

На правах рукописи

ГАЛЯУТДИНОВ ГЕНШАТ САЛЯХУТДИНОВИЧ
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НА ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА:
ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗЫ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ
14.00.06 – КАРДИОЛОГИЯ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

ЕКАТЕРИНБУРГ – 1996

Работа выполнена в Оренбургской государственной
медицинской академии министерства здравоохранения и
медицинской промышленности Российской Федерации

Научный консультант: доктор медицинских наук,
профессор Коц Я. И.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Т. Е. Добротворская
доктор медицинских наук, профессор И. Е. Оранский
доктор медицинских наук, профессор Н. А. Глотов

Ведущая организация:

Кардиологический научный центр РАМН, Москва



Защита состоится 30 мая 1996 года в 14 часов
на заседании диссертационного совета Д.084.10.01 в
Уральской государственной академии
Знамени медицинской академии
(г. Екатеринбург, ул. Репина, 3)

ОЗНГ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

В настоящее время ишемическая болезнь сердца является наиболее частой причиной развития застойной (хронической) сердечной недостаточности (J. Parameshwar et al., 1992; B. Andersson, F. Waagstein, 1993). Современные эпидемиологические исследования демонстрируют социально-экономическую важность изучения застойной сердечной недостаточности в широком плане, не только с позиций разработки высокоэффективных методов профилактики и лечения (Т. Е. Доброворская, 1980; Т. Е. Доброворская и др., 1994), но и исследования механизмов декомпенсации сердца у больных с сердечно-сосудистой патологией и поиска прогностических критериев для оценки риска летального исхода у больных хронической ишемической болезнью сердца (Ю. Н. Беленков и др., 1993; Ю. Н. Беленков, 1994; 1996; W. B. Kannel, A. J. Belanger, 1991; W. B. Kannel et al., 1994; H. Eriksson, 1995).

Известно, что у больных застойной сердечной недостаточностью изменение уровня инсулина в крови и снижение толерантности к глюкозе (И. М. Корочкин и др., 1975; J. W. Swan et al., 1994) могут ограничивать длительное применение мочегонных препаратов, которые вызывают нарушения обмена глюкозы и жирных кислот (Е. В. Крутикова, Д. В. Преображенский, 1995; J. Hampton, 1993) с развитием гипергликемии, но относятся к жизненно необходимым препаратам (Р. Г. Межебовский, 1959; Я. И. Коц и др., 1978; Н. М. Мухарлямов, 1986; S. Taylor, 1993).

Снижение толерантности к глюкозе и развитие инсулинорезистентности сопровождают ишемическую болезнь сердца (Л. А. Лешинский и др., 1981; F. P. Job et al., 1994; T. Katsuya et al., 1995; K. Shinozaki et al., 1995), однако при развитии застойной сердечной недостаточности прогрессирует снижение переносимости большими глюкозы и происходит дальнейшее снижение чувствительности к инсулину (Л. А. Лешинский, 1983; Р. Г. Оганов, Т. А. Алиев, 1983; G. Paolisso et al., 1991).

Низкая толерантность к глюкозе у лиц перенесших инфаркт миокарда сочетается с повышением летальности в исследуемой группе больных (С. Kliment et al., 1977), а сахарный диабет является независимым фактором риска развития застойной сердечной недостаточности (W. Kannel et al., 1974).

Регуляция метаболизма глюкозы у больных застойной сердечной недостаточностью (А. А. Александров, 1989) взаимосвязана с регуляцией сократительной способности сердца (L. H. Orie, 1984), формированием низкой толерантности к физической нагрузке (A. Katz, A. Lee, 1988), регуляцией сродства гемоглобина к кислороду (М. В. Борисюк, 1983; R. E. Benesch, R. Benesch, 1967), а также с механизмами нейрогуморальной регуляции, изменения которой являются наиболее существенным патогенетическим фактором при застойной сердечной недостаточности (Т. Н. Александрова, 1983; И. Д. Рачинский, 1987; В. П. Масенко, 1992; Л. И. Ольбинская и др., 1994; Ф. Т. Агеев и др., 1995; Ю. М. Лопатин, 1995; В. Ю. Мареев, 1995) и определяют эффективность фармакологических и нефармакологических вмешательств при декомпенсации сердца (А. И. Казанская, Н. М. Мухарьямов, 1980; Ю. Н. Беленков, 1992; В. И. Шумаков и др., 1993; В. Ю. Мареев, 1995; Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, 1995).

Таким образом, исследование гомеостаза глюкозы при застойной сердечной недостаточности представляется актуальным с эпидемиологических, патофизиологических, клинических и лечебно-профилактических позиций.

Цель исследования:

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

Задачи исследования:

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 после лечения 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 толерантностью к глюкозе развиваются более значительные нарушения водно-электролитного баланса с возрастанием уровня антидиуретического 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.

Практическая значимость.

При обследовании больных ишемической болезнью сердца с застойной сердечной недостаточностью обоснована целесообразность оценки гормонального статуса, показателей углеводного обмена, которые в комплексе с клиническими данными могут способствовать адекватной оценке тяжести декомпенсации сердца. Выявлена возможность фармакологического вмешательства для коррекции нарушенной толерантности к глюкозе с помощью блокатора ангиотензинпревращающего фермента каптогена. Показано,

зана возможность использования блокатора ангиотензинпревращающего 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 Девятом Всемирном конгрессе кардиологов (Москва, 1982), на международном симпозиуме "Новые данные по клиническому использованию капотена, ингибитора ФКА" (Москва, 1987), 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 системы" (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), на Пятом Всероссийском съезде кардиологов (Челябинск, 1996).

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения; обзора литературных данных, изложенного в первой главе; раздела "Собственные исследования", состоящего из шести глав, включая главу "Материал и методы исследования"; разделов "Обсуждение полученных результатов"; выводов; практических рекомендаций; заключения; указателя литературы.

Работа изложена на 230 страницах машинописного текста, содержит 19 таблиц и 37 рисунков. Библиографический указатель включает 358 источников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 198 больных ишемической болезнью сердца с застойной сердечной недостаточностью различной степени тяжести (I-IV функциональный класс) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (1964) и группа практи-

чески здоровых лиц из 67 человек. Отдельные группы составили больные гипертонической болезнью II-III стадии (n=32) и ишемической болезнью сердца без недостаточности кровообращения (n=29). Больные сахарным диабетом из исследования были исключены. Кроме оценки тяжести застойной сердечной недостаточности по функциональным классам, для оценки эффективности проводимой фармакологической коррекции применялась балльная оценка (Таблица 1) тяжести застойной сердечной недостаточности (Т. Ishiyama et al., 1976).

У всех обследованных больных диагноз ишемической болезни сердца был установлен на основании комплекса клинических, инструментальных и биохимических данных с использованием классификации ишемической болезни сердца, принятой Комитетом экспертов ВОЗ (1979).

Таблица 1
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

Основные данные, характеризующие обследованных больных представлены в таблице 2.

Количественная оценка величины толерантности больных к

глюкозе проводилась по данным внутривенного глюкозотолерантного теста после математических преобразований зависимости уровня глюкозы в плазме крови от времени после болюсного введения глюкозы (V. Conard, 1955; G. Paolisso et al., 1992). 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).

Таблица 2
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 \pm 1,9	52 \pm 1,9	57 \pm 1,8	56 \pm 1,7
Постинфарктный кардиосклероз	19	20	36	24
Мерцательная аритмия	1	10	55	30
Функциональный класс стабильной стенокардии	2,5 \pm 0,24	2,0 \pm 0,25	1,5 \pm 0,34	1,4 \pm 0,28
Артериальная гипертония	28	36	24	20
* - данные приведены в абсолютных значениях и в виде $M \pm m$				

Качественная оценка толерантности к глюкозе проводилась по данным перорального (75 грамм глюкозы) глюкозотолерантного теста. 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 крови,

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

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

Содержание глюкозы в плазме крови исследовалось глюкозо-оксидазным методом (E. Raabo, T. Terkildsen, 1960).

Определение содержания простагландинов групп E, F_{2α}, простациклина, тромбксана и активности ренина плазмы проводилось с использованием наборов реагентов для радиоиммунных исследований фирм "Clinical Assays" (США), "Institute of Isotopes" (Венгрия), "Sea-Sorin" (Италия-Франция).

При проведении внутривенного глюкозотолерантного теста, до введения и в динамике после введения глюкозы, в плазме венозной крови исследовалось содержание радиоиммунного инсулина с определением чувствительности организма к эндогенному инсулину (R. Bergman et al., 1981; Y. Yang et al., 1987).

Активность ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови больных исследовалась колориметрически по методике описанной Y. Kasahara, Y. Ashihara, 1981.

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

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, адренкортикотропного 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 определялась скорость снижения уровня свободных жирных кислот в крови (W. Duncombe, 1963) от исходных до минимальных значений в мкэкв/л/мин.

Количество выделенных гормонов рассчитывали по отношению концентрации гормона в 1 мл мочи к концентрации креатинина в данной пробе мочи (И. В. 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.

Содержание электролитов в плазме крови и в моче определялось методом пламенной фотометрии на фотометре "Flarho-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.

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 сердечной 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 гипертонической болезнью II-III стадии, которые принимали в виде монотерапии блокатор ангиотензинпревращающего фермента капотен (n=32) в возрастающей дозе.

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.

Ультразвуковую локацию сердца производили на эхокардиографе SSH-40 (фирма "Toshiba", Япония). 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., 1976).

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).

Содержание 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 определялись 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.

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. Narris 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. Bergmeier, 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.

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

Исследование активности ключевых ферментов цикла гликолиза и основных субстратов цикла гликолиза проводилось в трижды отмытых эритроцитах крови. Методы исследования указанных показателей, представленные в таблице 3, соответствуют требованиям международного комитета по стандартизации в гематологии (E. Beutler et al., 1977).

Таблица 3

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

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

Для исследования интенсивности гликолиза трижды отмытые эритроциты инкубировались в фосфатном буфере, в последующем определялись скорость потребления глюкозы и выделения лактата. 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. Результаты сравнивались с данными, полученными

без добавления эрготионеина.

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 мл 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 (В. В. Грязнов, 1989) использовался прибор "Hem-O-Scan" фирмы "Amisco" (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 объём воздушной камеры предварительно был измерен с помощью ртути. По построенному графику изменения содержания оксигемоглобина в зависимости от количества воздуха (кислорода) определялась величина P50.

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).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изменения уровня глюкозы в плазме крови после внутривенного введения глюкозы у больных с застойной сердечной недостаточностью и у здоровых лиц представлены в таблице 4.

Таблица 4

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±0,18	4,1±0,22
1 мин	44,4±3,81	43,6±4,22
15 мин	14,0±0,91	16,3±1,17
30 мин	11,2±0,86	13,1±1,10*
45 мин	8,9±0,75	11,8±0,86*
60 мин	7,2±0,41	10,5±0,53*
90 мин	4,6±0,35	8,1±0,61*
120 мин	4,2±0,31	6,2±0,38*

* - $p < 0,05$ для различий с нормой

Как видно из таблицы 4, 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.

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 ($p < 0,05$). Отмечается отрицательная корреляция между тяжестью застойной сердечной недостаточности и величиной толерантности к глюкозе ($r = -0,69$; $p < 0,05$).

Индивидуальный анализ результатов перорального глюкозотолерантного теста позволил выделить у больных несколько типов изменений данного теста. 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. Четвертый 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 четвертом 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%), четвертый тип теста наблюдался у 36 больных (28,4%).

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.

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 ($p < 0,05$). Отмечается отрицательная корреляция между скоростью снижения уровня свободных жирных кислот в крови в ответ на введение глюкозы и тяжестью сердечной недостаточности ($r = -0,74$; $p < 0,05$). Чем ниже толерантность к глюкозе, тем ниже скорость снижения свободных жирных кислот в крови после введения глюкозы ($r = +0,66$; $p < 0,05$). Величина коэффициента корреляционной зависимости указанных показателей у здоровых лиц носит менее выраженный характер ($p < 0,05$), чем у больных застойной сердечной недостаточностью и составляет $+0,25$ ($p < 0,05$).

У больных сердечной недостаточностью тем выше уровень свободных жирных кислот в крови, чем ниже величина толерантности к глюкозе ($r = -0,58$; $p < 0,05$), а у здоровых лиц ответ достоверная, достаточно сильная корреляционная зависимость указанных показателей ($r = -0,13$; $p > 0,05$).

Таким образом, возрастание исходного содержания свобод

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

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).

В группе здоровых лиц уровень кортизола в крови после введения глюкозы снижается, 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.

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.

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

Содержание инсулина у больных отличается от нормальных показателей (нормальный уровень составил $13,4 \pm 1,77$ мкЕд/мл). У всех больных ишемической 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 зас-

тойной сердечной недостаточности. Секретия инсулина поджелудочной железой сопровождается секрецией эквивалентного 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. 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 тяжелой 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: у больных с III-IV функциональным классом застойной сердечной недостаточности снижается величина отношения молярной концентрации в крови "С" пептида и инсулина.

Таким образом, несмотря на эквивалентную секрецию и выделение в кровь "С" пептида и инсулина, их соотношение в периферической венозной крови у больных тяжелой застойной сердечной недостаточностью отличается от нормы. Снижение данного показателя может свидетельствовать о замедлении разрушения инсулина в организме: в печени (K. Polonsky, 1983), в легких (G. Hait et al., 1972) и в почках (M. Chamberlain, L. Stimmler, 1967).

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

Выявлено, что у больных с I-IV функциональным классом тяжести застойной сердечной недостаточности 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 величиной инсулиночувствительности и тяжестью застойной сердечной недостаточности отсутствует. Существенной достоверной разницы в инсулиночувствительности между группами больных с артериальной гипертонией и без артериальной гипертонии также не выявлено.

Исследование коррелятивной зависимости между инсулино-

чувствительностью 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.

Таким образом, регуляция чувствительности больных застойной сердечной недостаточностью к инсулину и метаболическая активность инсулина (С. А. Моренкова, 1985) определяются прежде всего изменениями содержания кортизола и свободных жирных кислот в крови.

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 $0,025\pm 0,0028$ ммоль/л/мин ($p<0,05$).

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.

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 ($p<0,05$), 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.

У больных сердечной недостаточностью внутривенное

введение инсулина повышает содержание в крови адреналина и не изменяет уровень дофамина и норадреналина в крови. Содержание соматостатина в крови возрастает как в норме, так и при застойной сердечной недостаточности.

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. Развитие тяжёлой 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.

Скорость экскреции и количество инсулина выделяемого с мочой различны при различных степенях тяжести (I-IV функциональный класс) застойной сердечной недостаточности. Для 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.

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 (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 $18,3 \pm 3,8\%$.

После изометрической кистевой нагрузки потребление глю-

козы скелетной мускулатурой возрастает у здоровых лиц с $13,5 \pm 2,1\%$ до $18,6 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$), а у больных с застойной сердечной недостаточностью с $6,97 \pm 1,7\%$ до $18,7 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$) при I функциональном классе застойной сердечной недостаточности, с $11,9 \pm 4,1\%$ до $19,3 \pm 4,8\%$ ($p < 0,05$) при II функциональном классе, с $17,0 \pm 4,3\%$ до $20,1 \pm 5,8\%$ ($p < 0,05$) при III функциональном классе и с $18,3 \pm 3,8\%$ до $21,6 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$) при IV функциональном классе застойной сердечной недостаточности. Степень повышения потребления глюкозы после изометрической нагрузки у больных тяжёлой 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. Потребление свободных жирных кислот при сердечной недостаточности снижается по сравнению с нормой и отрицательно коррелирует с потреблением глюкозы.

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 $13,2 \pm 2,34\%$, а после нагрузки - $11,3 \pm 1,57\%$ ($p > 0,05$). У больных застойной 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 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 $-0,26$; $p < 0,05$.

Исследование чрескожного напряжения кислорода проведено у 116 пациентов с ишемической болезнью сердца с различной тяжестью сердечной недостаточности. Чрескожное напряжение кислорода снижается только при тяжёлой сердечной недостаточности. Выполнение физической нагрузки больными застойной сердечной недостаточностью приводит к более выраженному по сравнению с нормой снижению чрескожного напряжения кислорода. Параллельное проведение чрескожной полярографии на противоположной конечности не сопровождается снижением напряжения кислорода.

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. Полученные данные укладываются в концепцию Д. М. Аронова об атерогенном и антиатерогенном влиянии различной интенсивности физических нагрузок у больных ишемической болезнью сердца и у здоровых лиц (Д. М. Аронов и др., 1995).

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

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 ($p < 0,05$).

У больных застойной сердечной недостаточностью отмечается отрицательная корреляция между содержанием глюкозо-6-фосфата в скелетной мышце и толерантностью больных к глюкозе.

После инфузий 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 фосфокреатином составляет $9,5 \pm 1,41$ мкмоль/г сырой ткани, а после лечения креатинфосфатом достоверно не изменяется и составляет $7,3 \pm 0,80$ 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 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 застойной сердечной недостаточностью описано (M. Sullivan et al., 1990; 1991).

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

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.

Исследование уровня антидиуретического гормона в крови показало, что если в норме содержание данного гормона в крови составляет $3,5 \pm 1,66$ пг/мл, то при сердечной недостаточности оно 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 ($r = +0,18$; $p > 0,05$).

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 нарушенной толерантностью к глюкозе (критерии международно-

го 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.

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 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.

Содержание натрия в плазме крови больных с нарушенной толерантностью к глюкозе ниже, чем у больных с нормальной толерантностью к глюкозе.

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 5.

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.

Активность ферментов цикла гликолиза при застойной сердечной недостаточности демонстрирует рисунок 1.

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

Таблица 5

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, ммоль/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, ммоль/г Hb (норма 29,3±2,06)	36,7±2,7*	39,4±2,9*	35,4±2,0*	38,3±2,4*
Фосфоенолпируват, ммоль/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

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.

Инкубация трижды отмывтых 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 эритроцитов с инкубационным раствором) и после инкубации. Степень снижения концентрации глюкозы и повышения концентрации лактата оценивали в процентах по отношению к исходной концентрации мета-

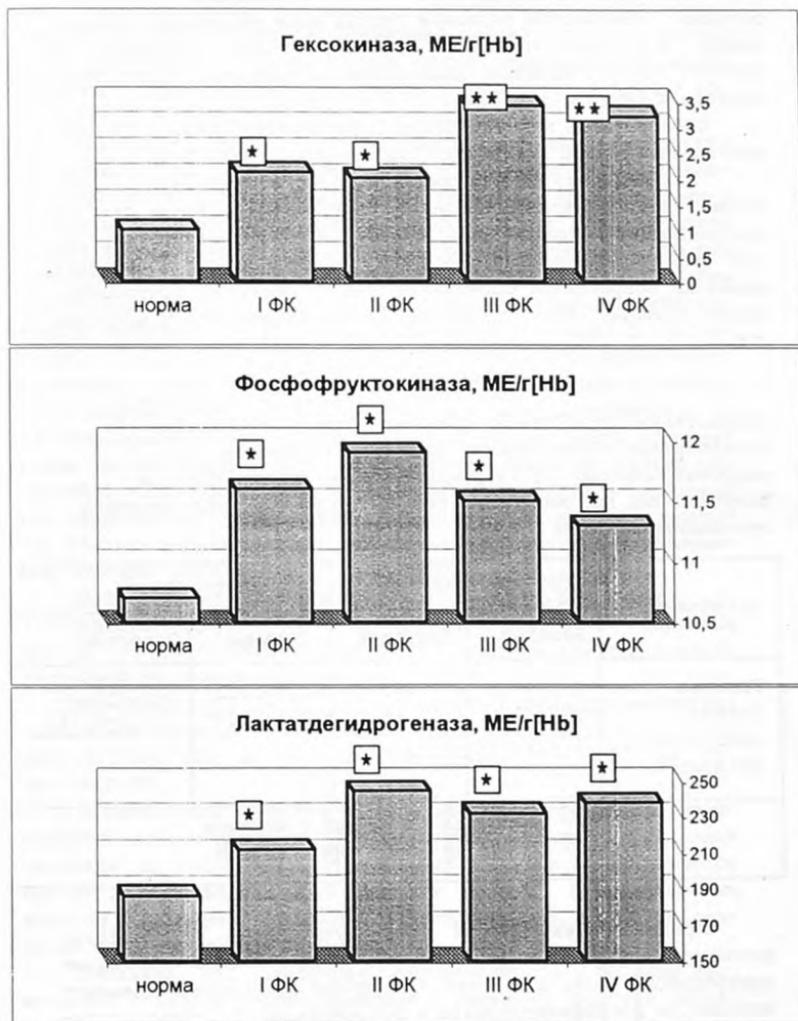


Рисунок 1. Активность гликолитических ферментов эритроцитов крови больных застойной сердечной недостаточностью (ЗСН).

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

болитов. 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 6, эрготионеин увеличивает потребление глюкозы и выделение лактата эритроцитами у больных с различной степенью тяжести застойной сердечной недостаточности и у нормальных лиц. Обращает внимание возрастание содержания эрготионеина в эритроцитах крови больных при сравнении с содержанием его у здоровых лиц.

Таблица 6

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 \pm 4,54	+14,9 \pm 5,27	+18,6 \pm 5,13*	+28,5 \pm 6,11*
Лактат	+25,3 \pm 7,11	+47,0 \pm 6,24	+31,2 \pm 8,29*	+52,4 \pm 6,73*
Эрготионеин, мг/л крови	16,3 \pm 0,92#	11,1 \pm 0,14		
* - $p < 0,05$ для различий с исходом # - $p < 0,05$ для различий с нормой				

Определение активности фосфофруктокиназы и 2,3-дифосфоглицерата в гемолизате, полученном до и после инкубации эритроцитов, показало, 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 эритроци-

тах, 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.

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 гемоглобина 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 выраженные восстановительные свойства эрготионеина описаны (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. ($p < 0,05$) при норме $26,0 \pm 0,45$ мм. рт. ст.

(В. В. Грязнов, 1989).

Таким образом, очищенный от фосфатов, 2,3-дифосфоглицерата в том числе, гемоглобин крови больных застойной сердеч-

ной 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.

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±2.31% ($p < 0,05$).

Лечение капотеном повышает эффективность проводимой терапии сердечной недостаточности. Уменьшение одышки, влажных хрипов над легкими, отеочного синдрома и гепатомегалии происходит в большей степени и при балльной оценке составляет 42,5±6,18% ($p < 0,05$), что достоверно выше, чем у лиц контрольной группы.

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 ($p < 0,05$).

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.

Зависимости степени уменьшения тяжести сердечной недостаточности от развития артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца не выявлено.

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 $-0,41$; $p < 0,05$.

Через одну неделю после лечения капотеном ангиотензин-превращающая 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 исходных значений.

Все обследованные 80 больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью I-IV функционального класса, получавших капотен в виде монотерапии и в комбинации с сердечными гликозидами и мочегонными, 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" гиперрениемии через 4-6 недель курсового лечения капотеном проводилась по приросту (в процентах) активности ренина плазмы.

Развитие "реактивной" гиперрениемии 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 гиперрениемии 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" гиперрениемии максимальной ($r = +0,26$; $p < 0,05$). Чем выше исходное содержание в крови кортизола, дофамина, норадреналина до лечения блокатором ангиотензинпревращающего фермента, тем более выражена степень "реактивной" гиперрениемии при лечении застойной сердечной недостаточности капотеном.

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 четвертый 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 "пародоксальным" снижением активности ренина плазмы. Увеличение дозы капотена приводит к уменьшению уровня антидиуретического гормона в крови. Коэффициент корреляции между суточной дозой капотена и снижением содержания антидиуретического гормона в крови больных застойной сердечной недостаточностью (в процентах, до и после лечения каждые три дня) составляет $+0,49$; $p < 0,05$.

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 ($p > 0,05$).

Лечение блокатором ангиотензинпревращающего фермента капотеном повышает не только исходное содержание инсулина в крови, но и выраженность гиперинсулинемии через 60 минут и 120 минут после пероральной 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 $5,8 \pm 0,66$ усл. ед. ($p < 0,05$).

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 $2,6 \pm 0,03$ 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 ($p < 0,05$). Больных получавших только традиционное лечение

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

У всех больных до и через 4-6 недель лечения исследованы показатели центральной гемодинамики и сократительной способности левого желудочка сердца. Лечение капотеном приводит к увеличению скорости циркулярного сокращения мышечных волокон левого желудочка сердца (Vcf), увеличению скорости систолической экскурсии задней стенки левого желудочка сердца (Vs) и увеличению времени диастолической экскурсии задней стенки левого желудочка (Id). Традиционное лечение в течение 4-6 недель сердечными гликозидами и мочегонными сопровождается увеличением только скорости циркулярного сокращения мышечных волокон левого желудочка сердца.

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

Лечение капотеном приводит к уменьшению величины протеинурии с $42,0 \pm 5,14$ 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 2.

Как видно из рисунка 2, 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.

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

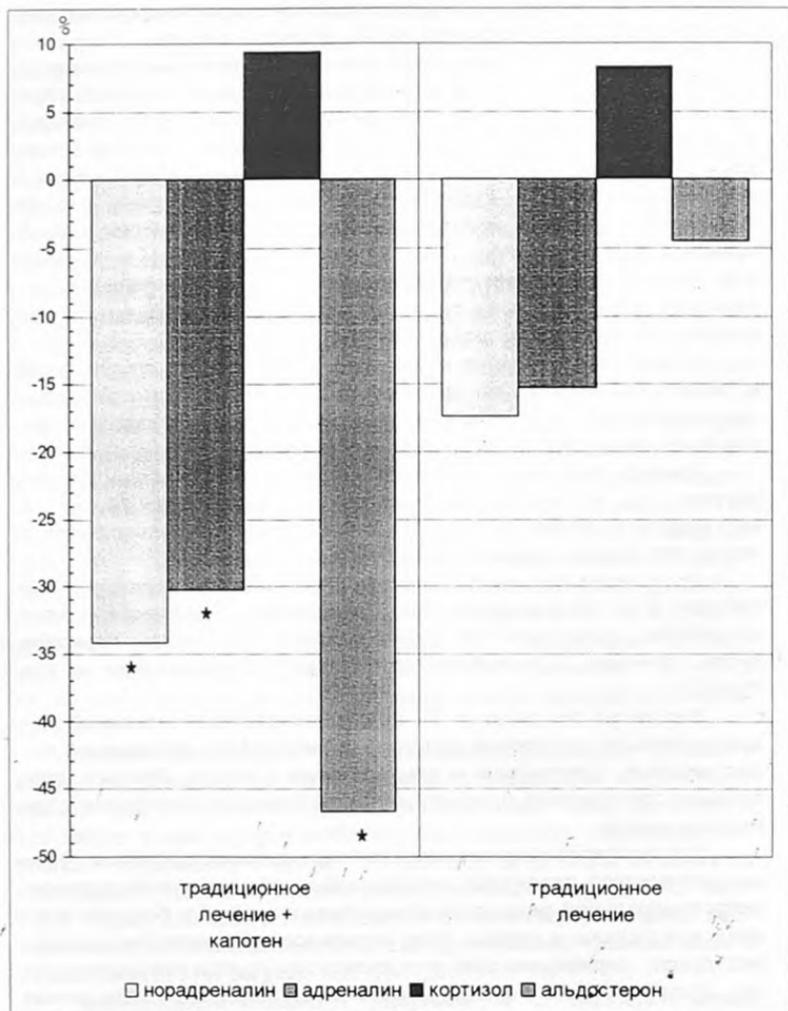


Рисунок 2. Изменение экскреции с мочой норадреналина, адреналина, кортизола и альдостерона после лечения больных с застойной сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов.

Обозначения: * - $P < 0.05$ для отличий от исходного уровня экскреции.

Изменение содержания в крови гормонов и простагландинов после лечения представлено в таблице 7.

Как видно из таблицы 7, лечение нитросорбидом и адалатом 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 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.

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 несущественно 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 вмеша-

Таблица 7

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

Продолжение таблицы 7

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

тельствах, повышение толерантности больных ишемической болезнью сердца к глюкозе наблюдается при развитии взаимосвязанных изменений тяжести застойной сердечной недостаточности с изменением уровня норадреналина или простагландина E₂ в крови.

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 тяжёлой застойной сердечной недостаточности сопровождается увеличением выделения инсулина с мочой.

Уменьшение тяжести застойной сердечной недостаточности после лечения блокатором ангиотензинпревращающего фермента каптоеном 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 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 гипертензии. Регуляция инсулиночувствительности ограничена изменением в крови глюкокортикоидного 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 каптолена 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 каптолена, 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 каптолена.

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) каптолена.

5. Степень уменьшения тяжести застойной сердечной недостаточности после лечения блокатором ангиотензинпревращающего фермента каптоленом 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 дозозависимый характер.

7. Каптолен 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 ангиотензинпревращающего фермента.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Физическая реабилитация больных скрытой формой постинфарктной сердечной недостаточности //Тезисы докладов Второго Всероссийского съезда по врачебному контролю и лечебной физической культуре. - Ярославль. - 1979. - С. 222. (совместно с И. А. Алёшиным).
2. Особенности физической реабилитации больных с постинфарктной сердечной недостаточностью на амбулаторном этапе //Тезисы конференции "Реабилитация при ИБС и пороках сердца". - Горький. - 1980. - С. 37 - 38. (совместно с Я. И. Коцом, И. А. Алёшиным, В. А. Черновым).
3. Изменение мозгового кровотока у больных с хронической сердечной недостаточностью под влиянием нитроглицерина //Сборник статей и кратких сообщений " Актуальные вопросы физиологии системы кровообращения". - Ленинград - Оренбург. - 1982.- С. 121-122. (совместно с А. Т. Гусевым, О. И. Лебедевой, В. В. Бобылевым, А. С. Гуровым).
4. Метаболическая защита инфарктного сердца экзогенными аминокислотами //Тезисы докладов Девятого Всемирного конгресса кардиологов. - Москва. - 1982. - Том 2, 0595. (совместно с Я. И. Коцом).
5. Влияние нитроглицерина на мозговой кровоток и центральную гемодинамику у больных с хронической сердечной недостаточностью //Кардиология.-1984.-N 8.- С. 49-52. (совместно с А. Т. Гусевым, О. И. Лебедевой, В. В. Бобылевым).
6. Влияние нитроглицерина и кавинтона на центральную гемодинамику и мозговой кровоток больных хронической сердечной недостаточностью //Сборник научных трудов под редакцией профессора Я. И. Коца "Недостаточность сердца. Патология миокарда". - Куйбышев. - 1985. - С. 63 - 65. (совместно с А. Т. Гусевым, О. И. Лебедевой, В. В. Бобылевым).
7. Кислородтранспортная функция крови и её коррекция каптоприлом при хронической сердечной недостаточности //Тезисы докладов Второго съезда терапевтов Киргизии. - Фрунзе. - 1988. - С. 44. (совместно с Я. И. Коцом, В. В. Грязновым, В. В. Бобылевым).
8. Коррекция кислородного транспорта каптоприлом у больных с хронической сердечной недостаточностью // Тезисы докладов предстоящей научно-практической конференции "Хроническая сердечная недостаточность (лечение и профилактика)". - Оренбург. - 1988. - С. 7 - 8. (совместно с В. В. Бобылевым, В. В. Грязновым).

9. Влияние строфантина на периферическую и центральную гемодинамику у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. - 1989. - 10 стр., Д-17189 от 22.02.89., ВНИИМИ. (совместно с А. Т. Гусевым, Я. И. Коцом, О. И. Лебедевой, В. В. Бобылевым).
10. Значение изменений углеводного обмена у больных постинфарктным кардиосклерозом в механизмах формирования толерантности к физической нагрузке // Тезисы докладов межрегиональной научно-практической конференции "Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы". - Уфа. - 1990. - С. 686 - 687 (совместно с Н. О. Рябовой, В. В. Грязновым).
11. Лечебное применение неотона при застойной сердечной недостаточности // Тезисы докладов международного симпозиума "Неотон: современное состояние исследований". - Ленинград. - 1990. - С. 21 (совместно с Я. И. Коцом, Л. Г. Вдовенко, Н. О. Рябовой).
12. Клиническое использование неотона при застойной сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Тезисы докладов Четвёртого съезда кардиологов "Актуальные вопросы диагностики и лечения нарушений ритма и проводимости сердца. Недостаточность кровообращения". - Пенза. - 1991. - С. 217 - 218. (совместно с В. А. Саксом, Л. Г. Вдовенко, Н. О. Рябовой).
13. Некоторые механизмы регуляции функций у больных гипертонической болезнью при адаптации к барокамерной гипоксии // Тезисы докладов Шестого Всесоюзного симпозиума "Эколого-физиологические проблемы адаптации". - Красноярск. - 1991. - С. 18 - 19. (совместно с И. А. Алёшиным, М. Р. Забировым, Я. И. Коцом).
14. Средство гемоглобина к кислороду при хронической сердечной недостаточности // Сборник научных трудов по редакцией докторов медицинских наук А. А. Лебедева и Я. И. Коца "Недостаточность сердца и мозгового кровообращения". - Куйбышев. - 1991. - С. 19 - 23. (совместно с В. В. Грязновым и В. Г. Кукесом).
15. Ультразвуковая оценка центральной гемодинамики у больных, адаптируемых к прерывистой барокамерной гипоксии // Тезисы докладов Первого съезда ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. - Москва. - 1991. - С. 83. (совместно с С. М. Шахшнейдер, Л. Г. Вдовенко, И. А. Алёшиным).
16. Аномалия скелетной мускулатуры у больных с застойной сер-

- дечной недостаточностью //Материалы Первого конгресса кардиологов Центральной Азии. - Бишкек. - 1993. - С. 299. (совместно с В. А. Саксом, Д. Л. Ресиньм, Э. В. Любчинским).
17. Немедикаментозное лечение больных гипертонической болезнью методом адаптации к периодической гипоксии в условиях барокамеры // Терапевт. арх. - 1993. - N 8. - С. 23 - 28. (совместно с И. А. Алёшиным, Я. И. Коцом, В. П. Твердохлибом, Л. Г. Вдовенко, М. Р. Забировым, Ф. З. Меерсоном).
18. Clinical application of phosphocreatine (Neoton) in congestive heart failure. I. Evaluation of general clinical efficiency //IL Cuore. - 1993. - V. -10. - P. 185 - 193. (совместно с Я. И. Коцом, В. А. Саксом, Л. Г. Вдовенко)
19. Skeletal muscle L-pyroglutamic acid and high energetic phosphates in patients with heart failure //J. Mol. Cell. Cardiol. - 1993. - V. 25 (Suppl. III), ABSTR. - P. S.49. (совместно с В. А. Саксом, Д. Л. Ресиньм, Я. И. Коцом).
20. Активность ангиотензинпревращающего фермента в крови и гормональный статус больных гипертонической болезнью //Материалы Всероссийской научной конференции "Современные аспекты артериальных гипертоний". - Санкт-Петербург. - 1995. - С. 74 - 75.
21. Активность ангиотензинконвертирующего фермента в крови и эффективность лечения застойной сердечной недостаточности // Материалы Второго конгресса кардиологов Центральной Азии. - Алматы. - 1995. - С. 12.
22. Взаимосвязь артериальной и лёгочной гипертонии у больных застойной сердечной недостаточностью //Материалы Всероссийской научной конференции "Современные аспекты артериальных гипертоний". - Санкт-Петербург. - 1995. - С. 148. (совместно с Я. И. Коцом, Р. С. Бахтияровой).
23. Влияние каптоприла на показатели углеводного обмена у больных с застойной сердечной недостаточностью //Кардиология. - 1995. - N 9. - С. 60 - 63. (совместно с В. А. Кузнецовой, Н. С. Фокиной, Д. Б. Сапрыгиным, Я. И. Коцом).
24. Клиническое значение нервно-мышечных изменений скелетной мускулатуры у больных с сердечной недостаточностью //Материалы Второго конгресса кардиологов Центральной Азии. - Алматы. - 1995. - С. 4. (совместно с Д. Л. Ресиньм, О. Н. Неверовой).
25. Нефропротективный эффект капотена у больных застойной сердечной недостаточностью: предупреждение потери белка и

- гормонов //Тезисы докладов научно-практической конференции (с международным участием) "Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний". - Москва. - 1995. - С. 37.
- 26.Содержание глюкозо-6-фосфата в скелетной мускулатуре больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. - 1995. - N 9. - С. 63 - 64.
- 27.Толерантность к изометрической нагрузке и потребление глюкозы скелетной мускулатурой у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью //Материалы Всероссийского симпозиума и рабочего совещания "Современное состояние и перспективы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России". - Москва. - 1995. - С. 60.
- 28.Эпидемиология хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертонией //Материалы Всероссийской научной конференции "Современные аспекты артериальных гипертоний". - Санкт-Петербург. - 1995. - С. 30 - 31. (совместно с В. А. Баталиным).
- 29.Accumulation of glucose-6-phosphate in skeletal muscle and glucose tolerance in patients with heart failure //J. Mol. Cell. Cardiol., 1995, V. 27, N. 6, ABSTR., P. A 382.
30. Insulin-induced change of ACE activity of blood in patients with congestive heart failure // J. Mol. Cell. Cardiol. - 1995. - V. 27. - N 6, ABSTR. - P. A 382. (совместно с Д. Л. Ресиньм, Я. И. Коцом).
- 31.Pathology of skeletal muscle in patients with heart failure // J. Heart Failure. - 1995. - V. 2, N 1, ABSTR. 68. (совместно с Д. Л. Ресиньм).
- 32.Отдаленные результаты лечения больных гипертонической болезнью методом адаптации к периодической гипоксии в условиях барокамеры//Hypoxia Medical Journal. - 1995. - N 2. - С. 20 - 22. (совместно с И. А. Алешиным, Л. Г. Вдовенко, М. Р. Забировым, Я. И. Коцом, В. П. Твердохлибом).
- 33.Ангиотензинконвертирующая активность крови у больных с застойной сердечной недостаточностью // Тезисы докладов Пятого Всероссийского съезда кардиологов. - Челябинск. - 1996. - С. 92 - 94. (совместно с Я. И. Коцом).
- 34.Glucose tolerance and insulin resistance in patients with congestive heart failure //Материалы Четвёртого Всемирного конгресса по сердечной недостаточности, Израиль.-1996 (в печати), совместно с Д. Л. Ресиньм, Н. О. Рябовой
- 35.Clinical application of phosphocreatine (Neoton) in patients with congestive heart failure // Il Cuore. - 1996.

(в печати), совместно с В. А. Саксом, Я. И. Коцом,
Н. О. Рябовой.

Выражаю искреннюю благодарность ведущему научному сотруднику лаборатории биохимии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии РАМН (г. Москва), доктору медицинских наук Белле Ароновне Кузнецовой за помощь в проведении радиоиммунных исследований и признательность заведующему лабораторией, доктору медицинских наук, профессору Д. Б. Сапрыгину за многолетнюю помощь.