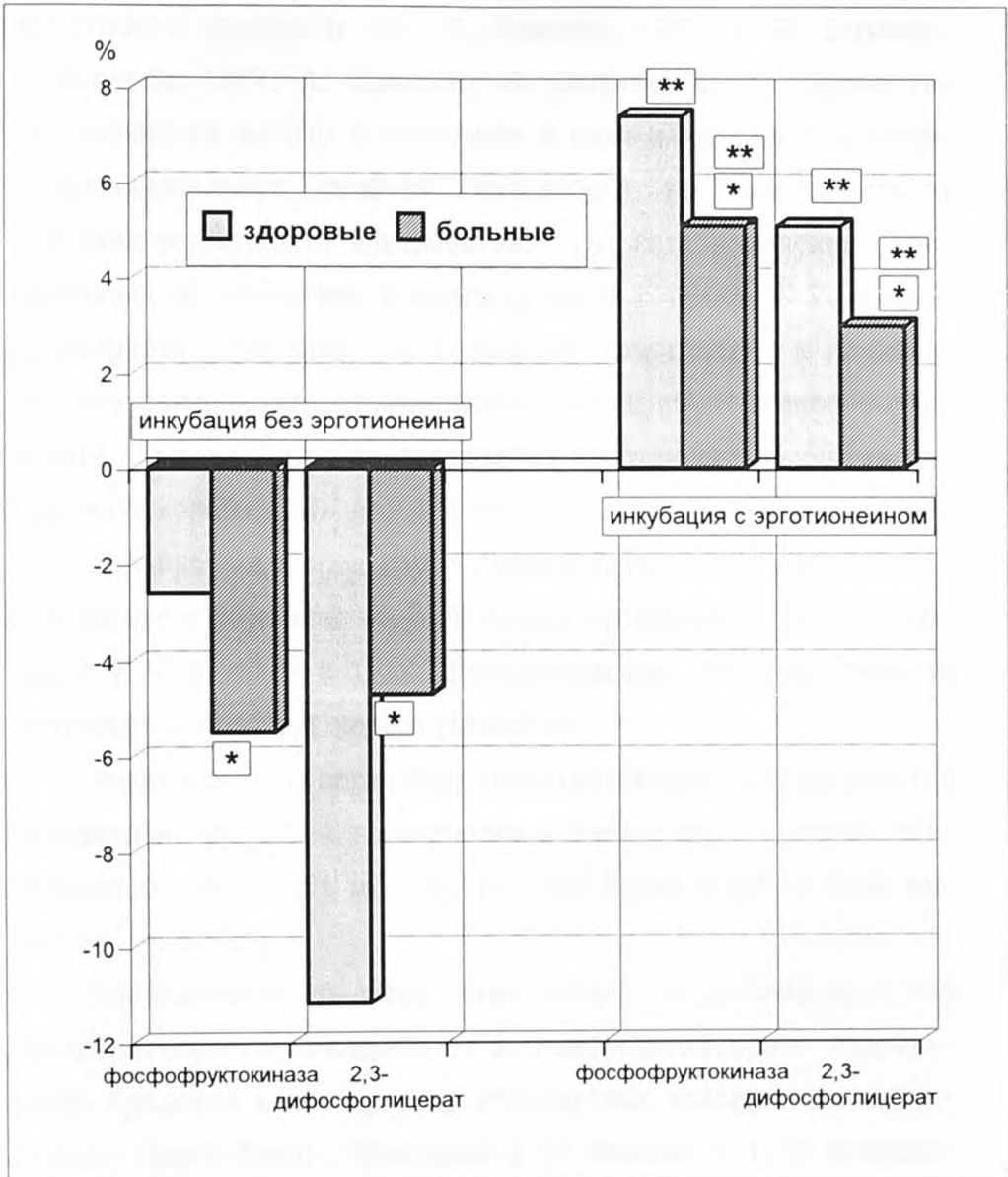


Рисунок VI.9. Влияние эрготионеина на изменение (%) активности фосфофруктокиназы и содержания 2,3-дифосфоглицерата при инкубации эритроцитов больных застойной сердечной недостаточностью (I-IV ФК NYHA) и здоровых лиц.

Обозначения: * - $P < 0.05$ для различий с нормой;

** - $P < 0.05$ для различий с результатами без эрготионеина.

моглобина к кислороду (М. В. Борисюк, 1983; R. E. Benesch, R. Benesch, 1967; A. Chanutin, R. Gurnish, 1967). Кроме того, возникает вопрос о состоянии и роли изменений структурно-функциональных свойств гемоглобина вне зависимости от 2,3-дифосфоглицерата эритроцитов, так как изменение концентрации эрготионеина в эритроцитах может влиять не только на скорость гликолиза, но и сродство гемоглобина к кислороду вне зависимости от изменений содержания 2,3-дифосфоглицерата, так как описаны выраженные восстановительные свойства эрготионеина (A. Arduini et al., 1990).

Исследование сродства гемоглобина, очищенного от 2,3-дифосфоглицерата, к кислороду проведено у 26 здоровых лиц и у 35 больных с I-IV функциональным классом тяжести застойной сердечной недостаточности.

Выявлено, что сердечная недостаточность сопровождается повышением сродства гемоглобина к кислороду, которое составляет $0,146 \pm 0,0051$ мм. рт. ст. при норме $0,297 \pm 0,0038$ мм. рт. ст. ($p < 0,05$).

Исследование сродства гемоглобина к кислороду без предварительного очищения от 2,3-дифосфоглицерата (определение сродства к кислороду в стандартных условиях на анализаторе Hem-o-Scan) проведено у 35 больных с I-IV функциональным классом застойной сердечной недостаточности и у 20 практически здоровых мужчин и женщин.

Показано, что сердечная недостаточность у больных ишемической болезнью сердца приводит к снижению сродства гемоглобина к кислороду (повышению величины P50) до $28,1 \pm 0,34$ мм. рт. ст. при норме $26,0 \pm 0,45$ мм. рт. ст. ($p < 0,05$).

Таким образом, очищенный от фосфатов, 2,3-дифосфоглицерата в том числе, гемоглобин крови больных застойной сердечной недостаточностью обладает более высоким по сравнению с нормой сродством к кислороду, а гемоглобин негемолизированных эритроцитов, при сохранении не только целостности эритроцитов, но и связи с молекулами 2,3-дифосфоглицерата, имеет низкое, по сравнению с нормой, сродство к кислороду.

Глава VII. Роль нейрогуморальных механизмов регуляции гомеостаза глюкозы при лечении застойной сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца

VII. 1. Лечение блокатором ангиотензинпревращающего фермента капотеном и толерантность больных к глюкозе

VII. 1. 1. Клиническая эффективность блокатора ангиотензинпревращающего фермента капотена у больных застойной сердечной недостаточностью

Исследование клинической эффективности лечебного применения капотена проведено у 42 больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (испытуемая группа), которые принимали блокатор ангиотензинпревращающего фермента капотен в суточной дозе 25 мг в комбинации с сердечными гликозидами и мочегонными. Контрольную группу составили 37 больных, которые получали только традиционное лечение сердечными гликозидами и мочегонными.

Клиническая оценка эффективности лечения проводилась по изменению функционального класса застойной сердечной недостаточности (критерии NYHA) и по критериям T. Ishiyama и соавт. (1976).

Больные обеих групп были рандомизированы по тяжести

хронической сердечной недостаточности, по полу и возрасту. Блокатор ангиотензинпревращающего фермента капотен использовался для лечения в течение 4-6 недель, в последующем отменялся. Все исследования проводились до лечения, в динамике лечения капотеном и после отмены препарата в течение двух месяцев.

Как видно из таблицы 16, у больных контрольной группы традиционное лечение приводит к достоверному уменьшению одышки, застойных явлений в малом и большом кругах кровообращения, однако уменьшение тяжести сердечной недостаточности (балльная оценка) происходит только на $17,5 \pm 2.31\%$ ($p < 0.05$).

Таблица 16

Показатели тяжести застойной сердечной недостаточности в баллах ($M \pm m$) до и после лечения больных контрольной и испытуемой групп (критерии Т. Ishiyama и соавт., 1976)

Критерии	Контрольная группа		Испытуемая группа	
	до	после	до	после
Одышка	$3,4 \pm 0,12$	$2,6 \pm 0,17^*$	$3,3 \pm 0,10$	$2,2 \pm 0,08^*$
Влажные хрипы в лёгких	$1,9 \pm 0,14$	$1,8 \pm 0,15$	$2,0 \pm 0,08$	$1,1 \pm 0,05^*$
Отеки	$2,6 \pm 0,11$	$1,6 \pm 0,11$	$2,8 \pm 0,04$	$1,4 \pm 0,09^*$
Увеличение печени	$4,7 \pm 0,22$	$3,9 \pm 0,16$	$4,8 \pm 0,21$	$2,4 \pm 0,15^*$

Примечание: * - $p < 0.05$

Лечение капотеном повышает эффективность проводимой терапии сердечной недостаточности. Уменьшение одышки, влажных хрипов над лёгкими, отёчного синдрома и гепатомегалии

происходит в большей степени и при балльной оценке составляет $42,5 \pm 6,18\%$ ($p < 0,05$), что достоверно выше, чем у лиц контрольной группы.

Данные, приведенные на рисунке VII. 1, демонстрируют динамику тяжести сердечной недостаточности по функциональным классам (критерии NYHA). У больных контрольной группы снижение тяжести застойной сердечной недостаточности происходит в среднем от 3,5 функционального класса до 2,9 функционального класса ($p < 0,05$), а у больных испытуемой группы от 3,5 до 2,5 функционального класса ($p < 0,05$).

На рисунке VII. 2 приведена динамика тяжести сердечной недостаточности при лечении больных контрольной и испытуемой групп по критериям T. Ishiyama и соавт. (1976). Если у больных контрольной группы достоверное уменьшение тяжести застойной сердечной недостаточности происходит только на третьей неделе лечения, то у больных испытуемой группы блокатор ангиотензинпревращающего фермента капотен достоверно снижает тяжесть декомпенсации уже к концу первой недели лечения. Через три недели после отмены капотена (девятая неделя наблюдения) тяжесть сердечной недостаточности нарастает и происходит полная потеря полученных клинических эффектов, а в последующем отмечается даже тенденция к нарастанию тяжести застойной сердечной недостаточности. У больных контрольной группы течение сердечной недостаточности характеризуется стабилизацией с третьей недели наблюдения и лечения и отсутствием данных за прогрессирование тяжести декомпенсации в последующие сроки наблюдения.

Для выявления группы лиц, которые наиболее значительно

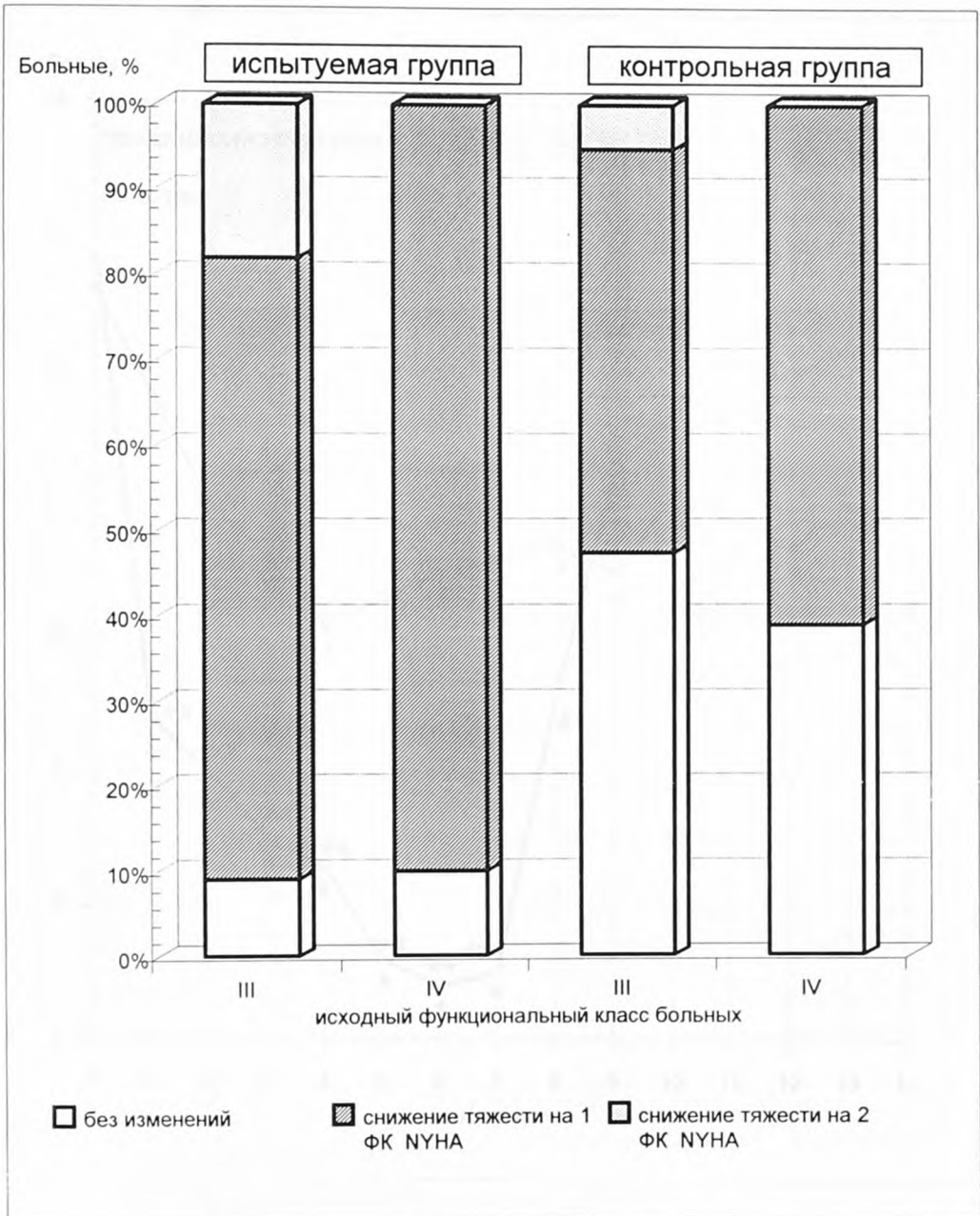


Рисунок VII.1. Изменение тяжести застойной сердечной недостаточности по функциональным классам NYHA (I-IV) после лечения больных контрольной (n=37) и испытываемой (n=42) групп.

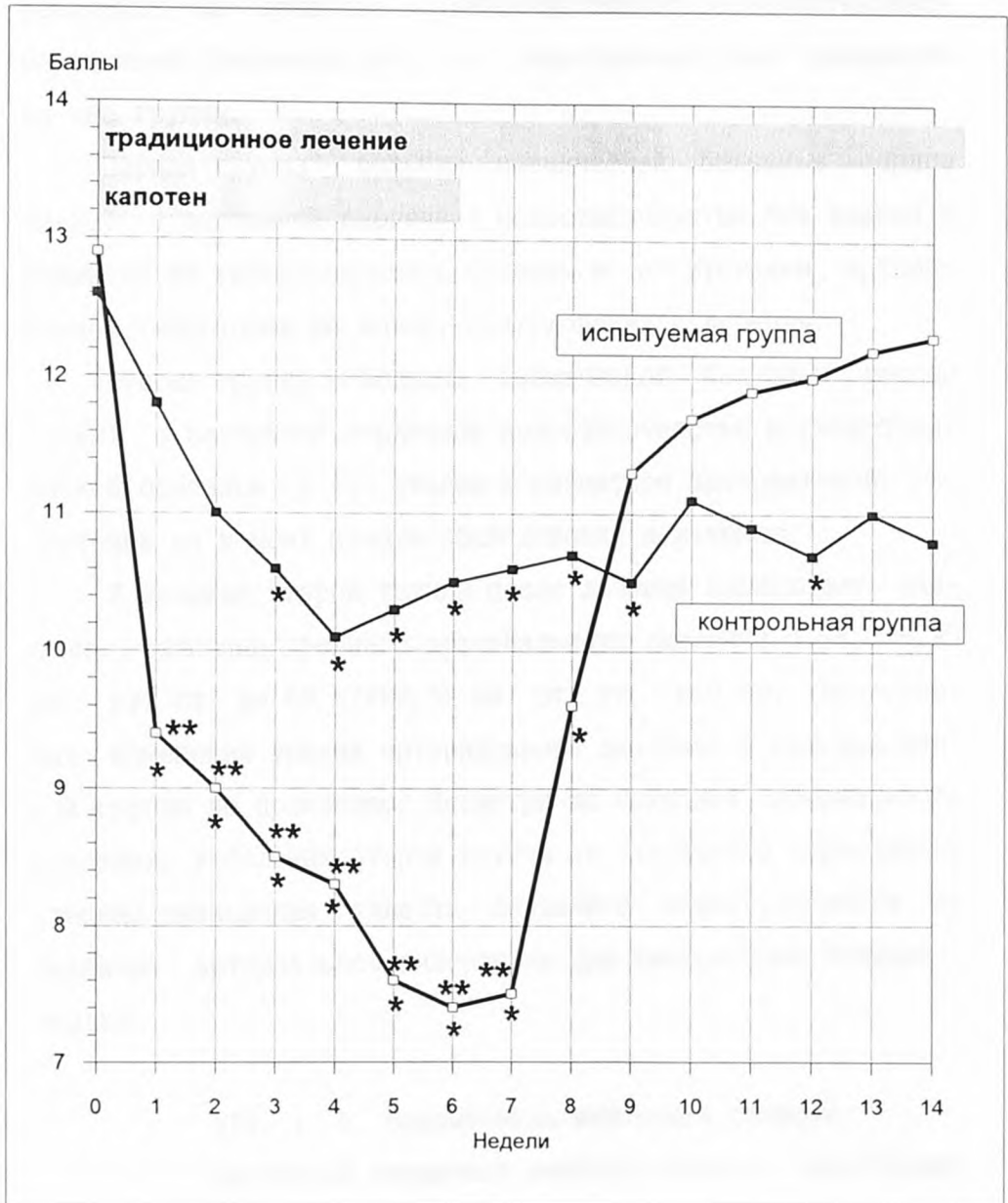


Рисунок VII.2. Изменение тяжести застойной сердечной недостаточности по баллам (критерии Т. Ishiyama и соавт., 1976) у больных контрольной и испытуемой групп.

Обозначения: * - различия от исходного уровня достоверны ($P < 0.05$);
** - различия от контрольной группы достоверны ($P < 0.05$);

реагируют на лечебное воздействие блокатора ангиотензинпревращающего фермента капотена, все больные были разделены на две группы.

Первая группа - больные ишемической болезнью сердца ($n=20$) с застойной сердечной недостаточностью без данных в анамнезе за гипертоническую болезнь и отсутствием артериальной гипертонии на момент обследования и лечения.

Вторая группа - больные ишемической болезнью сердца ($n=22$) с застойной сердечной недостаточностью и гипертонической болезнью II-III стадии и развитием артериальной гипертонии на момент начала обследования и лечения.

У больных второй группы после лечения происходит снижение величины среднего артериального давления с $95,7 \pm 5,23$ мм. рт. ст. до $69,87 \pm 22,56$ мм. рт. ст. ($p < 0,05$). Достоверных изменений уровня артериального давления у больных первой группы не произошло. Несмотря на снижение артериального давления, у больных второй группы не отмечается зависимости степени уменьшения тяжести сердечной недостаточности от развития артериальной гипертонии при ишемической болезни сердца.

VII. 1. 2. Взаимосвязь изменений тяжести застойной сердечной недостаточности с факторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и толерантностью больных к глюкозе

У всех больных застойной сердечной недостаточностью до и через 4-6 недель после лечения капотеном проведен комп-

лекс клинических и биохимических исследований. Изучена взаимосвязь исходных показателей активности ренина плазмы крови, активности ангиотензинпревращающего фермента сыворотки, содержания альдостерона в крови и величины толерантности к глюкозе с клинической эффективностью капотена (степенью уменьшения тяжести сердечной недостаточности по критериям T. Ishiyama и соавт., 1976).

Как видно из приведённого рисунка VII. 3, не выявлено зависимости клинического эффекта капотена от исходной (до лечения) активности ренина плазмы и содержания альдостерона в крови. Однако, чем выше активность ангиотензинпревращающего фермента сыворотки и чем ниже толерантность больных к глюкозе, тем выше эффективность клинического применения капотена. Коэффициенты корреляции составляют, соответственно, $+0,36$; $p < 0,05$ и $-0,41$; $p < 0,05$.

Динамика активности ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови и активности ренина плазмы при лечении больных застойной сердечной недостаточностью III-IV функционального класса капотеном представлена на рисунке VII. 4.

Как видно из рисунка VII. 4, через одну неделю после лечения капотеном ангиотензинпревращающая активность сыворотки крови снижается, однако на четвертой неделе лечения начинает возрастать. Активность ренина плазмы увеличивается в течение всего курса лечения капотеном, снижается и достигает исходных значений после отмены препарата на восьмой неделе наблюдения, однако в дальнейшем возрастает и через восемь недель после отмены блокатора ангиотензинпревращающего фермента активность ренина плазмы достоверно выше ис-

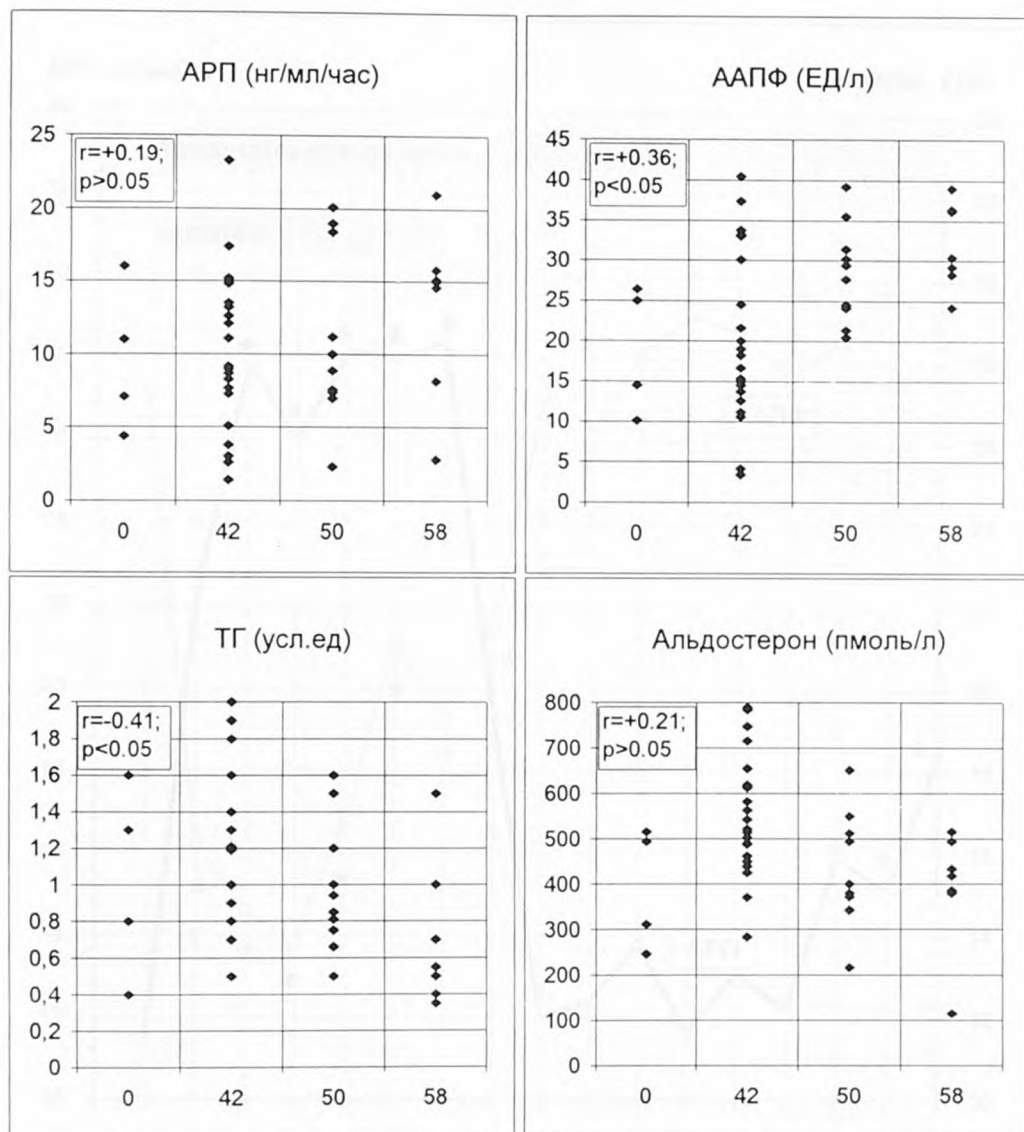


Рисунок VII.3. Зависимость клинической эффективности капотена от исходного (до лечения) содержания в крови альдостерона, активности ренина плазмы (АРП), сыывороточной активности ангиотензинпревращающего фермента (ААПФ) и толерантности больных к глюкозе (ТГ).

Обозначения: По оси абсцисс - клиническая эффективность капотена в %.

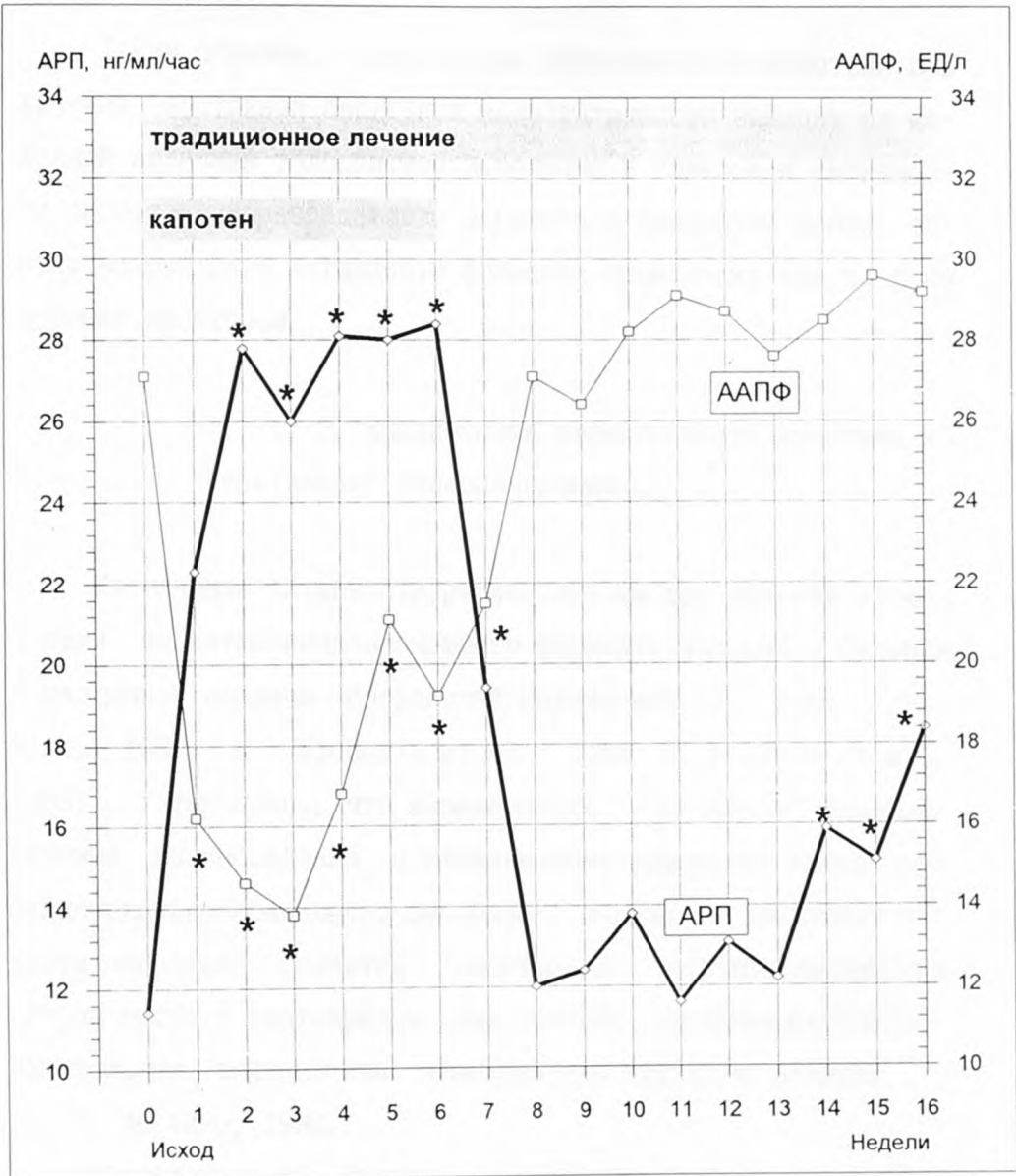


Рисунок VII.4. Активность ренина плазмы (АРП, нг/мл/час) и активность ангиотензинпревращающего фермента (ААПФ, ЕД/л) в сыворотке крови больных застойной сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс NYHA) при лечении капотеном на фоне традиционной терапии.

Обозначения: * - $P < 0.05$ для различий с исходным уровнем.

ходных значений.

Таким образом, клиническая эффективность капотена при лечении застойной сердечной недостаточности зависит от исходной величины толерантности больных к глюкозе и активности ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови, однако возрастание активности фермента происходит еще на фоне лечения капотеном.

VII. 1. 3. Клиническая эффективность капотена и "реактивная" гиперренинемия

Увеличение активности ренина плазмы при лечении блокаторами ангиотензинпревращающего фермента описано у больных с различной сердечно-сосудистой патологией (J. Cohn, T. Levine, 1982; M. Nicholls et al., 1982; J. Polonia et al., 1988). Установлено, что выраженность "реактивной" гиперренинемии взаимосвязана с клиническими эффектами блокаторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с сердечной недостаточностью; развитие "реактивной" гиперренинемии при острой пробе с каптоприлом, как правило, сопровождается положительным клиническим эффектом при курсовом лечении (В. П. Масенко, 1992).

Обследовано 80 больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью I-IV функционального класса, получающих капотен в виде монотерапии и в комбинации с сердечными гликозидами и мочегонными. Больные были разделены на три группы в зависимости от исходной активности ренина плазмы: "низкорениновый" вариант (<1 нг/мл/час),

"норморениновый" вариант ($1-6$ нг/мл/час) и "высокорениновый" вариант (>6 нг/мл/час) застойной сердечной недостаточности (В. П. Масенко, 1992). Оценка "реактивной" гиперренинемии через 4-6 недель курсового лечения капотеном проводилась по приросту (в процентах) активности ренина плазмы.

Развитие "реактивной" гиперренинемии наиболее выражено у больных с высоким уровнем активности ренина плазмы и составляет $115,2 \pm 8,16\%$, что достоверно выше чем при "норморениновом" варианте ($88,5 \pm 5,99\%$, $p < 0,05$) и "низкорениновом" варианте ($44,7 \pm 4,66\%$, $p < 0,05$) застойной сердечной недостаточности.

Исследование взаимосвязи клинической эффективности капотена и развития гиперренинемии выявило, что не существует тесной зависимости между приростом активности ренина плазмы и уменьшением тяжести сердечной недостаточности ($r = +0,22$; $p > 0,05$). Однако через два месяца после отмены блокатора ангиотензинконвертирующего фермента капотена тяжесть декомпенсации наиболее выражена у лиц, у которых лечение было наиболее эффективным ($r = +0,29$; $p < 0,05$), а выраженность "реактивной" гиперренинемии максимальной ($r = +0,26$; $p < 0,05$).

Таким образом, развитие "реактивной" гиперренинемии после лечения блокатором ангиотензинпревращающего фермента наиболее выражено у пациентов с высокой исходной активностью ренина плазмы, однако не отмечается зависимости между клинической эффективностью капотена и степенью "реактивной" гиперренинемии.

Ретроспективный анализ комплекса исходных клинических, биохимических и инструментальных показателей выявил взаи-

мосьвязь степени возрастания активности ренина плазмы после лечения капотеном от исходного содержания в крови уровня кортизола, дофамина и норадреналина.

Чем выше исходное содержание в крови кортизола, дофамина, норадреналина до лечения блокатором ангиотензинпревращающего фермента, тем более выражена степень "реактивной" гиперренинемии при лечении застойной сердечной недостаточности капотеном. Коэффициенты корреляции составляют, соответственно, $+0,39$; $p < 0,05$, $+0,41$; $p < 0,05$ и $+0,46$; $p < 0,05$.

Учитывая, что дофамин является предшественником норадреналина и адреналина, которые наряду с кортизолом являются гормонами "адаптации", а развитие "реактивной" гиперренинемии взаимосвязано с тяжестью декомпенсации и прогрессированием застойной сердечной недостаточности после отмены блокатора ангиотензинпревращающего фермента, можно констатировать, что возрастание активности ренина плазмы после лечения капотеном отражает напряженность механизмов компенсации в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и ее гормональной регуляции у больных с сердечной недостаточностью. Отмена капотена в этих условиях приводит к "срыву" в ключевом звене патогенеза развития сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца, что, возможно, и приводит к прогрессированию декомпенсации после отмены блокатора ангиотензинпревращающего фермента.

Таким образом, у больных застойной сердечной недостаточностью развитие "реактивной" гиперренинемии при лечении блокатором ангиотензинпревращающего фермента капотеном взаимосвязано с исходным (до лечения) содержанием в крови кор-

тизола, дофамина и норадреналина.

VII. 1. 4. Дозозависимые эффекты капотена у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью и артериальной гипертонией

Зависимость клинических и гуморальных эффектов капотена от суточной дозы препарата исследована у 32 больных ишемической болезнью сердца с застойной сердечной недостаточностью I-II функционального класса и гипертонической болезнью II-III стадии. Все больные получали блокатор ангиотензинпревращающего фермента в виде монотерапии. В первый день больные принимали капотен в дозе 25 мг в сутки, а в последующем суточная доза препарата увеличивалась под контролем артериального давления.

Как видно из рисунка VII. 5, увеличение дозы препарата при монотерапии капотеном приводит к уменьшению тяжести застойной сердечной недостаточности с $8,1 \pm 0,55$ балла до $2,0 \pm 0,15$ балла ($p < 0,05$) на двадцать четвёртый день, уменьшению активности ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови на третий и шестой дни лечения, однако в последующие дни, несмотря на увеличение дозы препарата, активность фермента не изменяется. Активность ренина плазмы возрастает на третий, шестой, девятый, двенадцатый, пятнадцатый дни лечения; увеличение дозы капотена может сопровождаться "парадоксальным" снижением активности ренина плазмы. Увеличение дозы капотена приводит к уменьшению уровня антидиуретического гормона в крови. Коэффициент корреляции меж-

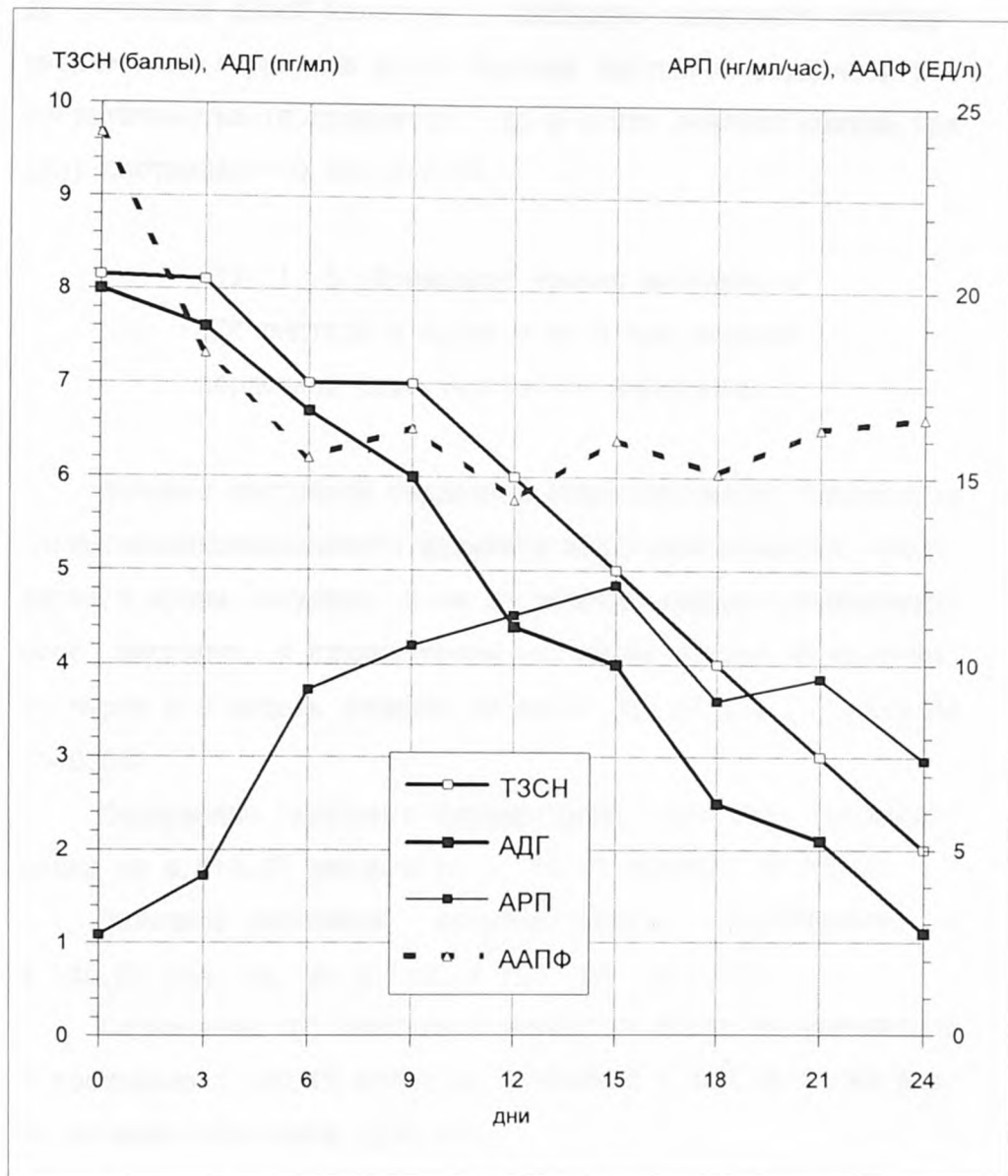


Рисунок VII.5. Изменение тяжести застойной сердечной недостаточности (ТЗСН), содержания антидиуретического гормона (АДГ) в крови, активности ренина плазмы (АРП) и активности ангиотензинпревращающего фермента (ААПФ) в сыворотке крови при монотерапии капотеном больных (I-II функциональный класс, NYHA).

ду суточной дозой капотена и снижением содержания антидиуретического гормона в крови больных застойной сердечной недостаточностью (в процентах, до и после лечения каждые три дня) составляет $+0,49$; $p < 0,05$.

VII. 1. 5. Изменение уровня инсулина и "С" пептида в крови и моче при лечении сердечной недостаточности капотеном

Лечение застойной сердечной недостаточности блокатором ангиотензинпревращающего фермента капотеном изменяет содержание в крови инсулина. Если до лечения уровень радиоиммунного инсулина в плазме крови составлял $18,9 \pm 2,55$ мкЕд/мл, то через 4-6 недель лечения он вырос до $27,4 \pm 4,18$ мкЕд/мл ($p < 0,05$).

Содержание глюкозы в плазме крови снизилось несущественно от $4,6 \pm 0,27$ ммоль/л до $4,1 \pm 0,23$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Величина отношения инсулин/глюкоза увеличилась с $4,1 \pm 0,21$ усл. ед. до $6,7 \pm 0,18$ усл. ед. ($p < 0,05$).

Содержание "С" пептида в сыворотке крови не изменилось и составило $1,1 \pm 0,13$ нг/мл до лечения и $1,4 \pm 0,14$ нг/мл после лечения капотеном ($p > 0,05$).

Величина глюкозостимулированной гиперинсулинемии и возрастание уровня "С" пептида в крови по результатам перорального глюкозотолерантного теста приведены в таблице 17.

Как видно из таблицы 17, лечение блокатором ангиотензинпревращающего фермента капотеном повышает не только исходное содержание инсулина в крови, но и выраженность

Таблица 17

Содержание инсулина (мкед/мл) и "С" пептида (нг/мл) в крови ($M \pm m$) при пероральной нагрузке глюкозой у больных застойной сердечной недостаточностью до и после (до/после) лечения

Время исследования, мин	Испытуемая группа		Контрольная группа	
	инсулин	"С" пептид	инсулин	"С" пептид
0	$\frac{18,9 \pm 2,55}{27,4 \pm 4,18}^*$	$\frac{1,1 \pm 0,13}{1,4 \pm 0,14}$	$\frac{17,5 \pm 2,23}{16 \pm 9,3,11}$	$\frac{1,2 \pm 0,13}{1,2 \pm 0,15}$
60	$\frac{68,3 \pm 12,91}{101,5 \pm 18,77}^*$	$\frac{5,0 \pm 0,73}{6,1 \pm 1,25}$	$\frac{54,2 \pm 10,74}{66,4 \pm 11,25}$	$\frac{7,0 \pm 0,83}{6,8 \pm 0,52}$
120	$\frac{32,1 \pm 5,52}{39,0 \pm 6,17}^*$	$\frac{4,4 \pm 0,51}{5,8 \pm 0,66}^*$	$\frac{26,0 \pm 5,17}{18,4 \pm 3,66}$	$\frac{4,8 \pm 0,36}{5,3 \pm 0,41}$

Примечание: * - $p < 0,05$

гиперинсулинемии через 60 минут и 120 минут после нагрузки глюкозой. Изменений исходного содержания в крови "С" пептида до и после лечения не происходит, однако глюкозостимулированная секреция "С" пептида через 120 минут после нагрузки глюкозой у больных застойной сердечной недостаточностью принимавших капотен выше и составляет $5,8 \pm 0,66$ нг/мл ($p < 0,05$).

Исследование экскреции инсулина и "С" пептида с мочой показало, что после лечения больных капотеном выделение инсулина с мочой снижается с $3,8 \pm 0,11$ мкед/мкмоль креатинина до $2,6 \pm 0,08$ мкед/мкмоль креатинина ($p < 0,05$), а количество выделяемого "С" пептида с мочой снижается с $2,9 \pm 0,38$ нмоль/мкмоль креатинина до $1,7 \pm 0,17$ нмоль/мкмоль креатинина ($p < 0,05$). У больных получавших только традиционное лечение

сердечными гликозидами и мочегонными проводимая терапия не изменяет экскрецию инсулина и "С" пептида с мочой.

Таким образом, капотен на фоне лечения сердечными гликозидами и мочегонными повышает содержание инсулина в крови, повышает глюкозостимулированную секрецию инсулина и "С" пептида. Выделение инсулина и "С" пептида с мочой после лечения блокатором ангиотензинпревращающего фермента снижается.

VII. 2. Изменение показателей центральной гемодинамики и сократительной способности левого желудочка под действием капотена и нефропротективный эффект капотена

У всех больных до и через 4-6 недель лечения исследованы показатели центральной гемодинамики и сократительной способности левого желудочка сердца. Динамика указанных параметров представлена на рисунке VII. 6.

Как видно из рисунка VII. 6, лечение капотеном приводит к увеличению скорости циркулярного сокращения мышечных волокон левого желудочка сердца (V_{cf}), увеличению скорости систолической экскурсии задней стенки левого желудочка сердца (V_s) и увеличению времени диастолической экскурсии задней стенки левого желудочка (I_d). Традиционное лечение в течение 4-6 недель сердечными гликозидами и мочегонными сопровождается увеличением только скорости циркулярного сокращения мышечных волокон левого желудочка сердца.

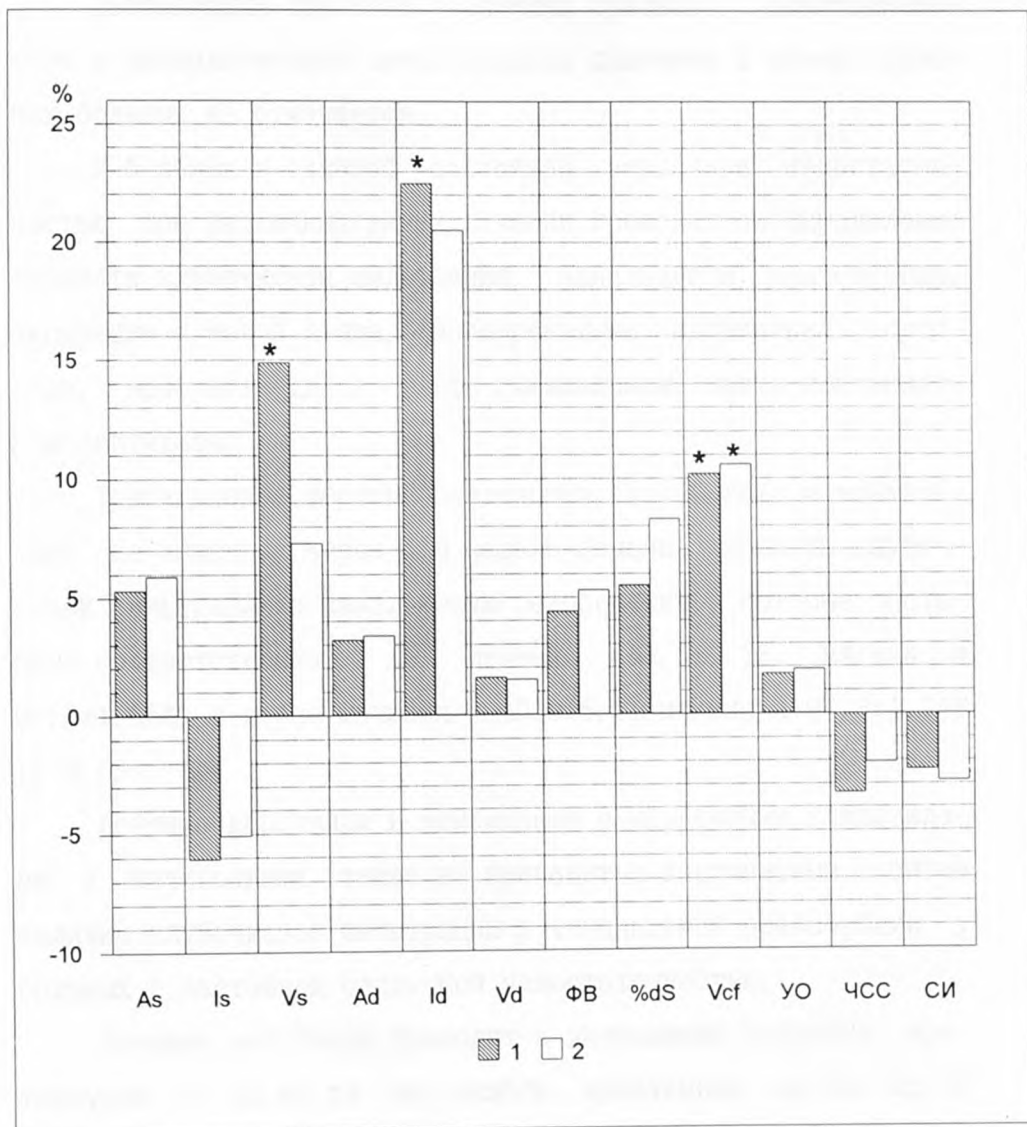


Рисунок VII.6. Изменение показателей центральной гемодинамики и сократительной способности левого желудочка сердца при различных видах лечения больных с III-IV классом застойной сердечной недостаточности.

Обозначения: 1 - традиционное лечение + капотен;
2 - традиционное лечение.

* - $P < 0.05$.

Достоверных изменений величины среднего, диастолического и систолического артериального давления в обеих группах больных не отмечается.

У больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью при различных видах лечения проводилось определение скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции, экскреции с мочой белка, норадреналина, адреналина, кортизола, простагландинов, альфа-глюкозидазы, гамма-глутамилтранспептидазы.

Традиционная терапия сердечными гликозидами и мочегонными не изменяет через 4-6 недель лечения скорость клубочковой фильтрации и канальцевую реабсорбцию, которые составили, соответственно, до лечения $63,5 \pm 5,16$ мл/мин и $96,1 \pm 1,65\%$, а после лечения - $60,9 \pm 5,11$ мл/мин и $97,8 \pm 1,74\%$ ($p > 0,05$).

Лечение капотеном в комбинации с сердечными гликозидами и мочегонными также не приводит к достоверным сдвигам величин клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции у больных с застойной сердечной недостаточностью.

Лечение капотеном приводит к уменьшению величины протеинурии с $42, \pm 5,14$ мкг/мкмоль креатинина до $24,7 \pm 5,78$ мкг/мкмоль креатинина ($p < 0,05$). Изменений выделения белка с мочой при традиционном лечении не происходит.

До и через 4-6 недель лечения больных определялось выделение с мочой норадреналина, адреналина, кортизола и альдостерона. Изменение экскреции с мочой указанных гормонов после лечения (в процентах от исходной) представлено на рисунке VII. 7.

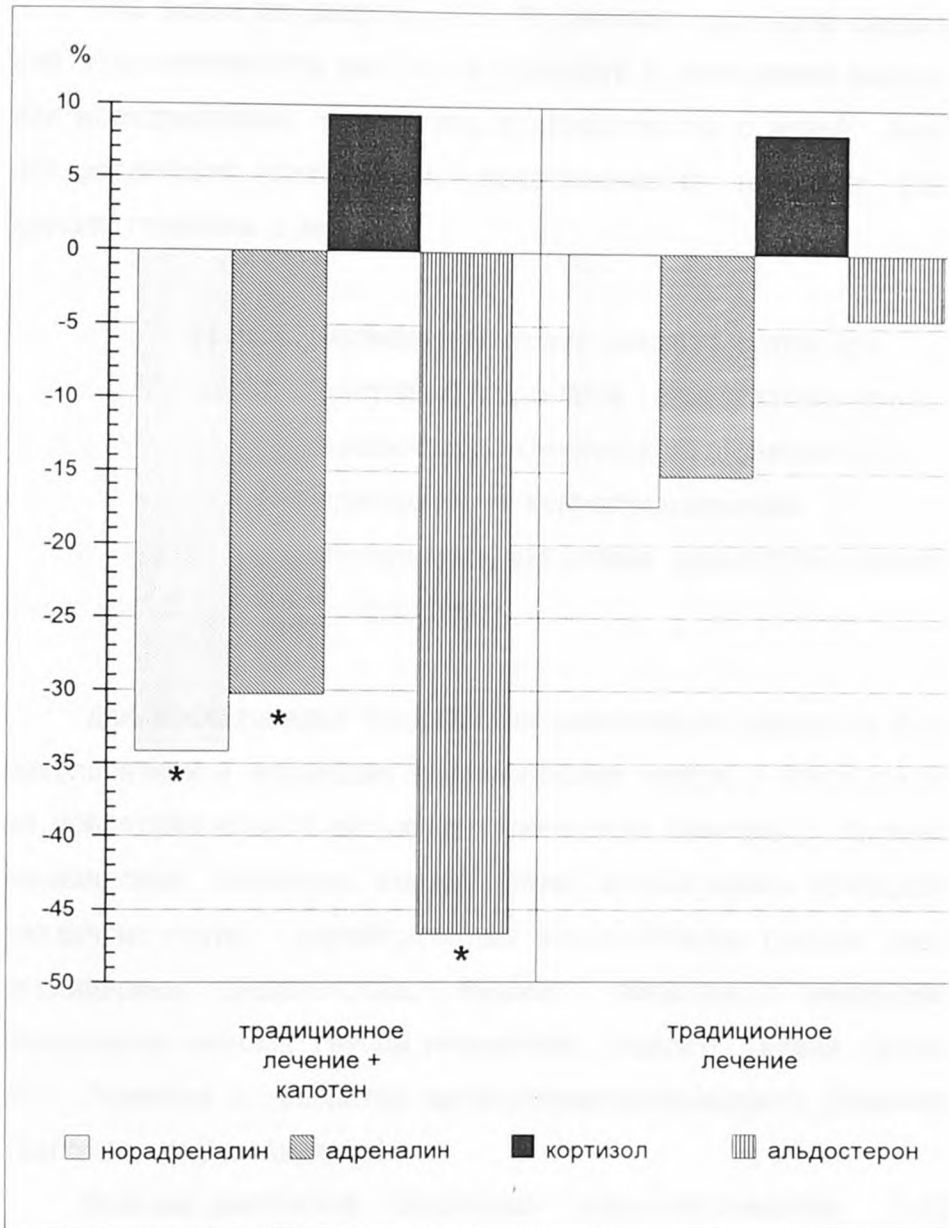


Рисунок VII.7. Изменение экскреции с мочой норадреналина, адреналина, кортизола и альдостерона после лечения больных с застойной сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов при различных видах лечения. Обозначения: * - $P < 0.05$ для отличий от исходного уровня экскреции.

Как видно из рисунка VII. 7, лечение застойной сердечной недостаточности капотеном приводит к уменьшению выделения норадреналина, адреналина и альдостерона с мочой. Лечение сердечными гликозидами и мочегонными не изменяет экскрецию гормонов с мочой.

VII. 3. Фармакологические вмешательства при застойной сердечной недостаточности и взаимосвязь клинической эффективности препаратов с нейрогуморальными механизмами регуляции гомеостаза глюкозы в организме

Для исследования взаимосвязи клинических эффектов фармакологической коррекции декомпенсации сердца с показателями нейрогуморальной регуляции гомеостаза глюкозы у больных ишемической болезнью сердца были использованы препараты различных групп: периферический вазодилататор группы нитроглицерина (Нитросорбид, Россия), антагонист медленных кальциевых каналов группы нифедипина (Адалат, фирма Bayer AG, Германия), блокатор ангиотензинпревращающего фермента (Капотен, фирма Акрихин).

Больные застойной сердечной недостаточностью I-II функционального класса принимали препарат в виде монотерапии в течение 4-6 недель.

У больных первой (I) группы (n=30) исследовалось влияние нитросорбида (суточная доза 80 мг).

Больным второй (II) группы (n=38) назначался адалат

(суточная доза 80 мг).

Больные третьей (III) группы (n=38) принимали капотен (суточная доза 25 мг).

Больные с тяжелой застойной сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс) составили четвертую (IV) группу (n=42), и получали лечение сердечными гликозидами, мочегонными и капотеном (25 мг в сутки), а также пятую (V) группу (n=37), которым назначалась только традиционная терапия сердечными гликозидами и мочегонными.

У всех больных до и через 4-6 недель лечения проводился комплекс клинических, биохимических и инструментальных исследований.

Выявлено, что после лечения у пациентов I-V групп тяжесть застойной сердечной недостаточности снижается.

Таблица 18

Уменьшение (в процентах) тяжести застойной сердечной недостаточности (ЗСН) после лечения больных I-V групп

Группы лиц	Лечение	Уменьшение тяжести ЗСН	Достоверность
I	Нитросорбид	15,5%	$p < 0,05$
II	Адалат	22,5%	$p < 0,05$
III	Капотен	36,5%	$p < 0,05$
IV	Капотен	42,5%	$p < 0,05$
V	Традиционное	17,5%	$p < 0,05$

Наиболее эффективным (таблица 18) было лечение блокатором ангиотензинпревращающего фермента капотеном как при

I-II функциональном классе сердечной недостаточности, так и при тяжелой застойной сердечной недостаточности (III-IV функциональный класс).

Изменение в крови содержания гормонов и простагландинов после назначения фармакологических препаратов представлено в таблице 19.

Как видно из таблицы 19, лечение нитросорбидом и адальтатом не сопровождается достоверным изменением в крови уровня указанных гормонов и простагландинов. Применение капотена у больных с I-II функциональным классом застойной сердечной недостаточности приводит к снижению содержания норадреналина, кортизола и альдостерона. Достоверных изменений уровня простагландинов в крови не происходит. Лечение тяжелой сердечной недостаточности капотеном сопровождается возрастанием уровня дофамина с $2,7 \pm 0,15$ нг/мл до $4,2 \pm 0,18$ нг/мл ($p < 0,05$), простагландина E2 с $716,5 \pm 24,41$ пг/мл до $982,1 \pm 36,37$ пг/мл ($p < 0,05$), простагландина I2 с $80,3 \pm 5,71$ пг/мл до $116,2 \pm 9,41$ пг/мл ($p < 0,05$) и снижением уровня кортизола в крови с $883,5 \pm 19,12$ нмоль/л до $716,4 \pm 17,24$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Исследование корреляции между уменьшением тяжести сердечной недостаточности после лечения больных ишемической болезнью сердца с изменением концентрации (в процентах) исследованных гормонов и простагландинов выявило, что у больных с I-II функциональным классом застойной сердечной недостаточности уменьшение тяжести декомпенсации сопровождается взаимозависимым изменением уровня норадреналина ($r = +0,59$; $p < 0,05$) и не зависит от изменений содержания в

Таблица 19

Изменение содержания гормонов и простагландинов (Pg)
до и после (до/после) лечения больных I-V групп ($M \pm m$)

Показатели	Группы больных				
	I	II	III	IV	V
1	2	3	4	5	6
Норадреналин, пг/мл	$\frac{315,1 \pm 11,83}{286,6 \pm 10,19}$	$\frac{272,1 \pm 10,17}{293,3 \pm 12,64}$	$\frac{302,4 \pm 11,39}{196,5 \pm 7,48^*}$	$\frac{450,6 \pm 14,18}{431,2 \pm 8,15}$	$\frac{447,5 \pm 15,71}{456,1 \pm 16,42}$
Адреналин, пг/мл	$\frac{25,6 \pm 8,13}{29,4 \pm 10,26}$	$\frac{30,2 \pm 9,41}{44,7 \pm 11,81}$	$\frac{27,0 \pm 7,19}{26,2 \pm 8,26}$	$\frac{38,6 \pm 11,56}{43,0 \pm 11,83}$	$\frac{40,1 \pm 12,83}{40,5 \pm 12,26}$
Дофамин, нг/мл	$\frac{0,9 \pm 0,05}{0,8 \pm 0,05}$	$\frac{1,2 \pm 0,09}{1,0 \pm 0,09}$	$\frac{0,8 \pm 0,09}{1,1 \pm 0,12}$	$\frac{2,7 \pm 0,15}{4,2 \pm 0,18^*}$	$\frac{2,9 \pm 0,17}{3,3 \pm 0,19}$
Кортизол, нмоль/л	$\frac{624,7 \pm 15,15}{515,2 \pm 8,71}$	$\frac{706,5 \pm 17,35}{683,2 \pm 16,21}$	$\frac{690,7 \pm 14,83}{412,5 \pm 9,51^*}$	$\frac{883,5 \pm 19,12}{716,4 \pm 17,24^*}$	$\frac{851,6 \pm 18,15}{817,2 \pm 18,71}$
Альдостерон, пмоль/л	$\frac{360,1 \pm 8,55}{377,8 \pm 8,72}$	$\frac{416,2 \pm 9,15}{405,1 \pm 8,23}$	$\frac{373,1 \pm 8,23}{216,4 \pm 7,11^*}$	$\frac{421,0 \pm 10,55}{425,7 \pm 7,12}$	$\frac{431,6 \pm 12,15}{452,0 \pm 14,75}$
АКТГ, пмоль/л	$\frac{6,4 \pm 0,39}{6,0 \pm 0,36}$	$\frac{5,5 \pm 0,29}{7,2 \pm 0,33}$	$\frac{5,5 \pm 0,31}{6,8 \pm 0,42}$	$\frac{10,2 \pm 0,75}{9,9 \pm 0,64}$	$\frac{11,5 \pm 0,62}{8,6 \pm 0,42}$
СТГ, нг/мл	$\frac{3,2 \pm 0,14}{3,2 \pm 0,14}$	$\frac{4,0 \pm 0,21}{3,8 \pm 0,19}$	$\frac{3,7 \pm 0,11}{4,2 \pm 0,33}$	$\frac{4,9 \pm 0,24}{4,4 \pm 0,21}$	$\frac{4,5 \pm 0,33}{4,4 \pm 0,29}$

1	2	3	4	5	6
ТТГ, мкЕд/мл	$\frac{3,5 \pm 0,31}{3,7 \pm 0,44}$	$\frac{4,1 \pm 0,55}{3,8 \pm 0,45}$	$\frac{3,7 \pm 0,48}{3,4 \pm 0,21}$	$\frac{7,9 \pm 1,26}{6,6 \pm 1,22}$	$\frac{7,5 \pm 1,33}{7,1 \pm 1,31}$
Т3, нмоль/л	$\frac{1,2 \pm 0,09}{1,2 \pm 0,11}$	$\frac{1,2 \pm 0,06}{1,3 \pm 0,09}$	$\frac{1,3 \pm 0,11}{1,4 \pm 0,12}$	$\frac{1,01 \pm 0,08}{1,2 \pm 0,09}$	$\frac{1,1 \pm 0,05}{1,3 \pm 0,07}$
Т4, нмоль/л	$\frac{82,3 \pm 5,14}{80,6 \pm 5,06}$	$\frac{80,6 \pm 7,11}{82,4 \pm 6,15}$	$\frac{85,4 \pm 6,25}{87,3 \pm 6,45}$	$\frac{80,2 \pm 5,11}{78,4 \pm 4,46}$	$\frac{79,3 \pm 5,16}{86,5 \pm 6,27}$
Глюкагон, пг/мл	$\frac{121,6 \pm 5,28}{113,4 \pm 4,11}$	$\frac{134,6 \pm 4,17}{91,2 \pm 3,34^*}$	$\frac{127,6 \pm 4,08}{127,5 \pm 3,55}$	$\frac{125,6 \pm 7,16}{111,9 \pm 6,88}$	$\frac{133,6 \pm 8,42}{127,3 \pm 5,16}$
Pg E2, пг/мл	$\frac{265,1 \pm 15,12}{277,4 \pm 16,33}$	$\frac{283,6 \pm 20,43}{215,8 \pm 11,53}$	$\frac{274,2 \pm 16,18}{206,3 \pm 12,75}$	$\frac{716,5 \pm 24,41}{982,1 \pm 36,37^*}$	$\frac{826,4 \pm 27,21}{791,0 \pm 25,19}$
Pg I2, пг/мл	$\frac{67,3 \pm 5,51}{70,1 \pm 6,43}$	$\frac{54,8 \pm 4,99}{70,5 \pm 10,11}$	$\frac{64,7 \pm 5,86}{80,5 \pm 12,73}$	$\frac{80,3 \pm 5,71}{116,2 \pm 9,41^*}$	$\frac{76,4 \pm 4,26}{70,7 \pm 13,63}$
Примечание: * - $p < 0,05$					

крови других гормонов и простагландинов. Уменьшение симптомов и синдромов декомпенсации при III-IV функциональном классе застойной сердечной недостаточности взаимозависимо с возрастанием уровня простагландина E₂ ($r=+0,44$; $p<0,05$) и не связано с возрастанием уровня дофамина, простагландина I₂ и снижением уровня кортизола в крови.

У всех обследованных больных до и после лечения было проведено определение толерантности к глюкозе. Результаты проведенного перорального теста толерантности к глюкозе представлены на рисунке VII. 8.

Как видно из приведенного рисунка VII. 8, только блокатор ангиотензинпревращающего фермента капотен изменяет показатели теста толерантности к глюкозе. У больных как с I-II функциональным классом застойной сердечной недостаточности, так и при тяжелой степени декомпенсации капотен уменьшает выраженность гипергликемии через два часа после нагрузки глюкозой. Исходное содержание глюкозы в крови снижается незначительно с $4,6 \pm 0,25$ ммоль/л до $4,1 \pm 0,22$ ммоль/л ($p<0,05$) у больных IV группы. Лечение нитросорбидом, адалатом, а также традиционная терапия сердечными гликозидами и мочегонными не влияют на толерантность больных ишемической болезнью сердца к глюкозе.

Таким образом, при различных фармакологических вмешательствах, повышение толерантности больных ишемической болезнью сердца к глюкозе наблюдается при развитии взаимосвязанных изменений тяжести сердечной недостаточности с изменением уровня норадреналина в крови при I-II функциональном классе или простагландина E₂ в крови при III-IV функцио-

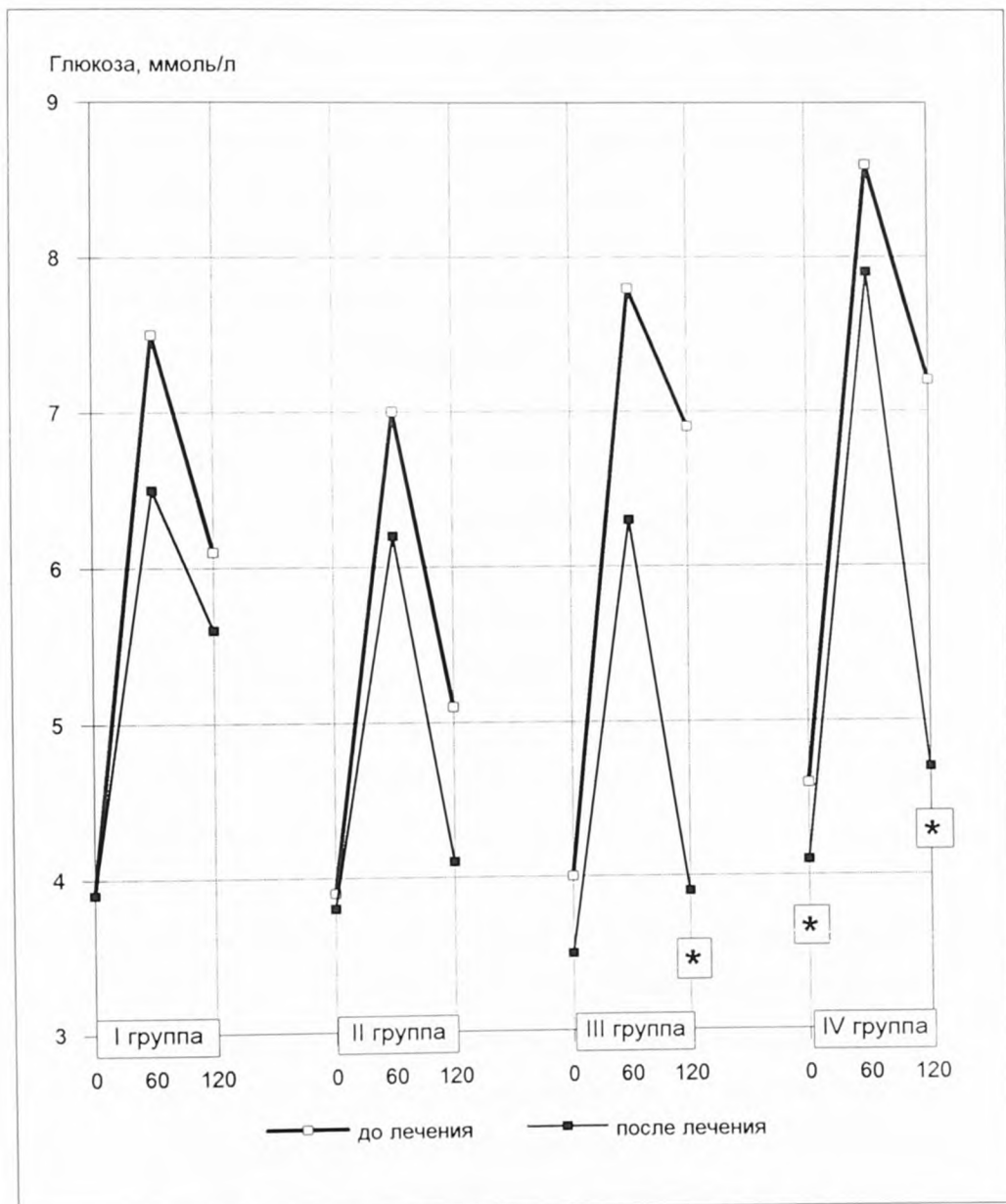


Рисунок VII.8. Показатели глюкозотолерантного теста у больных I-IV групп до и после лечения застойной сердечной недостаточности.

Обозначения: По оси абсцисс - время в минутах;

* - $P < 0.05$.

нальном классе застойной сердечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенные исследования показали, что ишемическая болезнь сердца независимо от тяжести сердечной недостаточности сопровождается развитием гиперинсулинемии, а тяжёлая застойная сердечная недостаточность приводит к дальнейшему увеличению уровня инсулина в крови. У больных ишемической болезнью сердца гиперинсулинемия развивается на фоне повышения базальной секреции гормона, что проявляется возрастанием содержания "С" пептида в крови, а у больных с тяжёлой застойной сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс) высокий уровень инсулина в крови сохраняется на фоне снижения его базальной секреции и обусловлен снижением деградации инсулина в организме. Снижение величины молярного отношения концентрации в крови "С" пептида и инсулина у больных тяжёлой сердечной недостаточностью подтверждает данную закономерность.

Высокий уровень инсулина в крови в сочетании со снижением чувствительности к экзогенному инсулину являются основанием для утверждения, что застойная сердечная недостаточность сопровождается формированием инсулинорезистентности. Из результатов данной работы следует, что основными ключевыми звеньями развития инсулинорезистентности при сердечной недостаточности являются повышение уровня кортизола в крови, повышение содержания свободных жирных кислот в крови, вследствие дезинтеграции жирового обмена и обмена углеводов. Эти данные укладываются в общую концепцию регуляции чувствительности инсулиновых рецепторов гепатоцитов и ади-

поцитов глюкокортикоидными гормонами (J. Olefsky, 1975; C. Grunfeld et al., 1981; J. Caro, J. Amatruda, 1982) и подтверждают значение кортизола как в регуляции переносимости организма к глюкозе, так и в формировании инсулинорезистентности (K. Yasuda et al., 1982).

Исследование толерантности к глюкозе, её качественная оценка по данным перорального глюкозотолерантного теста и количественная оценка по данным внутривенного глюкозотолерантного теста показали, что у больных застойной сердечной недостаточностью толерантность к глюкозе снижается, а нормальный глюкозотолерантный тест встречается только у 14,9% пациентов. Актуальность и клиническое значение данной проблемы очевидны, так как толерантность организма к глюкозе является интегральным показателем межуточного обмена в организме и отражает весь комплекс многогранной гормональной и метаболической регуляции гомеостаза глюкозы в норме и в патологии (Л. А. Лещинский и др., 1981; P. J. Randle, G. H. Smith, 1958; J. R. M. Franckson et al., 1962; D. C. Diebert, R. A. De Fronzo, 1980; G. Paolisso et al., 1995).

Повышение концентрации свободных жирных кислот в крови приводит к торможению не только поглощения, но и окисления глюкозы в скелетных мышцах (K. Rett et al., 1986), причём без изменения активности гексокиназы, пируватдегидрогеназы, гликогенсинтетазы в скелетной мускулатуре (A. Johnson et al., 1989). Свободные жирные кислоты снижают базальное и стимулированное инсулином поглощение глюкозы, снижают синтез гликогена в скелетной мышце (M. Argyraki et al., 1989;

М. Narimiya et al., 1994), а для сердечной мышцы предполагается существование связи между липолизом и гликолизом, которая, видимо, опосредуется гликолитически образующимся глицерол-3-фосфатом, осуществляющим реэстерификацию жирных кислот в триглицериды (V. Trach et al., 1986). Более того, повышение потребления миокардом глюкозы при сердечно-сосудистой патологии является ранним признаком развития гипертрофии левого желудочка (P. Nuutila et al., 1995). Но необходимо учитывать, что незначительное количество аденозинтрифосфорной кислоты, которая образуется в процессе гликолиза в цитоплазме кардиомиоцита играет уникальную роль для сердечной мышцы, обеспечивая энергией мембранный транспорт кальция и предупреждая развитие мышечной ригидности при стрессовых, ишемических и гипоксических повреждениях (Ф. З. Меерсон, 1984; O. L. Bricknell et al., 1981; M. J. Cunningham et al., 1990).

Активация гликолиза в миокарде способствует также поддержанию окислительного фосфорилирования, особенно при ингибировании фосфокреатинового пути транспорта энергии в кардиомиоците (В. И. Капелько и др., 1992).

Выявлено, что ведущее значение в механизмах формирования низкой толерантности к глюкозе играют свободные жирные кислоты и ограниченное число гормонов, а не весь спектр контринсулярных гормонов. Из результатов данной работы следует, что при различных фармакологических вмешательствах, повышение толерантности к глюкозе больных застойной сердечной недостаточностью наблюдается только при развитии взаимосвязанных изменений тяжести сердечной недостаточности с

изменением уровня норадреналина (для I-II функционального класса) или простагландина E₂ (для III-IV функционального класса) в крови.

Если возрастание содержания норадреналина в крови больных застойной сердечной недостаточностью можно связать с увеличением надпочечниковой секреции, возрастанием выделения из нервных окончаний и уменьшением поглощения гормона тканями (C. Johnston et al., 1987), то причины снижения содержания норадреналина в крови после лечения больных должны стать предметом для отдельных дальнейших исследований. Учитывая, что лечение блокатором ангиотензинпревращающего фермента каптоном снижает выделение норадреналина с мочой, а после трансплантации сердца больным с тяжёлой застойной сердечной недостаточностью уровень норадреналина в крови снижается (С. Н. Spes et al., 1991), можно считать, что снижение выраженности гиперкатехолэмии при снижении тяжести сердечной недостаточности является благоприятным моментом, свидетельствующим о снижении гормонального дисбаланса в организме.

Однако взаимозависимое изменение уровня норадреналина в крови от изменения тяжести декомпенсации сердца характерно только для I-II функционального класса застойной сердечной недостаточности, отсутствует при тяжёлой (III-IV функциональный класс) застойной сердечной недостаточности и сопровождается повышением толерантности к глюкозе при лечении блокатором ангиотензинпревращающего фермента каптоном. Это подтверждает данные В. П. Масенко (1992) о возможности включения симпатoadреналовой системы в механизмы нейрогу-

моральной регуляции только у части больных ("норморениновых") застойной сердечной недостаточностью, несмотря на активацию данной системы уже на ранних стадиях декомпенсации сердца. Несмотря на высокий уровень норадреналина в крови при тяжёлой сердечной недостаточности, симпатoadреналовая система постепенно теряет свои регуляторные свойства, особенно у "высокорениновой" группы больных.

Это не означает появление определённых ограничений для концепции о лечении тяжёлой застойной сердечной недостаточности препаратами с отрицательным инотропным действием, в том числе бета-адреноблокаторами (А. И. Казанская, 1979; Ю. М. Лопатин и др., 1992; 1995; В. Ю. Мареев и др., 1994; В. Ю. Мареев, 1995; F. Waagstein et al., 1975; J. G. Shaness, 1987; J. E. Sanderson et al., 1995). Развиваемое при гиперкатехоламинемии снижение плотности бета-адренорецепторов в сердце и как результат этого снижение способности норадреналина стимулировать механическую работу миокарда может, после лечения пропранололом, сопровождаться повышением плотности бета-адренорецепторов и восстановлением чувствительности к симпатической стимуляции. Однако это не является основанием для широкого применения бета-адреноблокаторов при тяжёлой застойной сердечной недостаточности и данные исследования находятся на стадии клинического эксперимента.

Лечение капотеном тяжёлой застойной сердечной недостаточности приводит к возрастанию содержания простагландина E₂ и I₂ в крови. Простагландины E₂ и I₂ противостоят мощному вазоконстрикторному действию симпатoadреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (ангиотензину

II). Учитывая, что взаимозависимое снижение тяжести застойной сердечной недостаточности после лечения блокатором ангиотензинпревращающего фермента происходит только с повышением концентрации простагландина E₂ в крови, содержание катехоламинов (норадреналина и адреналина) не изменяется, можно предположить возрастание роли простагландиновой системы в нейрогуморальной регуляции у больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью.

Таким образом, вполне определённое ограничение роли симпатoadреналовой системы в виде исчезновения взаимозависимости изменений тяжести застойной сердечной с изменениями уровня норадреналина в крови при лечении капотеном тяжёлой сердечной недостаточности, в отличие от данных, полученных при лечении умеренной степени тяжести декомпенсации сердца, не только не противоречит, но и обосновывает необходимость лечебного использования бета-адреноблокаторов, которые могут восстанавливать чувствительность бета-адренорецепторов сердца к катехоламинам, тем самым не только не снижая, но в ряде случаев, и способствуя повышению сократительной способности сердечной мышцы.

Снижение тяжести застойной сердечной недостаточности при лечении блокатором ангиотензинпревращающего фермента капотеном не зависит от величины исходной инсулиночувствительности больных. Увеличение потребления глюкозы тканями под действием блокаторов ангиотензинпревращающего фермента может определяться снижением деградации брадикинина и изменением активности инсулина по отношению к энергетическому статусу скелетной мускулатуры, калликреин-кининовой системе

и к системе простаноидов (О. М. Елисеев, 1994; Л. И. Ольбинская и др., 1994; G. Dietze, 1982; C. I. Johnston, 1982; A. Jaffa et al., 1986; K. W. Jauch et al., 1986). Обсуждаются возможность уменьшения инсулинорезистентности вследствие уменьшения количества циркулирующих в крови катехоламинов (N. A. Anan, D. T. Mason, 1982; R. G. Cody, 1982), возможность действия каптоприла на инсулиновые рецепторы и пост-рецепторный эффект препарата (M. Ferriere et al., 1985).

Нейрогуморальная регуляция гомеостаза глюкозы в организме человека, гормональный дисбаланс и активация гликолиза затрагивают ключевые звенья развития сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца (В. В. Соленов, 1987; А. С. Стегунин, 1988; А. А. Александров, 1989), и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему прежде всего (И. Д. Рачинский, 1985; А. Л. Раков, 1993).

Выявленная зависимость толерантности к глюкозе и активности ангиотензинпревращающего фермента в крови, влияние инсулина на активность ангиотензинпревращающего фермента уже свидетельствуют о взаимосвязи факторов, регулирующих толерантность организма к глюкозе, с водноэлектролитным обменом и факторами регулируемыми сосудистый тонус при сердечной недостаточности. Значение данного факта велико, учитывая необходимость длительного применения мочегонных препаратов у больных застойной сердечной недостаточностью, в том числе при тяжёлой постинфарктной сердечной недостаточностью (J. Hampton, 1993; A. Reyes, 1993; S. Taylor, 1993) и, сочетанного применения мочегонных и блокаторов ангиотен-

зинпревращающего фермента (N. Sharpe, 1993). Мочегонные препараты снижают толерантность организма к глюкозе и глюкозостимулированную секрецию инсулина, повышают уровень холестерина и триглицеридов в крови (J. H. Helderma et al., 1983; R. Ames, 1984). Сравнительный анализ влияния каптоприла и гидрохлортиазида показал (Е. В. Крутикова, Д. В. Преображенский, 1995), что если применение диуретика при артериальной гипертензии увеличивает содержание глюкозы и гликолизированного гемоглобина в крови, снижает чувствительность тканей к инсулину, повышает базальную секрецию инсулина, то каптоприл повышает чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе, глюкозостимулированную секрецию инсулина не влияя на базальный уровень в крови глюкозы и инсулина (T. Pollare et al., 1989). Возрастание толерантности больных застойной сердечной недостаточностью к глюкозе после лечения блокатором ангиотензинпревращающего фермента капотеном в сочетании с мочегонными и сердечными гликозидами взаимосвязано со снижением тяжести сердечной недостаточности.

Таким образом, применение блокатора ангиотензинпревращающего фермента капотена снижает отрицательные последствия длительного применения мочегонных препаратов. Несмотря на то, что механизмы повышения усвоения глюкозы периферическими тканями и повышение чувствительности тканей к эндогенному инсулину точно не установлены, блокаторы ангиотензинпревращающего фермента являются препаратами выбора при лечении застойной сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом (Е. В. Крутикова, Д. В. Преображенский, 1995).

Исследование активности ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови больных, показало, что уже в первые дни лечения каптоном активность фермента в крови снижается, однако на фоне лечения каптоном начинает возрастать и достигает после лечения исходных значений. Основным источником фермента является эндотелий сосудов легких, и не исключено, что возрастание активности фермента в крови сопровождается угнетением активности фермента в легких. Но возможно и селективное воздействие капотена на определённые изоферменты ангиотензинпревращающего фермента или модуляция фермента и снижение чувствительности к препарату. В этой связи представляется актуальным изучение тканевой активности фермента после лечения блокаторами ангиотензинпревращающего фермента и периферических эффектов препаратов.

Полученные данные подтверждают возможность нефропротективного действия блокаторов ангиотензинпревращающего фермента, показанного при сахарном диабете (М. В. Шестакова и др., 1993; Н. Parving et al., 1989; S. Rudberg et al., 1990), артериальной гипертензии (Т. Ikeda et al., 1989), патологии почек (Y. Taguma et al., 1985; G. Lagrue et al., 1987) и застойной сердечной недостаточности (В. Heintz et al., 1991) по изменению выраженности протеинурии и ферментурии.

Несмотря на сложность механизмов нефропротективного действия, необходимо учитывать уменьшение спазма эфферентных артериол клубочков, вследствие уменьшения уровня ангиотензина II в крови (J. Ichikawa, В. Brenner, 1984) и как результат этого уменьшение гидравлического давления в сосу-

дистом клубочке и уменьшение "резервной" клубочковой фильтрации (J. Bosch et al., 1983), что и приводит к уменьшению фильтрации белков (J. Bauer, G. Reams, 1988), инсулина в частности.

Отсутствие чётких изменений скорости клубочковой фильтрации у больных застойной сердечной недостаточностью при лечении блокатором ангиотензинпревращающего фермента объясняется разнонаправленным действием препарата. С одной стороны это снижение "резервной" клубочковой фильтрации, а с другой стороны - увеличение почечного кровотока (M. Creager et al., 1981; T. Levine et al., 1984), способствующее повышению скорости клубочковой фильтрации.

Изменение содержания простагландинов E2 и I2 в крови также влияет на регуляцию клубочковой фильтрации ангиотензином II (B. M. Brenner et al., 1982), а капотен воздействует не только на плазменное содержание простагландина E2, но и повышает его экскрецию с мочой (A. Hornych et al., 1982), снижая уровень альдостерона в крови (С. А. Рустембекова, 1995).

Уменьшение выделения инсулина с мочой как результат ингибции активности ангиотензинпревращающего фермента и нефропротективного эффекта капотена способствует поддержанию высокого уровня инсулина в крови несмотря на снижение его базальной секреции.

Однако снижение величины отношения молярной концентрации "С" пептида и инсулина в крови после лечения капотеном свидетельствует об усилении деградации инсулина в организме, в печени прежде всего, причиной которого может быть

снижение кровотока в печени после лечения капотеном (M. Creager et al., 1981; T. Levine et al., 1984; C. V. Leir, 1988). Это также способствует развитию гиперинсулинемии.

Кроме того, при застойной сердечной недостаточности возможно повышение уровня инсулина в крови вследствие изменений в системе регуляции по принципу обратной связи, когда высокий уровень инсулина в крови не приводит к значительному торможению инсулиновой секреции, как это происходит при циррозах печени (D. Johnston et al., 1977; P. Cavallo-Perin et al., 1986), в том числе, видимо, и при кардиальном циррозе печени (T. Sekiyama et al., 1994; I. R. Wanles et al., 1995).

Проведенные исследования показали возрастание содержания радиоиммунного инсулина в эритроцитах у больных ишемической болезнью сердца. При застойной сердечной недостаточности сохраняется высокий уровень инсулина в эритроцитах крови и только при тяжелой сердечной недостаточности уровень инсулина снижается, однако остается выше нормальных показателей. Накопление значительного количества инсулина в эритроцитах подтверждает возможность депонирования данного гормона (Л. И. Сандуляк, 1974). Однако метаболическая активность эритроцитарного инсулина, а также принципиальная возможность его использования различными тканями при гипергликемии требуют дальнейшего изучения.

Несмотря на важность и достаточную обоснованность указанных предположений необходимо учитывать, что у больных застойной сердечной недостаточностью и ишемической болезнью

сердца как компенсаторная реакция на гипоксию. В ответ на которую повышается секреция инсулина, а при тяжёлой сердечной недостаточности базальная секреция инсулина снижается. Учитывая, что ограничена и глюкозостимулированная секреция инсулина, можно предположить, что высокая базальная секреция инсулина приводит к истощению островкового аппарата поджелудочной железы и, возможно, к изменению метаболической активности инсулина (С. А. Моренкова, 1985). Не только инсулин, но даже фрагменты его молекулы способны воздействовать на эффективность синтетического ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (J. Bing et al., 1974), что уже определяет патогенетическую значимость синтеза, секреции и разрушения инсулина в организме при застойной сердечной недостаточности и ее лечении.

Активация гликолиза в эритроцитах сопровождается не только повышенной выработкой лактата, но и повышением концентрации 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах. Обусловленное снижением сродства гемоглобина к кислороду изменение кислородного режима в крови (Г. А. Рябов, 1988; J. Metcalfe et al., 1969; W. Hess, 1987) может обеспечить дополнительную доставку кислорода без увеличения регионарного кровотока. Снижение сродства гемоглобина негемолизированных эритроцитов к кислороду при сердечной недостаточности происходит, видимо, за счёт повышения в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата (N. Taniguchi et al., 1985). Обращает внимание, что смещение кривой диссоциации вправо (снижение сродства гемоглобина к кислороду) происходит при повышении сродства к кисло-

роду очищенного от фосфатов гемоглобина. Это подтверждает возможность структурно-функциональной перестройки молекул гемоглобина при ишемической болезни сердца (Э. Я. Журавская и др., 1983) и компенсаторное значение увеличения фетального гемоглобина при застойной сердечной недостаточности (В. П. Аршава, 1974; Н. Bard et al., 1994; P. Triadou et al., 1994), который обладает высокой кислородсвязывающей способностью. Полученные данные также во многом объясняют разнонаправленный характер изменения сродства гемоглобина к кислороду в зависимости от тяжести сердечной недостаточности. Выявлено (В. Г. Кукус и др., 1989), что сродство гемоглобина к кислороду повышается при начальных стадиях хронической сердечной недостаточности (кривая диссоциации оксигемоглобина смещается влево) и снижается при тяжелой сердечной недостаточности (кривая диссоциации оксигемоглобина смещается вправо).

Прогрессирующее увеличение внутриэритроцитарной концентрации 2,3-дифосфоглицерата при тяжелой сердечной недостаточности положительно коррелирует с величиной P_{50} , что также свидетельствует о преобладающем его воздействии на сродство гемоглобина к кислороду по сравнению с рН крови. Не исключено, что повышение сродства гемоглобина к кислороду, обусловленное высоким уровнем фетального гемоглобина, не преобладает над уменьшением сродства гемоглобина к кислороду, вызванному повышением уровня 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах.

Таким образом, активация гликолиза в эритроцитах имеет определенное компенсаторное значение и приводит к увеличе-

нию синтеза не только аденозинтрифосфорной кислоты, но и повышению внутриэритроцитарного содержания 2,3-дифосфоглицерата, что может обеспечивать дополнительный прирост доставки кислорода к тканям без увеличения регионарного кровотока и обеспечивать адекватный кислородный режим периферических тканей у больных ишемической болезнью сердца

(А. А. Дзизинский, 1975; Д. М. Аронов, А. П. Васильев, 1982).

Однако активация гликолиза в клетках ограничена изменением соотношения восстановленных и окисленных пиридиннуклеотидных коферментов. Восстановительная емкость цитозоля по сравнению с митохондриями чрезвычайно мала, поэтому важным фактором химической регуляции гликолиза в клетке является не только накопление лактата (Е. В. Озолина 1989), но и состояние редокс-системы (И. Н. Кендыш, 1985).

В крови больных застойной сердечной недостаточностью выявлено возрастание содержания эрготионеина. Как известно, эрготионеин является производным тиолгистидина и составной частью остаточного азота крови. Эрготионеин способен не только активировать синтез лактата в эритроцитах (Н. Kawano et al., 1982), но и уменьшать разрушение инсулина в печени. Функциональное значение эрготионеина в организме интенсивно изучается (R. M. Eppard et al., 1988; A. Arduini et al., 1990; 1992; A. Cargnoni et al., 1995). Выявленное в настоящей работе усиление синтеза лактата, повышение активности фосфофруктокиназы и возрастание содержания 2,3-дифосфоглицерата в крови свидетельствует об активации гликолиза в эритроцитах крови под влиянием экзогенного эрготионеина in

vitro. Полученные данные подтверждают гипотезу о возможности ограничения активации гликолиза в клетках вследствие дефицита редокс-системы.

В скелетной мускулатуре это может сопровождаться снижением сократительной способности мышечных волокон и развитием утомления, в сердечной мышце может развиваться повреждение кардиомиоцитов, а в эритроцитах усиливается окисление гемоглобина и повышенное образование метгемоглобина. Действительно, эрготионеин восстанавливает феррилгемоглобин, образованный вследствие перикисного окисления миоглобина в феррилмиоглобин (A. Arduini et al., 1990), что является одним из механизмов, объясняющих кардиопротективный эффект данного соединения (A. Cargnoni et al., 1994; 1995; B. Marjanovic et al., 1995). Эрготионеин способен ингибировать окисление оксигемоглобина в метгемоглобин вызванное нитритом (A. Arduini et al., 1992).

Возрастание уровня эрготионеина в крови больных инсулиннезависимым сахарным диабетом, увеличение его содержания при увеличении дозы вводимого инсулина у больных инсулинзависимым сахарным диабетом и способность эрготионеина образовывать комплексы с двухвалентными ионами металлов (R. M. Erand et al., 1988) свидетельствуют о возможном возрастании значения метаболита при ряде патологических состояний в регуляции обмена углеводов. В литературе отсутствуют сведения о содержании эрготионеина в крови и тканях у больных с сердечно-сосудистой патологией. Выявленное в данной работе возрастание концентрации эрготионеина в крови и его влияние на интенсивность гликолиза в эритроцитах, свиде-

тельствует о перспективности дальнейших исследований обмена и патогенетического значения эрготионеина у больных застойной сердечной недостаточностью.

ВЫВОДЫ

1. У больных ишемической болезнью сердца развитие застойной сердечной недостаточности приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем. Активация отдельных механизмов нейрогуморальной регуляции и последовательность их включения в патологический процесс по мере прогрессирования сердечной недостаточности сопровождаются снижением толерантности больных к глюкозе и развитием гормонального дисбаланса.

2. У больных застойной сердечной недостаточностью развитие гиперинсулинемии происходит на фоне сохранённой или пониженной базальной секреции "С" пептида, вследствие снижения разрушения инсулина в организме. Развитие тяжелой застойной сердечной недостаточности сопровождается увеличением выделения инсулина с мочой.

Уменьшение тяжести застойной сердечной недостаточности после лечения блокатором ангиотензинпревращающего фермента капотеном приводит к повышению содержания инсулина в крови и усилению глюкозостимулированной секреции инсулина без изменения базальной секреции гормона. Выделение инсулина с мочой снижается.

3. Снижение толерантности больных застойной сердечной недостаточностью к глюкозе прогрессирует по мере усиления тяжести декомпенсации сердца и повышения в крови уровня свободных жирных кислот. Низкая толерантность к глюкозе сопровождается уменьшением величины скорости снижения в крови содержания свободных жирных кислот в ответ на введение

ние глюкозы. Гипергликемия вызванная экзогенной глюкозой снижает концентрацию в крови тиреотропного гормона, повышает уровень соматотропного гормона и не влияет на степень гиперкортизолемии.

Повышение толерантности больных ишемической болезнью сердца к глюкозе наблюдается при взаимосвязанных изменениях тяжести застойной сердечной недостаточности с изменением уровня норадреналина и простагландина E₂ в крови.

4. Больные с нормальной и высокой сывороточной активностью ангиотензинпревращающего фермента имеют более низкую толерантность к глюкозе, чем больные с низкой активностью фермента в крови. Уровень антидиуретического гормона в крови при нарушении толерантности к глюкозе возрастает. Содержание натрия в плазме крови больных с нарушенной толерантностью к глюкозе ниже, чем у больных с нормальной толерантностью к глюкозе.

Эффективность клинического применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента капотена возрастает по мере возрастания сывороточной активности ангиотензинпревращающего фермента и снижения величины толерантности больных застойной сердечной недостаточностью к глюкозе.

5. У больных застойной сердечной недостаточностью чувствительность к инсулину ниже нормальных показателей, однако не зависит от тяжести сердечной недостаточности, показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развития у больных артериальной гипертонии. Регуляция инсулиночувствительности ограничена изменением в крови глюкокортикостероидного гормона кортизола и свободными жирными

кислотами.

6. Застойная сердечная недостаточность сопровождается снижением потребления свободных жирных кислот скелетной мускулатурой.

Физическая нагрузка вызывает усиление потребления глюкозы и снижение потребления свободных жирных кислот.

Накопление глюкозо-6-фосфата в скелетной мышце больных возрастает по мере снижения толерантности к глюкозе и происходит при отсутствии тканевого дефицита макроэргических фосфатов.

Повышение тканевого содержания фосфокреатина приводит к снижению уровня глюкозо-6-фосфата в скелетной мышце.

7. Внутривенное введение инсулина больным застойной сердечной недостаточностью повышает содержание в крови адреналина и не влияет на уровень дофамина и норадреналина.

8. При застойной сердечной недостаточности происходит активация цикла гликолиза в эритроцитах крови, что проявляется повышением активности ферментов цикла гликолиза и возрастанием внутриэритроцитарного содержания основных субстратов гликолиза. Тяжёлая степень застойной сердечной недостаточности сопровождается дальнейшим повышением концентрации глюкозо-6-фосфата, 2,3-дифосфоглицерата и активности гексокиназы эритроцитов.

Величина потребления глюкозы и выделения лактата эритроцитами крови больных ишемической болезнью сердца выше нормальных показателей, а развитие сердечной недостаточности и усиление её тяжести сопровождаются дальнейшим повышением потребления глюкозы и синтеза лактата.

9. Гемоглобин эритроцитов крови больных застойной сердечной недостаточностью обладает высоким сродством к кислороду, а увеличение содержания 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах приводит к снижению сродства гемоглобина к кислороду.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения толерантности к глюкозе больных ишемической болезнью сердца с застойной сердечной недостаточностью рекомендуется применение блокатора ангиотензинпревращающего фермента капотена как в виде монотерапии, так и в комбинации с сердечными гликозидами и мочегонными.

2. С целью выявления больных, у которых наиболее эффективно клиническое использование блокатора ангиотензинпревращающего фермента капотена, рекомендуется определение величины толерантности к глюкозе и активности ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови.

3. Исходная (до лечения) активность ренина плазмы и содержание альдостерона в крови не могут служить критериями для прогнозирования клинической эффективности капотена.

4. Взаимозависимое уменьшение тяжести застойной сердечной недостаточности и повышение толерантности к глюкозе наблюдается только при лечении блокатором ангиотензинпревращающего фермента и для лечения застойной сердечной недостаточности вполне достаточно небольших доз (25 мг в сутки) капотена.

5. Степень уменьшения тяжести застойной сердечной недостаточности после лечения блокатором ангиотензинпревращающего фермента капотеном не зависит от развития артериальной гипертонии у больных ишемической болезнью сердца.

6. Уменьшение уровня антидиуретического гормона в крови больных застойной сердечной недостаточностью при лечении блокатором ангиотензинпревращающего фермента носит дозоза-

висимый характер.

7. Капотен обладает нефропротективным действием и снижает степень протеинурии у больных застойной сердечной недостаточностью. Протеинурия при застойной сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца не является противопоказанием для назначения блокатора ангиотензин-превращающего фермента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование гомеостаза глюкозы и нейрогуморальной регуляции у больных ишемической болезнью сердца показало, что развитие застойной сердечной недостаточности сопровождается снижением толерантности больных к глюкозе, развитием инсулинорезистентности и гормональным дисбалансом. Ведущее значение в формировании низкой толерантности к глюкозе имеет высокий уровень свободных жирных кислот в крови, а повышение толерантности к глюкозе и снижение тяжести сердечной недостаточности происходит при снижении активности ангиотензинпревращающего фермента в крови. Взаимозависимое от снижения тяжести сердечной недостаточности повышение толерантности больных к глюкозе происходит параллельно с повышением уровня простагландинов группы E₂ и снижением норадреналина в крови.

Повышение потребления глюкозы скелетной мускулатурой и эритроцитами крови зависит от тяжести застойной сердечной недостаточности.

Возрастание потребления глюкозы и выделения лактата эритроцитами сопровождается повышением внутриклеточного содержания основных субстратов цикла гликолиза и активности гликолитических ферментов. Это приводит к повышению содержания 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах и снижению сродства гемоглобина к кислороду.

Основным проявлением гормонального дисбаланса при застойной сердечной недостаточности является возрастание в крови как радиоиммунного инсулина так и контринсулярных

гормонов. Гиперинсулинемия развивается несмотря на нормальную или пониженную базальную секрецию инсулина, вследствие снижения разрушения инсулина в организме. Экзогенный инсулин повышает содержание в крови адреналина и не изменяет уровень дофамина и норадреналина.

Таким образом, гомеостаз глюкозы и нейрогуморальная регуляция при застойной сердечной недостаточности имеют патогенетическое значение в прогрессировании тяжести декомпенсации у больных ишемической болезни сердца. Значение данной проблемы возрастает не только в связи с достижениями клинической фармакологии, но и успехами развития радикального метода лечения тяжелой застойной сердечной недостаточности — трансплантации сердца (В. И. Шумаков и др., 1993; 1994).

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров А. А. Гормональная регуляция и углеводный обмен при инфаркте миокарда: Автореф. Дис. ... докт. мед. наук. - М., 1989. - 44 с.
2. Александрова Т. Н. Тиреоидные гормоны и тиреотропин крови у больных с сердечной недостаточностью: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1983. - 25 с.
3. Алешин И. А. Амбулаторная реабилитация больных с постинфарктной сердечной недостаточностью // Кардиология. - 1983. - N 1. - С. 79 - 82.
4. Анаэробный порог у пациентов с хронической недостаточностью кровообращения / В. Г. Флоря, Н. Е. Айдаргалиева, В. Е. Синицин и др. // Кардиология. - 1992. - N 5. - С. 75 - 79.
5. Аронов Д. М. Функциональные пробы в кардиологии. Часть 1 // Кардиология. - 1995. - N 3. - С. 74 - 82.
6. Аронов Д. М., Васильев А. П. Изменение кислородного режима кожи и микроциркуляции под влиянием интенсивных физических тренировок у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. - 1982. - N 1. - С. 44 - 49.
7. Аршава В. П. Фетальный гемоглобин при сердечно-сосудистых заболеваниях // Труды IX съезда терапевтов украинской ССР. - Киев, 1974. - С. 141 - 142.
8. Бахарев А. О., Синицын В. Е. Клиническое применение ³¹P-магнитной резонансной спектроскопии скелетных мышц // Кардиология. - 1995. - N 11. - С. 65 - 69.
9. Беленков Ю. Н. Лечение сердечной недостаточности:

возможности и проблемы // Кардиология. - 1994. - № 6. - С. 96 - 98.

10. Беленков Ю. Н. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца // Кардиология. - 1996. - № 1. - С. 4 - 11.

11. Беленков Ю. Н., Атьков О. Ю. Эхокардиографические признаки гипертонии малого круга кровообращения // Кардиология. - 1976. - № 10. - С. 34 - 37.

12. Бобкова В. И., Фомченков С. И. К патогенезу кахексии при сердечной недостаточности // Кардиология. - 1975. - № 2. - С. 22-25.

13. Борисюк М. В. Системный анализ механизмов регуляции сродства крови к кислороду. 1. Внутриэритроцитарная регуляция сродства гемоглобина к кислороду // Успехи физиологических наук. - 1983. - № 1. - С. 85 - 101.

14. Взаимоотношение адениннуклеотидов и жирных кислот у больных ревматическими пороками с сердечной недостаточностью / И. В. Неверов, В. Т. Новиков, Р. П. Спинова, Р. И. Козлова // Клинич. медицина. - 1987. - № 7. - С. 66 - 70.

15. Влияние рамиприла на морфофункциональное состояние сердца, активность систем нейрогуморальной регуляции и водно-электролитный баланс у больных с гипертоническим сердцем / Л. И. Ольбинская, Э. В. Пинская, Т. Д. Большакова и др. // Кардиология. - 1996. - № 1. - С. 18 - 29.

16. Волкова И. А. Дыхательная функция крови при недостаточности кровообращения у больных гипертонической болезнью: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. - Киев, 1968. -

20 с.

17. Гацура В. В., Гацура С.В. Фармакологическая коррекция сродства гемоглобина к кислороду в условиях ишемии миокарда // Фармакология и токсикология. - 1982. -N 3. - С. 115 - 120.

18. Гемодинамика после трансплантации сердца / В. И. Шумаков, А. Я. Кормер, Э. Н. Казаков и др. // Кардиология. - 1996. - N 6. - С. 129 -133.

19. Георгиевская Л. М. Регуляция газообмена при хронической сердечной и вентиляционной недостаточности (транспорт газов кровью). - Л.: Медгиз, 1960. - 224 с.

20. Гормональная регуляция углеводного обмена при ишемической болезни сердца / Л. В. Касаткина, В. Н. Пивоваров, А. А. Крамер, Л. С. Матвеева // Бюл. Всесоюз. Кардиол. Научн. центра АМН СССР. - 1979. - Т. 2, N 1. - С. 62 - 67.

21. Григорьянц Р. А., Мейтина Р. А., Лобова Н. М. Диссоциация оксигемоглобина у больных ишемической болезнью сердца // Бюл. Всесоюз. Кардиолог. Научн. центра. АМН СССР. - 1979. - N 1. - С. 60 - 62.

22. Грязнов В. В. Кислородно-транспортная функция крови при хронической сердечной недостаточности: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. - Свердловск, 1989. - 21 с.

23. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. - Л.: Медицина, 1978. - 294 с.

24. Дзеранова Н. Я., Шлемович П. Б. Динамика уровня иммунореактивного инсулина в плазме крови после приема внутрь разных количеств глюкозы // Проблемы эндокринологии.

- 1971. - N 3. - С. 14 - 17.

25. Дзизинский А. А. Кислородно-транспортная функция крови и ишемическая болезнь сердца // Кардиология. - 1975. - С. 134 - 140.

25. Добротворская Т. Е. Постинфарктная сердечная недостаточность: Автореф. Дис. докт. мед. наук. - М., 1980. - 43 с.

26. Добротворская Т. Е., Супрун Е. К., Шуков А. А. Влияние эналаприла на систолическую и диастолическую функцию левого желудочка при застойной сердечной недостаточности // Кардиология. - 1994. - N 6. - С. 106 - 108.

26. Елисеев О. М. Подавление ренин-ангиотензиновой системы при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевт. арх. - 1994. - N 8. - С. 80 - 83.

27. Журавская Э. Я., Митерева Н. Г., Леонова Т. Я. Фетальный гемоглобин у больных ишемической болезнью сердца // Новые методы для медицинской практики и медико-биологических исследований. - Новосибирск, 1983. - С. 93 - 94.

28. Иванов Ю. Г. Модификация спектрофотометрического метода определения кислородно-диссоциационных кривых гемоглобина // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. - 1975. - N 11. - С. 122 - 123.

29. Использование функциональных классов в оценке состояния больного с тяжелой сердечной недостаточностью / Ф. Т. Агеев, В. В. Герасимова, В. Ю. Мареев и др. // Кардиология. - 1992. - N 2. - С. 48 - 53.

30. Казанская А. И. Функциональное состояние симпатико-адреналовой системы при лечении больных с недостаточ-

ностью кровообращения: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1979. - 23 с.

31. Кендыш И. Н. Регуляция углеводного обмена. М.: Медицинна, 1985. - 272 с.

32. Кисилева З. М., Орлова А. И. Исследования катехоламинов и ДОФА при лечении обзиданом больных с недостаточностью кровообращения // Терапевт. арх. - 1979. - N 1. - С. 49 - 53.

33. Крутикова Е. В., Преображенский Д. В. Влияние антигипертензивных препаратов на углеводный обмен // Кардиология. - 1995. - N 11. - С. 58 - 74.

34. Кузнецова Б. А. Гормональный дисбаланс и его роль в патогенезе послеоперационных осложнений у больных с аортокоронарным шунтированием: Автореф. Дис. ... докт. мед. наук. - М., 1992. - 40 с.

35. Кулес В. Г., Грязнов В. В., Блистанова Л. С. Сродство гемоглобина к кислороду и его коррекция каптоприлом при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. - 1989. - N 4. - С. 34 - 36.

36. Кулес В. Г. Функциональное состояние некоторых нейроэндокринных систем у больных с хронической сердечной недостаточностью: Автореф. Дис. ... докт. мед. наук. - М., 1970. - 48 с.

37. Лакин Г. Ф. Биометрия. - М.: Высшая школа, 1990. - 352 с.

38. Лещинский Л. А. Особенности секреции ряда гормонов и уровень циклических нуклеотидов у больных с недостаточностью кровообращения // Эндокринные железы и сердечно-со-

судистая система. - Горький. - 1983. - С. 5 - 13.

39. Лещинский Л. А., Трусов В. В., Пименов Л. Т. Изменения инсулиновой обеспеченности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 1981. - N 4. - С. 113 - 118.

40. Лопатин Ю. М. Состояние нейрогуморальной регуляции кровообращения у больных с хронической сердечной недостаточностью при лечении различными группами лекарственных препаратов: Автореф. Дис. ... докт. мед. наук. - М., 1995. - 50 с.

41. Мареев В. Ю. Лечение сердечной недостаточности: инотропная стимуляция или разгрузка сердца (сообщение 3) // Кардиология. - 1995. - N 12. - С. 4 - 12.

42. Масенко В. П. Состояние системы нейрогуморальной регуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью (патогенетические аспекты): Автореф. Дис. ... докт. мед. наук. - М., 1992. - 31 с.

43. Маслялко В. А. Инсулиндепонирующая функция эритроцитов при хроническом активном гепатите: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. - Черновцы. - 1986. 22 с.

44. Межебовский Р. Г. Лечение и профилактика сердечной недостаточности // Оренбург, 1959. - 360 с.

45. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессовых и ишемических повреждений сердца // М., 1984. - 269 с.

46. Механизмы изменения кислородтранспортной функции эритроцитов у больных хронической ишемической болезнью сердца, осложненной недостаточностью кровообращения /

В. Ф. Лукьянов, Н. Б. Захарова, Л. Н. Гончарова, В. И. Рубин // Казан. мед. журн. - 1984. - N 6. - С. 421 - 424.

47. Моренкова С.А. Метаболическая активность инсулина в регуляции гипергликемических состояний организма: Автореф. Дис. ... докт. биол. наук. - М., 1985. - 50 с.

48. Моренкова С. А., Карелин А. А. Роль АТФ в специфическом связывании инсулина с цитоплазматическими рецепторами мышц и метаболизм глюкозы в мышцах контрольных крыс и с стрептозотоциновым диабетом // Мат. IV Всесоюз. конф. по биохим. мышц. - Л., 1981. - С. 72 - 73.

49. Мухарлямов Н. М. Ранние стадии недостаточности кровообращения и механизмы ее компенсации. - М.: Медицина, 1978. - 247 с.

50. Мухарлямов Н. М. Трудности и успехи лечения резистентных форм сердечной недостаточности // Терапевт. арх. - 1986. - N 11. - С. 3 - 8.

51. Мухарлямов Н. М., Беленков Ю. Н. Определение толщины стенки, массы левого желудочка и объема его полости с помощью метода эхокардиографии// Кардиология. - 1974. - N 1. - С. 82 - 86.

52. Нарушения кислородтранспортной функции крови как фактор высокого операционного риска у больных с приобретенными пороками сердца / И. А. Шимкевич, С. Ш. Харнас, Л. С. Смирнов, Е. Д. Вовк // Анестезиология и реаниматология. - 1986. - N 6. - С. 19 - 23.

53. Оганов Р.Г., Алиев Т.А. Нарушение углеводного обмена и ишемическая болезнь сердца // Баку. - 1983. - 161 с.

54. Озолина Е. В. Накопление лактата в мышцах и крови и анаэробно-гликолитическая работоспособность: Автореф. Дис. ... канд. биол. наук. - М., 1989. - 21 с.

55. Ольбинская Л. И., Голоколенова Г. М., Кузнецов В. А. Калликреин-кининовая система: значение при недостаточности кровообращения и влияние ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента // Терапевт. арх. - 1994. - N 9. - С. 88 - 92.

56. Ольбинская Л. И., Морозова Т. Е., Голоколенова Г. М. Новые аспекты применения каптоприла при недостаточности кровообращения: влияние на калликреин-кининовую систему почек, гемодинамику и морфо-функциональные параметры сердца // Клиническая фармакология и терапия. - 1993. - N 4. - С. 22 - 25.

57. О механизмах действия рибоксина / В. Г. Кулес, Н. М. Форова, Э. Ф. Буриан и др. // Совет. мед. - 1983. - N 2. - С. 84 - 86.

58. Особенности патогенеза, клиники и лечения рефрактерных форм сердечной недостаточности / Я. И. Коц, О. Д. Кузнецова, Г. С. Колосова и др. // Этиология, патогенез и лечение сердечной недостаточности. Тезисы докладов республиканской научной конференции. - Оренбург, 1978. - С. 93 - 95.

59. Отрицательные инотропные средства как один из путей лечения сердечной недостаточности. Сравнительная эффективность метопролола и дилтиазема / В. Ю. Мареев, Гхани Первез, Ю. М. Лопатин и др. // Кардиология. - 1994. - N 6. - С. 99 - 105.

60. Показания к применению эналаприла при диабетической нефропатии / М. В. Шестакова, И. И. Дедов, О. В. Шереметьева, А. Я. Ивлева // Клиническая фармакология и тера-

пия. - 1993. - N 3. - С. 22 - 26.

61. Потенциальные возможности применения β -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности /

Ю. М. Лопатин, Первез Хани, В. Е. Синицин, В. Ю. Мареев // Кардиология. - 1992. - N 3. - С. 79 - 82.

62. Раков А. Л. Роль различных вариантов нарушений углеводного обмена и тканевой инсулинорезистентности в формировании сердечно-сосудистой патологии: Автореф. Дис. докт. мед. наук. - Санкт-Петербург, 1993. - 46 с.

63. Рачинский И. Д. Активность систем нейро-гуморальной регуляции при отежном синдроме у больных с недостаточностью кровообращения // Кардиология. - 1985. - N 3. - С. 104 - 105.

64. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности / Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев, Ю. М. Лопатин, Ю. Н. Беленков // Кардиология. - 1995. - N 11. - С. 4 - 12.

65. Рустембекова С. А. Гиперальдостеронизм при некоторых формах артериальной гипертонии: клинико-биохимическая характеристика, обоснование методов медикаментозной коррекции: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1995. - 28 с.

66. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний / М.: Медицина, 1988. - 288 с.

67. Сандуляк Л. И. Эритроциты как депо и система транспорта инсулина // Доклады Академии наук СССР. - 1974. - N 4. - С. 1020 - 1022.

68. Сандуляк Л. И. Эритроциты как депо и системы

транспорта инсулина: Автореф. Дис. ... докт. мед. наук. - Черновцы. - 1982. - 36 с.

69. Серпова В. И. Содержание 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах больных ревматическими пороками сердца с недостаточностью кровообращения // Новое в лабораторной диагностике хронических болезней внутренних органов: Тез. докл. - Ужгород, 1983. - С. 54.

70. Сивков И. И., Розинов Ю. И., Родионова С. И. Сократительная функция сердца и вопросы реабилитации больных инфарктом миокарда // М.: Наука, 1974. - 93 с.

71. Сивков И. И., Кулес В. Г. Хроническая недостаточность кровообращения. - М.: Медицина, 1978. - 256 с.

72. Смирнов И. П. О газах крови у больных хронической недостаточностью кровообращения // Терапевт. арх. - 1966. - N 12. - С. 65 - 72.

73. Содержание жирных кислот и адениннуклеотидов в крови при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / И. В. Неверов, В. Т. Новиков, Р. П. Спинова и др. // Клин. мед. - 1985. - N 12. - С. 86 - 89.

74. Содержание иммунореактивного инсулина и катехоламинов в плазме крови у больных с застойной сердечной недостаточностью / И. М. Корочкин, И. В. Виноградова, Р. Г. Оганов и др. // Кардиология. - 1975. - N 5. - С. 94 - 99.

75. Содержание иммунореактивного инсулин, катехоламинов в плазме крови и нарушения углеводного обмена у больных инфарктом миокарда / Р. Г. Оганов, А. А. Александров, И. В. Виноградова, И. М. Корочкин // Кардиология. - 1975. - N 9. - С. 91 - 100.

76. Соленов В. В. Особенности изменений углеводного обмена больных в остром периоде инфаркта миокарда, критерии дифференцирования, показания к коррекции: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1987. - 23 с.

77. Спинова Р. П. Клиническое значение изменения содержания адениннуклеотидов и жирных кислот в крови больных при сердечной недостаточности: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1987. - 18 с.

78. Стегунин А.С. Особенности метаболизма в эритроцитах больных различными формами ишемической болезни сердца и их клиническое значение: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. - Челябинск, 1988. - 16 с.

79. Терапия прогрессирующей сердечной недостаточности перед трансплантацией сердца / В. И. Шумаков, Э. Н. Казаков, А. Я. Кормер и др. // Клиническая фармакология и терапия. - 1993. - № 4. - С. 26 - 30.

80. Терещенко И. В., Цепелев В. В., Иванова Э. С. О субклиническом гипотиреозе у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 1993. - № 11. - С. 45 - 47.

81. Ферментурия как маркер доклинической стадии диабетической нефропатии / И. И. Дедов, Н. А. Мухин, М. А. Пальцев и др. // Терапевт. арх. - 1989. - № 12. - С. 73 - 76.

82. Филатова Е. В. Влияние рамиприла на углеводный обмен при лечении гипертонической болезни // Кардиология. - 1995. - № 8. - С. 58 - 59.

83. Фитилев С. Б. Клиническое и патогенетическое значение функционального состояния гормональной системы (инсулин, кортизол, СТГ, ТЗ, Т4) у больных ишемической болезнью

сердца до и после хирургического лечения: Автореф. Дис. ... докт. мед. наук. - М., 1988. - 46 с.

84. Флоря В. Г., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н., Ачилов А. А. Сердце и периферия при недостаточности кровообращения. Связь с толерантностью к нагрузке // Кардиология. - 1995. - N 5. - С. 37 - 42.

85. Функциональное значение двух путей транспорта энергии в кардиомиоцитах / В. И. Капелько, В. В. Куприянов, Н. А. Новикова и др. // Кардиология. - 1992. - N 4. - С. 71 - 74.

86. A vascular protective concept in hypertension and heart failure / F. R. Buhler, S. G. Ball, H. R. Baumgartner et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1994. - Vol. 24, Suppl. 3. - P. S1 - S4.

87. Aberg H., Morlin C., Lithell H. Different long-term metabolic effects of enalapril and atenolol in patients with mild hypertension. EGTA Group // J. Hum. Hypertens. - 1995. - Vol. 9, N 2. - P. 149 - 153.

88. Abnormal growth hormone and cortisol, but not thyroid-stimulating hormone, responses to an intravenous glucose tolerance test in normal-weight, bulimic women / V. Coiro, R. Volpi, C. Marchesi et al. // Psychoneuroendocrinology. - 1992. - Vol. 17. - P. 639 - 645.

89. Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow / D. H. Wiener, L. I. Fink, J. Maris et al. // Circulation. - 1986. - Vol. 73, N 6. - P. 1127 - 1136.

90. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure / D. P. Lipkin, D. A. Jones, J. Rund, P. A. Poole-Wilson // Inter. J. Cardiol. - 1988. - Vol. 18, N 2. - P. 187 - 195.

91. ACE inhibition improves insulin-resistant hypertensive patients / G. Paolisso, A. Gambardella, M. Verza et al. // J. Human Hypertension. - 1992. - Vol. 6. - P. 175 - 179.

92. Aguilera G., Catt K. J. Dopaminergic modulation of aldosterone secretion in the rat // Endocrinology. - 1984. - Vol. 114. - P. 176 - 181.

93. A clinical study of the effect of coenzyme Q on congestive heart failure / T. Ishiyama, Y. Morita, S. Toyama et al. // Jap. Heart J. - 1976. - Vol. 17. - P. 32 - 42.

94. Acute regional circulatory and renal hemodynamic effects of converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure / M. A. Creager, J. L. Halperin, D. B. Bernard et al. // Circulation. - 1981. - Vol. 62. - P. 86E - 93E.

95. Adamopoulos S., Coats A. J. S. Peripheral abnormalities in chronic heart failure // Postgrad. Med. J. - 1991. - Vol. 67, N. 1. - P. 74 - 80.

96. Alteration of glucose and insulin metabolism in congenital heart disease / G. Hait, M. Corpus, F. Lamarre, et al. // Circulation. - 1972. - Vol. 46. - P. 333 - 346.

97. Ames R. P. Coronary heart disease and the treatment of hypertension: impact of diuretics on serum lipids and glucose // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1984. -

Vol. 6. - P. S466 - S473.

98. Anan N. A., Mason D. T. Vasodilator therapy of severe congestive heart failure: the special importance of an angiotensin converting enzyme inhibitor with captopril // Am. Heart J. - 1982. - Vol. 104. - P. 1127 - 1136.

99. Andersson B., Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalized population // Am. Heart J. - 1993. - Vol. 126. - P. 632 - 640.

100. Andersson D. E. H., Rojdmarm S. Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // Acta Med. Scand. - 1981. - Vol. 210. - P. 27 - 33.

101. Andres R., Cader G., Zierler K.L. The quantitatively minor role of carbohydrate in oxidative metabolism by skeletal muscle in intact man in the basal state. Measurements of oxygen and glucose uptake and carbon dioxide and lactate production in the forearm // J. Clin. Invest. - 1956. - Vol. 35, N 6. - P. 671 - 682.

102. A problem in radiochemical assay of glucose-6-phosphatase in muscle / R. Lackner, R. A. J. Challis, D. West, E. A. Newsholme // Biochem. J. - 1984. - Vol. 218. - P. 649 - 651.

103. Arduini A., Eddy L., Hochstein P. The reduction of ferryl myoglobin by ergothioneine: a novel function for ergothioneine // Arch. Biochem. Biophys. - 1990. - Vol. 281, N 1. - P. 41 - 43.

104. Argyraki M., Agius L., Taylor R. Human skeletal muscle in vitro: A direct demonstration of fatty acid inhi-

bition of glucose storage as glycogen // Diabetes. - 1989. - Vol. 38 (Suppl. 2). - P. 215.

105. Assessment of left ventricular performance in man with impedance cardiography / Y. Matsuda, S. Yamada, H. Kurogane et al. // Jap. Circulat. J. - 1978. - Vol. 42. - P. 945 - 954.

106. Assessment of working skeletal muscle oxygenation in patients with chronic heart failure / S. Matsui, N. Tamura, T. Hirakawa et al // Am. Heart J. - 1995. - Vol. 129, N 4. - P. 690 - 695.

107. B-blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy / S. L. Woodley, E. M. Gilbert, J. L. Anderson et al. // Circulation. - 1991. - Vol. 84. - P. 2426 - 2441.

108. Baron A.D., Wallace P., Olefsky J.M. In vivo regulation of non-insulin-mediated and insulin mediated glucose uptake by epinephrine // L. Clin. Endocrinol. Metab. - 1987. - Vol. 64. - P. 889 - 895.

109. Bauer J. H., Reams G. P. Renal protective effect of long term antihypertensive therapy with enalapril // Drugs. - 1988. - Suppl. 5. - P. 62 - 71.

110. Benefecial effects of ACE inhibitors in treatment of HCMF. Comparison with beta-blockers and calcium channel blockers / Yu. Belenkov, V. Mareyev, N. Habarova et al. // J. Heart Failure. - 1995. - Vol. 2, N 1. - Abstr. 780.

111. Benesch R. E., Benesch R. The effect of organic phosphates from the human erythrocytes on the allosteric properties of hemoglobin // Biochem. Biophys. Res.

Communs. - 1967. - Vol. 26. - P. 162 - 167.

112. Bergman R., Phillips L., Cobelli C. Physiological evaluation of factors controlling glucose tolerance in man // J. Clin. Invest. - 1981. - Vol. 68. - P. 1456 - 1467.

113. Bergman R. N., Cobelli C. Minimal modeling partition analysis and the estimation of insulin sensitivity // Fed. Proc. - 1980. - Vol. 39. - P. 110 - 115.

114. Bergmeyer H. U. Methods of enzymatic analysis. - 1974. - Vol. 4. - P. 2110 - 2140.

115. Bergstrom J. Muscle electrolytes in man. Determined by neutron activation analysis on needle biopsy specimens. A study on normal subjects, kidney patients, and patients with chronic diarrhoea // Scand. J. Clin. Lab. Invest. - 1962. - Vol. 14. - P. 11 - 13.

116. Bevergard S., Freyschuss S.S., Standell T. Circulatory adaptation to arm and leg exercise in supine and sitting position // J. Appl. Physiol. - 1966. - Vol. 21. - P. 37 - 46.

117. Bing J., Poulsen K., Markussen J. The ability of various insulins and insulin fragments to inhibit the angiotensin 1 converting enzyme // Acta Pathol. Microbiol. Scand. (Sect. A). - 1974. - Vol. 82, N 6. - P. 777 - 782.

118. Bonner G. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1994. - Vol. 24, Suppl. 2. - P. S39 - S49.

119. Brenner B. M., Schor N., Ichikawa I. Role of angiotensin II in the physiologic regulation of glomerular filtration // Am. J. Cardiol. - 1982. - Vol. 49. - P. 1430

- 1433.

120. Bricknell O. L., Daries P. S., Opie L. H. A relationship between adenosine triphosphate, glycolysis, and ischemic contracture in the isolated rat heart // Mol. Cell. Cardiol. - 1981. - Vol. 13. - P. 941 - 945.

121. Butterfield W. J. H., Hanley T., Whichelow M. J. Peripheral metabolism of glucose and free fatty acids during oral glucose tolerance tests // Metabolism. - 1965. - Vol. 14, N 8. - P. 851 - 866.

122. Butterfield W. J. H., Holling H. E. Peripheral glucose metabolism in fasting control subjects and diabetic patients // Clin. Sci. - 1959. - Vol. 18, N 2. - P. 147 - 174.

123. Butterfield W. J. H., Whichelow M. J. Peripheral glucose metabolism in control subjects and diabetic patients during glucose, glucose-insulin and insulin sensitivity tests // Diabetologia. - 1965. - Vol. 1, N 1. - P. 43 - 53.

124. Campbell W. B., Zimmer J. A. Insulin-induced renin release: blockade by indomethacin in rat // Clin. Sci. - 1980. - Vol. 58. - P. 415 - 418.

125. Can plasma glucose and nonesterified fatty acid be regulators of glucose utilization in skeletal muscle / M. Narimiya, T. Ohashi, T. Kubokura et al. // Endocr. J. - 1994. - Vol. 41, N 2. - P. 197 - 206.

126. Captopril and insulin sensitivity / M. Ferriere, H. Lachkar, J. Richard et al. // Ann. Intern. Med. - 1985. - Vol. 102, N 1. - P. 134 - 135.

127. Captopril enhances insulin responsiveness of fo-

rearm muscle tissue in non-insulin-dependent diabetes mellitus / K.-W. Jauch, W. Hartl, B. Guenther et al. // Europ. J. Clin. Invest. - 1987. - Vol. 17. - P. 448 - 454.

128. Captopril, an angiotensin I-converting enzyme inhibitor, decreases proteinuria in hypertensive patients with renal diseases / T. Ikeda, D. Nakayama, T. Gomi et al. // Nephron. - 1989. - Vol. 52. - P. 972 - 975.

129. Carlsson J., Kierstan P. J., Brocklehurst K. A convenient spectrophotometric assay for the determination of L-ergothioneine in blood // Biochem. J. - 1974. - Vol. 139. - P. 237 - 242.

130. Caro J. F., Amatruda J. M. Glucocorticoid-induced insulin resistance. The importance of postbinding events in the regulation of insulin binding, action, and degradation in freshly isolated and primary cultures of rat hepatocytes // J. Clin. Invest. - 1982. - Vol. 69. - P. 866 - 875.

131. Chamberlain M. J., Stimmler L. The renal handling of insulin // J. Clin. Invest. - 1967. - Vol. 46, N 6. - P. 911 - 919.

132. Chanutin A., Gurnish R. R. Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes // Arch. Biochem. - 1967. - Vol. 121, N 1. - P. 96 - 102.

133. Chidsey C.A., Braunwald E., Morrow A.G. Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure // Am. J. Med. - 1965. - Vol. 39. - P. 442 - 451.

134. Circulating endotheline levels in lean non-insu-

lin-dependent diabetic patients. Influence of ACE inhibition / C. Ferri, O. Laurenti, C. Bellini et al. // Am. J. Hypertens. - 1995. - Vol. 8, N 1. - P. 40 - 47.

135. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance / National Diabetes Data Group // Diabetes. - 1979. - Vol. 28. - P. 1039 - 1057.

136. Cobelli C., Pacini G. Insulin secretion and hepatic extraction in humans by minimal modeling of C-peptide and insulin kinetics // Diabetes. - 1988. - Vol. 37. - P. 223 - 231.

137. Cody R. J. The effect of captopril on postural hemodynamics and autonomic responses in chronic heart failure // Am. Heart J. - 1982. - Vol. 104. - P. 1190 - 1197.

138. Cohn J., Levine T. B. Angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure: The concept // Am. J. Cardiol. - 1982. - Vol. 49. - P. 1480 - 1483.

139. Cohn J. N. Plasma norepinephrine and mortality // Clin. Cardiol. - 1995. - Vol. 18, N 3, Suppl 1. - P. I9 - I12.

140. Comparision of the hemodynamic and metabolic effects of low-dose hydrochlorothiazide and lisinopril treatment in obese patients with high blood pressure / G. M. Reaven, C. Clinkingbeard, J. Jeppesen et al. // Am. J. Hypertens. - 1995. - Vol. 8, N 5, Pt 1. - P. 461 - 466.

141. Conard V. Mesure de l'assimilation du glucose: Bases theoriques et applications cliniques // Acta Gastro-Enterologica Belgica. - 1955. - Vol. 18. - P. 655 - 705.

142. Connolly C. K., Wills M. R. Plasma 'cortisol' levels in right and left ventricular failure // J. Clin. Path. - 1969. - Vol. 22. - P. 598 - 601.

143. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to P NMR skeletal muscle abnormalities in patients with chronic heart failure / D. M. Mancini, E. Coyle, A. Coggan et al. // Circulation. - 1989. - Vol. 80. - P. 1338 - 1346.

144. Cooper C. E., Edholm O. G., Mottran R. F. The blood flow in skin and muscle of the human forearm // J. Physiol. - 1955. - Vol. 128. - P. 258 - 267.

145. Creatine phosphate effects on red blood cells / G. Piacenza, E. Strumia, R. Borgoglio // Creatine phosphate: biochemistry, pharmacology and clinical efficiency // V. A. Saks, Y. G. Bobkov, E. Strumia. - Torino. - 1987. - P. 177 - 184.

146. De-Paula E., Meirelles N.C. Interactions between vasodilator drugs and human hemoglobin // Braz. J. Med. Biol. Res. - 1992. - Vol. 25, N 6. - P. 557 - 565.

147. Decreased affinity of blood for oxygen in patients with low-output heart failure / J. Metcalfe, D. Dhindsa, M. J. Edwards, A. Mourdjinis // Circulation Research. - 1969. - Vol. 25. - P. 47 - 50.

148. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // Am. J. Physiol. - 1979. - Vol. 237. - P. E214 - E223.

149. Detection of skeletal muscle fatigue in patients with heart failure using electromyography / J. R. Wilson,

D. M. Mancini, M. Simson et al. // Am. J. Cardiol. - 1992. - Vol. 70. - P. 488 - 493.

150. Diebert D. C., De Fronzo R. A. Epinephrine - induced insulin resistance in man // J. Clin. Invest. - 1980. - Vol. 65. - P. 717 - 721.

151. Dietze G. J. Modulation of the action of insulin in relation to the energy state in skeletal muscle tissue: possible involvement of kinins and prostaglandins // Mol. Cell. Endocrinol. - 1982. - Vol. 25. - P. 127 - 149.

152. Diminished glucose tolerance and immunoreactive insulin response in patients with nonischemic cardiac disease / P. O. Ettinger, H. A. Oldewurtel, A. B. Weisse, T. J. Regan // Circulation. - 1968. - Vol. 38, N 3. - P. 559 - 567.

153. Diminished insulin receptors on monocytes and erythrocytes in hypertriglyceridemia / W.P. Bieger, G. Michel, D. Barwich et al. // Metabolism. - 1984. - Vol. 33. - P. 982 - 987.

154. Distribution and function of beta adrenergic receptors in congestive heart failure /A. R. Denniss, W. S. Colucci, P. D. Allen, J. D. Marsh // J. Mol. Cell. Cardiol. - 1989. - Vol. 21. - P. 651 - 659.

155. Dopamine inhibits angiotensin-stimulated aldosterone biosynthesis in bovine adrenal cells / T.J. McKenna, D. P. Island, W. E. Nicholson et al. // J. Clin. Invest. - 1979. - Vol. 64. - P. 287 - 291.

156. Duncombe W. G. The colorimetric micro-determination of long-chain fatty acids // Biochem. J. - 1963. -

Vol. 88. - P. 7 - 10.

157. Dyck D. R., Moorhouse J. A. A high-dose intravenous glucose tolerance test // J. Clin. Endocr. - 1966. - Vol. 26. - P. 1032 - 1038.

158. Dyckner T., Wester P. O. Peroral glucose tolerance test. Relation to skeletal muscle electrolytes // Acta Med. Scand. - 1986. - Vol. 220, N 4, - P. 315 - 319.

159. Dzau V. J. Contributions of neuroendocrine and local autocrine-paracrine mechanisms to the pathophysiology and pharmacology of congestive heart failure // Am. J. Cardiol. - 1988. - Vol. 62. - P. 76E - 81E.

160. Edelson G. W., Sowers J. R. Insulin resistance in hypertension: a focused review // Am. J. Med. Sci. - 1993. - Vol. 306, N 5. - P. 345 - 347.

161. Effect of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on the renin response to hypoglycemia and epinephrine in dogs / T. A. Assaykeen, P. L. Clayton, A. Goldfien, W. F. Ganong // Endocrinology. - 1970. - Vol. 87. - P. 1318 - 1322.

162. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose and lipid metabolism in essential hypertension / A. Oksa, M. Gajdos, V. Fedelesova et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1994. - Vol. 23, N 1. - P. 79 - 86.

163. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca²⁺ channel antagonists, and alpha-adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NDDM patients with hypertension / M. Giordano, M. Matsuda, L. Sanders et al. // Diabetes. - 1995. - Vol. 44, N 6. - P. 665 - 671.

164. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on circulating and local kinin levels / C. I. Johnston, B. H. Clappison, W. P. Anderson, M. Yasujima // Amer. J. Cardiol. - 1982. - Vol. 49. - P. 1401 - 1404.

165. Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy / H. -H. Parving, E. Hommel, M. D. Nielson, J. Giese // Brit. Med. J. - 1989. - Vol. 299. - P. 533 - 536.

166. Effect of captopril on glucose concentration. Possible role of augmented postprandial forearm blood flow / J. Kodama, S. Katayama, K. Tanaka, et al. // Diabetes Care. - 1990. - Vol. 13. - P. 1109 - 1111.

167. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics / Y. Taguma, Y. Kitamoto, G. Futaki et al. // N. Engl. J. Med. - 1985. - Vol. 313. - P. 1617 - 1620.

168. Effect of chronic ACE inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in hypertensive type 2 diabetic patients / W. Yin, G. Seghier, C. Boni et al. // Clin. Med. Sci. J. - 1994. - Vol. 9, N 1. - P. 29 - 33.

169. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy / F. Waagstein, A. Hjalmarson, E. Varnauskas, J. Wallentin // Br. Heart J. - 1975. - Vol. 37, N 10. - P. 1022 - 1036.

170. Effects of dopamine in man: Augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow / R. H. McDonald, L. I. Goldberg, J. L. McNay, E. P. Tuttle // J. Clin. Invest. - 1964. - Vol. 43. -

P. 1116 - 1124.

171. Effect of erythrocyte storage and oxyhemoglobin affinity changes on cardiac function / C. S. Apstein, R. C. Dennis, L. Briggs et al. // Am. J. Physiol.: Heart and Circulatory Physiology. - 1985. - Vol. 17. -

P. H508 - H515.

172. Effect of glucose ingestion on peripheral glucose metabolism in normal man / M. J. A. Saad, W. P. Pimenta, G. M. G. F. Paccola et al. // Diabete Metab. - 1989. - Vol. 15, N 1. - P. 5 - 10.

173. Effect of isometric exercise on cardiac performance and mitral regurgitation in patients with severe congestive heart failure / G. Keren, S. Katz, J. Gage et al. // Am. Heart J. - 1989. - Vol. 118. - P. 973 - 979.

174. Effect of low dose B blockers on atrial and ventricular (B type) natriuretic factor in heart failure: a double blind, randomised comparison of metoprolol and third generation vasodilating B blocker / J. E. Sanderson, W. W. M. Chan, Y. T. Hung et al. // Br. Heart J. - 1995. - Vol. 74. - P. 502 - 507.

175. Effect of nifedipine and verapamil on carbohydrate metabolism in hypertensive patients with impaired glucose tolerance / P. Dessi-Fulgheri, A. Pacifico, F. Bandiera, et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1987. - Vol. 10. - P. S195 - S198.

176. Eggleston P., Elsdon S. R., Gough N. The estimation of creatine and of diacetyl // Biochem. J. - 1943. - Vol. 37. - P. 526 - 529.

177. Eldjarn L., Jellum E., Stokke O. Pyroglutamic aciduria: studies on the enzymic block and on the metabolic origin of pyroglutamic acid // Clin. Chim. Acta. - 1972. - Vol. 40, N 2. - P. 461 -476.

178. Electrolyte changes and metabolic effects of lisinopril/bendrofluazide treatment. Results from a randomized, double-blind study with parallel groups / A. Haenni, P. E. Anderson, L. Lind et al. // Am. J. Hypertens. - 1994. - Vol. 7, N 7, Pt1. - P. 615 - 622.

179. Emanuelsson H. Congestive heart failure secondary to ischemic heart disease // Acta Med. Scand. - 1986. - Vol. 220, Suppl. 712. - P. 65 - 71.

180. Enalapril reduces microalbuminuria in young normotensive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients irrespective of its hypotensive effect / S. Rudberg, A. Aperia, U. Freyschuss, B. Persson // Diabetologia. - 1990. - Vol. 33, N 8. - P. 470 - 476.

181. Epand R. M., Epand R. M., Wong S. C. Study of ergothioneine concentration in the blood of individuals with diabetes mellitus // J. Clin. Chem. Clin. Biochem. -1988. - Vol. 26. - P. 623 - 626.

182. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp / R. N. Bergman, R. Prager, A. Volund, J. M. Olefsky // J. Clin. Invest. - 1987. - Vol. 79. - P. 790 - 800.

183. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem // J. Intern. Med. - 1995. - Vol. 237, N 2. -

P. 135 - 141.

184. Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance / J. R. Wilson, L. I. Fink, J. Maris et al. // Circulation. - 1985. - Vol. 71, N 1. - P. 57 - 62.

185. Extraction of adrenaline and noradrenaline by the dog pancreas in vivo / B. Ahren, B. E. Dunning, P. J. Havel et al. // Diabetologia. - 1987. - Vol. 30. - P. 492A.

186. Feedback inhibition of insulin secretion is altered in cirrhosis / P. Cavallo-Perin, A. Bruno, P. Nuccio et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1986. - Vol. 63. - P. 1023 - 1027.

187. Ferrannini E., Seghieri G., Muscelli E. Insulin and the renin-angiotensin-aldosterone system: influence of ACE inhibition // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1994. - Vol. 24, Suppl. 3. - P. S61 - 69.

188. Fetal haemoglobin variations following hydroxyurea treatment in patients with cyanotic congenital heart disease / P. Triadou, M. Maier-Redelsperger, R. Krishnamoorthy et al. // Nouv. Rev. Fr. Hematol. - 1994. - Vol. 36, N 5. - P. 367 - 372.

189. Forearm substrate exchange during hyperinsulinaemic hypoglycaemia in normal man / N. Abildgaard, L. Orskov, J. A. Petersen et al. // Diabet. Med. - 1995. - Vol. 12, N 3. - P. 218 - 223.

190. Franckson J. R. M., Conard V., Bastenie P. A. Measurement of the free glucose diffusion space in man by

the rapid intravenous glucose tolerance test // Acta Endocrinol. - 1959. - Vol. 32. - P. 468 - 479.

191. Further studies on the role of ATP and phosphocreatine in cardiac cells. Biochemical basis of pharmacological action of phosphocreatine / V. A. Saks, V. I. Kapelko, E. A. Conorev / L. Tronconi, V. A. Saks // Proceedings of International Meeting on phospho-creatine in cardiology and cardiac surgery. - Pavia, Universita di Pavia. - 1989. - P. 11 - 29.

192. Gibelin P., Dadoun D. M., Morand P. Heart rate variability in chronic cardiac failure insufficiency. Effect of severity and etiology // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. - 1994. - Vol. 87, N 9. - P. 1207 - 1211.

193. Glucocorticoid-induced insulin resistance in vitro: Evidence for both receptor and postreceptor defects / C. Grunfeld, K. Baird, E. Van Obberghen, C. R. Kahn // Endocrinology. - 1981. - Vol. 109. - P. 1723 - 1730.

194. Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics; a fourteen-year follow-up / M. B. Murphy, E. Kohner, P. J. Lewis, B. Schumer // Lancet. - 1982. - Vol. 11. - P. 1293 - 1295.

195. Glucose tolerance, serum insulin and lipid abnormalities in patients with coronary heart disease / S. Inoue, M. Ohta, T. Iizuka et al. // Jap. Heart J. - 1975. - Vol. 16. - P. 670 - 682.

196. Gola A., Frydeska J., Slonezewski B. Free fatty acids curve in normals during the oral glucose tolerance test // Clin. Chim. Acta. - 1972. - Vol. 38. - P. 127 - 130.

197. Goldberg L. I., McDonald R. H., Zimmerman A. M. Sodium diuresis by dopamine in patients with congestive heart failure // N. Engl. J. Med. - 1963. - Vol. 269. - P. 1060 - 1064.

198. Grazirole I., Strumia E.: Ruolo della creatina fosfato nella terapia del paziente con insufficienza cardiaca in fase di scompenso: risultati di uno studio policentrico / L. Tronconi, V. A. Saks // Proceedings of International Meeting on phospho-creatine in cardiology and cardiac surgery. - Pavia, Università di Pavia. - 1989. - P. 385 - 405.

199. Hait G., Corpus M. A., Lamarre F. R. Abnormal insulin release in cyanotic heart disease // Pediatric Research. - 1968. - Vol. 2. - P. 287.

200. Hait G., Gruskin A., Paulsen E.P. Impaired glucose tolerance and insulin suppression in children with congestive heart failure // Circulation. - 1967. - Vol. 36. - P. II-129 - II-130.

201. Hamilton B., Stein A.F. The measurement of intravenous blood sugar curves // J. Lab. Clin. Med. - 1942. - Vol. 27. - P. 491 - 497.

202. Hampton L. R. Postinfarct heart failure: role of diuretic therapy // Cardiovas. Drugs Therapy. - 1993. - Vol. 7. - P. 863 - 867.

203. Harnenzyme und niedermolekulare proteine als indikatoren der diabetischen nephropathie / K. Jung, M. Pergande, E. Schimke, K. P. Ratzmann // Klin. Wochenschr. - 1989. - Vol. 67, Suppl. 17. - P. 27 - 30.

204. Harris R. C., Hultman E., Nordesjo L.-O. Glycogen, glycolytic intermediates and high-energy phosphates determined in biopsy samples of musculus quadriceps femoris of man at rest. Methods and variance of values // Scand. J. Clin. Lab. Invest. - 1974. - Vol. 33. - P. 109 - 120.

205. Hedeland H., Dymling J. F., Hokfelt B. The effect of insulin induced hypoglycaemia on plasma renin activity and urinary catecholamines before and following clonidine (Catapresan) in man // Acta endocrinologica. - 1972. - Vol. 71. - P. 321 - 330.

206. Hemodynamic and clinical response to enalapril a long-acting converting enzyme inhibitor, in patients with congestive heart failure / T. B. Levine, M. T. Olivari, U. Ganberg et al. // Circulation. - 1984. - Vol. 69. - P. 548 - 553.

207. Hemodynamic and hormonal responses during captopril therapy for heart failure; acute, chronic and withdrawal studies / M. G. Nicholls, H. Ikram, E. A. Espiner et al. // Am. J. Cardiol. - 1982. - Vol. 49. - P. 1497 - 1501.

208. Hemodynamic response to work with different muscle groups, sitting and supine / J. Stenberg, P. Astrand, B. Ekblom et al. // J. Appl. Physiol. - 1967. - Vol. 22. - P. 61 - 70.

209. Henriksen E. J., Jacob S. Effects of captopril on glucose transport activity in skeletal muscle of obese Zucker rats // Metabolism. - 1995. - Vol. 44, N 2. - P. 267 - 272.

210. Hess W. Die sauerstoffaffinitat des hamoglobins -

ihre bedeutung unter physiologischen und pathologischen bedingungen // Anaesthesist. - 1987. - Vol. 36. - P. 455 - 467.

211. Hormonal effects of norepinephrine on acute glucose disposal in humans: a minimal model analysis / A. G. Marangou, F. P. Alford, G. Ward et al. // Metabolism. - 1988. - Vol. 37. - P. 885 - 891.

212. Hornyk A. Effects of captopril on prostaglandin and natriuresis in patients with essential hypertension // Am. J. Cardiol. - 1982. - Vol. 49. - P. 1524 - 1526.

213. Hyperinsulinism in patients with coronary artery disease / F. P. Job, J. Wilfertz, R. Meyer et al. // Coron. Artery Dis. - 1994. - Vol. 5, N 6. - P. 487 - 492.

214. Hypoxemia and increased fetal hemoglobin synthesis / H. Bard, J. C. Fouron, C. Gagnon, J. Gagnon // J. Pediatr. - 1994. - Vol. 124, N 6. - P. 941 - 943.

215. Ichikawa J., Brenner B. M. Glomerular actions of angiotensin II // Am. J. Med. - 1984. - Vol. 76. - P. 43 - 49.

216. Ikkos D., Luft R. On the intravenous glucose tolerance test // Acta Endocrinologica. - 1957. - Vol. 25. - P. 312 - 334.

217. Ikkos D., Luft R. On the volume of distribution of glucose in man // Acta Endocrinologica. - 1957. - Vol. 25. - P. 335 - 344.

218. Impairment of insulin secretion in man by nifedipine / D. Giugliano, R. Torella, F. Cacciapuoti et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. - 1980. - Vol. 18. -

P. 395 - 398.

219. Importance of sympathetic innervation in the positive inotropic effects of bradykinin and ramiprilat / R. D. Minshall, V. P. Yelamanchi, A. Djokovic et al. // Circ. Res. - 1994. - Vol. 74. - P. 441 - 447.

220. Improvement in the relationship between flow to ischemic myocardium and the extent of necrosis with glycolytic intermediates that decrease blood oxygen affinity in dogs / G. A. Pantely, A. A. Oyama, J. Metcalfe et al. // Circ. Res. - 1981. - Vol. 49. - P. 395 - 404.

221. Improvement of impaired postoperative insulin action by bradikinin / K. W. Jauch, B. Gunther, W. Hartl et al. // Biol. Chem. Hoppe-Seyler. - 1986. - Vol. 367, N 3. - P. 207 - 210.

222. Increase of angiotensin converting enzyme activity during oral load of glucose / M. Hallab, G. Berrut, B. Bouhanic et al. // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. - 1992. - Vol. 85. - P. 1209 - 1212.

223. Influence of glucose and insulin on the exaggerated diastolic and systolic dysfunction of hypertrophied rat hearts during hypoxia / M. J. Cunningham, C. S. Apstein, E. O. Weinberg et al. // Circulat. Res. - 1990. - Vol. 66, N 2. - P. 406 - 415.

224. Influence of ramipril on renal function in patients with chronic congestive heart failure / B. Heintz, M. Verho, M. V. D. Brockmeier et al. // J. Cardiovasc. Pharmac. - 1991. - Vol. 18, Suppl. 2. - P. S174 - S179.

225. Influence of sublingual captopril on plasma ca-

techolamine levels during hypertensive emergencies and cold immersion / J. J. Polonia, A. Monteiro, A. Esteves et al.

// Am. J. Med. - 1988. - Vol. 84, suppl 3A. - P. 148 - 151.

226. Inhibition of muscular glucose uptake by lipid infusion in man / K. Rett, M. Wicklmayr, G. Dieftze et al.

// Clin. Nutr. - 1986. - Vol. 5. - P. 187 - 192.

227. Insulin action on heart and skeletal muscle glucose uptake in essential hypertension / P. Nuutila,

M. Maki, H. Laine et al. // J. Clin. Invest. - 1995. - Vol. 96, N 2. - P. 1003 - 1009.

228. Insulin control of glucose metabolism in man.

A new kinetic analysis / P. A. Insel, J. E. Liljenquist,

J. D. Tobin et al. // J. Clin. Invest. - 1975. - Vol. 55. - P. 1057 - 1066.

229. Insulin influences the renin-angiotensin-aldosterone system in humans / M. Trovati, P. Massucco, G. Anfonssi et al. // Metabolism. - 1989. - Vol. 38. - P. 501 - 503.

230. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure / G. Paolisso,

S. De Riu, G. Marrazzo et al. // Metabolism. - 1991. - Vol. 40, N 9. - P. 972 - 977.

231. Insulin resistance in chronic heart failure

/ J. W. Swan, C. Walton, I. F. Godsland et al. // Eur.

Heart J. - 1994. - Vol. 15, N 11. - P. 1528 - 1532.

232. Insulin secretion in heart failure / B. Sharma,

P. A. Majid, B. C. Pakrashi et al. // Br. Med. J. - 1970. - Vol. 2. - P. 396 - 398.

233. International Committee for Standardization in Ha-

ematology: recommended methods for red-cell enzyme analysis / E. Beutler, K. G. Blume, J. C. Kaplan et al.

// Br. J. Haematology. - 1977. - Vol. 35. - P. 331 - 340.

234. Intra-arterial blood pressure during exercise with different muscle groups / P. O. Astrand, B. Ekblom, R. Messin et al. // J. Appl. Physiol. - 1965. - Vol. 20. - P. 253 - 256.

235. In vitro ergothioneine administration failed to protect isolated ischaemic and reperfused rabbit heart / A. Cargnoni, P. Bernocchi, C. Ceconi et al. // Adv. Exp. Med. Biol. - 1994. - Vol. 366. - P. 448 -449.

236. In vitro administration of ergothioneine failed to protect isolated ischaemic and reperfused rabbit heart / A. Cargnoni, P. Bernocchi, C. Ceconi et al. // Biochim. Biophys. Acta. - 1995. - Vol. 1270, N 2 - 3. - P. 173 -178.

237. Jaillon P. Les betabloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque // Ann. Cardiol. Angeiol. - 1987. - Vol. 36, N 10. - P. 571 - 576.

238. Johnston D. G., Alberti K. G. M. M. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: diminished degradation or hypersecretion? // Lancet. - 1977. - Vol. 1. - P. 10 - 12.

239. Jorgensen K. R. Immunoassay of insulin in human urine // Acta Endocrinologica. - 1966. - Vol. 51. - P. 400 - 410.

240. Kannel W. B., Belanger A. J. Epidemiology of heart failure // Am. Heart J. - 1991. - Vol. 121. - P. 951 - 957.

241. Kannel W. B., Hjortland F. M., Castelli W. P. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study // Am. J. Cardiol. - 1974. - Vol. 34. - P. 29 - 34.

242. Kannel W. B., Ho K., Thom T. Chengine epidemiological features of cardiac failure // Br. Heart J. - 1994. - Vol. 72, N2 , Suppl. - P. S3 - S9.

243. Kasahara Y., Ashihara Y. Colorimetry of angiotensin-I converting enzyme activity in serum // Clin. Chem. - 1981. - Vol. 27. - P. 1922 - 1925.

244. Katz A., Lee A. D. G-1,6-P2 in human skeletal muscle after isometric contraction // Amer. J. Physiol. - 1988. - Vol. 255. - P. 145-148.

245. Katz A., Sahlin K., Henriksson J. Muscle ATP turnover rate during isometric contraction in humans // J. Appl. Physiol. - 1986. - Vol. 60. - P. 1839 - 1842.

246. Kawarabayashi C., Nishiooda Y., Nishimura T. Low serum TSH levels in patients with emergent conditions due to ischemic heart disease or congestive heart failure // Kaku. Igaku. - 1994. - Vol. 31, N 12. - P. 1443 - 1451.

247. Koehler R. C., Traystman R. J., Jones M. D. Influence of reduced oxihemoglobin affinity on cerebrovascular response to hypoxic hypoxia // Am. J. Phisiol. - 1986. - Vol. 251. - P. H756 - H763.

248. Krulewitz A. H., Baur A. H., Fanburg B. L. Hormonal influence endothelial cell angiotensin-converting enzyme activity // Am. J. Phisiol. - 1984. - Vol. 247, N 3. - pt 1. - P. C163 - C168.

249. Lactate turnover at rest and during submaximal

exercise in patients with heart failure / S. D. Katz, B. Bleiberg, J. Wexler et al. // J. Appl. Physiol. - 1993. - Vol. 75, N 5. - P. 1974 - 1979.

250. Lagrue G., Robeva R., Laurent J.: Antiproteinuric effect of captopril in primary glomerular disease // Nephron. - 1987. - Vol. 46. - P. 99 - 100.

251. Le clamp euglycemique hyperinsulinique: interet et limites dans l'exploration de l'insulino-resistance / P. Winiszewski, R. Sapin, A. Waksman et al. // Rev. Fr. Endocrinol. Nutr. Metab. - 1988. - Vol. 29. - P. 117 - 125.

252. Lefkowitz R. J., Caron M. G., Stiles G. L. Mechanisms of membrane receptors regulation - biochemical, physiological and clinical insights derived from studies on the adrenergic receptors // N. Engl. J. Med. - 1984. - Vol. 310. - P. 1576 - 1579.

253. Leier C. V. Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure // Am. J. Cardiol. - 1988. - Vol. 62. - P. 86E - 93E.

254. Leuenberger Urs, Zelis R.: Peripheral circulatory abnormalities and the role of the sympathetic nervous system in heart failure // Heart Failure. - 1989. - Vol. 5, N 5. - P. 188 - 198.

255. Limas C. J., Goldenberg I. F., Pierpont G. Intracellular distribution of adrenoreceptors in the failing human myocardium // Am. Heart J. - 1989. - Vol. 117. - P. 1310 - 1321.

256. Lithell H.O.L. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism // Diabetes

Care. - 1991. - Vol. 14. - P. 203 - 209.

257. Lopez-Quijada C., Goni P. M. Liver and insulin: Presence of insulin in bile // Metabolism. - 1967. - Vol. 16. - P. 514 - 521.

258. Low fasting and insulin-mediated intracellular magnesium accumulation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: role of insulin resistance / G. Paolisso, D. Galzerano, A. Gambardella et al. // J. Hum. Hypertens. - 1995. - Vol. 9. - P. 199 - 203.

259. Lowder S. C., Frazer M. G., Liddle G. W. Effect of insulin-induced hypoglycemia upon plasma renin activity in man // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1975. - Vol. 41. - P. 97 - 105.

260. Marjanovic B., Simic M. G., Jovanovic S. V. Heterocyclic thiols as antioxidants: why ovoidiol C is a better antioxidant than ergothioneine // Free Radic. Biol. Med. - 1995. - Vol. 18, N 4. - P. 679 - 685.

261. Massie B. M. Exercise tolerance in congestive heart failure. Role of cardiac function, peripheral blood flow, and muscle metabolism and effect of treatment // Am. J. Med. - 1988. - Vol. 84, suppl. 3A. - P. 75 - 82.

262. Maugham R. J., Watson J. S., Weir J. The relative proportions of fat, muscle and bone in the normal human forearm as determined by computed tomography // Clin. Sci. - 1984. - Vol. 66. - P. 683 - 689.

263. Metabolic and cardiovascular benefits deriving from beta-adrenergic blockade in chronic congestive heart failure / G. Paolisso, A. Gambardella, G. Marrazzo et al.

// Am. Heart J. - 1992. - Vol. 123, N 1. - P. 103 - 110.

264. Metabolism of C-peptide in the dog. In vivo demonstration of absence of hepatic extraction / K. Polonsky, J. Jaspan, W. Pugh et al. // J. Clin. Invest. - 1983. - Vol. 72. - P. 1114 - 1123.

265. Mimram A., Targhetta R., Laroche B. The antihypertensive effect of captopril. Evidence for an influence of kinins // Hypertension. - 1980. - Vol. 2. P. 732 - 777.

266. Modulation of noradrenaline release through pre-synaptic α 2-adrenoceptors in congestive heart failure / S. Minatoguchi, H. Ito, K. Ishimura et al. // Am. Heart J. - 1995. - Vol. 130, N 3, Pt. 1. - P. 516 - 521.

267. Moorhouse J. A., Grahame G. R., Rosen N. J. Relationship between intravenous glucose tolerance and the fasting blood glucose level in healthy and in diabetic subjects // J. Clin. Endocrinol. Metabol. - 1964. - Vol. 24. - P. 145 - 159.

268. Moorhouse J. A., Steinberg J., Tessler B. B. Effect of glucose dose upon intravenous glucose tolerance in healthy and in diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metabol. - 1963. - Vol. 23. - P. 1074 - 1079.

269. Muscular blood flow in patients with heart failure / G. Morace, F. Bellandi, M. De Scazi et al. // Angiology. J. Vasc. Diseases. - 1986. - Vol. 37, N 9. - P. 658 - 662.

270. Neurohormonal activations and exercise function in patients with severe heart failure and patients with left ventricular assist system. A comparative study

/ T. Estrada-Quintero, B.F. Uretsky, S. Murali et al.
// Chest. - 1995. - Vol. 107, N 6. - P. 1499 - 1503.

271. Newsholme E. A. Homeostatic and anabolic roles of insulin in the control of the blood glucose level and their relationship to insulin resistance // J. Mol. Med. - 1977. - Vol. 2. - P. 405 - 412.

272. Nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure / B. M. Massie, M. Conway, R. Yonge et al.
// Am. J. Cardiol. - 1987. - Vol. 60, N 4. - P. 309 - 315.

273. Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure / S. Javaheri, T. J. Parker, L. Wexler et al. // Ann. Intern. Med. - 1995. - Vol. 122, N 7. - P. 487 - 492.

274. Olefsky J. M. Effect of dexamethasone on insulin binding, glucose transport, and glucose oxidation of isolated rat adipocytes // J. Clin. Invest. - 1975. - Vol. 56. - P. 1499 - 1508.

275. Pacini G., Bergman R. N. MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsiveness from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test // Computer Methods and Programs in Biomedicine. - 1986. - Vol. 23. - P. 113 - 122.

276. Parameshwar J., Poole-Wilson P. A., Sutton G. C. Heart failure in a district general hospital // J. Royal Coll. Phys. - 1992. - Vol. 26. - P. 139 - 142.

277. Passa P. Insulin resistance and hypertension // Clin. Exp. Hypertens. - 1993. - Vol. 15, N 6. -

P. 1047 -1059.

278. Pharmacokinetic of exogenous phosphocreatine (Time-dependent distribution in tissues) / Z. A. Khuchua, V. G. Cacharava, V. A. Stepanov et al. /L. Tronconi, V. A. Saks // Proceedings of International Meeting on phospho-creatine in cardiology and cardiac surgery. - 1989. - Pavia, Universita di Pavia. 1989. - P. 31 - 38.

279. Phosphagen and intracellular pH changes during contraction of creatine-depleted rat muscle / R. A. Meyer, T. R. Brown, B. L. Krilowicz, M. J. Kushmerick // Am. J. Physiol. - 1986. - Vol. 250, Cell Physiol. 19. - P. C264 - C274.

280. Physical capacity with heart disease // Des: Nomen. - 6 ed. - Boston: Little, Brown and company, 1964. - Pt. 1, ch. 6. - P. 110 - 114.

281. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure / S. Adamopoulos, A. J. S. Coats, F. Brunnotte et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1993. - Vol. 21. - P. 1101 - 1106.

282. Physiologic significance of the intravenous glucose tolerance test / J. R. M. Franckson, H. A. Ooms, R. Bellens et al. // Metabolism. - 1962. - Vol. 11. - P. 482 - 500.

283. Plasma hormones in patients with chronic heart failure before and early after orthotopic heart transplantation / C. H. Spes, C. E. Angermann, P. Dominiak et al. // Z. Kardiol. - 1991. - Vol. 80. - P. 566 - 584.

284. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in

patients with chronic congestive heart failure / J. N. Cohn, T. B. Levine, M. T. Olivari et al. // N. Engl. J. Med. - 1984. - Vol. 311. - P. 819 - 823.

285. Pollare T., Lithell H., Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension // New Engl. J. Med. - 1989. - Vol. 321. - P. 868 - 873.

286. Polonsky K. S., Rubenstein A. H. C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin. Pitfalls and Limitations // Diabetes. - 1984. - Vol. 33, 5p1. - P. 486 - 494.

287. Poole-Wilson P. A., Buller N. P., Lipkin D. P. Regional blood flow, muscle strength and skeletal muscle histology in severe congestive heart failure // Am. J. Cardiol. - 1988. - Vol. 62. - P. 49E - 52E.

288. Possible mechanism of inhibition of nitrite-induced oxidation of oxyhemoglobin by ergothioneine and uric acid / A. Arduini, G. Mancinelli, G. L. Radatti et al. // Arch. Biochem. Biophys. - 1992. - Vol. 294, N 2. - P. 398 - 402.

289. Prediction of pulmonary arterial pressure in adults by pulsed doppler echocardiography / M. Isobe, Y. Yazaky, F. Takaku et al. // Amer. J. Cardiol. - 1986. - Vol. 57. - P. 316 - 321.

290. Prehepatic b-cell secretion during the intravenous glucose tolerance test in humans: application of a combined model of insulin and C-peptide kinetics / R. M. Watanabe, A. Volund, S. Roy, R. N. Bergman // J. Clin. Endocri-

nol. Metab. - 1989. - Vol. 69. - P. 790 - 797.

291. Preservation of left ventricular function and coronary flow by angiotensin I-converting enzyme inhibition in the hypertensive-diabetic Dahl rat / M. B. Given, R. F. Lowe, C. R. Gelvin et al. // Am. J. Hypertens. - 1994. - Vol. 7, N 10, Pt 1. - P. 919 - 925.

292. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium / J. H. Helderman, D. Elahi, D. K. Andersen et al. // Diabetes. - 1983. - Vol. 32, N 2. - P. 106 - 117

293. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy / L. Teichholz, T. Kreulen, M. Herman, R. Gorlin // Am. J. Cardiol. - 1976. - Vol. 37. - P. 7 - 11.

294. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. II. Clinical, ultrastructural, and biochemical evaluations / M. L. Semenovskiy, V. I. Shumakov, V. G. Sharov et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1987. - Vol. 94. - P. 762 - 769.

295. Quantitative estimation of insulin sensitivity / R. Bergman, Y. Ziya-ider, C. Bowden et al. // Am. J. Physiol. - 1979. - Vol. 236. - P. E667 - E677.

296. Raabo E., Terkildsen T. C. On the enzymatic determination of blood glucose // Scand. J. Clin. Lab. Invest. - 1960. - Vol. 12. - P. 402 - 405.

297. Radioimmunoassay of insulin in the diagnosis of pancreatic graft rejection and pancreatic diseases in hu-

mans / L. Dabney, C. Sash, K. Pittman et al. // Curr. Surg. - 1990. - Vol. 47. - P. 13 - 14.

298. Randle P. J., Smith G. H. Regulation of glucose uptake by muscle. 1. The effects of insulin, anaerobiosis and cell poisons on the uptake of glucose and release of potassium by isolated rat diaphragm // Biochem. J. - 1958. - Vol. 70. - P. 490 - 500.

299. Reduction of ventricular arrhythmias by phospho-creatine (Neoton) in patients with acute myocardial infarction / M. Ya. Ruda, M. B. Samarenko, N. I. Afonskaya, V. A. Saks // Am. Heart J. - 1988. - Vol. 116. - P. 393 - 397.

300. Regional epinephrine kinetics in human heart failure: evidence for extra-adrenal, nonneural release / D. M. Kaye, J. Lefkovits, H. Cox et al. // Am. J. Physiol. - 1995. - Vol. 269, N 1, Pt. 2. - P. H182 - H188.

301. Relation between deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia / T. Katsuya, M. Horiuchi, Y. D. Chen et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 1995. - Vol. 15, N 6. - P. 779 - 782.

302. Renal function reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate / J. P. Bosch, A. Saccaggi, A. Lauer et al. // Am. J. Med. - 1983. - Vol. 75, N 6, - P. 943 - 950.

303. Responses of vasoactive hormones in congestive cardiac failure / C. Johnston, L. Arnolda, K. Tsunoda et

al. // Can. J. Physiol. Pharmacol. - 1987. - Vol. 65. - P. 1706 - 1711.

304. Rett K., Jacob S., Wicklmayr M. Possible synergistic effect of ACE inhibition and calcium-channel blockade on insulin sensitivity in insulin-resistant type II diabetic hypertensive patients // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1994. - Vol. 23, Suppl. 1. - P. S29 - S33.

305. Reyes A. J. Loop diuretics versus others in the treatment of congestive heart failure after myocardial infarction // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1993. - Vol. 7. - P. 869 - 876.

306. Robertson R. P., M. Chen. A role for prostaglandin E in defective insulin secretion and carbohydrate intolerance in diabetes mellitus // J. Clin. Invest. - 1977. - Vol. 60. - P. 747 - 753.

307. Robertson R. P., Porte D. Adrenergic modulation of basal insulin secretion in man // Diabetes. - 1973. - Vol. 2. - P. 1 - 8.

308. Robertson R. P., Porte D. The Glucose receptor. A defective mechanism in diabetes mellitus distinct from the beta adrenergic receptor // J. Clin. Invest. - 1973. - Vol. 52, N 4. - P. 870 - 876.

309. Robinson L. A. Creatine phosphate: an additive protective agent in cardioplegia / Creatine phosphate: biochemistry, pharmacology and clinical efficiency // V. A. Saks, Y. G. Bobkov, E. Strumia. - Torino. - 1987. - P. 83 - 94.

310. Role of human skeletal muscle insulin receptor

kinase in the in vivo insulin resistance of noninsulin-dependent diabetes mellitus and obesity / J. J. Nolan, G. Freidenberg, R. Henry et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1994. - Vol. 78. - P. 471 - 477.

311. Rossi-Fanelli A., Antonini E. Studies on the oxygen monoxide equilibria of human myoglobin // Arch. Biochem. Biophys. - 1958. - Vol. 77. - P. 478 - 492.

312. Sekiyama T., Nagano T., Aramaki T. Congestive cardiac cirrhosis // Nippon. Rinsho. - 1994. - Vol. 52, N 1. - P. 229 - 233.

313. Sen A. K., Widdas W. F. Determination of the temperature and pH dependence of glucose transfer across the human erythrocyte membrane measured by glucose exit // J. Physiol. - 1962. - Vol. 160, N 3. - P. 392 - 403.

314. Sex differences in the sympatho-adrenal response to isometric exercise / J. Sanchez, J. M. Pequignot, L. Peyrin et al. // Eur. J. Appl. Physiol. - 1980. - Vol. 45. - P. 147 - 154.

315. Shanes J. G. B-blockade - rational or irrational therapy for congestive heart failure? / Circulation. - 1987. - Vol. 76, N 5. - P. 971 - 973.

316. Sharpe N. ACE inhibitors versus diuretics: When to choose which drug? // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1993. - Vol. 7. - P. 877 - 879.

317. Skeletal muscle blood flow, metabolism and morphology in chronic congestive heart failure and effects of short- and long-term angiotensin-converting enzyme inhibition / H. Drexler, M. Hiroi, U. Riede et al. // Am. J. Car-

diol. - 1988. - Vol. 62, N 8, - P. 82E - 85E.

318. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow / B. M. Massie, M. Conway, R. Yonge et al. // Circulation. - 1987. - Vol. 76, N 5. - P. 1009 - 1019.

319. Some properties of different skeletal muscle fiber types: comparison of reference bases / T. B. Kelso, D. R. Hodgson, A. R. Visscher, P. D. Gollnick // J. Appl. Physiol. - 1987. - Vol. 62. - P. 1436 - 1441.

320. Studies of the effects of insulin, bradykinin, and captopril on blood glucose levels of alloxan-diabetic rats / A. A. Jaffa, J. Pratt, A. Ashford, G. S. Bailey // Adv. Exp. Med. Biol. - 1986. - Vol. 198. - P. 373 - 378.

321. Studies on ergothioneine. VII. Some effects of ergothioneine on glycolytic metabolism in red blood cells from rats / H. Kawano, F. Higuchi, T. Maymi, T. Hama // Chem. Pharm. Bull. - 1982. - Vol. 30, N 7. - P. 2611 - 2613.

322. Studies on erythrocyte glycolysis / S. Minakami, G. Suzuki, T. Saito, H. Yoshikawa // J. Biochem. - 1965. - Vol. 58, N 6. - P. 543 - 550.

323. Studies on hemoglobin oxygen dissociation in patients with congestive heart failure / N. Taniguchi, K. Yamauchi, H. Furui et al. // Kokyu To Junkan. - 1985. - Vol. 33. - P. 371 - 375.

324. Studies on the insulin-antagonistic effect of catecholamines in normal man / I. Lager, S. Attaval, B. M. Eriksson et al. // Diabetologia. - 1986. - Vol. 29. - P. 409 - 416.

325. Study of left ventricular geometry and function by B-scan ultrasonography in patients with and without asynergy /L. E. Teichholz, M. V. Cohen, E. N. Sonnenblick, R. Gorlin // New Engl. J. Med. - 1974. - Vol. 291, N 23. - P. 1220 - 1226.

326. Sullebarger J. T., Liang C. Beta-adrenergic receptor stimulation and inhibition in chronic congestive heart failure // Heart Failure. - 1991. - Vol. 9-10. - P. 154 - 159.

327. Sullivan M. J., Green H. J., Cobb F. R. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure // Circulation. - 1990. - Vol. 81, N 2. - P. 518 - 527.

328. Sullivan M. J., Green H. J., Cobb F. R. Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure // Circulation. - 1991. - Vol. 84. - P. 1597 - 1607.

329. Taylor S. H. Diuretics in heart failure: Some knowns and unknowns // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1993. - Vol. 22, Suppl. 3. - P. S40 - S50.

330. Taylor S. H. Diuretics in postinfarction heart failure // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1993. - Vol. 7. - P. 885 - 889.

331. The effect of cardiac disease on hemoglobin-oxygen binding / R. D. Woodson, J. D. Torrance, S. D. Shappell, C. Lenfant // J. Clin. Invest. - 1970. - Vol. 49. - P. 1349 - 1356.

332. The effect of elevated free fatty acids on gluco-

se metabolism in human skeletal muscle / A. Johnson, M. Argyraki, J. Thow, R. Taylor // Diabetes. - 1989. - Vol. 38, Suppl. 2. - P. 66.

333. The effect of enalapril with and without hydrochlorothiazide on insulin sensitivity and other metabolic abnormalities of hypertensive patients with NIDDM / A. Shammis, J. Carroll, E. Peleg et al. // Am. J. Hypertens. - 1995. - Vol. 8, N 3. - P. 276 - 281.

334. The effect of phosphocreatine on the tolerance of physical exercise in patients with ischemic heart disease / E. B. Gelfgat, I. G. Dalili, F. N. Shakhtakhtinskaya et al. // Creatine phosphate: biochemistry, pharmacology and clinical efficiency. - V. A. Saks, Y. G. Bobkov, E. Strumia. - Torino. - 1987. - P. 270.

335. The concentration of the Na,K-pump in skeletal muscle in congestive heart failure / A. Norgaard, P. Bjerregaard, U. Baandrup et al. // Int. J. Cardiol. - 1990. - Vol. 26. - P. 185 - 190.

336. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus / P. J. Randle, P. B. Garland, C. N. Hales et al. // Lancet. - 1963. - Vol. 1. - P. 785 - 789.

337. The prognostic importance of plasma glucose levels and of the use of oral hypoglycemic drugs after myocardial infarction in man / C. R. Klimt, P. L. Canner, D. R. Jacobs, S. Tominaga // Diabetes. - 1977. - Vol. 26. - P. 453 - 456.

338. The role of endogenous dopamine in congestive he-

art failure / S. Asakura, K. Tabei, S. Muto et al. // Jap. Heart J. - 1989. - Vol. 30. - P. 115 - 127.

339. Time dependence of the interaction between lipid and glucose in humans / R. C. Bonadonna, K. Zych, C. Boni et al. // Am. J. Physiol. - 1989. - Vol. 257. - P. E49 - E56.

340. Trach V., Buschmans-Denkell E., Schaper W. Relation between lipolysis and glycolysis during ischemia in the isolated rat heart // Basic Res. Cardiol. - 1986. - Vol. 81.- P. 454 - 464.

341. Transcutaneous oxygen tension in the leg during exercise in patients with chronic cardiac failure / J. S. Elborn, M. Riley, C. F. Stanford, D. P. Nicholls // Int. J. Cardiol. - 1990. - Vol. 28. - P. 51 - 56.

342. Ultrastructural aspects of the protective action of phosphocreatine on different tissues during occlusion of abdominal aorta and subsequent reperfusion / V. G. Sharov, S. A. Kryzhanovsky, N. V. Kaverina et al. / L. Tronconi, V. A. Saks // Proceedings of International Meeting on phospho-creatine in cardiology and cardiac surgery. - Pavia, Universita di Pavia. - 1989. -P. 39 - 60.

343. Urinary excretion of 5-oxoproline (pyroglutamic aciduria) as an index of glycine insufficiency in normal man / A. A. Jackson, A. V. Badaloo, T. Forrester et al. // Brit. J. Nutr. - 1987. - Vol. 58, N 2. - P. 207 - 214.

344. Urinary insulin as a marker of rejection in the bladder-drained pancreas allograft / T. Zheng, A. Koo, Z. N. Lu et al. // Transplant. Proc. - 1990. - Vol. 22,

N 2. - P. 667 - 668.

345. Vascular sympathetic nerve function in congestive heart failure / R. Zelis, H. Bruner, K. Zelis, T. Wichmann // Am. J. Cardiol. - 1988. - Vol. 62. - P. 63E - 67E.

346. Vemulapalli S., Chiu P. J. S. Effect of aprotinin-induced kallikrein inhibition on the cardiovascular and renal action of captopril in diuretic-treated dogs // Arch Int. Pharmacodyn. - 1983. - Vol. 262. - P. 109 - 123.

347. Vieryapper H., Waldhausl W., Nowotny P. The effect of insulin on the rise in blood pressure and plasma aldosterone after angiotensin II in normal man // Clin. Sci. - 1983. - Vol. 64, N 4. - P. 383 - 386.

348. Viskupic E., Nemeth S. Is the increase of liver total glycogen synthase activity after I. V. administration of glucose to rats mediated by glucose-6-phosphate? // Biologia (CSSR). - 1986. - Vol. 41. - P. 1173 - 1180.

349. Vuorinen-Markkola H., Yki-Jarvinen H. Antihypertensive therapy with enalapril improves glucose storage and insulin sensitivity in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // Metabolism. - 1995. - Vol. 44, N 1. - P. 85 - 89.

350. Walker J. D., Crawford F. A., Spinale F. G. 3,5,3' Triiodo-L-thyronine pretreatment with cardioplegic arrest and chronic left ventricular dysfunction. // Ann. Thorac. Surg. - 1995. - Vol. 60, N 2. - P. 292 - 299.

351. Wallberg-Henriksson H. Glucose transport into skeletal muscle. Influence of contractile activity, insulin, catecholamines and diabetes mellitus // Acta. Physiol.

Scand. - 1987. - Vol. 131. - P. 1 - 80.

352. Wanless I. R., Liu J. J., Butany J. Role of thrombosis in the pathogenesis of congestive hepatic fibrosis (cardiac cirrhosis) // Hepatology. - 1995. - Vol. 21, N 5. - P. 1232 - 1237.

353. Watson N., Sandler M. Effects of captopril on glucose tolerance in elderly patients with congestive cardiac failure // Curr. Med. Res. Opin. - 1991. - Vol. 12. - P. 374 - 378.

354. Wilber J. F., Mersey J. H. Hypothyroidism in an elderly patients with congestive heart disease. // Md. Med. J. - 1994. - Vol. 43, N 9. - P. 811.

355. Yang H. V. T., Erdos E. G., Levin Y. A dipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin. - Biochim. Biophys. Acta. - 1970. - Vol. 214. - P. 374 - 376.

356. Yang Y. J., Youn Y. H., Bergman R. N. Modified protocols improve insulin sensitivity estimation using the minimal model // Am. J. Physiol. - 1987. - Vol. 253, N 6. - P. E595 - E602.

357. Yasuda K., Hines III E., Kibaachi A. E. Hypercortisolism and insulin resistance: comparative effects of prednisone, and dexamethasone on insulin binding of human erythrocytes // J. Clin. Endocrin. Med. - 1982. - Vol. 55. - P. 910 - 915.

358. Yasui H. The role of catecholamines in circulatory regulation on the chronic congestive heart failure. Clinical study of the urinary catecholamine excretion in the

patients with chronic congestive heart failure // Jap.
Circulat. J. - 1968. - Vol. 32, N 4. - P. 467 - 483.



"Утверждаю"

Главный врач МСЧ ПО

"Оренбурггазпром"

В. И. Корнев В. И. Корнев

А К Т В Н Е Д Р Е Н И Я

Практические рекомендации, представленные в докторской диссертации Галяутдинова Геншата Саляхутдиновича на тему "Сердечная недостаточность на этапах развития ишемической болезни сердца: гомеостаз глюкозы и нейрогуморальная регуляция", внедрены в работу кардиологического отделения МСЧ ПО "Оренбурггазпром".

Заведующая отделением

О. Н. Акаюмова

Акаюмова

Врач отделения

Мирошникова

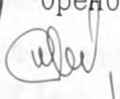
Л. Д. Мирошникова



"Утверждаю"

Главный врач МСЧ ПО

"Оренбурггазпром"

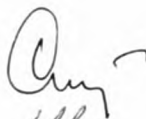
 В. И. Корнев

А К Т В Н Е Д Р Е Н И Я

Практические рекомендации, представленные в докторской диссертации Галяутдинова Геншата Саляхутдиновича на тему "Сердечная недостаточность на этапах развития ишемической болезни сердца: гомеостаз глюкозы и нейрогуморальная регуляция", внедрены в работу эндокринологического отделения МСЧ ПО "Оренбурггазпром".

Заведующий отделением

Врач отделения




А. П. Синюков

Н. М. Сизова

"Утверждаю"

Ректор Оренбургской

Государственной

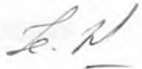
медицинской академии

профессор  С. А. Павловичев

А К Т В Н Е Д Р Е Н И Я

Основные положения докторской диссертации Галяутдинова Геншата Саляхутдиновича на тему "Сердечная недостаточность на этапах развития ишемической болезни сердца: гомеостаз глюкозы и нейрогуморальная регуляция" используются в преподавании терапии на четвертом, пятом и шестом курсах лечебного факультета на кафедре внутренних болезней N 1.

Заведующий кафедрой

профессор  Я. И. Коц

"Утверждаю"

Главный врач Первой

Городской клинической больницы

А. Д. Митрофанов



А К Т В Н Е Д Р Е Н И Я

Практические рекомендации докторской диссертации "Сердечная недостаточность на этапах развития ишемической болезни сердца: гомеостаз глюкозы и нейрогуморальная регуляция", выполненной Галяутдиновым Геншатов Саяхутдиновичом, внедрены в работу кардиологического отделения Первой городской клинической больницы.

Заведующая отделением

Т. В. Волобуева

Врач отделения

О. Н. Пронина