

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ИРЯНОВ Вячеслав Викторович

УДК 616.12-008.4:612.23

КИСЛОРОДНО-ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

14.00.06 - кардиология

Д и с с е р т а ц и я  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель -  
доктор медицинских наук,  
профессор А.И. КОЧ

Оренбург - 1989

# О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
В В Е Д Е Н И Е .....	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1. Средство гемоглобина к кислороду и его регуляция в организме человека .....	10
1.2. Кислородно-транспортная функция крови при хронической сердечной недостаточности .....	18
1.3. Транспорт кислорода на микроциркуляторном уровне при хронической сердечной недоста- точности .....	24
1.4. Фармакологическая коррекция средства гемоглобина к кислороду .....	27
2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	32
2.1. Клиническая характеристика больных .....	32
2.2. Методики исследования .....	36
2.3. Статистическая обработка результатов .....	46
3. ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА КРОВЬЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....	47
3.1. Газовый состав крови у больных с хрониче- ской сердечной недостаточностью .....	47
3.2. Средство гемоглобина к кислороду и его регуляция у больных с хронической сердечной недостаточностью .....	54
4. ВЛИЯНИЕ КАПТОПРИЛА НА ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА КРОВЬЮ И ЕГО ОБЪЕМ НА УРОВНЕ МИКРОСОСУДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....	66
4.1. Коррекция средства гемоглобина к кислороду каптоприлом у больных с хронической сердечной недостаточностью .....	66

4.2. Транспорт кислорода на микроциркуляторном уровне и влияние на него пантоприла у больных с хронической сердечной недостаточностью .....	69
5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	74
ВЫВОДЫ .....	92
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ .....	94

Хроническая сердечная недостаточность - одна из наиболее часто встречающихся причин утраты трудоспособности, инвалидизации и смерти больных с сердечной патологией. При наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваниях (ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, кардиомиопатиях, пороках сердца) частота развития сердечной недостаточности, по обобщенным данным разных авторов, составляет 40-80% (Ф.И. Комаров и Л.И. Ольбинская, 1978; Н.М. Мухарлямов, 1986).

Во многих проведенных до настоящего времени работах основное внимание уделялось изучению гемодинамических расстройств при сердечной недостаточности. Между тем гемодинамические нарушения неизбежно приводят к нарушению процессов транспорта кислорода и его обмена, которые, в свою очередь, играют существенную роль в развитии гипоксических изменений в тканях больных (А.М. Чарный, 1961; Н.А. Волкова, 1968; В.А. Березовский и В.К. Полиню, 1970; М.К. Сайкс и соавт., 1974; Э.Б. Адиев и соавт., 1980; Л.И. Ткалова и В.Н. Штейнгард, 1984). Изучение этих процессов необходимо не только для уточнения роли нарушений кислородного транспорта в патогенезе хронической сердечной недостаточности, но и в связи с тем, что это может привести к появлению новых подходов к лечению сердечной недостаточности.

Актуальность исследования. Анализ литературных данных показывает, что транспорт и обмен кислорода при хронической сердечной недостаточности нуждается в комплексном исследовании на современном уровне. Несмотря на довольно большое количество работ, затрагивавших проблему транспорта кислорода кровью и его обмена на уровне микрососудов, многие аспекты этой проблемы еще остаются



неясными. В ряде работ показано, что изменения сродства гемоглобина к кислороду могут играть существенную роль в обеспечении кислородного транспорта при хронической сердечной недостаточности (J. Metcalfe et al., 1969; R.D. Woodson et al., 1970; A. Daniel et al., 1978), но в настоящее время существуют различные точки зрения относительно направленности этих изменений. Ряд исследователей выявил прогрессирующее снижение сродства гемоглобина к кислороду параллельно тяжести сердечной недостаточности (Г.М. Новолодская, 1957; Н.И. Смирнов, 1966; Н.А. Волкова, 1968; R.D. Woodson et al., 1970), другие нашли как его понижение, так и повышение (Л.М. Георгиевская, 1960; В.Г. Кузес и соавт., 1963; Н.А. Вилкесвич и соавт., 1966).

Нуждается в уточнении и механизм изменений кислородсвязывающей способности гемоглобина, так как одни авторы объясняют выявленное снижение сродства гемоглобина к кислороду изменениями кислотно-щелочного состояния крови (Л.М. Георгиевская, 1960), другие - колебаниями концентрации 2,3-ДПГ в эритроцитах (R.D. Woodson et al., 1970; A. Daniel et al., 1978).

Вызывает также интерес значение изменений функционального состояния гемоглобина в обеспечении адекватного кислородного снабжения тканей. Решение этого вопроса должно подготовить теоретические предпосылки для коррекции кислородно-транспортной функции крови.

Отсутствуют данные о влиянии ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента каптоприла на сродство гемоглобина к кислороду при хронической сердечной недостаточности. Влияние же его на обмен кислорода на уровне микрососудов изучено лишь при тяжелой сердечной недостаточности, рефрактерной к традиционному лечению (Хасан Ахмед и соавт., 1986).

Целью настоящего исследования являлось выяснение у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии особенностей регуляции кислородсвязывающей способности гемоглобина и нарушений транспорта кислорода на уровне микрососудов в зависимости от стадии недостаточности сердца, а также установление возможности целенаправленной коррекции этих показателей с помощью кантоприла.

В связи с этим были поставлены следующие задачи:

1. Определить показатели газового состава артериализированной капиллярной и венозной крови у больных с хронической сердечной недостаточностью различных стадий;
2. Определить показатель сродства гемоглобина к кислороду ( $P_{50}$ ) у этих же больных;
3. Изучить зависимость изменений сродства гемоглобина к кислороду от изменений концентрации 2,3-ДЭГ, величины рН и  $pCO_2$  крови;
4. Изучить влияние изменений кислородсвязывающей способности гемоглобина на отдачу кислорода кровью и ее артериализацию;
5. Изучить влияние однократного приема кантоприла на сродство гемоглобина к кислороду и показатели транспорта кислорода на уровне микрососудов.

Для достижения поставленной цели у 166 больных с хронической сердечной недостаточностью всех стадий изучены:

1. Показатели парциального напряжения, содержания кислорода и процента насыщения им гемоглобина в артериализированной капиллярной и венозной крови;
2. Показатель сродства гемоглобина к кислороду -  $P_{50}$ ;
3. Зависимость изменений кислородсвязывающей способности

гемоглобина от изменений концентрации 2,3-ДФГ, величины рН и  $\text{pCO}_2$  крови;

4. Влияние изменений сродства гемоглобина к кислороду на величину артерио-венозной разности по кислороду и на величину процента насыщения гемоглобина артериализированной капиллярной крови кислородом;

5. Влияние однократного приема нитроприла в дозе 25 мг на сродство гемоглобина к кислороду и показатели транспорта кислорода на уровне микрососудов.

Научная новизна. Впервые на современном уровне проведено комплексное исследование кислородсвязывающей способности гемоглобина, концентрации 2,3-ДФГ, рН и газового состава крови у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии. Выявлено повышение сродства гемоглобина к кислороду при 2А стадии и его понижение при 2Б-3 стадии декомпенсации кровообращения. Концентрация 2,3-ДФГ в эритроцитах больных увеличивалась с углублением степени сердечной недостаточности.

Установлено, что улучшение кислородного снабжения тканей может быть достигнуто путем понижения кислородсвязывающей способности гемоглобина, так как при этом увеличивается экстракция кислорода из крови. Понижение сродства гемоглобина к кислороду сопровождается уменьшением артерио-венозной разности по кислороду.

Впервые изучено влияние нитроприла на кислородсвязывающую способность гемоглобина при хронической сердечной недостаточности и установлена его способность понижать сродство гемоглобина к кислороду при 1 и 2А стадиях декомпенсации кровообращения.

Научно-практическая значимость. В результате проведенного исследования обнаружено, что по мере прогрессирования сердечной

недостаточности увеличивается содержание 2,3-DPG в эритроцитах. Определение концентрации 2,3-DPG в крови может быть рекомендовано для диагностики степени декомпенсации у больных с хронической сердечной недостаточностью различного происхождения. С этой же целью может быть использовано определение параметров транспорта кислорода на уровне микрососудов.

Для коррекции нарушений кислородного транспорта у больных с недостаточностью сердца рекомендуется применение ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента каптоприла.

Объем и структура работы. Диссертация содержит 112 страниц машинописного текста и состоит из введения, пяти глав и выводов, а также библиографического указателя, который включает 157 источников (из них 58 на иностранных языках).

Во введении обосновывается выбор темы, ее актуальность, определяются объем и задачи исследования.

В первой главе рассматриваются общетеоретические аспекты исследования, делается обзор имеющихся в литературе сведений об изменениях кислородно-транспортной функции крови и ее коррекции, а также о транспорте кислорода на уровне микрососудов при хронической сердечной недостаточности.

Во второй главе описывается контингент больных, рассматриваются методики исследования и математическая обработка материала.

В третьей главе приведен анализ собственных исследований кислородно-транспортной функции крови у обследованного контингента больных.

В четвертой главе приводятся данные о влиянии каптоприла на сродство гемоглобина к кислороду, а также на обмен кислорода на уровне микрососудов.

В пятой главе обсуждаются результаты, которые представлены

в выводах.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Увеличение содержания 2,3-дифосфоглицериновой кислоты в эритроцитах больных с хронической сердечной недостаточностью различного происхождения соответствует степени декомпенсации кровообращения.

2. Направленность изменений сродства гемоглобина к кислороду зависит от стадии сердечной недостаточности: при 2А стадии кислородсвязывающая способность гемоглобина повышается, при 2Б-3 стадии понижается.

3. Изменения сродства гемоглобина к кислороду влияют на транспорт кислорода кровью у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Апробация работы. Результаты исследования докладывались на международном симпозиуме "Новые данные по клиническому использованию капотена, ингибитора АКА" (Москва, 1987); на научно-практической конференции, посвященной 50-летию I городской больницы (Исч ИЮ "Оренбурггазпром") - Оренбург, 1988; на республиканской научно-практической конференции "Хроническая сердечная недостаточность" (Оренбург, 1988), на II съезде терапевтов Киргизии (Фрунзе, 1988).

По теме диссертации опубликовано 4 научных работы. Результаты работы используются в диагностической и лечебной работе Исч ИЮ "Оренбурггазпром".

Работа выполнена в клинике кафедры внутренних болезней № 1 ИМБ на базе Исч ИЮ "Оренбурггазпром" и в клинике кафедры клинической фармакологии I МОИМ на базе городской больницы № 23 г. Москвы.

## 1. ОБЩАЯ ЛИТЕРАТУРА

### 1.1. Сродство гемоглобина к кислороду и его регуляция в организме человека

Сродство к кислороду является одним из основных функциональных свойств гемоглобина, характеризующее его различную способность связывать и отщеплять кислород (Л.И.Ирванк и соавт., 1985). Как известно, эти два взаимосвязанных процесса лежат в основе кислородно-транспортной функции крови, поэтому изучение функциональных свойств гемоглобина так же необходимо для ее полной характеристики, как и определение показателей газового состава.

Мерой сродства гемоглобина к кислороду (или его кислород-связывающей способности) является парциальное напряжение кислорода, при котором гемоглобин насыщен на 50% -  $P_{50}$ . В норме при температуре 37° и парциальном давлении углекислого газа 40 мм рт.ст. эта величина составляет 26-27 мм рт.ст. (М.Н.Ходас и соавт., 1978; С.В.Коркушко и Л.А.Иванов, 1980; G.Aztuhasan et M.Robert, 1971).

Значение  $P_{50}$  обычно определяется по кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО), представляющей собой графи зависимости процента насыщения гемоглобина кислородом от его парциального напряжения. Общий вид КДО представлен на рисунке 1.

Гемоглобин с повышенным сродством к кислороду насыщается на 50% при большем парциальном давлении кислорода, поэтому величина  $P_{50}$  в этом случае будет больше, а КДО будет располагаться правее. Левосторонний сдвиг КДО и уменьшение  $P_{50}$  свидетельствуют о том, что гемоглобин насыщается на 50% при меньшем парциальном давлении кислорода, т.е. сродство его к кислороду



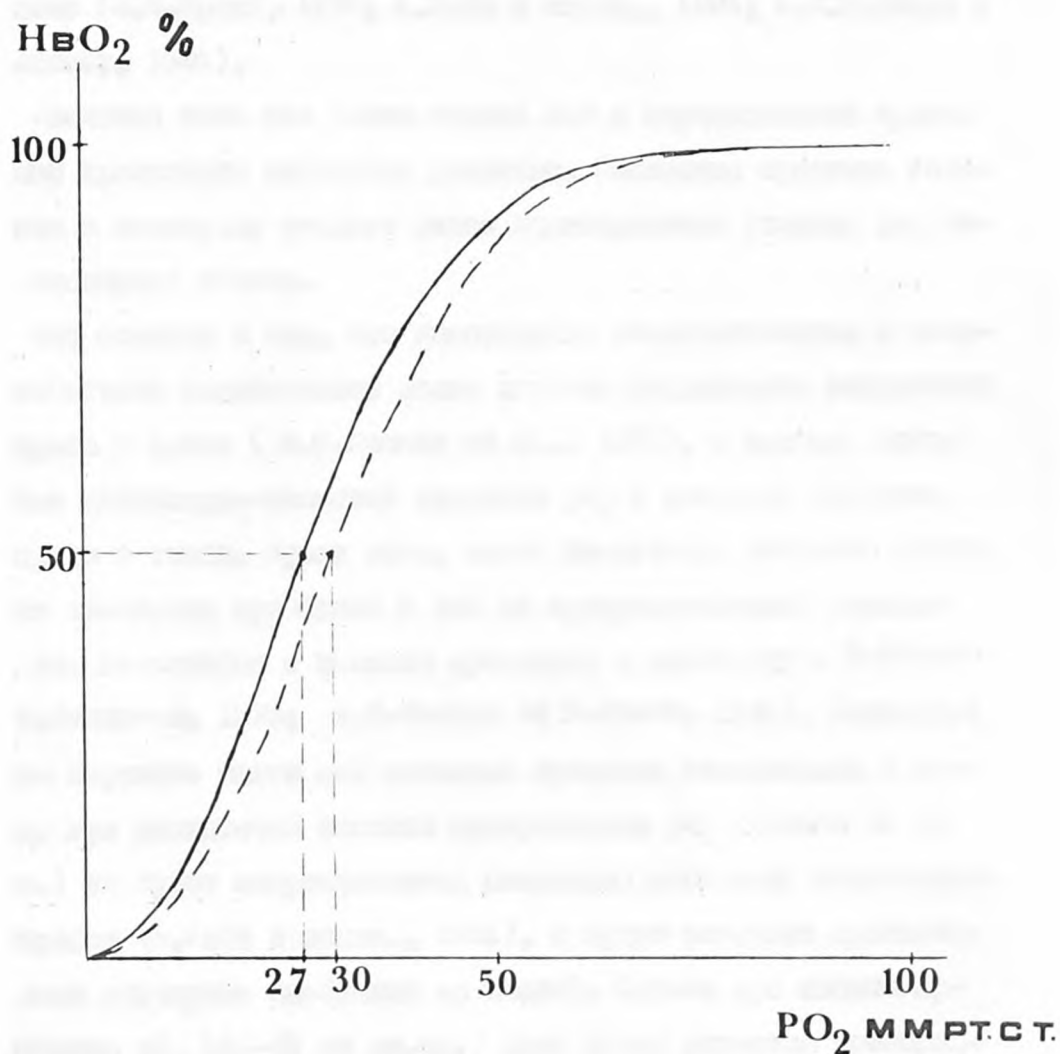


Рис. 1. Общий вид кривых диссоциации оксигемоглобина

Усл. обозначения:

- КГО с величиной  $P_{50}$  27 мм рт.ст.
- КГО с величиной  $P_{50}$  30 мм рт.ст.

повышено (А.Н.Ирванк, 1975; А.Уайт и соавт., 1981; В.А.Галопок и В.В.Апикер, 1985).

Значение того или иного сдвига КДВ в осуществлении кровью функции транспорта кислорода различно. Повышение сродства гемоглобина к кислороду создает более благоприятные условия для отдачи кислорода тканям.

Это связано с тем, что диссоциация оксигемоглобина с такими свойствами обеспечивает более высокое парциальное напряжение кислорода в крови (R.C.Dennis et al., 1975), а значит, более высокие капиллярно-тканевый градиент  $pO_2$  и скорость диффузии кислорода в ткани. Кроме того, такой гемоглобин способен отдать больше кислорода при одной и той же артерио-венозной разнице  $pO_2$ , чем гемоглобин с высоким сродством к кислороду (E.Nazari et K.Jagenepp, 1976; A.N.Nathan et M.Woods, 1976). Благодаря наличию верхнего плато КДВ снижение сродства гемоглобина к кислороду при достаточно высоком артериальном  $pO_2$  (больше 80 мм рт.ст.) не будет сопровождаться снижением насыщения гемоглобина кислородом (А.Уайт и соавт., 1981), а будет означать практически лишь улучшение снабжения им тканей. Однако при низком артериальном  $pO_2$  (40-45 мм рт.ст.) даже путем снижения кислородсвязывающей способности гемоглобина невозможно компенсировать гипоксию (A.Agostoni et al., 1975), вероятно, потому, что в артериальной крови нет необходимого запаса кислорода.

Повышение сродства гемоглобина к кислороду затрудняет его отдачу тканям, но облегчает связывание в легких. Это особенно важно при низком  $pO_2$  в артериальной крови (M.B.Форрисн, 1964; H.Nicklauf et J.H.Schäfer, 1974; E.D.Robin, 1980; A.Lim, J.Szoss, 1981), так как способствует созданию в ней определенного запаса кислорода. При достаточно высоком  $pO_2$  в артериаль-



ной крови повышение сродства гемоглобина к кислороду означает практически лишь ухудшение отдачи кислорода тканям (H.D.Woodson, 1961). Robb B.A. (1960) считает, что не только при выраженной артериальной, но и при выраженной венозной гипоксемии повышение кислородсвязывающей способности гемоглобина оказывается предпочтительнее.

Таким образом, адекватное выполнение кровью функции транспорта кислорода может быть обеспечено путем изменения функциональных свойств гемоглобина. Умеренная гипоксемия лучше компенсируется снижением кислородсвязывающей способности гемоглобина, выраженная — ее повышением.

Регуляция сродства гемоглобина к кислороду в организме человека осуществляется благодаря сложному взаимодействию нескольких факторов, основными из которых являются водородные ионы, углекислый газ, 2,3-дифосфоглицериновая кислота и температура тела (Л.И.Ирзак, 1975).

Способность углекислого газа влиять на сродство гемоглобина к кислороду установлена в 1904 году Бором, Гассельбахом и Кротом. В 1911 году Баррофтом и Орбелли обнаружено, что подобным действием обладают и другие кислоты (А.Холден, А.Присгли, 1937). Влияние различного pH и  $PCO_2$  крови на кислородсвязывающую способность гемоглобина было названо эффектом Бора.

Сущность этого эффекта заключается в том, что при закислении внутриэритроцитарной среды (т.е. при уменьшении pH) и повышении  $PCO_2$  крови сродство гемоглобина к кислороду снижается. Противоположные сдвиги вызывает обратный эффект (Л.И.Ирзак, 1975).

Механизм эффекта Бора в настоящее время расшифрован. В основе его лежит взаимодействие гемоглобина с так называемыми боровскими протонами. Это ионы водорода, образующиеся при диссоциации

кислот, в первую очередь, угольной, в которую превращается углекислый газ в эритроцитах. Источником ионов водорода являются также карбаминогемоглобин, т.е. гемоглобин, связанный с углекислым газом (А.Уайт и соавт., 1981).

Боровские протоны, взаимодействуя с гемоглобином, за счет увеличения доли положительно заряженных молекул укрепляют ионные связи, фиксирующие структуру гема в состоянии пониженного сродства к кислороду (А.Хорст, 1982). Протоны как бы "выдавывают" кислород из макромолекулы (Л.Н.Ирхан, 1975). Все это происходит в тканевых капиллярах, куда в большом количестве поступает углекислота из тканей.

В легких происходит обратный процесс: гемоглобин освобождает боровские протоны, конформация его меняется и гем приобретает высокое сродство к кислороду.

Таким образом, благодаря эффекту Бора гемоглобин своевременно меняет свои свойства, в результате чего обеспечивается как лучшее связывание им кислорода в легких, так и его освобождение в тканях (Л.Н.Ирхан, 1975).

К числу важнейших регуляторов сродства гемоглобина к кислороду относятся также 2,3-дифосфоглицериновая кислота (2,3-ДФГ). Это вещество в довольно большом количестве находится в эритроцитах. Его способность понижать сродство гемоглобина к кислороду установлена в 1967 году (R.Benesch, R.B.Benesch, 1967;

A.Chanutin, R.R.Curnich, 1967). Известен также стал и механизм этого действия: отрицательно заряженный анион 2,3-ДФГ встраивается между В-цепями молекулы гемоглобина, образуя связи электростатического характера с положительно заряженными группами аминокислотных остатков. Благодаря этому стабилизируется четвертичная структура дезоксигемоглобина в состоянии пони-

железного сродства и кислороду (А.Хорст, 1962). При оксигенации вышеуказанные связи с гемоглобином разрушаются и молекула 2,3-ДФГ выходит из центрального углубления его молекулы. Проведенная при этом структурная перестройка приводит к повышению сродства гемоглобина к кислороду (С.-Р.Рюант и др., 1972). Таким образом, влияние 2,3-ДФГ на гемоглобин реализуется через способность менять конформацию молекулы гемоглобина, что приводит к изменению ее функциональных свойств.

Кроме того, накопление большого количества 2,3-ДФГ в эритроцитах снижает рН среды и усиливает эффект Бора (J.Вайт, 1973).

В эритроцитах 2,3-ДФГ разделена на три фракции: связанную с мембраной (В.Шаклей и др., 1973), с дезоксигемоглобином (В.Велесч, Р.В.Велесч, 1967) и свободную (Л.И.Ирван, 1975). Распределение общего количества 2,3-ДФГ, также как и процессы его синтеза и распада, тесно связаны с выполнением эритроцитом функции транспорта кислорода.

2,3-ДФГ образуется в процессе анаэробного гликолиза в цикле Рапопорта-Лабержа из 1,3-ДФГ под влиянием фермента диглицератфосфатазы. Распад 2,3-ДФГ катализируется ферментом диглицератфосфатазой (Э.Бойтлер, 1961). Процессы оксигенации и дезоксигенации гемоглобина непосредственно влияют на скорость синтеза 2,3-ДФГ. В частности, уже после потери хотя бы одной молекулы кислорода гемоглобин начинает усиленно связывать 2,3-ДФГ (А.Шапитин и Р.Р.Ситнич, 1967; L.Garty et al., 1969). Свободная фракция 2,3-ДФГ в результате этого уменьшается, что снимает угнетение диглицератфосфатазы (С.Рапопорт, 1969; С.Монсон и др., 1978), и синтез 2,3-ДФГ увеличивается (М.В. Бориски, 1963). Общая концентрация его возрастает, сродство гемоглобина к кислороду снижается. Таким образом, повышенная от-

дача кислорода эритроцитами обеспечивается за счет существования в них биохимического механизма - повышения уровня 2,3-ДФГ.

Окисгенация гемоглобина сопровождается высвобождением 2,3-ДФГ и увеличением его свободной фракции. Даже небольшой избыток 2,3-ДФГ ингибирует дифосфоглицератмутазу (S. Karoport, 1969; G. Molven et al., 1978), а также ключевые ферменты гликолиза - гексокиназу, альдолазу и фосфофруктокиназу (Э. Бойтлер, 1981). В результате падает как скорость гликолиза в целом (J. Duhm, 1975), так и скорость синтеза 2,3-ДФГ в цикле Гамп-порта-Исборннга. Таким образом предотвращается образование избыточного количества 2,3-ДФГ.

На обмен этого важнейшего метаболита красных кровяных клеток влияет также рН среды. В кислой среде (при низком рН) угнетается активность ферментов гликолиза (Х.М. Рубина, 1973) и активность дифосфоглицератмутазы (J. Karoport et al., 1977), что сопровождается замедлением синтеза 2,3-ДФГ (J. P. Desfontaines et al., 1972). В щелочной среде происходят обратные процессы.

Таким образом, сродство гемоглобина к кислороду зависит от уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах. Повышение этого уровня сопровождается снижением сродства, понижение - его увеличением. Накопление 2,3-ДФГ способствует повышенной отдаче кислорода кровью, а также щелочная реакция внутриэритроцитарной среды. Закисление среды и уменьшение отдачи кровью кислорода предотвращают образование избытка 2,3-ДФГ.

Функциональные свойства гемоглобина меняются не только при его взаимодействии с водородными ионами, углекислым газом и 2,3-ДФГ, но и при изменении температуры тела. Повышение температуры сопровождается снижением сродства гемоглобина к кислороду, и наоборот (H. P. Hiattala, 1979; H. Sarna et al., 1983).

Это связано с тем, что оксигенация гемоглобина — процесс экзотермический и происходит с выделением теплоты, а дезоксигенация — эндотермический, и происходит с поглощением теплоты. Физиологическое значение этого факта заключается в том, что в органах и тканях с интенсивным обменом и выделением тепла понижение температуры снижает сродство гемоглобина к кислороду и облегчает дезоксигенацию крови. Таким образом лучше удовлетворяется повышенная потребность этих органов и тканей в кислороде (Л.И.Ирзак, 1975; М.В.Бориски, 1983).

Взаимодействие между различными регуляторами свойств гемоглобина довольно сложно организовано. Влияние одного из факторов может сдерживаться влиянием другого. Конечный результат зависит от того, какое воздействие окажется преобладающим (Л.И.Ирзак и соавт., 1966). Так, например, в условиях алкалоза сродство гемоглобина к кислороду сначала увеличивается в соответствии с эффектом Бора, однако вслед за этим в щелочной среде накапливается 2,3-ДФГ и препятствует чрезмерному повышению сродства (М.В.Бориски, 1983). Видно, лишь благодаря такой несомненной значимости влияния различных звеньев регуляции организм стабилизирует сродство гемоглобина к кислороду на уровне, близком к оптимальному.

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что эффект воздействия каждого в отдельности фактора регуляции на кислородсвязывающую способность гемоглобина хорошо известен. В частности, и понижение сродства гемоглобина к кислороду может приводить к повышению температуры тела или концентрации 2,3-ДФГ. Оно же может быть вызвано снижением рН крови или увеличением в ней парциального напряжения углекислого газа. Однако в силу сложности взаимодействия между этими факторами в каждом конкретном случае



изменения средства гемоглобина и кислороду необходимо оценить весь комплекс регуляторных механизмов, особенно в условиях патологии, которая может накладывать свой отпечаток на характер этого взаимодействия.

### 1.2. Кислородно-транспортная функция крови при хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность сопровождается существенными изменениями кислородно-транспортной функции крови. Связано это с тем, что застойные явления в малом круге кровообращения влияют на оксигенацию крови в легких (И.И.Замотасов и соавт., 1963). Нарушения гемодинамики в большом круге кровообращения приводят к замедлению доставки кислорода тканям (А.Холден, А.Пристин, 1937; В.И.Успенский, 1959), которое компенсируется усиленным извлечением его из крови. Кроме того, длительное нарушение кислородного снабжения тканей вызывает в последние падение активности окислительно-восстановительных ферментных систем (В.И.Успенский, 1959), а именно тканевых дегидрогеназ (А.М.Чарный, 1961), что затрудняет использование доставляемого кислорода. Все эти процессы отражаются на газовом составе артериальной и венозной крови.

В частности, получено немало данных, свидетельствующих о наличии у больных с хронической сердечной недостаточностью умеренной артериальной гипоксемии (А.И.Бродис, 1961; В.З.Давидовский, 1963; Н.С.Молчанов и В.В.Медведев, 1965; В.И.Никитин и соавт., 1979 и другие).

Она выявлена при недостаточности сердца, обусловленной ревматическими пороками (В.И.Родионов и соавт., 1960; H. Mittra et al., 1961; T. Widomaska-Szokańska, 1973; H. Mišur, 1984).

Артериальная гипоксемия отмечается также у больных, у которых причиной сердечной недостаточности послужила ишемическая болезнь сердца (В.А.Марков и соавт., 1978; И.А.Рибачук и В.И.Меншиков, 1982; Л.И.Тыкалова и В.Н.Штейнгард, 1984) и гипертоническая болезнь (И.А.Волкова, 1968; А.А.Кутаевская, 1974).

Степень выраженности артериальной гипоксемии зависит от тяжести сердечной недостаточности. Одни исследователи выявили артериальную гипоксемию уже при I стадии (А.В.Бакайров, 1965; В.С.Игнатьев, 1983), другие - при последующих стадиях недостаточности сердца (Г.А.Новолодская, 1957; Л.А.Валлуханметова, 1961). Многие авторы отмечают, что с прогрессированием сердечной недостаточности артериальная гипоксемия углубляется (В.А.Марков и соавт., 1978; В.С.Игнатьев, 1983; Л.И.Тыкалова и В.Н.Штейнгард, 1984 и другие).

Основной причиной ухудшения оксигенации крови в легких при хронической сердечной недостаточности является нарушение соотношения "вентиляция/кровоток" (И.И.Земстаев и соавт., 1983). Этому способствует также легочная гипертензия (В.Н.Меналин и соавт., 1961) и ухудшение функции внешнего дыхания (Р.И.Агранович и Л.И.Сергеева, 1976; И.И.Мухарликов, 1978).

Венозная гипоксемия, о которой судили по снижению содержания и парциального напряжения кислорода, а также степени насыщения им гемоглобина, была выявлена при хронической сердечной недостаточности различной этиологии многими авторами (В.Г.Антонов и В.Н.Сиромятникова, 1961; И.С.Заноздра, 1962; Г.Б.Тяченко и соавт., 1962). Она была связана с повышенным извлечением кислорода тканями, о чем свидетельствовало существенное увеличение артерио-венозной разности в содержании кислорода и коэффициента его утилизации.

Обеднение венозной крови кислородом и увеличение артерио-венозной разности в его содержании являются характерными признаками циркуляторной гипоксии, свойственной хронической сердечной недостаточности (Р.Г.Мелезовский, 1963; В.Лир и К.Стигней, 1967).

Выраженность циркуляторной гипоксии в основном соответствует тяжести сердечной недостаточности (И.П.Смирнов, 1966, 1978; И.А.Волкова, 1968; R.D.Woodson et al., 1970). Однако у наиболее тяжелых больных (как правило, с 2Б-3 стадией сердечной недостаточности) это соответствие нарушается, что проявляется уменьшением степени венозной гипоксемии и артерио-венозной разности в содержании кислорода. Об этом сообщает Г.М.Поволоцкая (1957), Н.М.Буланова (1965), В.М.Волосняко и С.М.Кит (1969), В.М.Ликитин и соавт. (1979).

Уменьшение экстракции кислорода из крови при выраженной сердечной недостаточности отражает развитие в тканях больных гистогемической (тканевой) гипоксии, обусловленной угнетением дегидрогеназных ферментных систем длительным нарушением кислородного снабжения (В.И.Успенский, 1959; А.М.Чарный, 1961; В.А.Галенко и В.Е.Диккер, 1985). Снижение активности этих ферментов затрудняет использование тканями доставляемого кислорода, поэтому извлечение его из крови снижается.

Таким образом, изменения газового состава крови при хронической сердечной недостаточности свидетельствуют о наличии у больных умеренной артериальной гипоксемии, выраженной венозной гипоксемии и повышенной артерио-венозной разности по кислороду. Выраженность этих изменений зависит от тяжести недостаточности сердца, но не от ее причин. Сердечная недостаточность 2Б и 3 стадии характеризуется уменьшением степени венозной гипоксемии



в артерно-венозной разности по кислороду вследствие нарушения его утилизации тканями. Все это говорит о смешанном характере гипоксии при сердечной недостаточности. Ведущим типом является циркуляторная гипоксия, которая сочетается с артериальной гипоксемией, а в тяжелых случаях и с гипотоксической гипоксией.

Кислородсвязывающая способность гемоглобина при хронической недостаточности сердца также претерпевает существенные изменения, но в настоящее время существуют различные точки зрения относительно характера этих изменений. Одни авторы считают, что сродство гемоглобина к кислороду снижается (И.А.Волкова, 1968; J.Hotcalfe et al., 1969; R.D.Woodson et al., 1970; A.Daniel et al., 1978), другие - что оно может как снижаться, так и повышаться (Л.М.Георгиевская, 1960; В.Г.Кулес и соавт., 1983; И.А.Шинкевич и соавт., 1986; R.Winsman et al., 1961).

Различные результаты получены, в основном, при обследовании больных с умеренной сердечной недостаточностью (I и II стадий). По данным Г.М.Новолодской (1957) сродство гемоглобина к кислороду у таких больных не изменено, а по данным Л.М.Георгиевской (1960) - повышено. В.Г.Кулес и соавт. (1983) среди подобных больных выделяли группу с нормальным и группу с повышенным сродством. В то же время получены данные, свидетельствующие о том, что при умеренной сердечной недостаточности кислородсвязывающая способность гемоглобина понижена (И.И.Смирнов, 1966; И.А.Шинкевич и соавт., 1986; R.D.Woodson et al., 1970).

Что касается выраженной недостаточности сердца, то здесь данные подавляющего большинства авторов совпадают. Так, понижение сродства гемоглобина к кислороду выявили И.А.Кузнецов и И.А.Шарафян (1940), А.А.Трегубов (1947), Н.С.Заноздра (1962), И.И.Смирнов (1966), И.А.Волкова (1968) и другие. Лишь И.А.Шинкевич и

соавт. (1966) среди больных с сердечной недостаточностью 2Б-3 стадии выделили группу, в которой средство гемоглобина и кислороду было повышено, в то время как у остальных больных оно было низким.

Таким образом, существуют две точки зрения на характер изменения функциональных свойств гемоглобина при прогрессировании сердечной недостаточности. В соответствии с одной из них средство гемоглобина и кислороду сначала повышается (умеренная сердечная недостаточность), затем понижается (выраженная сердечная недостаточность). Этой точки зрения придерживается, например, Л.М.Георгиевская (1966).

В соответствии с другой точкой зрения, средство гемоглобина и кислороду снижается уже при умеренной недостаточности сердца и продолжает снижаться с ее углублением. В пользу этого мнения говорят данные Н.М.Смирнова (1966), И.А.Волковой (1966), R.D.Woodson et al., (1970).

Этиология сердечной недостаточности, по-видимому, не влияет на направленность изменений кислородсвязывающей способности гемоглобина, так как при обследовании больных с одинаковой этиологией были получены разные данные. Так, Л.М.Георгиевская (1966) при 2 стадии выявила повышенное средство гемоглобина и кислороду, Г.М.Новолоцкая (1957) - нормальное, а И.А.Милехин и соавт. (1966) - пониженное, хотя во всех этих случаях причиной сердечной недостаточности являлись приобретенные пороки сердца. В то же время при различной этиологии были получены сходные данные. Так, И.А.Волкова (1966) установила, что с нарастанием выраженности сердечной недостаточности число больных с пониженным средством гемоглобина и кислороду увеличивается. Аналогичные результаты получил Н.М.Смирнов (1966), хотя в пер-

вом случае причиной сердечной недостаточности была гипертоническая болезнь, а во втором - пороки и атеросклеротическое поражение сердца. Прогрессирующее снижение кислородсвязывающей способности гемоглобина с нарастанием тяжести недостаточности сердца имели R.D.Woodson et al. (1970) и A.Daniel et al. (1978). Их данные не отличались друг от друга, хотя они обследовали больных с разной этиологией сердечной недостаточности.

Таким образом, функциональные свойства гемоглобина при хронической сердечной недостаточности изменяются в зависимости от ее тяжести, а не от причины.

При обсуждении роли упомянутой сродства гемоглобина к кислороду в обеспечении адекватного кислородного снабжения тканей компенсаторное значение придается не повышению, а понижению сродства. Оно позволяет поддерживать парциальное напряжение кислорода в крови и его капиллярно-тканевый градиент на более высоком уровне, что ускоряет диффузию кислорода в ткани (J.Netscalfe et al., 1969; R.D.Woodson et al., 1970; A.Daniel et al., 1978). Благодаря этому на сердце ложится меньшая нагрузка, что очень существенно для больных с его недостаточностью (J.Netscalfe et al., 1969).

Что касается механизма понижения сродства гемоглобина к кислороду у больных с хронической сердечной недостаточностью, то основное значение в его генезе, по мнению R.D.Woodson et al. (1970) и A.Daniel et al. (1978), имеет повышение концентрации 2,3-ДПГ в эритроцитах. Синтез во 2,3-ДПГ стимулируется алкалозом крови и увеличением количества дезоксигемоглобина (A.Daniel et al., 1978).

В то же время, по данным И.А.Анлизинич и соавт. (1966), корреляция между величиной  $P_{50}$  и концентрацией 2,3-ДПГ в эритроци-

тах оказалась не настолько высокой, чтобы считать изменение концентрации 2,3-ДФГ единственной причиной изменений кислородсвязывающей способности гемоглобина. В связи с этим высказывается предположение о том, что в условиях больного организма есть факторы, нивелирующие влияние 2,3-ДФГ на гемоглобин.

Соответствия между снижением сродства гемоглобина к кислороду и изменением рН крови не было отмечено как в работе И.А. Шинкович и соавт. (1986), так и в работе A. Daniel et al. (1978).

Что касается причины повышения сродства гемоглобина к кислороду, то Л.М. Георгиевская (1966) считает таковой сдвиг рН в щелочную сторону и повышение парциального напряжения углекислого газа в крови, а И.А. Шинкович и соавт. (1986) — снижение концентрации 2,3-ДФГ.

Таким образом, вопрос о характере изменений кислородсвязывающей способности гемоглобина и механизмах ее регуляции при хронической сердечной недостаточности далек от окончательного решения. Существующие литературные данные не позволяют составить единое мнение о направленности изменений сродства гемоглобина к кислороду в зависимости от тяжести сердечной недостаточности, о конкретных причинах этих изменений. Неясно также значение повышенного сродства в выполнении кровью функции транспорта кислорода.

### 1.3. Транспорт кислорода на микроциркуляторном уровне при хронической сердечной недостаточности

Центральным звеном различных этапов транспорта кислорода является тканевый капилляр, где собственно и осуществляется конечный процесс газообмена. Скорость диффузии кислорода из крови в ткани определяется не только величиной капиллярно-тканевого

градиента  $pO_2$ , во и проницаемость стенок капилляров для кислорода (В.А.Галенов и В.В.Амбар, 1985). Кроме того, кислородное обеспечение тканей зависит от способностей периферической системы кровообращения к расширению функционирующих и раскрытию резервных капилляров. В связи с этим изучение транспорта кислорода на уровне микроциркуляции у больных с сердечной недостаточностью представляет большой интерес. Осуществляется оно путем полярграфического определения тканевого парциального давления кислорода при применении функциональных проб: пробы с вентилицией 100% кислорода и пробы с регионарной окклюзией сосудов изучаемой конечности. При вентилиции кислорода измеряется время между первым вдохом и началом повышения тканевого  $pO_2$ , которое зависит от скорости оксигенации крови в легких, скорости кровотока в малом и большом круге кровообращения (Хасан Ахмед и соавт., 1986), а также от проницаемости капилляров для кислорода (Э.Б.Алтов и соавт., 1980). Измеряются также уровень и скорость прироста тканевого  $pO_2$ , отражающие процессы диффузии кислорода в ткани при полном насыщении им крови. Величины этих показателей определяются проницаемостью капилляров для кислорода.

При регионарной окклюзии сосудов изучаемой конечности измеряется скорость снижения тканевого  $pO_2$ , по которой можно судить о скорости потребления кислорода тканями (Хасан Ахмед и соавт., 1986). После декомпрессии определяется скорость прироста тканевого  $pO_2$ , отражающая резервные возможности микрососудов.

Транспорт кислорода на уровне микроциркуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью изучался Э.Б.Алтовым и соавт. (1980), И.И.Алтазовым и Э.Б.Алтовым (1980), И.И.Алтазовым и соавт. (1982). Выявлено увеличение времени между первым вдохом кислорода и повышением тканевого  $pO_2$ , уменьшение скорости и

уровня прироста тканевого  $\text{pO}_2$  на фоне интубации кислорода, а также в постокклюзионном периоде.

Все это говорит о замедленной доставке кислорода от легких к тканям, а также о снижении интенсивности транскапиллярного обмена, связанного, вероятно, с уменьшением проницаемости капиллярной стенки для кислорода. Кроме того, ограничение уровня и скорости прироста тканевого  $\text{pO}_2$  в постокклюзионном периоде свидетельствует о снижении резервных возможностей микрососудов (Э.Б.Алиев и соавт., 1980).

Снижалась также и скорость потребления кислорода тканями (В.А.Березовский и В.К.Волышко, 1970; Э.Б.Алиев и соавт., 1980). Это может быть связано не только с уменьшением интенсивности транскапиллярного обмена, но и с нарушением утилизации кислорода тканями, так как при тяжелой сердечной недостаточности они переходят на новый режим кислородного обмена, характеризующийся большей выраженностью анаэробных процессов (Э.Б.Алиев и соавт., 1980).

Все вышеописанные нарушения транспорта кислорода на уровне микрососудов усугубились по мере прогрессирования сердечной недостаточности (Э.Б.Алиев и соавт., 1980; И.И.Алиазов и Э.Б.Алиев, 1980; И.И.Алиазов и соавт., 1981).

Таким образом, развитие хронической сердечной недостаточности сопровождается серьезными нарушениями обмена кислорода на микроциркуляторном уровне, выраженность которых нарастает параллельно ее тяжести. Это связано с уменьшением проницаемости капилляров для кислорода, а также со снижением адаптационных резервов периферической системы кровообращения.



#### 1.4. Кардиологическая коррекция средства гемоглобина и кислороду

Возможность улучшить кислородное снабжение тканей у больных с заболеваниями сердца путем снижения средства гемоглобина и кислороду давно привлекает внимание исследователей, однако сведения об избирательной модификации функциональных свойств гемоглобина довольно скудны (М.В.Борисов, 1983). В настоящее время известен лишь небольшой круг препаратов, используемых в кардиологии, с установленным влиянием на кислородсвязывающую способность гемоглобина (В.В.Ганура и С.В.Ганура, 1984; П.А. Novina, 1974).

К их числу относится пропранолол. В эксперименте установлена его способность понижать средство гемоглобина и кислороду за счет освобождения 2,3- $\text{DPG}$  из связи с мембраной эритроцитов (P.A. Oaki et al., 1974; П.А. Lichtman et al., 1974; G. Gross et al., 1976). Применение пропранолола у больных с заболеваниями коронарных сосудов сопровождалось существенным ростом величины  $P_{50}$  и отдачи крови кислорода (J.B. Schimpf et al., 1977). Подобный эффект у больных с ишемической болезнью сердца получен также О.В. Коркушко и соавт. (1986), у больных с инфарктом миокарда - О.В. Проценко и соавт. (1985).

Установлена способность коринфара при длительном его применении у больных со стенокардией снижать средство гемоглобина и кислороду, что сопровождалось хорошим клиническим эффектом. Концентрация 2,3- $\text{DPG}$  в крови при этом не менялась (Р.М. Садикова и соавт., 1986).

J.B. Neville, T. Clement (1977) сообщают о возможности снизить кислородсвязывающую способность гемоглобина у больных с заболе-

ваниями сердца с помощью дигоксина.

Ацетазоламид (ингибитор карбоангидразы) увеличивает скорость отдачи кислорода кровью (H.S.Eliot et al., 1972), вероятно, за счет создаваемого им метаболического ацидоза и уменьшения сродства гемоглобина к кислороду.

Нитроглицерин, введенный внутривенно, как показали опыты на изолированном сердце собаки, способен повышать кислородсвязывающую способность гемоглобина (G.Grove et al., 1976). В то же время сублингвальный его прием больными ишемической болезнью сердца не сопровождался изменением сродства гемоглобина к кислороду в концентрации 2,3-диг (Th.Cloghain et al., 1980).

Кофеин при добавлении к инкубируемым эритроцитам повышает сродство гемоглобина к кислороду (M.B.Бориски, 1984).

Для повышения кислородсвязывающей способности гемоглобина могут быть использованы и средства, влияющие на метаболизм эритроцитов. Так, внутривенное введение рибоксина в дозе 600 мг больным с I-II стадией сердечной недостаточности способствовало повышению уровня 2,3-диг в крови и увеличению  $P_{50}$  (B.I.Букас и соавт., 1983).

В эксперименте на лягушках удалось повысить концентрацию 2,3-диг и понизить сродство гемоглобина к кислороду путем внутривенной инфузии раствора, содержащего инозин, пируват и неорганический фосфат (H.J.Sidgwick et al., 1972; T.W.Pollock et al., 1977). Влияние вышеуказанной смеси на уровень 2,3-диг было подтверждено на здоровых добровольцах (L.D.Miller et al., 1973, цит. по H.A.Hovina, 1974).

Таким образом, круг средств для пассивной модификации сродства гемоглобина к кислороду у больных с заболеваниями сердца довольно узок. Сведения о многих из них единичны. Это вызва-



ет необходимость изучения влияния различных препаратов с целью выявления их действия на кислородно-транспортную функцию крови и возможного дальнейшего их применения для ее коррекции.

Каптоприл в этом плане является неизученным препаратом. Применение его у больных с сердечной недостаточностью обусловлено другими показаниями.

Каптоприл является специфическим конкурентным ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, обеспечивающего образование ангиотензина II из ангиотензина I. Активность этого фермента каптоприлом сопровождается уменьшением выработки ангиотензина II, являющегося мощным эндогенным вазоконстриктором. Кроме того, каптоприл блокирует разрушение вазодилататора брадикинина и активирует синтез простагландина  $E_2$  (В.В.Мареев, 1982; Н.М.Мухарлямов и В.В.Мареев, 1985). Каптоприл уменьшает симпатическую реактивность (В.Рудольф и соавт., 1982) и концентрацию норадреналина в крови (I.G.F.Cleland et al., 1984; G.A.J.Riegger, K.Kochanski, 1986; J.Bayliss et al., 1986).

Кроме того, под влиянием каптоприла уменьшается выработка альдостерона (G.J.Tanting et al., 1983; F.M.Fouad et al., 1984), что сопровождается сохранением натрия в организме и уменьшением задержки натрия и воды (T.G.Biznakis, H.J.Kieduch, 1984; B.Bachof et al., 1986).

По клиническому действию каптоприл является периферическим артериальным и венозным вазодилататором (Н.А.Лукова, 1983; Л.И.Ольбинская и Г.В.Мохова, 1984). Вазодилатирующий эффект обусловлен вышеперечисленными механизмами. В силу этого каптоприл активно влияет на гемодинамику большого и малого круга кровообращения у больных с хронической сердечной недостаточностью.

При выраженной недостаточности сердца он снижает общее пе-

периферическое сопротивление, артериальное давление, уменьшает возможный возврат крови и давление в правом предсердии, т.е. снижает как пост-, так и преднагрузку. В результате увеличивается сердечный выброс и минутный объем кровообращения (Н.М. Мухарлимов и соавт., 1983; K. Chatterjee et al., 1985; P. Hertrich, H. Leinberger, 1984, 1986). Эти эффекты проявляются также при рефрактерной и гликозидом и диуретикам сердечной недостаточности (B. G. Abinader et al., 1983; K. L. Gross et al., 1983). Частоту сердечных сокращений, в отличие от других вазодилататоров, кантоприл не увеличивает (Н.М. Лукова, 1983; Л.Н. Ольбинская и С.В. Мохова, 1984).

Кроме того, кантоприл уменьшает общее легочное сопротивление, систолическое и диастолическое давление в легочной артерии (В.Рудольф и соавт., 1982; Н.М. Мухарлимов и соавт., 1983; В.А. Валиев и соавт., 1986). Это сопровождается улучшением функции внешнего дыхания (А.Р. Хемингтон, 1983; Р.М. Иранн, 1986; A. J. Cowley et al., 1984), повышением толерантности к физической нагрузке.

Благоприятное влияние кантоприла на гемодинамику отмечено не только при выраженной сердечной недостаточности, но и при умеренной. Так, в острой пробе выявлена способность кантоприла снижать общее периферическое сопротивление, артериальное давление, диастолическое давление в легочной артерии и улучшать сократительную способность миокарда. Все эти эффекты сохранялись и после курсового лечения (Л.Н. Ольбинская и Т.Е. Морозова, 1987).

Таким образом, кантоприл может быть применен для лечения сердечной недостаточности различной тяжести.

Влияние кантоприла на функциональные свойства гемоглобина при хронической сердечной недостаточности не изучено.

Что касается его действия на транспорт кислорода на микроциркуляторном уровне, то известно, что в острой пробе у больных с рефрактерной сердечной недостаточностью существенных изменений соответствующих показателей не произошло (Хасан Ахмед и соавт., 1986).

В заключение следует отметить, что проведенные исследования позволяют считать, что применение препарата «Амбифен» в дозах 10-20 мг/сутки в течение 10-14 дней у больных с острой рефрактерной сердечной недостаточностью приводит к улучшению гемодинамики, снижению потребности миокарда в кислороде, уменьшению отека легких, улучшению диуреза, что способствует улучшению состояния больных и уменьшению потребности в вазодилаторах.

В заключение следует отметить, что проведенные исследования позволяют считать, что применение препарата «Амбифен» в дозах 10-20 мг/сутки в течение 10-14 дней у больных с острой рефрактерной сердечной недостаточностью приводит к улучшению гемодинамики, снижению потребности миокарда в кислороде, уменьшению отека легких, улучшению диуреза, что способствует улучшению состояния больных и уменьшению потребности в вазодилаторах.

Таблица 1  
Гемодинамические показатели до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения	Разница	Среднее	Среднее
Среднее артериальное давление (мм рт.ст.)	80	85	+5	80	85
Среднее давление в легочной артерии (мм рт.ст.)	25	20	-5	25	20
Среднее давление в аорте (мм рт.ст.)	100	105	+5	100	105
Среднее давление в артерии (мм рт.ст.)	80	85	+5	80	85

В заключение следует отметить, что проведенные исследования позволяют считать, что применение препарата «Амбифен» в дозах 10-20 мг/сутки в течение 10-14 дней у больных с острой рефрактерной сердечной недостаточностью приводит к улучшению гемодинамики, снижению потребности миокарда в кислороде, уменьшению отека легких, улучшению диуреза, что способствует улучшению состояния больных и уменьшению потребности в вазодилаторах.

## 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика больных

Под наблюдением находилось 166 больных с хронической сердечной недостаточностью различного происхождения. С I стадией было 58 больных, с 2А - 51 больной, с 2Б - 3 стадией - 57 больных.

Выраженность сердечной недостаточности оценивалась по классификации Василенко В.Х. и Стражеско Н.Д. (В.Х.Василенко, 1940). Больные были разделены на 3 группы. Первую составляли больные с I стадией, вторую - со 2А, третью - с 2Б-3 стадией сердечной недостаточности. Несколько изменений изучаемых параметров кислородно-транспортной функции крови в третьей группе были односторонними, разделение ее на 2Б и 3 стадии не производилось.

Возрастно-половой состав больных представлен в таблицах I и 2.

Таблица 1

Распределение больных по полу

Стадия СН	Количество больных	Мужчины		Женщины	
		Ч	%	Ч	%
И <sub>1</sub>	58	30	51,7	28	48,3
И <sub>2</sub> А	51	14	27,5	37	72,5
И <sub>2</sub> Б-И <sub>3</sub>	57	25	43,9	32	56,1
Всего	166	69	41,6	97	58,4

В целом среди обследованных несколько преобладали женщины (их в 1,38 раза больше, чем мужчин).

Таблица 2

## Распределение больных по возрасту

	С т а д и и СН			
	Н <sub>I</sub>	Н <sub>2</sub> A	Н <sub>2</sub> B-Н <sub>3</sub>	Всего
Средний возраст (лет)	65,7±1,4	66,5±1,8	68,0±1,4	66,5±0,9
Количество больных	58	51	57	166
Из них в возрасте				
31-40	-	3	-	3
41-50	7	9	4	20
51-60	18	10	20	48
61-70	18	10	8	36
71-80	11	16	20	47
81-90	4	3	5	12

Основная масса обследованных находилась в возрасте от 51 до 80 лет. Средний возраст больных был практически одинаковым во всех трех группах.

Таблица 3

## Распределение больных по причинам сердечной недостаточности

П р и ч и н а КСН	В % от количества больных данной стадии			
	Н <sub>I</sub>	Н <sub>2</sub> A	Н <sub>2</sub> B-Н <sub>3</sub>	Всего
Ишемическая болезнь сердца	91,4	73,7	56	73,6
Ревматические пороки сердца	8,6	26,3	35	24
Адаптационная кардиомиопатия	-	-	7	2,4

Ишемическая болезнь сердца как причина сердечной недостаточности преобладала среди обследованных больных. Диагноз ее подтверждался типичными приступами стенокардии, достоверным инфертом инфаркта в анамнезе (выписки из истории болезни), данными электрокардиографического обследования. Для диагностики

постинфарктного кардиосклероза использовались также рентгенологический и эхокардиографический методы.

Больных с постинфарктным кардиосклерозом было 49 человек. Стабильная стенокардия напряжения в момент обследования отмечалась у 54 больных. Нарушения ритма по типу мерцательной аритмии зарегистрированы у 40 человек, экстрасистолия - у 7 человек. У 60 отмечена сопутствующая гипертоническая болезнь, однако в момент обследования артериальное давление было в пределах "рабочего". Больные со стойкой высокой гипертонией из исследования исключались.

Больные с ревматическими пороками сердца среди всех обследованных составляли почти четвертую часть. Диагноз ревматического порока подтверждался эхокардиографическими, рентгенологическими и эхокардиографическими данными. Для выявления активности ревматического процесса определяли содержание фибриногена, "С"-реактивного белка, серомукоида, ДМА, титр антистрептолизина О, СОЭ, количество лейкоцитов в лейкоформуле. Случаи с выраженной активностью процесса из исследования исключались.

Митральные пороки имелись у 32 больных, аортальные - у 3 больных. У 5 человек отмечались митрально-аортальные пороки сердца. Комиссуротомия в анамнезе имели 5 больных. Нарушения ритма по типу мерцательной аритмии зарегистрированы у 30 человек, экстрасистолия - у 1 человека.

Алкогольная кардиопатия, подтвержденная эхокардиографически, была причиной сердечной недостаточности у 4 больных.

Анализировалось также распределение больных по времени от начала появления признаков сердечной недостаточности до момента обследования. Эти данные представлены в таблице 4.

При распределении больных по группам учитывалась выражен-

Таблица 4

Распределение больных по срокам декомпенсации

Срок декомпенсации	% от количества больных данной стадии			Всего
	II <sub>1</sub>	II <sub>2A</sub>	II <sub>2B</sub> -II <sub>3</sub>	
До 1 года	72,1	29,5	10,6	37,1
1-5 лет	27,9	52,9	66	49,2
6-10 лет	-	8,8	10,6	6,5
свыше 10 лет	-	8,8	12,8	7,2

ность сердечной недостаточности. В первую группу включали тех, кто четко указывал на одышку и сердцебиение при физической нагрузке. Давность декомпенсации составляла чаще всего несколько месяцев, реже 1-3 года. Объективные клинические признаки сердечной недостаточности в покое у них, как правило, отсутствовали.

Вторая группа формировалась из больных с сердечной недостаточностью 2A стадии. Они жаловались на одышку и сердцебиение не только при нагрузке, но часто и в покое. У большинства признаки сердечной недостаточности отмечались в течение года-пяти лет. Застойные явления были выражены преимущественно в малом круге кровообращения, что подтверждалось клинически (частое или ослабленное везикулярное дыхание, влажные хрипы в нижних отделах легких), а также рентгенологически. Периферических отеков и увеличения печени в этой группе либо не отмечалось, либо они были выражены весьма умеренно.

В третью группу входили больные с выраженной сердечной недостаточностью (2B-3 стадии). Их беспокоила одышка и сердцебиение в покое и при малейшей нагрузке. Срок декомпенсации составлял от 1 года до 5 лет и более. Застойные явления были выражены



как в малом, так и в большом круге кровообращения, т.е. наряду с ослабленным дыханием, влажными хрипами в легких у этих больных выявлялась увеличенная, болезненная, иногда плотная печень, отеки стоп, голеней, часто с трофическими изменениями кожи, асцит, гидроторакс, набухшие шейные вены, у ряда больных кардиальный цирроз печени с подтверждением этого диагноза данными биохимического исследования крови и данными ультразвукового исследования. Больные этой группы плохо поддавались традиционной терапии, некоторые из них умерли в стационаре.

Лечение сердечной недостаточности 2А, 2Б-3 стадий проводилось с использованием сердечных гликозидов и мочегонных препаратов в общепринятых дозировках. При I стадии гликозиды назначались больным с тахисистолической формой мерцательной аритмии.

## 2.2. Методика исследования

Работа выполнена в клинике кафедры клинической фармакологии I МОУН на базе городской больницы № 23 г. Москвы и в клинике кафедры внутренних болезней В I ОУН на базе АЧ ГПО "Средне-Бургазпром".

Больные обследовались в первые 2-3 дня поступления в стационар. Диагноз устанавливался по данным общего осмотра и общепринятых физикальных методов исследования. Кроме того, больным проводился общий анализ крови и мочи, регистрировалась ЭКГ, ФКГ, проводилась эхокардиография, рентгеноскопия (при необходимости рентгенография) органов грудной клетки. По показаниям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Биохимические исследования включали определение содержания общего белка и его фракций, холестерина, липопротеидов, креатинина, билирубина, активности АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ, концентрации



калия, натрия и кальция в сыворотке крови. Больным с ревматическим поражением сердца для установления активности и ее степени проводилось определение содержания фибриногена,  $^{51}\text{Cr}$ -реактивного белка, серомукоида, титра антистрептолизина O. Функция печени оценивалась по данным определения билирубина в крови, тимоловой и сулемовой пробы.

Из числа обследованных исключались больные с активностью ревматизма выше I степени и с выраженными заболеваниями легких.

Наряду с показателями общепринятых лабораторных и инструментальных методов у больных определялись следующие показатели кислородно-транспортной функции крови и ее регуляторных механизмов: показатель сродства гемоглобина к кислороду —  $P_{50}$ , напряжение кислорода в артериализированной капиллярной и венозной крови ( $pO_2$ ), концентрация 2,3-дифосфоглицерата (2,3-DPG) в венозной крови, параметры кислотно-щелочного состояния капиллярной крови — pH,  $P_a$ ,  $P_v$ ,  $pH$ ,  $pH$ , парциальное напряжение углекислого газа  $pCO_2$ , концентрация гемоглобина. Рассчитывали также процент насыщения гемоглобина кислородом ( $SO_2$ ), содержание кислорода в артериализированной капиллярной ( $CaO_2$ ) и венозной крови ( $CvO_2$ ) и артерио-венозную разницу по содержанию кислорода ( $AO_2$ ). Для выяснения возможности целенаправленной коррекции сродства гемоглобина к кислороду каптоприлом у 26 больных была проведена острая неарестованная проба: сродство гемоглобина к кислороду определялось до и через 30 минут после приема внутрь 25 мг каптоприла (т.е. в момент максимального его действия). Среди этих больных было 12 пациентов с I стадией сердечной недостаточности, 7 — со 2А и 7 — со 2Б-3 стадией. Сердечная недостаточность у 23 была обусловлена ишемической болезнью сердца и у 3 ревматическими пороками.

Оценивались также параметры транспорта кислорода на уровне

микрциркуляции и их динамика под влиянием однократного приема каптоприла.

Сродство гемоглобина к кислороду оценивалось по величине  $P_{50}$  (парциальное напряжение кислорода в крови, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50%). Для определения  $P_{50}$  на аппарате "Non-o-2-sat" (фирм Amisco (США) записывалась привая диссоциации оксигемоглобина ( $K_{dO}$ ), представляющая собой график зависимости процента насыщения гемоглобина кислородом от парциального напряжения кислорода. Процентное содержание фракции оксигемоглобина в образце крови определялось с помощью двухволнового спектрофотометра и выводилось на ось ординат графика, парциальное напряжение кислорода определялось монитормо кислородным электродом и выводилось на ось абсцисс. Прибор обеспечивал автоматическую запись  $K_{dO}$ . Условия записи были стандартными:  $pCO_2$  40 мм рт.ст., температура  $37^{\circ}$ . Для записи  $K_{dO}$  использовалась капиллярная кровь из пальца в количестве 0,4 мл, которая на специальном стекле, накрытая газонепроницаемой пленкой, помещалась в измерительную камеру, где инкубировалась при почти 100% влажности и температуре  $37^{\circ}$ . После инкубации в камеру подавалась газовая смесь азота с углекислым газом, обеспечивавшая полную деоксигенацию образца крови, затем смесь с возрастающим напряжением кислорода, обеспечивавшая постепенную оксигенацию гемоглобина. По ходу этой оксигенации записывалась  $K_{dO}$  и по ней определялось парциальное напряжение кислорода, при котором насыщение гемоглобина составляло 50%. Выражалось оно в мм рт.ст. Стандартное  $P_{50}$  (при pH 7,4) рассчитывалось по формуле:

$$1gP_{50}(7,4) = 1gP_{50} \text{ наст.} - 0,48(7,4 - pH_{\text{наст.}}) - (Г.В.$$

Аверин, 1981)

Общий вид КМО представлен на рисунке 1.

Численное напряжение кислорода в крови ( $pO_2$ ) измерялось на аппарате "Микроастрон" фирмы "Radiometer" (Дания) с помощью кислородного электрода. Калибровка электрода осуществлялась по стандартному "пулевому" раствору ( $pO_2$  0 мм рт.ст.) и по  $pO_2$  воды из термостата прибора.  $pO_2$  воды рассчитывалось по формуле:

$$pO_2 = \frac{BP - 47}{100} \times 20,93,$$

где BP - атмосферное давление в мм рт.ст.

Проверка калибровки осуществлялась с помощью специальной газовой смеси. Для измерения  $pO_2$  использовалась капиллярная кровь из пальца, предварительно артериализированная нагреванием пальца в течение 5-10 минут в горячей воде. Кровь забиралась в капилляры, концы которых для предотвращения контакта с воздухом закрывались специальной пастой. Венозная кровь забиралась из локтевой вены в шприц, причем иглу накладывался лишь на момент венепункции и затем снимался. Между снятием иглы и забором крови в шприц выдерживалась пауза в 1-2 минуты. Как капилляры, так и шприцы предварительно гепаринизировались. Кровь для определения  $pO_2$  хранилась в холодильнике при температуре  $+4^{\circ}$  не более 1-1,5 часов. Во избежание ошибок измерение  $pO_2$  осуществлялось в одном образце крови 2-3 раза, за окончательный результат принималось среднее арифметическое этих измерений.

Процентное содержание оксигемоглобина артериализированной капиллярной и венозной крови находили по записанной КМО данного больного, исходя из известных значений  $pO_2$ . Содержание кислорода вычислялось по формуле:

$$CO_2 = \frac{Hb \times 1,34 \times SO_2}{100}$$

где Hb - концентрация гемоглобина в г%;

1,34 - константа Губнера, отражающая количество мл кислорода, которое может связать 1 г гемоглобина;

$SO_2$  - процент насыщения кислородом гемоглобина.

Содержание кислорода в крови выражалось в объемных процентах (об.%). Вычислялась артерио-венозная разница по содержанию кислорода:  $AMP$  по  $O_2 = CaO_2 - CvO_2$ , где  $CaO_2$  - содержание кислорода в артериализированной капиллярной крови,  $CvO_2$  - в венозной. Коэффициент использования кислорода вычислялся по формуле:

$$KMO_2 = \frac{AMP \text{ по } O_2 \text{ (об.\%)}}{CaO_2 \text{ (об.\%)}} \times 100$$

Показатели кислотно-щелочного состояния (KAC) определялись на аппарате "Микроаструп" (фирм "Radiometer" (Дания) по методике Аструпа в модификации Зигаард-Андерсена. Принцип метода основан на определении "буферной" линии исследуемой крови с нанесением ее на номограмму Зигаард-Андерсена. Определив истинное pH крови и параметры ее "буферной" линии после эквивалентности с двумя газовыми смесями с концентрацией  $CO_2$  4% и 8%, по номограммам Зигаард-Андерсена находили  $pCO_2$  - парциальное напряжение углекислого газа в мм рт.ст., BB - сумму буферных оснований в мэкв/л, PB - концентрацию анионов  $HCO_3$  в мэкв/л, при  $pCO_2$  40 мм рт.ст.,  $38^\circ$  и при полном насыщении гемоглобина кислородом, BE - смещение буферных оснований в мэкв/л по отношению к нормальным буферным основаниям, т.е. количество кислот или оснований, необходимое для того, чтобы привести кровь к нормальному pH (7,4) при нормальных  $pCO_2$  (40 мм рт.ст.), температуре  $38^\circ$  и полном насыщении гемоглобина кислородом.

Концентрация гемоглобина определялась гемоглобинцианидным методом при помощи стандартных наборов реактивов отечественного производства на фотоэлектроволнометре при зеленом светофильтре (длина волны 500-560 нм). Концентрацию гемоглобина после измерения оптической плотности пробы находили по калибровочному графику, построенному заранее с использованием стандартных растворов, и выражали в г/л.

#### Определение концентрации 2,3-дифосфоглицериновой кислоты в крови

Концентрация 2,3-дифосфоглицериновой кислоты (2,3-ДФГ) определялась ферментативным методом с помощью стандартных наборов реактивов фирмы "Boehringer" (ФРГ) на спектрофотометре "Specto-10" (ГДР) при длине волны 365 нм.

Для исследования использовалась кровь, взятая натощак из локтевой вены в охлажденную пробирку с добавлением гепарина. Анализ производился не позднее полутора часов после забора, при этом кровь хранилась при температуре тающего льда.

Наборы реактивов содержали триэтаноламинный буфер (триэтаноламин 48 ммоль/л; ЗНТА 5,2 ммоль/л; хлорид магния 5,3 ммоль/л; pH 7,6); АТФ, которую разводили дистиллированной водой до концентрации 40 ммоль/л; НАДН, который разводился дистиллированной водой до концентрации 9,6 ммоль/л; наборы высушенных ферментов, которые разводили буфером до следующих концентраций: фосфоглицеромутаза (ФГМ) до  $14 \cdot 10^3$  ЕД/л, фосфоглицеркиназа (ФГК) до  $34 \cdot 10^4$  ЕД/л; глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАД) до  $14 \cdot 10^3$  ЕД/л; тризофосфатизомеразы (ТФИ) до  $14 \cdot 10^3$  ЕД/л; глицерин-3-фосфатдегидрогеназа (ГФД) до  $14 \cdot 10^3$  ЕД/л; фосфоглицеромутаза (ФГМ) до  $33 \cdot 10^4$  ЕД/л. Гликолат-2-фосфат разводился дистилли-

том до концентрации 40 моль/л.

ГМ и гликолат-2-фосфат необходимы для превращения 2,3-ДГФ в фосфоглиперат, который затем в цепи реакции, катализируемых ГМ, ГТК, ГЛФД, ТМ и ГФД переходит в глицерин-3-фосфат. При этом происходило окисление НАД•Н по расчету 2 моля НАД•Н на 1 моль 2,3-ДГФ. Оптическая плотность раствора, в котором происходили эти реакции, менялась соответственно окислению НАД•Н.

Белки крови осаждались перхлорной кислотой (9,6 н), кровь центрифугировалась и центрифугат нейтрализовался раствором  $K_2CO_3$  (2,5 моль/л). В кивету шпривой 1 см вносился буфер, набор ферментов, раствор АТФ и НАД•Н, затем нейтрализованный центрифугат, измерялась оптическая плотность полученной смеси  $B_1$ . После внесения в кивету раствора ГМ и гликолат-2-фосфата через 25 минут измерялась оптическая плотность  $B_2$ . Концентрация 2,3-ДГФ рассчитывалась по формуле:

$$C = 21,68 \times (B_1 - B_2),$$

где 21,68 - стандартный коэффициент для данной длины волны,

C - концентрация 2,3-ДГФ в моль/л крови.

#### Методика определения кислородного транспорта на микроциркуляторном уровне

Изучение транспорта кислорода на уровне микроциркуляции обычно осуществляется полиграфическим методом с помощью внутрикожного или внутримышечного определения парциального напряжения кислорода при применении функциональных проб: пробы с впитыванием 100% кислорода и пробы с регионарной окклюзией сосудов конечности (В.А.Березовский и В.А.Полыно, 1970; И.Н.Ализов и Э.Б.Ашвов, 1980; А.А.Ачилов и соавт., 1984; Хасан Ахмед и соавт., 1986; Аликс Лоссейн и соавт., 1987).



В данной работе для этой цели использовался аппарат ТСМ-2 (фирмы "Radiometer" (Дания), предназначенный для транскутанного определения парциального напряжения кислорода ( $trO_2$ ) в артериализированной капиллярной крови. Отличие метода с применением этого аппарата от полярографического в том, что диффундировавший из капилляров молекулярный кислород контактирует с электродом не в манжете или в воде, а на поверхности кожи в подэлектродном пространстве, заполненном специальной жидкостью (C. Böhm et al., 1962). В.Г.Кобуля с соавторами (1979) на основании опыта применения его у больных с сосудистыми заболеваниями конечностей рекомендует этот метод как объективно отражающий обеспечение кислородом и кровоснабжение кожи при проведении различных функциональных проб.

Исследования проводили утром в условиях основного обмена после предварительного отдыха пациентов в положении лежа в течение 30-60 минут. Электрод для определения  $trO_2$  накладывался и фиксировался на кожную среднюю треть предплечья, подэлектродный участок кожи нагревался до  $45^{\circ}$  (для артериализации капиллярной крови). Перед исследованием электрод калибровался по  $pO_2$  атмосферного воздуха, рассчитанного, исходя из атмосферного давления. Для определения параметров кислородного резина кожи применяли пробу с ингаляцией 100% кислорода в пробу с регионарной окклюзией сосудов конечности. Определяли длительность латентного периода  $\Delta$  (время от момента первого вдоха кислорода до начала повышения  $trO_2$ ), скорость повышения  $trO_2$  за первые 30 секунд ингаляции кислорода. При пробе с регионарной окклюзией на плечо накладывали манжету от аппарата Рава-Роччи и создавали в ней давление 220 мм рт.ст., при понижении  $trO_2$  до половины исходного уровня манжету снимали.

Вычисляли скорость уменьшения  $trO_2$  за первые 30 секунд оклижения, после снятия манжеты - скорость повышения  $trO_2$  за первые 30 секунд декомпрессии. Считается, что время от первого вдоха ингаляционного кислорода до повышения  $trO_2$  (л в секундах) отражает суммарное состояние доставки кислорода (Хасан Ахмед и соавт., 1986; Айб Хоссейн и соавт., 1987), поскольку включает в себя время, затраченное на оксигениацию крови в легких, ее транспорт в кожу, и время диффузии кислорода из капилляров в ткань.

Скорость повышения  $trO_2$  при ингаляции кислорода ( $V_1$ , в мл рт.ст./с) расценивается как "показатель транспорта кислорода на микроциркуляторном уровне" (Хасан Ахмед и соавт., 1986) или даже как скорость диффузии кислорода из капилляров в ткань (Айб Хоссейн и соавт., 1987).

Скорость снижения  $trO_2$  в момент оклижения сосудов ( $V_2$ , в мл рт.ст./с) отражает скорость утилизации кислорода тканями на фоне прекращения его притока с кровью.

Скорость повышения  $trO_2$  после прекращения оклижения ( $V_3$ , в мл рт.ст./с) отражает резервные возможности микроциркуляторного русла, т.е. возможность раскрыть как можно больше резервных капилляров для восполнения дефицита кислорода (Хасан Ахмед и соавт., 1986; Айб Хоссейн и соавт., 1987).

Таким образом, все эти показатели ( $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$ , л) характеризуют состояние микроциркуляции, проницаемости капилляров и состояние капиллярно-тканевой диффузии кислорода в условиях максимального насыщения крови кислородом, а также в период восстановления кровотока и постэмболической реактивной гипоксии (А.А.Ачипов и соавт., 1984).

Общий вид полеротрамы представлен на рисунке 2.

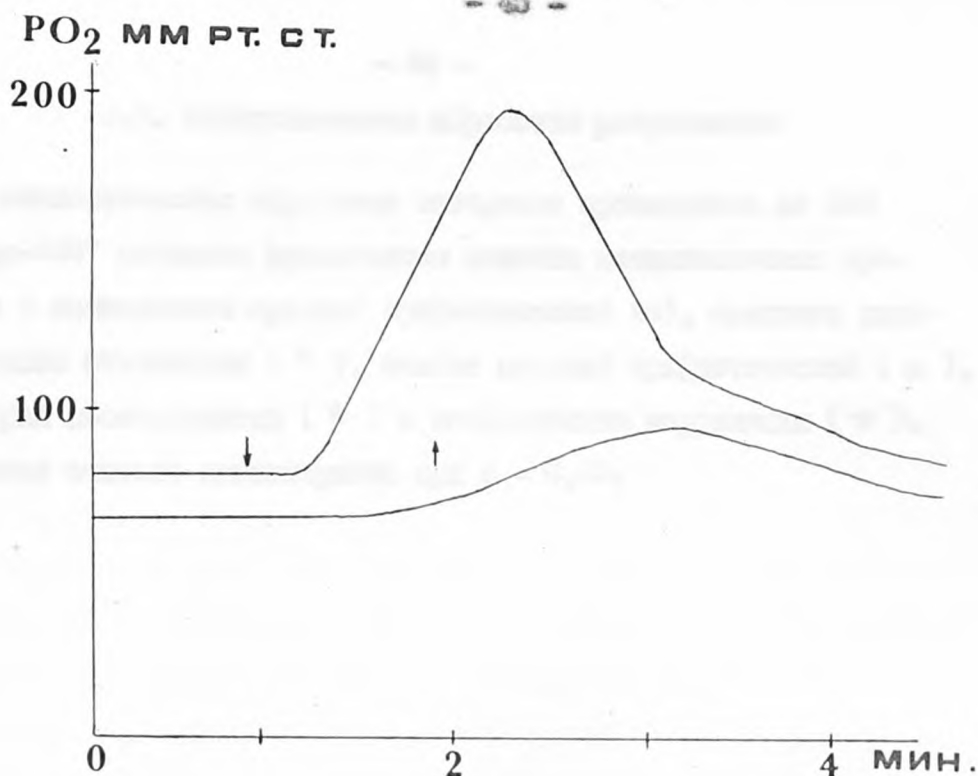


Рис. 2а. Проба с гипоксией кислорода

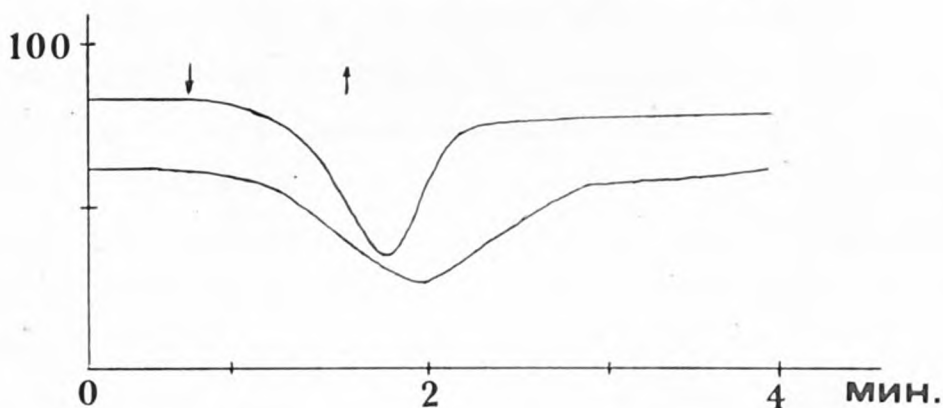


Рис. 2б. Проба с гипоксией

Рис. 2. Общий вид полярограмм здорового человека (верхняя кривая) и больного с сердечной недостаточностью (нижняя кривая) при пробе с гипоксией кислорода (рис. 2а) и гипоксией (рис. 2б).

Усл. обозначения:

- ↓ - начало гипоксии (нижняя)
- ↑ - конец гипоксии (нижняя)

### 3.3. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка материала проводилась на ЭВМ "Искра-226" согласно прилагаемым пакетам математических программ с вычислением средней арифметической ( $\bar{x}$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), ошибки средней арифметической ( $m$ ), критерия достоверности ( $t$ ) и коэффициента корреляции ( $r$ ). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### 3. ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА КРОВЬЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

#### 3.1. Газовый состав крови у больных с хронической сердечной недостаточностью

Изменения функциональных свойств гемоглобина при хронической сердечной недостаточности могут быть проявлением компенсаторной реакции в ответ на нарушение доставки кислорода тканям, направленной на поддержание кислородного гомеостаза. Было бы затруднительно судить о значении тех или иных изменений средства гемоглобина к кислороду в отрыве от конкретных данных, характеризующих кислородно-транспортную функцию крови. В связи с этим у больных был изучен газовый состав крови.

Под газовым составом крови подразумевают обычно показатели содержания и парциального напряжения кислорода и углекислого газа (В.В. Михайлов, 1983). В этом разделе приводятся сведения о содержании и парциальном напряжении кислорода в крови, о насыщении им гемоглобина, об артерно-венозной разности в содержании кислорода и коэффициенте его использования у больных с хронической сердечной недостаточностью. Данные о парциальном напряжении углекислого газа приведены в разделе, посвященном анализу механизмов регуляции средства гемоглобина к кислороду.

Параметры газового состава определялись у 54 больных с хронической сердечной недостаточностью в артериализированной капиллярной и венозной крови. Изменения изученных показателей анализировались в зависимости от тяжести и причины сердечной недостаточности. Парциальное напряжение кислорода в крови больных сравнивалось с таковым у 10 практически здоровых лиц. Остальные показатели сопоставлялись с литературными данными, полученными путем аналогичных расчетов.

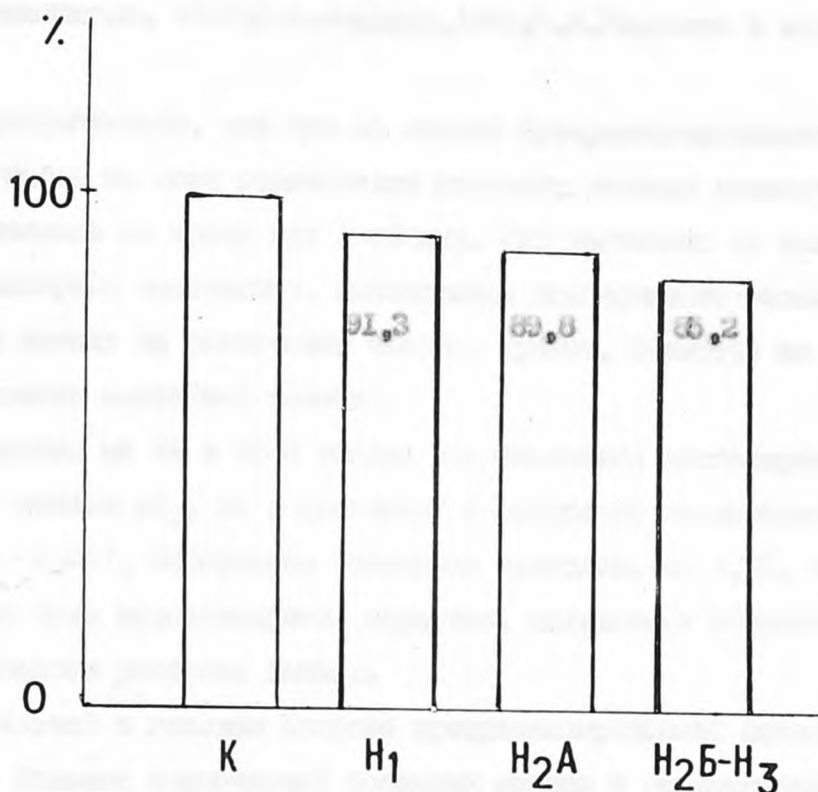


Рис.3. Частичное напряжение кислорода в артериализированной капиллярной крови больных с различными стадиями сердечной недостаточности (в процентах от нормы).

Колебания частичного напряжения кислорода в артериализированной капиллярной крови при хронической сердечной недостаточности различной тяжести представлены на рисунке 3.

Как видно из рисунка, средние значения  $pO_2$  капиллярной крови при всех стадиях достоверно ниже нормы ( $p < 0,05$ ). Это было расценено как следствие артериальной гипоксемии (Л.Н.Тихалова и В.Н.Стейнгард, 1984). Степень ее выраженности зависела от стадии сердечной недостаточности: она углублялась от I к 2Б-3 стадии. Эти данные согласуются с данными литературы (Н.А.Волкова, 1968; Н.А.Грибачук и В.Н.Дениски, 1982; В.С.Игнатьев, 1983). В то же время некоторые авторы выявили артериальную гипоксемию лишь при выраженной сердечной недостаточности и не выявили ее при умеренной



(Г.И.Новолоцкая, 1957; И.И.Смирнов, 1966; В.В.Родонов и соавт., 1980).

Примечательно, что при 2А стадии артериализированная капиллярная кровь по всем показателям газового состава практически не отличалась от крови при I стадии. Это указывает на наличие компенсаторных механизмов, позволяющих поддерживать оксигенацию крови в легких на достаточно высоком уровне, несмотря на большую выраженность застойных явлений.

Переход от 2А к 2Б-3 стадии сопровождался достоверным снижением не только  $pO_2$ , но и насыщения гемоглобина кислородом (на 1,7%;  $p < 0,05$ ). Содержание кислорода снижалось на 4,5%, но это снижение было недостоверным, вероятно, вследствие большого индивидуального разброса данных.

Различий в газовом составе артериализированной капиллярной крови у больных ишемической болезнью сердца и ревматическими пороками выявлено не было.

Поскольку содержание кислорода в крови зависит не только от степени насыщения гемоглобина, но и от его концентрации, здесь приводятся и эти данные (табл.5).

Таблица 5  
Концентрация гемоглобина у больных с различными стадиями сердечной недостаточности ( $\bar{x} \pm m$ )

Стадия СН	Число наблюдений	Концентрация гемоглобина, г/л	p
I	34	$144,7 \pm 3,6$	0,05
2А	28	$142,6 \pm 3,7$	$> 0,05$
2Б-3	32	$143,3 \pm 4,7$	$> 0,05$

Примечание: p - достоверность различия по сравнению с I стадией.

Как видно из таблицы, концентрация гемоглобина практически не менялась в зависимости от тяжести сердечной недостаточности.

Данные о парциальном давлении кислорода в венозной крови

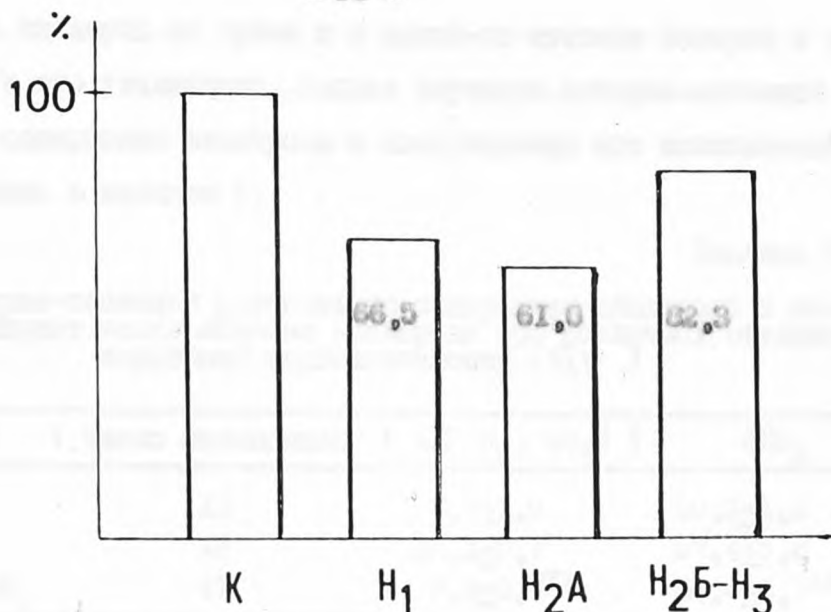


Рис. 4. Максимальное напряжение кислорода в венозной крови больных с различными стадиями сердечной недостаточности (в процентах от нормы).

представлены на рисунке 4.

Как видно из рисунка, венозная гипоксемия может быть констатирована при сердечной недостаточности с высокой степенью достоверности (средние значения  $pO_2$  были ниже нормального при всех стадиях). Динамика  $pO_2$  по стадиям не носила характера одностороннего снижения с утяжелением сердечной недостаточности. При 2Б-3 стадиях значение  $pO_2$  оказалось достоверно более высоким, чем при I и тем более 2А стадиях. Насыщение гемоглобина кислородом и содержание кислорода в венозной крови также было выше при 2Б-3 стадиях, чем при 2А (на 29,2% и 21,8% соответственно,  $p < 0,01$ ). Несмотря на рост значений показателей газового состава, нормальных цифр они не достигали. Для правильной трактовки этого явления необходимо оценить изменения артерио-венозной разности по содержанию кислорода и коэффициента использования кислорода, так как эти показатели характеризуют способность тканей

извлекать кислород из крови и в какой-то степени говорят о способности к его утилизации. Данные изучения артерио-венозной разности по содержанию кислорода и коэффициента его использования представлены в таблице 6.

Таблица 6

Артерио-венозная разность по содержанию кислорода и коэффициент использования кислорода при различных стадиях сердечной недостаточности (M+M)

Стадии СН	Число наблюдений	АВР $O_2$ , об. %	$KMO_2$
$H_1$	13	$8,9 \pm 1,0$	$50,3 \pm 4,2$
$H_2A$	15	$10,1 \pm 0,7$	$57,4 \pm 3,8$
$H_2B-H_3$	17	$7,4 \pm 0,7^{xx}$	$44,4 \pm 2,7^{xx}$

Примечание: xx - различия достоверны по сравнению с предыдущей стадией СН ( $p < 0,05$ ).

В литературе приводятся следующие цифры нормальных АВР  $O_2$  и  $KMO_2$ : АВР  $O_2$   $6,86 \pm 0,56$  об.%,  $KMO_2$   $36,58 \pm 3,09$  (О.В. Коркушко и Л.А. Иванов, 1980), АВР  $O_2$   $6,1 \pm 0,3$  об.%,  $KMO_2$   $33 \pm 1,5$  (М.Г. Дмитриева и соавт., 1986).

Сопоставление с ними показывает, что экстракция кислорода из крови при сердечной недостаточности повышена. Аналогичный вывод делают многие авторы: Л.М. Георгиевская (1960); Н.С. Заоздра (1962); И.И. Смирнов (1966); И.А. Волкова (1968); М.В. Давыденко и соавт. (1972); И.В. Давидова и соавт. (1981); R.D. Woodson et al. (1970); D.J. Bauman et al. (1973); S. Rubin et al. (1982).

Что касается динамики изучаемых показателей по стадиям сердечной недостаточности, то достоверные отличия выявлены между 2A и 2Б-3 стадиями: при 2Б-3 стадии АВР  $O_2$  и  $KMO_2$  меньше, чем при 2A стадии. Намечившаяся при 2A стадии тенденция к росту

$\text{AIF O}_2$  и  $\text{HIO}_2$  меняется на противоположную при 2Б-3 стадии. Это говорит о том, что ткани не могут больше извлекать кислород из крови в прежнем количестве, что связано, скорее всего, с развитием в них гистотоксических изменений вследствие угнетения функции тканевых дегидрогеназ (А.М.Чарный, 1961).

Таким образом, тот факт, что венозная кровь при 2Б-3 стадии сердечной недостаточности более богата кислородом, чем при 2А стадии, не есть признак улучшения состояния больных, а напротив, свидетельствует о начинающихся в тканях дистрофических процессах. С подобным явлением при изучении газового состава крови больных с сердечной недостаточностью встретились Г.М.Новолодская (1957), Н.А.Буланова (1963), Б.М.Волосянико и С.М.Кит (1969), В.А.Нахитин и соавт. (1979).

Часть исследователей нашли максимальную  $\text{AIF O}_2$  и венозную гипоксемию при наиболее выраженной сердечной недостаточности (Н.Н.Смирнов, 1966; Н.А.Волнова, 1968; R.D.Woodson et al., 1970), в то время как в данной работе они принялись на 2А стадию.

Различий в газовом составе венозной крови у больных ишемической болезнью сердца и ревматическими пороками сердца при одинаковой стадии сердечной недостаточности выявлено не было.

Полученные данные о состоянии газового состава крови у больных с хронической сердечной недостаточностью свидетельствуют о глубоких и неоднозначных нарушениях кислородного транспорта и обмена. Так, выявлена умеренная артериальная гипоксемия. Разное обеднение венозной крови кислородом и повышенная его экстракция являются признаками циркуляторной гипоксии. Уменьшение венозной гипоксемии при выраженной сердечной недостаточности связано, скорее всего, с присоединением гистотоксической гипоксии.

Таким образом, гипоксия при сердечной недостаточности носит смешанный характер. При I ее стадии - это отчетливо выраженная циркуляторная гипоксия, сочетающаяся с умеренной артериальной гипоксемией, при 2А - тенденция к нарастанию циркуляторной гипоксии без существенного углубления артериальной гипоксемии. Сердечная недостаточность 2Б-3 стадии характеризуется углублением артериальной гипоксемии и присоединением гистотоксической гипоксии.

Эти положения могут быть проиллюстрированы следующими клиническими примерами.

Больной И-н, 83 года. История болезни В 2075. В стационар поступил 19.02.87. Клинический диагноз - Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, функциональный класс III. Сердечная недостаточность I стадии.

Газовый состав крови при поступлении:  $paO_2$  72 мм рт.ст.,  $CaO_2$  21 об.%,  $pbO_2$  29 мм рт.ст.,  $SbO_2$  12,4 об.%,  $AIF O_2$  8,6 об.%,  $KIO_2$  40,8. Нв 160 г/л. Снижение  $paO_2$  говорит об артериальной гипоксемии, увеличение  $AIF O_2$  и снижение венозного  $pbO_2$  - признаки циркуляторной гипоксии.

Больная А-а, 74 года. История болезни В 2064. Поступила в стационар 14.02.87. Клинический диагноз - Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз. Мерзательная аритмия. Сердечная недостаточность 2А стадии.

Газовый состав крови:  $paO_2$  70 мм рт.ст.,  $CaO_2$  19,2 об.%,  $pbO_2$  24 мм рт.ст.,  $SbO_2$  8,4 об.%,  $AIF O_2$  10,8 об.%,  $KIO_2$  56,3. Нв 146 г/л. Также отмечается артериальная гипоксемия и более выраженная циркуляторная гипоксия.

Больная Т-о, 59 лет. История болезни В 2172. Поступила в

стационар 17.02.57. Клинический диагноз - Ревматизм, неактивная фаза. Центральная порок сердца: стеноз левого атрио-вентрикулярного отверстия, недостаточность митрального клапана. Мерцательная аритмия. Сердечная недостаточность 2Б-3 стадии.

Газовый состав крови:  $pO_2$  53 мм рт.ст.,  $CaO_2$  12,5 об.%,  $pH$  7,38 мм рт.ст.,  $CO_2$  9,0 об.%,  $AIF$   $O_2$  3,5 об.%,  $KNO_2$  28,2. Ив 142 г/л. Относительно высокое  $pO_2$  и небольшая  $AIF$   $O_2$  в этом случае не являются признаками компенсации, так как в момент обследования у данной больной имела место клинически выраженная сердечная недостаточность. Напротив, их следует расценивать как признаки гипотоксической гипоксии.

Полученные данные показывают, что степень выраженности венозной гипоксии не соответствует тяжести сердечной недостаточности. Это имеет большое практическое значение, так как заставляет с осторожностью относиться к венозному  $pO_2$  как показателю тяжести сердечной недостаточности и эффективности ее лечения. Следует помнить о том, что возрастание венозного  $pO_2$  не всегда свидетельствует об эффективной терапии и уменьшении гемодинамических расстройств, а у тяжелых больных может указывать на развитие в тканях гипотоксических изменений.

Кроме того, нарушение утилизации кислорода у больных с 2Б-3 стадией недостаточности сердца предопределяет малую эффективность оксигенотерапии, что необходимо учитывать при ее назначении.

### 3.2. Средства гемоглобина и кислороду и его регуляция у больных с хронической сердечной недостаточностью

В ряде работ показано, что изменения средства гемоглобина и кислороду могут играть существенную роль в обеспечении кисло-



родного транспорта у больных с хронической сердечной недостаточностью (R.D.Woodson et al., 1970; A.Daniel et al., 1973), однако до сих пор нет единого мнения о характере этих изменений. Ряд авторов сообщает о прогрессирующем снижении сродства гемоглобина к кислороду параллельно тяжести сердечной недостаточности (Г.М.Поволоцкая, 1957; Н.Н.Смирнов, 1966; И.А.Волкова, 1968; R.D.Woodson et al., 1970), другие нашли разнонаправленные его сдвиги (Л.М.Георгиевская, 1960; И.А.Шимкевич и соавт., 1966).

В связи с этим функциональное состояние гемоглобина было изучено у 121 больного с хронической сердечной недостаточностью. Оно оценивалось по величине  $P_{50}$ , характеризующей степень сродства гемоглобина к кислороду.

В качестве контроля обследовано 20 здоровых людей. Величина  $P_{50}$  у них составила  $26,0 \pm 0,45$  мм рт.ст., что соответствует литературным данным (М.А.Ходас и соавт., 1978; О.В.Коркушко и Л.А.Иванов, 1980; G.Artigas et M.Robert, 1971). За величину нормальных показателей были приняты значения от 23 до 29 мм рт.ст. ( $M \pm 1,5$ ).

Результаты исследования приведены в таблице 7.

Таблица 7

Величина  $P_{50}$  у больных с различными стадиями сердечной недостаточности ( $M \pm m$ )

Стадия СН	Число наблюдений	Величина $P_{50}$ (мм рт.ст.)
Контроль	20	$26,0 \pm 0,45$
$H_1$	42	$26,78 \pm 0,52$
$H_2$	33	$24,45 \pm 0,36$ х, хх
$H_2-B-H_3$	46	$28,12 \pm 0,53$ х, хх

Примечание: х - различия достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), хх - по сравнению с предыдущей стадией СН ( $p < 0,001$ ).

Как видно из таблицы, величина  $P_{50}$  у больных с I стадией сердечной недостаточности не изменялась достоверно по сравнению со здоровыми ( $p > 0,05$ ). Отклонения от нормы выявлены лишь при последующих стадиях, причем они носили разнонаправленный характер. Так, при сердечной недостаточности 2A стадии величина  $P_{50}$  достоверно уменьшалась по сравнению с таковой как у здоровых, так и у больных с I стадией. Сердечная недостаточность 2Б-3 стадии характеризовалась, напротив, достоверным увеличением значения  $P_{50}$  по сравнению со здоровыми и больными с 2A стадией. При одной и той же стадии сердечной недостаточности различий в величине  $P_{50}$  у больных ишемической болезнью и ревматическими пороками сердца выявлено не было.

Эти результаты говорят о том, что изменения функциональных свойств гемоглобина при хронической сердечной недостаточности носят различный характер: I стадия не сопровождается какими-либо отклонениями сродства гемоглобина к кислороду, при 2A стадии оно существенно выше нормы, переход же к 2Б-3 стадии характеризуется его понижением по сравнению с нормой и предыдущей стадией сердечной недостаточности.

Для устранения влияния различного рН крови на величины  $P_{50}$  у больных они были приведены к стандартному рН 7,4. Результаты представлены в таблице 8.

Динамика  $P_{50}$  стандартного практически повторяла динамику  $P_{50}$  истинного и свидетельствовала о повышении сродства гемоглобина к кислороду при сердечной недостаточности 2A стадии и о понижении при 2Б-3 стадии.

Выявленные сдвиги функциональных свойств гемоглобина могут по-разному сказаться на выполнении кровью кислородно-транспортной функции, а именно на ее способности оксигенироваться в лег-

Таблица 8

Величина  $P_{50}$  стандартного у больных с различными стадиями сердечной недостаточности ( $M \pm m$ )

Стадия СН	Число наблюдений	$P_{50}$ станд. (мм рт.ст.)
$H_1$	15	$27,2 \pm 0,7$
$H_2 A$	23	$25,1 \pm 0,6$ х
$H_2 B-H_3$	20	$29,2 \pm 0,6$ х

Примечание: х - различия достоверны по сравнению с предыдущей стадией СН ( $p < 0,05$ ).

ших и отдавать кислород в ткани.

Для выяснения взаимоотношений между сродством гемоглобина к кислороду и оксигенацией артериальной крови был проведен корреляционный анализ связи между соответствующими показателями:  $P_{50}$  и  $saO_2$ . Насыщение артериальной крови кислородом и  $P_{50}$  по всей совокупности больных были связаны достоверной отрицательной корреляцией, средней по силе ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,05$ ). Это означает, что повышение сродства гемоглобина к кислороду способствует более полному насыщению артериальной крови кислородом, а его снижение может привести к недонасыщению.

Изменения сродства гемоглобина к кислороду влияли и на отдачу крови кислорода. Значения  $P_{50}$  в  $AMF O_2$  достоверно положительно коррелировали между собой, причем связь была очень тесной ( $r = 0,9$ ;  $p < 0,001$ ). Тот факт, что с ростом  $P_{50}$  росло и количество экстрагированного из крови кислорода, означает, что повышение сродства гемоглобина к кислороду направлено на увеличение отдачи его тканям.

Таким образом, установлено, что значения выявленных сдвигов функциональных свойств гемоглобина в осуществлении кровью

кислородно-транспортной функции при хронической сердечной недостаточности различно: повышенное содержание гемоглобина к кислороду у больных с 2А стадией облегчает связывание им кислорода и улучшает тем самым оксигенацию крови в легких, пониженное содержание у больных с 2Б-3 стадией облегчает высвобождение кислорода и улучшает снабжение им тканей.

Для выяснения механизма изменений содержания гемоглобина к кислороду у больных с сердечной недостаточностью определялась концентрация 2,3-ДФГ, рН и  $pCO_2$  крови, поскольку 2,3-ДФГ, водородные ионы и углекислый газ относятся к числу наиболее важных регуляторов функциональных свойств гемоглобина (М.В.Бориски, 1983).

Концентрация 2,3-ДФГ в крови была определена у 51 больного, контролем служили данные обследования 18 практически здоровых лиц соответствующего возраста и пола.

У здоровых концентрация 2,3-ДФГ в крови составила  $2,52 \pm 0,24$  ммоль/л. За величину нормальных показателей были приняты значения от 1 до 4,04 ммоль/л ( $M \pm 1,5 \sigma$ ).

Колебания уровня 2,3-ДФГ у больных представлены на рисунке 5.

Концентрация 2,3-ДФГ достоверно превышала норму уже при I стадии ( $p < 0,05$ ) и продолжала нарастать по мере утяжеления сердечной недостаточности, достигая максимума при 2Б-3 стадии. Следует отметить, однако, что уровень 2,3-ДФГ при 2А стадии достоверно превышал таковой при I стадии, в то время как при 2Б-3 стадии он достоверно ( $p < 0,05$ ) отличался от уровня 2,3-ДФГ при предыдущих стадиях. Этиология сердечной недостаточности на концентрацию 2,3-ДФГ не влияла.

Полученные данные в целом согласуются с литературными

ММОЛЬ/Л

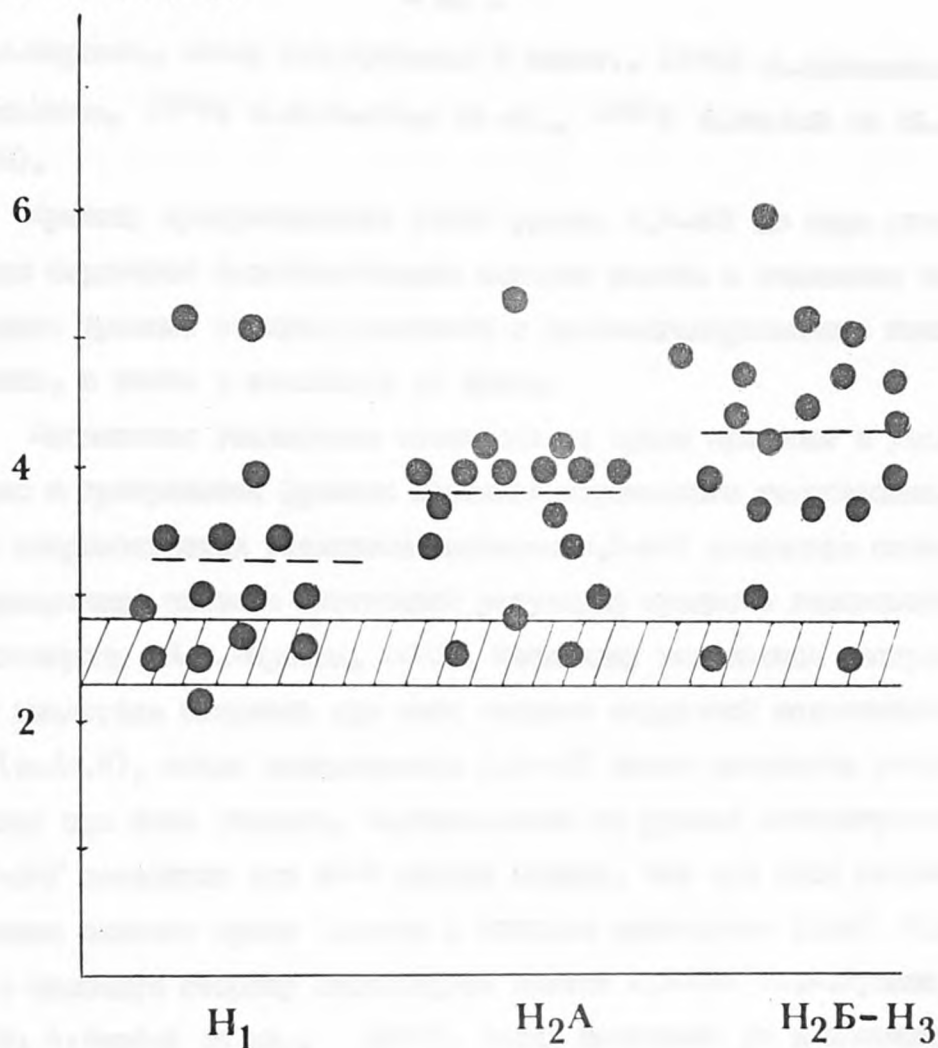



Рис.5. Концентрация 2,3-ДПГ у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Усл.обозначения:

- - средний уровень ( $M$ );
-  - концентрация 2,3-ДПГ у здоровых ( $M \pm m$ )

(В.И.Серпова, 1982; В.Ф.Лукиянов и соавт., 1984; J.Jachowicz-Kozłowska, 1974; R.D.Woodson et al., 1970; A.Daniel et al., 1978).

Причину прогрессивного роста уровня 2,3-ДФГ по мере углубления сердечной недостаточности следует искать в изменении соотношения фракций оксигенированного и дезоксигенированного гемоглобина, а также в изменении pH крови.

Повышенная утилизация кислорода из крови приводит к увеличению в эритроцитах фракции дезоксигенированного гемоглобина, что сопровождается усиленным синтезом 2,3-ДФГ благодаря наличию в эритроците системы автономной регуляции сродства гемоглобина к кислороду (М.В.Бориски, 1983). Поскольку повышенная экстракция кислорода выявлена при всех стадиях сердечной недостаточности (табл.6), общая концентрация 2,3-ДФГ также оказалась увеличенной при всех стадиях. Максимального же уровня концентрации 2,3-ДФГ достигала при 2Б-3 стадия потому, что при этой стадии выявлен алкалоз крови (данные о котором приводятся ниже). Сдвиг pH в щелочную сторону стимулирует синтез 2,3-ДФГ (А.М.Рубина, 1973; A.Daniel et al., 1978). Между величиной pH и концентрацией 2,3-ДФГ найдена достоверная положительная корреляция ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, в эритроцитах больных с сердечной недостаточностью существует биохимический механизм, подготавливающий условия для облегчения отдачи кислорода кровью - это рост концентрации 2,3-ДФГ. Максимального развития он достигает при наиболее тяжелой сердечной недостаточности.

Показатели кислотно-щелочного состояния определялись у 61 больного с ХСН. За нормальные цифры были приняты стандартизованные для данной клинической базы параметры КИС:



pH 7,35-7,43; BE 44-45 ммоль/л; Pв 21,3-24,8 ммоль/л; BE  $\pm 2,3$  ммоль/л; pCO<sub>2</sub> 35-45 мм рт.ст. Результаты исследования представлены в таблице 9.

Таблица 9

Динамика величины pH и BE у больных ХСН

Стадия СН	Число наблюдений	pH (ед.)	BE (ммоль/л)
I	18	7,42 $\pm$ 0,005	0,77 $\pm$ 0,33
IIA	23	7,41 $\pm$ 0,006	0,512 $\pm$ 0,41
IIБ-IIЗ	20	7,46 $\pm$ 0,009 <sup>x</sup>	2,58 $\pm$ 0,56 <sup>x</sup>

Примечание: x - различия достоверны по сравнению с I стадией ХСН (p < 0,05)

Как видно из таблицы, значения pH при I и IIA стадиях не выходили за пределы нормы и не отличались друг от друга. То же можно сказать о величине BE (избытка буферных оснований). При сердечной недостаточности IIБ-III стадии были выявлены серьезные нарушения ИБ: сдвиг pH в щелочную сторону, причем метаболического характера, на что указывало достоверное повышение величины BE по сравнению с таковой при I и IIA стадиях.

Полученные данные в целом согласуются с данными других авторов (А.Н.Кабанов, 1961, 1967; А.Н.Виноградова и соавт., 1969; Н.Н.Мон и соавт., 1970; Н.Н.Славков и соавт., 1972).

В соответствии с эфферентом Бора в условиях ацидоза крови, характерного для сердечной недостаточности IIБ-III стадии, гемоглобин должен повышать сродство к кислороду, в данной же работе найдено его понижение. Это говорит о том, что выявленные изменения pH крови не могут быть непосредственной причиной изменения функциональных свойств гемоглобина у больных с сердечной недостаточностью. Участие различного pH крови в регуляции сродства

гемоглобина к кислороду опосредуется влиянием его на синтез другого важнейшего регулятора - 2,3-ДФГ.

Парциальное напряжение углекислого газа ( $pCO_2$ ) в капиллярной крови было определено у 61 больного. При I стадии сердечной недостаточности оно составляло  $37,8 \pm 1,2$  мм рт.ст., при 2А -  $39,4 \pm 1,2$  мм рт.ст., при 2Б-3 стадии  $36,8 \pm 1,2$  мм рт.ст. Достоверных изменений  $pCO_2$  в зависимости от тяжести и этиологии сердечной недостаточности выявлено не было.

Литературные данные на этот счет довольно противоречивы. Так, наряду с нормальным  $pCO_2$  крови (A. Daniel et al., 1978) было найдено прогрессивное снижение в зависимости от тяжести недостаточности сердца (И.И.Смирнов, 1966), прогрессивное нарастание (И.А.Вольева, 1967), а также разнонаправленные его сдвиги (Г.М.Поволоцкая, 1957; Л.М.Георгиевская, 1960).

Полученная динамика  $pCO_2$  по стадиям сердечной недостаточности не объясняет изменений сродства гемоглобина к кислороду.

Для уточнения значения каждого из вышеперечисленных факторов в регуляции сродства гемоглобина к кислороду был проведен корреляционный анализ связей между  $P_{50}$  и pH, между  $P_{50}$  и  $pCO_2$ , а также между  $P_{50}$  и концентрацией 2,3-ДФГ. Полученные коэффициенты корреляции представлены в таблице 10.

Таблица 10

Коэффициенты корреляции между  $P_{50}$  и ее регуляторами

Пары связанных показателей	Число пар	Коэффициент корреляции		p
$P_{50}$ и 2,3-ДФГ	50	+0,39		< 0,001
$P_{50}$ и pH	60	+0,05		> 0,05
$P_{50}$ и $pCO_2$	60	+0,07		> 0,05

Достоверная положительная корреляция средней силы обнаружена между  $P_{50}$  и концентрацией 2,3-ДЭГ и отсутствовала между  $P_{50}$  и pH, между  $P_{50}$  и  $PCO_2$ . Это говорит о решающей роли 2,3-ДЭГ в регуляции сродства гемоглобина к кислороду при сердечной недостаточности. Факты, однако, показывают, что влияние 2,3-ДЭГ на гемоглобин реализуется лишь при 2Б-3 стадиях. На более ранних стадиях недостаточности сердца, несмотря на рост концентрации 2,3-ДЭГ, сродство гемоглобина к кислороду не только не понижается, но даже повышается. Это заставляет предполагать наличие других факторов регуляции, влияние которых при I и 2А стадиях преобладает над влиянием 2,3-ДЭГ. Они могут быть катехоламинами, которые способны повысить сродство гемоглобина к кислороду (М.В. Борисенко, 1981; H. Mairbairl et E. Himpeler, 1978) и уровень которых в организме наибольший именно при I и 2А стадиях (Л.Т. Малая и соавт., 1976; И.И. Сивков и соавт., 1978; И.А. Рачивский, 1979; И.Р. Забиров, 1986).

Изменения в системе регуляции сродства гемоглобина к кислороду показаны на примере истории болезни пациентов с различными стадиями сердечной недостаточности.

Больной М-н, 83 года. История болезни В 2075. Поступил в стационар 15.02.87. Клинический диагноз - Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, функциональный класс III. Сердечная недостаточность I стадии.

У данного больного практически все изучаемые показатели оказались в пределах норм:  $P_{50}$  26 мм рт.ст., концентрация 2,3-ДЭГ 2,384 ммоль/л, pH 7,43;  $PCO_2$  38 мм рт.ст.

Больная А-а, 76 лет. История болезни В 2362. Поступила в стационар 20.02.87. Клинический диагноз - Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, функциональный

классе II. Сердечная недостаточность 2А стадии. Сопутствующий диагноз - гипертоническая болезнь II стадии.

Данные обследования:  $P_{50}$  21,5 мм рт.ст., концентрация 2,3-ДЭГ 3,96 ммоль/л; pH 7,43;  $pCO_2$  37 мм рт.ст. Сродство гемоглобина к кислороду повышено, концентрация 2,3-ДЭГ и pH на верхней границе нормы,  $pCO_2$  в пределах нормы.

Больная К-а, 60 лет. История болезни В 7024. Поступила в стационар 08.06.87. Клинический диагноз - Ревматизм, неактивная фаза. Митральный порок сердца: стеноз левого атриовентрикулярного отверстия, недостаточность митрального клапана. Мерцательная аритмия. Сердечная недостаточность 2Б-3 стадии.

Данные обследования:  $P_{50}$  34 мм рт.ст., концентрация 2,3-ДЭГ 4,77 ммоль/л, pH 7,45;  $pCO_2$  37 мм рт.ст. Сродство гемоглобина к кислороду существенно понижено, концентрация 2,3-ДЭГ выше нормы, умеренный алкалоз.

Таким образом, при хронической сердечной недостаточности выявлены существенные изменения показателей, характеризующих кислородно-транспортную функцию крови. Они свидетельствовали о наличии у больных циркуляторной гипоксии, сочетающейся с артериальной гипоксемией. В наиболее тяжелых случаях (2Б-3 стадия) появлялись признаки развития в тканях гипотоксической гипоксии.

Сродство гемоглобина к кислороду менялось в зависимости от тяжести сердечной недостаточности: повышалось при 2А стадии и понижалось при 2Б-3 стадиях. Эти изменения влияли на транспорт кислорода кровью: повышенное сродство гемоглобина к кислороду способствовало лучшей оксигенации крови в легких, пониженное сродство облегчало отдачу кровью кислорода тканям.

Решающая роль в регуляции сродства гемоглобина к кислороду

принадлежала 2,3-дифосфоглицериновой кислоте, концентрация которой прогрессивно нарастала от I к 2Б-3 стадии сердечной недостаточности. Синтез ее стимулировался повышенной отдачей кровью кислорода, а при 2Б-3 стадии еще и алкалозом крови.

Пониженное сродство гемоглобина к кислороду при 2Б-3 стадии было связано, следовательно, с воздействием на гемоглобин большого количества в эритроцитах 2,3-ДФГ. При более ранних стадиях (I-2А) влияние 2,3-ДФГ на гемоглобин, вероятно, нивелировалось другими факторами, предположительно избытком нитрохемоглобинов.

Таким образом, при хронической сердечной недостаточности выявлены серьезные изменения показателей кислородно-транспортной функции крови и факторов регуляции функциональных свойств гемоглобина, которые зависели от тяжести сердечной недостаточности и не зависели от ее причин.

#### 4. ВЛИЯНИЕ КАПТОПРИЛА НА ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА КРОВЬЮ И ЕГО ОБМЕН НА УРОВНЕ МИКРОСОСУДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

##### 4.1. Коррекция средства гемоглобина и кислороду каптоприлом у больных с хронической сердечной недостаточностью

Изучение роли изменений средства гемоглобина и кислороду в осуществлении кровью кислородно-транспортной функции при хронической сердечной недостаточности имеет также практическое значение, так как затрагивает проблему, связанную с возможностью коррекции кислородного режима в организме.

Как показано данное исследование, а также исследования других авторов (R.D.Woodson et al., 1970; A.Daniel et al., 1978), нарушение доставки кислорода, обусловленное недостаточностью сердца, организм пытается компенсировать путем повышенной его экстракции из крови. Минимизировать этот процесс может средство гемоглобина и кислороду. Это вызывает необходимость изучения влияния на него различных препаратов с возможным дальнейшим их применением для его коррекции.

Теоретически препарат для коррекции средства гемоглобина и кислороду у больных с хронической сердечной недостаточностью должен понижать его, облегчая тем самым отдачу кислорода тканям. В то же время вызванное воздействием препарата снижение средства гемоглобина и кислороду не должно стать причиной ухудшения оксигенации артериальной крови в легких.

Нами был опробован ингибитор ангиотензинпревращающего фермента каптоприл. Этот вазодилататор не только уменьшает пред- и постнагрузку, снижает общее периферическое сопротивление, увеличивает минутный объем кровообращения (Л.И.Ольбинская



и соавт., 1984; K.Chatterjee et al., 1985; F.Hertrich et H. Leinberger, 1986), но и улучшает гемодинамику в легких и функцию внешнего дыхания. Эти эффекты имеют место не только при выраженной сердечной недостаточности (Д.Р.Хемитон, 1983; Н.М. Мухарлямов и соавт., 1985; Р.М.Ирани, 1986; A.J.Cowley et al., 1984), но и при умеренной (Л.И.Ольбинская и Т.Е.Морозова, 1987).

Указаний на способность каптоприла изменять сродство гемоглобина к кислороду при сердечной недостаточности в литературе не было.

Влияние каптоприла на сродство гемоглобина к кислороду было изучено в ходе острой лекарственной пробы у 26 больных (с I стадией сердечной недостаточности 12 человек, с 2А - 7, с 2Б-3 - 7). Причиной сердечной недостаточности у 23 была ишемическая болезнь, у трех - ревматические пороки сердца.

Сродство гемоглобина к кислороду оценивалось до и через 90 минут после приема каптоприла, т.е. в момент максимального его действия. Доза была стандартной - 25 мг.

Результаты представлены в таблице II и на рисунке 6.

Таблица II

Изменение величины  $P_{50}$  под влиянием каптоприла в зависимости от ее исходного значения ( $M \pm m$ )

Группа больных	Число наблюдений	Средний прирост $P_{50}$		P
		в мм рт.ст.	в %	
Все больные	26	$1,83 \pm 0,4$	$7,2 \pm 1,6$	$< 0,001$
Больные с исходным $P_{50}$ 21,5-27,5 мм рт.ст.	13	$2,35 \pm 0,42$	$11,76 \pm 1,98$	$< 0,001$
Больные с исходным $P_{50}$ 28-35 мм рт.ст.	13	$0,81 \pm 0,67$	$2,66 \pm 1,9$	$> 0,05$

Как видно из таблицы, у обследованных 26 больных под влиянием однократного приема каптоприла в дозе 25 мг величина  $P_{50}$

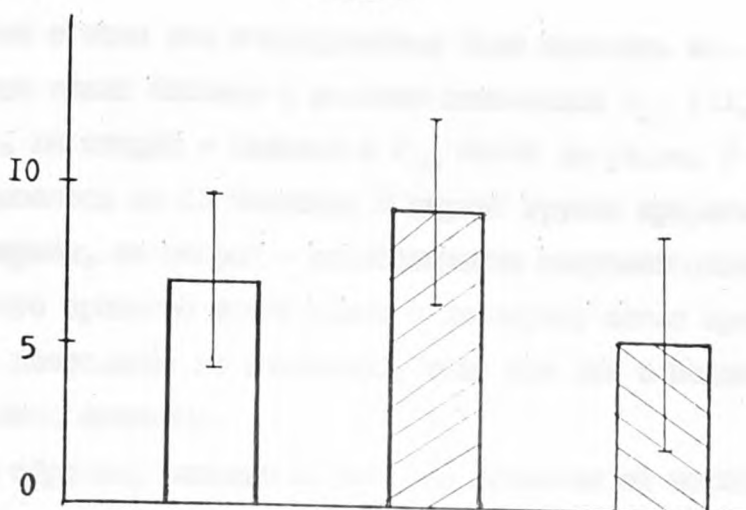


Рис.6. Прирост величины  $P_{50}$  у больных с различными стадиями сердечной недостаточности (в процентах от исходного) после приема нифедипина.

Усл.обозначения:



- прирост  $P_{50}$  у больных с I стадией СН



- прирост  $P_{50}$  у больных с IIA стадией СН



- прирост  $P_{50}$  у больных с IIIB-III стадией СН

в среднем увеличилась, причем достоверно. Это значит, что нифедипин способен понижать сродство гемоглобина к кислороду у больных с сердечной недостаточностью. При индивидуальном анализе результатов пробы обращал на себя внимание тот факт, что прирост величины  $P_{50}$  чаще встречался и был наибольшим у больных с невысокими его исходными значениями. У больных же с исходно высокими значениями  $P_{50}$  прирост его был незначительным, либо его не было совсем, а в 4-х случаях отмечалось даже его уменьшение.

В связи с этим все обследованные были поделены на 2 группы: в первую вошли больные с исходно невысокими  $P_{50}$  (21,5–27,5 мм рт.ст.), во вторую — больные с  $P_{50}$  28–35 мм рт.ст. В обеих группах оказалось по 13 человек. В первой группе прирост  $P_{50}$  был достоверным, во второй — статистически несущественным. Это означает, что сродство гемоглобина к кислороду после приема калтоприла достоверно не снижается, если оно уже в исходном состоянии было понижено.

Таким образом, влияние калтоприла зависело от исходного функционального состояния гемоглобина.

Динамика величины  $P_{50}$  после приема калтоприла у больных с различной тяжестью сердечной недостаточности представлена на рисунке 6.

Достоверный прирост величины  $P_{50}$  отмечался у больных с I и 2А стадиями ( $p < 0,05$ ). При I стадии он составил  $1,67 \pm 0,7$  мм рт.ст., при 2А —  $2,5 \pm 0,9$  мм рт.ст. Прирост  $P_{50}$  при 2Б–3 стадиях (на  $1,43 \pm 0,8$  мм рт.ст.) оказался недостоверным ( $p > 0,05$ ).

Это согласуется с вышеприведенным выводом зависимости эффекта действия калтоприла от исходного функционального состояния гемоглобина. Так, высокие исходные значения  $P_{50}$  характерны для больных с выраженной сердечной недостаточностью, поэтому у этих больных прироста  $P_{50}$  не получено. У больных же с более ранними стадиями (I–2А) исходные значения  $P_{50}$  невысокие (табл.7), у них и наблюдался достоверный его прирост.

Таким образом, установлено, что калтоприл при однократном его приеме способен понижать сродство гемоглобина к кислороду у больных с хронической сердечной недостаточностью. Выраженность этого эффекта зависит от исходного состояния гемоглобина, а также от тяжести сердечной недостаточности.

Для иллюстрации этих положений приводятся несколько историй болезни.

Больной В-В, 52 года. История болезни В 14781. В стационар поступил 07.11.66. Клинический диагноз - Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз. Сердечная недостаточность I стадии.

Исходное  $P_{50}$  21 мм рт.ст. После приема нитроприла оно составило 26 мм рт.ст. (выросло на 23,8%).

Больной А-В, 73 года. История болезни В 15585. В стационар поступил 04.12.66. Клинический диагноз - Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз. Мерцательная аритмия. Сердечная недостаточность 2А стадии.

Исходное  $P_{50}$  26 мм рт.ст. После приема нитроприла 29 мм рт.ст. (выросло на 11,5%).

Больная И-А, 60 лет. История болезни В 12122. В стационар поступила 17.09.66. Клинический диагноз - Ревматизм, неактивная фаза. Митральный порок сердца: недостаточность митрального клапана, стеноз лового атриовентрикулярного отверстия. Мерцательная аритмия. Асцит, гидроторакс. Анasarma. Сердечная недостаточность 3 стадии.

Исходное  $P_{50}$  28 мм рт.ст., после приема нитроприла 29 мм рт.ст. (выросло всего на 3,6%).

#### 4.2. Транспорт кислорода на микроциркуляторном уровне и влияние на него нитроприла у больных с хронической сердечной недостаточностью

Адекватное снабжение тканей организма кислородом зависит не только от особенностей его транспорта кровью, но и от особенностей его транспорта на уровне микрососудов (В.А.Борзовский,

1981).

В связи с этим параметры переноса кислорода на микроциркуляторном уровне определялись у 44 практически здоровых лиц, а также у 42 больных с хронической сердечной недостаточностью. У 39 больных они определялись в исходном состоянии и после однократного приема внутрь 25 мг вальтоприла. Результаты исследования представлены в таблицах I2 и I3.

Таблица I2

Параметры транспорта кислорода на микроциркуляторном уровне у больных с различными стадиями сердечной недостаточности ( $\bar{x} \pm m$ )

Стадия СН	Кол-во больных n	$V_1$ мл лг.ст./с	$V_2$	$V_3$	$\Delta$ с
Контроль		$1,78 \pm 0,11$	$1,23 \pm 0,05$	$1,04 \pm 0,08$	$19,5 \pm 0,4$
I-2A	32	$0,69 \pm 0,07^k$	$1,13 \pm 0,05$	$0,83 \pm 0,05^k$	$26,2 \pm 1,06^k$
II-3	10	$0,41 \pm 0,08^{k, kh}$	$1,13 \pm 0,14$	$0,63 \pm 0,12^k$	$35,8 \pm 3,0^{k, kh}$

Примечание: k - различия достоверны ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем,  
kh - по сравнению с предыдущей стадией сердечной недостаточности.

Как видно из таблицы, уже при умеренной сердечной недостаточности (I-2A стадия) достоверно увеличивалось время между первым вдохом кислорода и повышением  $trO_2$  ( $\Delta$ ), уменьшалась скорость повышения  $trO_2$  как во время ингаляции кислорода, так и в период восстановления кровотока после инъекции (т.е.  $V_1$  и  $V_3$ ). Все это свидетельствует о замедленной доставке и диффузии кислорода в ткани, а также о снижении резервных возможностей микрососудов.

Переход к более тяжелой сердечной недостаточности (II-3 стадия) характеризовался еще более выраженными нарушениями:

время доставки кислорода от легких к коже достоверно выросло, а скорость диффузии кислорода из капилляров в кожу достоверно уменьшилась по сравнению с I-2A стадиями. Резервные возможности микрососудов также снижались, но недостоверно.

Таким образом, ухудшение кислородного снабжения кожи, выявленное уже при I-2A стадии сердечной недостаточности, достигало максимума при 2Б-3 стадии. Эти данные согласуются с данными других авторов (И.И.Алмазов и Э.Б.Алшев, 1980; Э.Б.Алшев, 1980).

Скорость утилизации кислорода кожей ( $v_2$ ) у больных достоверно не отличалась от контроля и не зависела от тяжести сердечной недостаточности. Это не согласуется с данными В.А.Березовского и В.К.Полышко (1970), а также Э.Б.Алшева и соавторов (1980), выявивших нарушение утилизации кислорода тканями у больных с недостаточностью сердца, степень которого была пропорциональна ее тяжести. Вероятно, эти разногласия связаны с методическими различиями (цитируемые авторы применяли другие подходы).

Данные о влиянии однократного приема нитроприла на изучаемые показатели представлены в таблице 13.

Таблица 13

Динамика параметров транспорта кислорода на микроциркуляторном уровне под влиянием нитроприла у больных с различными стадиями сердечной недостаточности ( $n=10$ )

Стадия СН	Число наблюдений	Изменение показателя в % от исходного			
		$v_1$	$v_2$	$v_3$	$\Delta$
Н I-2A	21	+25,0 $\pm$ 14,0	+3,6 $\pm$ 6,8	+11,4 $\pm$ 6,6	+9,4 $\pm$ 5,1
Н 2Б-3	8	+23,6 $\pm$ 9,8 <sup>x</sup>	+1,2 $\pm$ 9,3	+51,4 $\pm$ 21,1 <sup>x</sup>	+3,1 $\pm$ 4,0
Все больные	29	+24,6 $\pm$ 10,8 <sup>x</sup>	+0,75 $\pm$ 5,35	+40,9 $\pm$ 8,3 <sup>x</sup>	+7,8 $\pm$ 4,0

Примечание: x - различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными.



Под влиянием однократного приема каптоприла у больных с сердечной недостаточностью повышалась скорость диффузии кислорода из капилляров в ткань, а также увеличивался резервный возможности микрососудов, на что указывало достоверное возрастание значений  $V_1$  и  $V_3$ .

При анализе результатов пробы в зависимости от тяжести сердечной недостаточности оказалось, что благоприятный эффект действия каптоприла на кислородный режим тканей проявлялся лишь при 2Б-3 стадии (прирост значений  $V_1$  и  $V_3$  достоверен), но не при 1-2А стадии.

Скорость утилизации кислорода тканями и время его доставки от легких к коже ( $V_2$  и  $\Delta$ ) под влиянием каптоприла достоверно не изменялись, независимо от выраженности недостаточности сердца.

Хасан Ахмед и соавторы (1986) не выявили изменений показателей кислородного режима кожи в аналогичной работе под влиянием каптоприла, однако они обследовали больных только с 2Б-3 стадией сердечной недостаточности, устойчивых к традиционному лечению.

Таким образом, при хронической сердечной недостаточности выявлены серьезные нарушения транспорта кислорода на уровне микроциркуляции, степень выраженности которых зависела от тяжести сердечной недостаточности. Коррекция этих нарушений каптоприлом возможна лишь при тяжелой сердечной недостаточности (2Б-3 стадии).

## 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Кислородно-транспортная функция крови была изучена у 166 больных с хронической сердечной недостаточностью различного происхождения. Для ее оценки определялся газовый состав артериализированной капиллярной и венозной крови с вычислением артерио-венозной разности по кислороду и коэффициента его использования. Определялось содержание гемоглобина и его функциональные свойства, т.е. его способность связывать и отдавать кислород. Наряду с этим изучалось состояние механизмов регуляции средства гемоглобина к кислороду, с этой целью определялась концентрация  $2,3\text{-DgP}$ , рН и  $\text{pCO}_2$  крови.

У 26 больных сделана попытка фармакологической коррекции кислородсвязывающей способности гемоглобина с помощью ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента каптоприла.

Транспорт кислорода на микроциркуляторном уровне изучался у 42 больных, у 29 из них повторно после однократного приема каптоприла.

Полученные данные анализировались в зависимости от тяжести сердечной недостаточности и ее этиологии.

При оценке газового состава артериализированной капиллярной крови обнаружены статистически значимые изменения его показателей, свидетельствующие о наличии у больных с сердечной недостаточностью артериальной гипоксемии. Так, уже при I стадии парциальное напряжение кислорода было достоверно снижено по сравнению с нормой. При II стадии показатели парциального напряжения, процента насыщения гемоглобина кислородом и его содержания в крови не отличались достоверно от таковых при I стадии. При II-III стадии выявлено достоверное понижение парциального на-

присутствия кислорода и процента насыщения им гемоглобина по сравнению с I стадией. Содержание кислорода также снижалось, но недостоверно, что было связано с большими индивидуальными разбросами данных.

Таким образом, степень выраженности артериальной гипоксемии зависела от тяжести сердечной недостаточности. Зависимости ее от причины недостаточности сердца выявлено не было.

Полученные данные в целом согласуются с литературными. О наличии артериальной гипоксемии и ее зависимости от тяжести сердечной недостаточности сообщают также И.А. Волкова (1963), В.В. Годунов и соавт. (1960), И.А. Рибачун и В.Н. Денисенко (1962), В.С. Игнатьев (1963).

Возникновение и прогрессирование артериальной гипоксемии при хронической сердечной недостаточности не случайно. Основной ее причиной является изменение легочной гемодинамики, приводящее к нарушению нормального соотношения "вентиляция/кровоток" (И.Н. Замотаев и соавт., 1963; А.В. Туев и Л.А. Некрутенко, 1963; А.В. Туев и В.В. Шаколов, 1966), а также к развитию легочной гипертензии и ухудшению функции внешнего дыхания (Р.Н. Агравонич и Л.Н. Сергеева, 1976; Н.М. Мухариязов, 1973; В.И. Алекса и Э.В. Гапонова, 1966).

В застойных легких снижена бронхиальная проходимость (А.Г. Демко, 1967; В.М. Андреев, 1968; И.Н. Сивков и соавт., 1973), а также диффузионная способность (В.В. Костик, 1974; И.Н. Смирнов, 1975а,б). Нарастание тяжести и длительности сердечной недостаточности сопровождается увеличением сопротивления сосудистого русла, снижением эластичности легких вследствие развития в них органических изменений (В.И. Алекса, Э.В. Гапонова, 1966). Таким образом, углубление артериальной гипоксемии по мере утяжеления

сердечной недостаточности вполне закономерно.

Следует, однако, отметить тот факт, что I и 2A стадии по степени артериальной гипоксемии не отличались друг от друга, несмотря на большую выраженность застойных явлений в легких при 2A стадии недостаточности сердца. Это указывает на наличие компенсаторных механизмов, позволяющих поддерживать оксигенацию крови на достаточно высоком уровне. Возможно, что определенную роль в этом играет выявленное в данном исследовании повышенное сродство гемоглобина к кислороду, облегчающее артериализацию крови.

Что касается газового состава венозной крови, то были получены следующие данные: парциальное напряжение кислорода было достоверно снижено уже при I стадии сердечной недостаточности. При 2A стадии оно достигало минимальных значений, хотя различия между величиной этого показателя при I и 2A стадиях были не достоверны. Сердечная недостаточность 2Б-3 стадии характеризовалась достоверным повышением парциального напряжения кислорода по сравнению с предыдущими стадиями, но нормальных значений оно не достигало. Динамика содержания кислорода и процента насыщения им гемоглобина целиком повторяла динамику парциального напряжения.

Было выявлено также повышение артерио-венозной разности в содержании кислорода и коэффициента его использования при I и особенно при 2A стадии. Переход к сердечной недостаточности 2Б-3 стадии характеризовался достоверным их снижением по сравнению с предыдущей стадией.

Различий в газовом составе венозной крови у больных ишемической болезнью и ревматическими пороками сердца не было выявлено.

Обеднение венозной крови кислородом связано с повышенным

извлечением его тканями. Это является основным механизмом компенсации замедленной доставки кислорода тканям при сердечной недостаточности и главным признаком циркуляторной гипоксии (Р.Г. Межебовский, 1963; В. Лир и А. Стикной, 1967; И.И. Сивков и соавт., 1978). Выявленная динамика артерио-венозной разности в содержании кислорода и коэффициента его использования показывает, что этот механизм максимально выражен при 2А стадии сердечной недостаточности.

Снижение экстракции кислорода при 2Б-3 стадии связано с развитием в тканях гистотоксической гипоксии вследствие угнетения функции тканевых дегидрогеназ длительным кислородным голоданием (В.И. Успенский, 1959; А.М. Чарный, 1961). Повышение содержания кислорода в венозной крови при этом означает, таким образом, не улучшение его доставки, а неспособность тканей его использовать.

Артерио-венозная разность в содержании кислорода при 2Б-3 стадии сердечной недостаточности снижалась еще и за счет более выраженной артериальной гипоксемии, однако ее нельзя считать основной причиной этого снижения. В работе Э.Б. Алиева и соавт. (1980) показано, что, поскольку процессы тканевого дыхания в этом случае угнетены, то даже кислородная терапия, устраняющая артериальную гипоксемию, не приводит к достаточному увеличению экстракции кислорода тканями.

Суммируя вышесказанное, можно охарактеризовать гипоксию при хронической сердечной недостаточности как смешанную: основным типом является циркуляторная гипоксия, сочетающаяся с артериальной гипоксемией. При выраженной недостаточности сердца присоединяется гистотоксическая гипоксия.

Выявленные изменения показателей газового состава крови

поставили вопрос о характере и значении изменений функциональных свойств гемоглобина в выполнении кровью функции транспорта кислорода при хронической сердечной недостаточности. В связи с этим у больных определялась величина  $P_{50}$ , характеризующая степень сродства гемоглобина к кислороду.

Получены следующие данные: величина  $P_{50}$  у больных с I стадией сердечной недостаточности не изменялась достоверно по сравнению со здоровыми, при сердечной недостаточности 2A стадии она достоверно уменьшалась по сравнению с таковой как у здоровых, так и у больных с I стадией. Сердечная недостаточность 2Б-3 стадия характеризовалась достоверным увеличением значения  $P_{50}$  по сравнению со здоровыми и больными с 2A стадией.

Различий в величине  $P_{50}$  у больных ишемической болезнью и ревматическими пороками сердца выявлено не было.

Эти результаты говорят о том, что изменения функциональных свойств гемоглобина при хронической сердечной недостаточности носят различный характер: I стадия не сопровождается какими-либо отклонениями сродства гемоглобина к кислороду, при 2A стадии оно достоверно выше нормы, переход же к 2Б-3 стадии характеризуется его понижением по сравнению с нормой и предыдущей стадией сердечной недостаточности.

Причина недостаточности сердца на изменения сродства гемоглобина к кислороду влияния не оказывает.

Теоретически известно, что изменения кислородсвязывающей способности гемоглобина в сторону ее увеличения или уменьшения по-разному сказываются на транспорте кислорода кровью. Различное сродство гемоглобина к кислороду определяет неодинаковую способность крови связывать кислород в легких и высвобождать его в тканях. В связи с этим последствия повышения и понижения



средства гемоглобина к кислороду для процессов оксигенации и деоксигенации крови при хронической сердечной недостаточности представляет большой интерес.

В результате проведенного анализа выявлена отрицательная корреляция между величиной  $P_{50}$  и процентом насыщения кислородом артериализированной капиллярной крови. Величина  $P_{50}$  и артерио-венозная разность по кислороду были связаны между собой сильной положительной корреляцией. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных с хронической сердечной недостаточностью как оксигенация крови, так и ее деоксигенация зависят от изменений кислородсвязывающей способности гемоглобина.

Повышение средства гемоглобина к кислороду сопровождается увеличением степени насыщения крови кислородом в легких, однако и улучшение кислородного снабжения тканей это не приводит. Повышение кислородсвязывающей способности гемоглобина сопровождается уменьшением артерио-венозной разности по кислороду. Это связано с тем, что кровь более прочно удерживает кислород и высвобождает его в капиллярах тканей в меньшем количестве. Следовательно, способность крови деоксигенироваться в тканевых капиллярах при хронической сердечной недостаточности имеет большее значение для обеспечения организма кислородом, чем ее способность насыщаться кислородом в легких.

Понижение средства гемоглобина к кислороду сопровождается увеличением артерио-венозной разности по кислороду, несмотря на уменьшение степени насыщения крови кислородом в легких. Увеличение экстракции кислорода из крови становится возможным в результате более полной ее деоксигенации в тканевых капиллярах, обусловленной ослаблением прочности связи между гемоглобином и кислородом.

Очень существенным является тот факт, что таким путем может быть увеличена доставка кислорода тканям без увеличения минутного объема кровообращения. Тем самым "экономится" работа сердца (М.А.Ходас и соавт., 1978), что важно для предупреждения прогрессирования сердечной недостаточности.

Таким образом, снижение кислородсвязывающей способности гемоглобина при хронической сердечной недостаточности представляет собой компенсаторно-приспособительную реакцию, направленную на обеспечение функционирования одного из основных механизмов компенсации замедленной доставки кислорода к тканям - повышенного извлечения кислорода из крови.

Что касается причин изменений функциональных свойств гемоглобина при хронической сердечной недостаточности, то необходимо отметить следующее.

Основными регуляторами сродства гемоглобина к кислороду в организме являются температура тела, ионы водорода, углекислый газ и органические фосфаты, в первую очередь, 2,3-ДФГ. Повышение температуры, парциального напряжения углекислого газа, закисление внутриэритроцитарной среды и увеличение концентрации 2,3-ДФГ понижает сродство гемоглобина к кислороду. Противоположные сдвиги оказывают обратное действие (Л.М.Иржак, 1975; А.Уайт и соавт., 1981; М.В.Борисюк, 1983 и др.).

Исходя из этих представлений, у больных была определена концентрация 2,3-ДФГ, pH и  $pCO_2$  крови. Поскольку при записи кривых диссоциации оксигемоглобина температура и парциальное напряжение углекислого газа были стандартными, для объяснения полученных изменений сродства гемоглобина к кислороду у больных с сердечной недостаточностью остается место лишь изменению pH

крови и концентрации 2,3-ДФГ.

Об изменениях рН крови получены следующие данные: значения рН при I и 2A стадиях сердечной недостаточности были практически одинаковыми. При 2B-3 стадиях значение рН достоверно принимало таковое при предыдущих стадиях, что указывало на более щелочную реакцию крови.

Тот факт, что при I и 2A стадиях при одинаковом значении рН гемоглобин отличался разным сродством к кислороду, свидетельствовал о том, что сродство прямо не зависело от кислотно-щелочного состояния крови. Кроме того, в условиях ацидоза крови, характерного для 2B-3 стадий недостаточности сердца, гемоглобин, в соответствии с эффектом Бора, должен был понизить свое сродство к кислороду, в данном же исследовании было выявлено его повышение. Это несоответствие также служит доказательством того, что изменения рН крови не являются непосредственной причиной изменений функциональных свойств гемоглобина у обследованных больных. Наконец, отсутствие корреляции между значениями рН и  $P_{50}$  ( $r = -0,05$ ), а также сходная динамика значений  $P_{50}$ , полученных при разном и одинаковом (7,4) рН еще раз подтверждает это.

Таким образом, у больных с хронической сердечной недостаточностью не было выявлено зависимости изменений сродства гемоглобина к кислороду от изменений рН крови. Как оказалось, участие рН крови в регуляции ее кислородсвязывающих свойств было опосредовано влиянием рН на синтез другого важного регулятора - 2,3-ДФГ. На это указывала положительная корреляция между величиной рН крови и концентрацией в ней 2,3-ДФГ ( $r = +0,42$ ). Прямое же действие изменений рН на свойства гемоглобина было нивелировано более мощным действием 2,3-ДФГ.

Учитывая сказанное выше, причину выявленных колебаний срод-

ства гемоглобина к кислороду у больных с сердечной недостаточностью следует искать в изменениях концентрации 2,3-ДФГ.

Концентрация 2,3-ДФГ достоверно превышала норму уже при I стадии сердечной недостаточности. При 2А стадии она продолжала увеличиваться, не отличаясь, однако, достоверно от концентрации при I стадии. Недостаточность сердца 2Б-3 стадии характеризовалась максимальным уровнем 2,3-ДФГ, который достоверно превышал таковой при предыдущих стадиях. Аналогичные данные получили В.И.Серпова (1982), Н.Б.Захарова и В.Ф.Мукьянов (1985), И.А.Шимкевич и соавторы (1986), R.D.Woodson et al. (1970).

Прогрессивный рост концентрации 2,3-ДФГ по мере утяжеления сердечной недостаточности вполне закономерен, так как синтез этого метаболита в эритроцитах стимулируется при повышенной отдаче кровью кислорода (М.В.Бориски, 1983). При 2Б-3 стадии сердечной недостаточности синтез 2,3-ДФГ растет еще и вследствие алкалоза крови (A.Daniel et al., 1978), поэтому концентрация 2,3-ДФГ достигает максимального уровня. Благодаря этому в эритроцитах больных с сердечной недостаточностью создаются биохимические предпосылки для понижения сродства гемоглобина к кислороду.

Реализуется этот механизм, однако, лишь при выраженной недостаточности сердца (2Б-3 стадия). Высокому уровню 2,3-ДФГ здесь соответствует пониженное сродство гемоглобина к кислороду. При более ранних стадиях, несмотря на повышенную концентрацию 2,3-ДФГ, сродство не изменено (I стадия) или повышено (2А стадия). Корреляция между значениями  $P_{50}$  и концентрацией 2,3-ДФГ хотя и достоверная, но не очень тесная ( $r = +0,39$ ). Вероятно, при I и 2А стадиях сердечной недостаточности есть факторы, которые нивелируют влияние 2,3-ДФГ на гемоглобин или затрудняют

контакт между ними.

В качестве таковых при сердечной недостаточности могут выступать катехоламины. В эксперименте установлена способность норадrenalина (H. Maltbom, E. Wikrolof, 1979) и адреналина (М.В. Борисенко, 1981) повышать сродство гемоглобина к кислороду. Между тем известно, что активность симпатико-адреналовой системы при хронической сердечной недостаточности повышена (Л.Т. Малая и соавт., 1976; В. Соу, 1986), причем в большей степени при ранних стадиях - I и особенно 2A (Н.А. Рачинский, 1979; Л.А. Мещинский, 1983). Прогрессирование сердечной недостаточности сопровождается снижением активности симпатико-адреналовой системы в связи с ее истощением (Н.И. Сивков и соавт., 1978; М.Р. Забиров, 1986).

Учитывая это, нельзя исключить, что изменения сродства гемоглобина к кислороду при I и 2A стадиях сердечной недостаточности есть результат гиперпродукции катехоламинов.

Механизм их действия на кислородсвязывающую способность гемоглобина обсуждается. Интересно, что при 2A стадии активность адреналового звена преобладает, т.е. уровень адреналина в крови повышен в большей степени, чем норадrenalина (Н.И. Сивков и соавт., 1978). На концентрацию 2,3-ДЭГ адреналин не влияет (T.E. Gilroy et al., 1976). Не исключено, что адреналин увеличивает связывание 2,3-ДЭГ с мембраной эритроцита, препятствуя тем самым взаимодействию 2,3-ДЭГ с гемоглобином (М.В. Борисенко, 1981). Тогда даже при высокой общей концентрации 2,3-ДЭГ большая часть ее будет как бы в депонированном, неактивном состоянии, и сродство гемоглобина к кислороду может повыситься.

Возможно также, что влияние адреналина на гемоглобин реализуется через увеличение в крови концентрации шило-АМФ, кото-



рый обладает способностью повышать сродство гемоглобина к кислороду (М.В.Борисенк, 1981). Тогда влияние цинко-АМВ на гемоглобин может превышать влияние 2,3-ДФГ, даже если концентрация 2,3-ДФГ и увеличена.

Таким образом, установлено, что регуляция сродства гемоглобина к кислороду при хронической сердечной недостаточности осуществляется не одним, а несколькими факторами, роль каждого из которых различна. Влияние различного рН крови опосредуется через регуляцию обмена 2,3-ДФГ. Наибольшее воздействие на гемоглобин оказывает именно этот метаболит эритроцитов. Особенно велико оно при тяжелой сердечной недостаточности (2Б-3 стадии), где оно преобладает над влиянием ацидоза. При более ранних стадиях (I и особенно 2А) влияние 2,3-ДФГ, возможно, нивелируется другими факторами, скорее всего избыточной продукцией питехололаминов.

Изучение особенностей регуляции сродства гемоглобина к кислороду, а также его роли в обеспечении кислородного снабжения тканей у больных с хронической сердечной недостаточностью было вызвано не только теоретическим интересом, связанным с выяснением отдельных звеньев патогенеза сердечной недостаточности, но и необходимостью подготовить определенные теоретические предпосылки для решения практического вопроса о коррекции кислородного режима в организме больных. Выявленные закономерности открывают в этом плане некоторые перспективы.

В частности, известно, что компенсация недостатка кислорода в тканях больных с сердечной недостаточностью осуществляется путем увеличения экстракции его из крови. Понижение кислородсвязывающей способности гемоглобина способствует обеспечению функционирования этого механизма, в то время как повышение сродства



гемоглобина к кислороду препятствует его осуществлению. Исходя из этого, более полного удовлетворения кислородного запроса тканей можно достичь путем понижения кислородсвязывающей способности гемоглобина.

Препарат для коррекции кислородного режима у больных с хронической сердечной недостаточностью должен решать эту задачу. В данной работе сделана попытка использовать для этой цели ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента кантоприл. Этот перспективный препарат для лечения сердечной недостаточности совершенно не изучен как возможный корректор кислородсвязывающих свойств крови. Между тем известно, что прием этого препарата приводит к уменьшению концентрации в крови катехоламинов (В.М. Маресев, 1982; В.А. Вахляев и соавт., 1986 и др.). Учитывая высказанные выше предположения о причине повышения сродства гемоглобина к кислороду при 2А стадии, можно ожидать, что кантоприл способен влиять на кислородсвязывающие свойства крови. Кроме того, кантоприл улучшает условия для оксигенации крови в легких (Р.А. Ирани, 1986).

Влияние кантоприла на сродство гемоглобина к кислороду было изучено в ходе острой лекарственной пробы у 26 больных. Доза кантоприла была стандартной - 25 мг. Сродство гемоглобина к кислороду измерялось до и через 30 минут после приема внутрь кантоприла (в момент максимального его действия). Получены следующие результаты.

Под влиянием однократного приема кантоприла у обследованных 26 больных величина  $P_{50}$  достоверно увеличилась в среднем на  $7,2 \pm 1,6 \%$ , что свидетельствовало о способности кантоприла снижать сродство гемоглобина к кислороду при хронической сердечной недостаточности.

Эта способность зависела от исходного функционального сос-

тольная гемоглобина: достоверный прирост величины  $P_{50}$  отмечался в группе больных с невысокими исходными его значениями (в среднем на  $11,76 \pm 1,93\%$ ). В группе больных с более высокими исходными значениями  $P_{50}$  его прирост был недостоверным. Таким образом, прием наптоприла с целью понижения сродства гемоглобина к кислороду оправдан лишь в случаях с исходно нормальным или повышенным сродством.

Выраженность эффекта наптоприла зависела также и от тяжести сердечной недостаточности. Достоверный прирост величины  $P_{50}$  отмечался у больных с I и 2А стадиями и недостоверный — у больных с 2Б-3 стадией. Это согласуется с вышеприведенным выводом о зависимости эффекта действия наптоприла от исходного функционального состояния гемоглобина: так, для больных с 2Б-3 стадией сердечной недостаточности характерны более высокие исходные значения  $P_{50}$ , чем у больных с I и тем более 2А стадией.

Таким образом, установлено, что наптоприл способен понижать сродство гемоглобина к кислороду у больных с хронической сердечной недостаточностью. Этот эффект отчетливо проявляется при I и 2А стадиях недостаточности сердца, которые характеризуются исходно нормальным (I ст.) и повышенным (2А ст.) сродством гемоглобина к кислороду. При 2Б-3 стадии существенных изменений сродства под влиянием наптоприла не происходит, вероятно, потому, что оно уже в исходном состоянии понижено.

Отмеченный эффект наптоприла, наряду с его способностью улучшать функцию внешнего дыхания (М.Р.Хамитов, 1983; Р.М.Ирания, 1986; В.А.Васильев и соавт., 1986) должен благоприятно сказаться на кислородном снабжении тканей, что особенно важно при ранних стадиях сердечной недостаточности, когда их способность усваивать кислород еще не нарушена.

Обсуждая возможные механизмы действия каптоприла на кислородсвязывающую способность гемоглобина при хронической сердечной недостаточности, следует учесть, что под влиянием каптоприла ослабевает симпатическая реактивность (В. Рудольф и соавт., 1982; В. В. Мареев, 1982) и уменьшается концентрация катехоламинов в плазме крови (G. J. Benting et al., 1983; J. Bayliss et al., 1986; G. Mogger, K. Koshniet, 1986). Катехоламины, как установлено в эксперименте, повышают сродство гемоглобина к кислороду (М. В. Бориски, 1981; H. Meitzberg, E. Knappe, 1979). Максимальная активность симпатико-адреналовой системы и продукция катехоламинов отмечена при ранних стадиях сердечной недостаточности, т.е. при I и особенно при IIА (И. И. Сивков и соавт., 1978; М. Р. Забиров, 1986). Именно при этих стадиях снижение содержания катехоламинов под влиянием каптоприла должно, таким образом, сопровождаться снижением сродства гемоглобина к кислороду, что и было установлено в данной работе. При более тяжелой недостаточности сердца значение катехоламинов как регуляторов сродства ослабевает, поскольку снижается и их продукция. Повышенная концентрация 2,3-ДФГ обуславливает пониженное сродство гемоглобина к кислороду уже в исходном состоянии. Дополнительное снижение концентрации катехоламинов в крови под влиянием каптоприла к его существенным изменениям уже не приводит.

Таким образом, влияние каптоприла на функциональные свойства гемоглобина при хронической сердечной недостаточности опосредовано, скорее всего, его влиянием на активность симпатико-адреналовой системы и концентрацию катехоламинов в крови.

Адекватное снабжение тканей организма кислородом зависит не только от особенностей функционирования гемоглобина, но и от особенностей функционирования микрососудов. В связи с этим

- 33 -

представляет интерес данные, полученные при изучении транспорта кислорода на уровне микроциркуляции.

В частности, уже при сердечной недостаточности I-2A стадии выявлено достоверное увеличение времени между первым вдохом кислорода и повышением чрескожного  $pO_2$  ( $M$ ), увеличение скорости повышения  $pO_2$  как во время ингаляции кислорода ( $v_1$ ), так и в период восстановления кровотока после изъятия ( $v_3$ ).

Все это свидетельствует о замедленной доставке и диффузии кислорода в ткани, а также о снижении резервных возможностей микрососудов при хронической сердечной недостаточности.

Переход к 2Б-3 стадии сопровождался еще большими изменениями изучаемых показателей: время доставки кислорода от легких к коже  $M$  достоверно выросло, а скорость диффузии кислорода из капилляров в кожу  $v_1$  достоверно уменьшилась по сравнению с предыдущими стадиями. Резервные возможности микрососудов также снижались, хотя снижение  $v_3$  было недостоверным.

Таким образом, ухудшение кислородного снабжения тканей, выявленное уже при I-2A стадиях сердечной недостаточности, достигало максимума при 2Б-3 стадии. Эти данные согласуются с данными других авторов, выявивших зависимость нарушенной кислородного режима тканей от тяжести сердечной недостаточности (З.Б.Алиев и соавт., 1980; И.И.Ализов, З.Б.Алиев, 1980).

В данном исследовании не выявлено изменений скорости утилизации кислорода тканями  $V_2$ , в то время как другие авторы (В.А.Березовский и В.К.Полыно, 1970; З.Б.Алиев и соавт., 1980) показали, что усвоение кислорода тканями при сердечной недостаточности снижается параллельно ее тяжести. Вероятно, разногласия связаны с методическими различиями.

Нарушение транспорта кислорода в тканях обусловлено как

имевшимся нарушениями микроциркуляции, так и ухудшением его транспорта на предыдущих этапах. В частности, удлинение латентного периода  $\Delta$  связано с уменьшением скорости оксигенации крови, а также с уменьшением скорости кровотока в малом и большом круге кровообращения (Хасан Ахмед и соавт., 1986). Измерение этого показателя может быть рекомендовано для оценки степени тяжести сердечной недостаточности.

Снижение скорости диффузии кислорода из капилляров в ткань отражает, в свою очередь, нарушение проницаемости сосудистой стенки и снижение парциального напряжения кислорода в крови (З.Б.Алиев и соавт., 1980).

Прогрессирующее уменьшение величины  $V_3$  обусловлено, кроме того, еще и снижением способности к расширению функционирующих капилляров и раскрытию резервных (И.И.Алимов, З.Б.Алиев, 1980; З.Б.Алиев и соавт., 1980).

Под влиянием однократного приема 25 мг каптоприла у больных с сердечной недостаточностью достоверно возрастали значения  $V_1$  и  $V_3$ , что указывало на повышение скорости диффузии кислорода из капилляров в ткань и увеличение резервных возможностей микрососудов. Изменения остальных показателей были недостоверны.

При анализе результатов пробы в зависимости от тяжести сердечной недостаточности оказалось, что благоприятный эффект действия каптоприла проявлялся лишь при 2Б-3 стадиях, но не при 1-2А.

Возрастание скорости диффузии кислорода крови из капилляров в ткань у больных с тяжелой сердечной недостаточностью, вызванное приемом каптоприла, связано, по-видимому, с изменениями центральной и периферической гемодинамики. Увеличение сердечного выброса (И.И.Мухарлямов и соавт., 1985; В.Д.Вахляев и соавт., 1986)



на фоне вазодилатации сопровождается повышением периферического кровотока (А.Р. Хамpton, 1933). Дополнительный приток крови обеспечивает более высокое  $pO_2$  на протяжении капилляров, что и ускоряет диффузию кислорода в ткани. Вазодилатирующим эффектом наптонрила объясняется, вероятно, и увеличение резервных возможностей микроциркуляции, т.е. способности к открытию дополнительных и расширению функционирующих капилляров.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что гемический компонент кислородного транспорта при хронической сердечной недостаточности претерпевает существенные изменения. Они обусловлены различной способностью гемоглобина больных связывать и отщеплять кислород. Повышенная кислородсвязывающей способности гемоглобина в целом ухудшает кислородно-транспортные характеристики крови, так как она хотя и обеспечивает преимущество в оксигенации крови, но значительно затрудняет ее десоксигенацию. В плане улучшения кислородного снабжения тканей больных кровь с пониженным сродством к кислороду обладает гораздо большими потенциальными возможностями, поскольку она способна высвобождать в тканевых капиллярах дополнительное количество кислорода.

Сравнение кислородно-транспортных свойств крови при разных стадиях хронической сердечной недостаточности убеждает в наличии значительных различий между ними. На ранних стадиях декомпенсации кровообращения экстракция кислорода тканями осуществляется из крови с нормальным (I стадия) и повышенным (2A) сродством к кислороду. Вероятно, она была бы большей при противоположном сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина. Видимо, поэтому в эритроцитах больных уже при I и 2A стадиях сердечной недостаточности для осуществления такого сдвига и активируется



продукция 2,3-ДФГ. Максимум она достигает, однако, лишь при тяжелой декомпенсации кровообращения (2Е-3 стадии), при которой и проявляется ее результат - понижение сродства гемоглобина к кислороду. В то же время преимущества такого изменения кислородсвязывающей способности гемоглобина не реализуются в полной мере тканями, так как на этой стадии ограничена их возможность утилизировать кислород.

Прием калитоприла позволяет корригировать нарушения кислородного транспорта при хронической сердечной недостаточности. При ранних ее стадиях (I и 2А) этот препарат снижает сродство гемоглобина к кислороду, а при более поздних (2Е-3) ускоряет переход кислорода крови из капилляров в ткани.

Дальнейший поиск препаратов, способных влиять на функциональные свойства гемоглобина при хронической сердечной недостаточности представляется весьма актуальным. Вероятно, ему будет способствовать окончательная расшифровка механизма повышения сродства гемоглобина к кислороду при умеренной декомпенсации кровообращения (2А стадии). Возможно, этот механизм и станет точкой приложения медикаментозных модуляторов кислородсвязывающих свойств крови.

## ВЫВОДЫ

1. Гемоглобин у больных с хронической сердечной недостаточностью 2А-3 стадий по своей кислородсвязывающей способности отличается от гемоглобина здоровых лиц. При 2А стадии отмечается повышение его кислородсвязывающей способности, а при 2Б-3 стадиях - ее понижение.

2. Содержание 2,3-дифосфоглицериновой кислоты в эритроцитах больных с хронической сердечной недостаточностью увеличивается при I и 2А стадиях и достигает максимума при 2Б-3 стадии декомпенсации кровообращения.

3. Сродство гемоглобина к кислороду при хронической сердечной недостаточности регулируется содержанием в эритроцитах больных 2,3-ДФГ. Величина рН крови влияет на содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах, но не коррелирует с показателем сродства гемоглобина к кислороду.

4. По данным корреляционного анализа, при хронической сердечной недостаточности понижение кислородсвязывающей способности гемоглобина сопровождается уменьшением насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови и увеличением артерио-венозной разности по кислороду вследствие углубления венозной гипоксии. При повышении сродства гемоглобина к кислороду происходит уменьшение артерио-венозной разности по кислороду, несмотря на увеличение степени насыщения артериальной крови кислородом.

5. В результате приема нитроприла у больных с I и 2А стадиями хронической сердечной недостаточности повышается сродство гемоглобина к кислороду. У больных с выраженной сердечной недостаточностью (2Б-3 стадии) после приема нитроприла ускоря-

ется диффузия кислорода крови из капилляров в ткани.

6. Каптоприл может быть использован для коррекции нарушенного кислородного транспорта при хронической сердечной недостаточности как препарат, положительно влияющий на функциональные свойства гемоглобина.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агранович Р.И., Сергеева Л.Н. Значение показателей внешнего дыхания в диагностике гипертонии малого круга кровообращения // Кардиология. - 1976. - В 10. - С.26-34.
2. Ализов И.И., Алиев З.Б. Методические вопросы изучения тканевого кровотока // Терапевт.архив. - 1980. - В 7. - С.16-17.
3. Алиев З.Б., Ализов И.И., Жадиев Б.М. Исследование периферической тканевой циркуляции, направления кислорода в крови и тканях у больных с сердечной недостаточностью // Терапевт. архив. - 1980. - В 12. - С.50-53.
4. Алексеев В.И., Гапонова Э.В. Функция аппарата внешнего дыхания при нарушении легочной гемодинамики различного генеза // Сов.медицина. - 1986. - В 10. - С.93-95.
5. Андреев В.И. Легочные объемы у больных клапанными пороками сердца // Терапевт.архив. - 1968. - В 6. - С.41-48.
6. Антонов В.Г., Сыромитникова Е.Н. Газы крови у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью при митральном стенозе // Казанский медицинский журнал. - 1961. - В 5. - С.24-25.
7. Бакадиров А.Б. Сравнение некоторых показателей газов крови у здоровых и больных пороками сердца в клинических условиях Ташкента // Терапевт.архив. - 1965. - В 11. - С.100-105.
8. Березовский В.А., Полыко В.К. Напряжение кислорода в тканях при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях // Заболевания сердца и сосудов легких и печени. - Тбилиси, 1970. - С.79-81.
9. Березовский В.А. Напряжение кислорода в тканях животных и человека. - Киев: Наукова думка, 1975. - 278 с.
10. Березовский В.А. Основные направления борьбы с кислород-

ним голоданием // Врачеб. дело. - 1981. - в 17. - С.64-67.

11. Бредис А.М. Газы крови у больных с заболеваниями сердца. (Доклад на VII науч.расшир.сессии ин-та по проблеме сердечно-сосудистой патологии. Июль 1961 г.) // Труды ин-та клинич. и эксперим. кардиологии Акад.наук Груз.ССР. - 1963. - Т.8. - С.633-643.

12. Борсик М.В. Средство гемоглобина к кислороду в крови, оттекающей от сердца // Кардиология. - 1981. - в 4. - С.94-97.

13. Борсик М.В. Системный анализ механизмов регуляции средства крови к кислороду. I. Внутриэритроцитарная регуляция средства гемоглобина к кислороду // Успехи физиол.наук. - 1983. - Т.14. - в 1. - С.85-101.

14. Борсик М.В. Системный анализ механизмов регуляции средства крови к кислороду. II. Особенности регуляции кислород-связующих свойств крови в процессе ее циркуляции // Успехи физиол.наук. - 1984. - Т.15. - в 2. - С.3-26.

15. Бейтлер Э. Нарушения метаболизма эритроцитов и гемолитическая анемия: англ. - М.: Медицина, 1981. - 256 с.

16. Буланова Н.М. Газы крови у больных ревмокардитом // Терапевт.архив. - 1965. - в 4. - С.18-24.

17. Валимухаметова А.А. К вопросу о нарушении корреляции газообмена в легких и в крови при ревмокардитах // Терапевт.архив. - 1961. - в 1. - С.54-60.

18. Василенко В.Х. К вопросу о классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы // Тр. 12-го Всесоюз.съезда терапевтов. - М., 1949. - С.260.

19. Виноградов А.В., Циценмахер Т.А., Матвеев Л.Н. Кислотно-щелочное равновесие у больных с сердечной недостаточностью при лечении лазиксом // Кардиология. - 1969. - в 9. - С.10-15.

20. Влияние гипербарической оксигенации на функции легких, кислотно-щелочное состояние и газовый состав крови у больных митральным пороком сердца / В.В.Родионов, В.Н.Букаев, Л.Я.Калтапова, В.С.Базарова // Кардиология. - 1980. - В 7. - С.63-67.

21. Влияние нитроглицерина на кислородный режим организма при сердечной недостаточности / Г.Б.Ткаченко, Я.М.Коп, Н.Р.Русапова, Н.В.Исайкина // Актуальные вопросы физиологии системы кровообращения. - Ленинград-Оренбург, 1983. - С.147-151.

22. Волосняко Б.М., Кат С.М. Влияние строфантина и коралл-борина II на газовый состав крови при хронической недостаточности кровообращения // Врачеб.дело. - 1969. - В 10. - С.64-67.

23. Волкова И.А. Дыхательная функция крови при недостаточности кровообращения у больных гипертонической болезнью: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. - Киев, 1968. - 20 с.

24. Галасов В.А., Диниэр В.Е. Гипоксия и углеводный обмен. - Новосибирск: Наука, 1965. - 194 с.

25. Гапура В.В., Гапура С.В. Фармакологическая коррекция сродства гемоглобина к кислороду в условиях низкого миокарда // Фармакология и токсикология. - 1983. - В 3. - С.115-120.

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

27. Давидовский В.З. Газы крови и некоторые показатели гемодинамики у больных митральным стенозом // Врачеб.дело. - 1963. - В 1. - С.40-43.

28. Дембо А.Г. Недостаточность функции внешнего дыхания. - Л.: Медгиз, 1957. - 302 с.

29. Дервиз Г.В. Проблемы изучения гемоглобина // Клинич.медицина. - 1981. - В 3. - С.11-16.



30. Жукова И.М. Использование каптоприла в кардиологической практике // Кардиология. - 1983. - В 4. - С.110-114.

31. Забаров М.Р. Некоторые вопросы патогенеза рефрактерной формы сердечной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1986. - 17 с.

32. Заноздра Н.С. Профилактика и лечение нарушений газообмена у больных сердечной формой гипертонической болезни с явлениями недостаточности кровообращения // Тр. 7-го съезда терапевтов Укр.ССР. - Киев, 1982. - С.180-182.

33. Застойная недостаточность кровообращения (патогенез, клиника и лечение) / И.И.Сивков, В.Г.Кулес, Р.А.Каченович и др. // Ташкент: Медицина, 1978. - 314 с.

34. Захарова И.Б., Жульянов В.Ф. Особенности гемогликолиза у больных хронической ишемической болезнью сердца, осложненной недостаточностью кровообращения // Вопр. мед. химии. - 1985. - Т.31. - Вып. I. - С.111-114.

35. Игнатьев В.С. Кислотно-щелочное равновесие и газы крови при истральном стенозе в условиях дозированной физической нагрузки // Клинич. медицина. - 1983. - В 8. - С.19-24.

36. Изменения периферической гемодинамики и агрегации тромбоцитов под влиянием каптоприла у больных с хронической недостаточностью кровообращения / Хасан Ахмед, И.Р.Агабабян, В.В.Мареков и др. // Терапевт. архив. - 1986. - В 11. - С.58-61.

37. Изменения регионарной гемодинамики и оксигенации тканей у больных с сердечной недостаточностью под влиянием изфедипина (норинфара) / Алим Хоссейн, Л.М.Сазонова, Д.М.Атауллаханова и др. // Терапевт. архив. - 1987. - В 5. - С.53-56.

38. Ирани Р.М. Эффективность каптоприла при лечении больных с тяжелыми формами хронической сердечной недостаточности // Те-

терапевт.архив. - 1936. - В II. - С.55-58.

39. Ирмак Л.Н. Гемоглобин и их свойства. - М.: Наука, 1975. - 240 с.

40. Ирмак Л.Н., Гладылов В.В., Моисеев Н.А. Дыхательная функция крови в условиях гипероксии. - М.: Медицина, 1985. - 176 с.

41. Кабанов А.Н. Изменения кислотно-щелочного равновесия под влиянием строфантина и воргилкона при недостаточности кровообращения // Терапевт.архив. - 1961. - В 10. - С.38-45.

42. Кабанов А.Н. Об ацидозе и алкалозе при лечении диуретиками // Терапевт.архив. - 1967. - В 4. - С.78-81.

43. Комаров Ф.И., Ольбинская Л.И. Начальная стадия сердечной недостаточности. - М.: Медицина, 1973. - 235 с.

44. Коркушко О.В., Иванов Л.А. Типовые и старение. - Киев: Наукова думка, 1980. - 276 с.

45. Костик В.В. Напряжение газов в артериальной крови и диффузионная способность легких при сердечной недостаточности с застоем в легких // Современные аспекты сердечной и дыхательной недостаточности. - Томск, 1974. - С.42-46.

46. Коц Я.Н., Кулес В.Г., Блистанова Л.С. Взаимоотношения кислотно-щелочного равновесия и электролитного обмена у больных с сердечной недостаточностью // Патология миокарда. Коллагенозы. - Оренбург, 1970. - С.11-16.

47. Куршиков Н.А., Шарафян М.А. Газы крови и кривые диссоциации  $O_2$  и  $CO_2$  при недостаточности кровообращения. - Клинич. медицина. - 1947. - В 8. - С.36-46.

48. Кутаевская А.А. Изучение кислотно-щелочного состояния, напряжения кислорода в крови и некоторых механизмов их регуляции в процессе выявления ранних признаков недостаточности крово-

обращения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1974. - 16 с.

49. Клинические и гемодинамические эффекты каптоприла у больных с хронической недостаточностью кровообращения / В.А. Вахляев, В.В. Померанцев, В.И. Маколкин и др. // Кардиология. - 1986. - В 3. - С. 67-70.

50. Клиническая и гемодинамическая эффективность каптоприла в лечении хронической недостаточности кровообращения и порочно-легочной гипертензии / Н.М. Мухарлямов, В.В. Мареев, Н.М. Лобова, О.Т. Агеев // Использование ингибитора биосинтеза ангиотензина-II в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (препарат каптоприл): Материалы симпозиума, Москва, 2 ноября 1983 г. - М., 1983. - С. 49-52.

51. Лещинский Л.А. Особенности секреции ряда гормонов и уровень пиллических нуклеотидов у больных с недостаточностью кровообращения // Эндокринные железы и сердечно-сосудистая система. - Горький, 1983. - С. 5-13.

52. Лир В., Стинаей К. Гипоксия англ. - М.: Медицина, 1967. - 368 с.

53. Малая Л.Т., Рачинский И.А., Мушкетин О.И. Состояние нейро-гуморальных систем регуляции при недостаточности кровообращения // Кардиология. - 1976. - В 12. - С. 16-25.

54. Мареев В.В. Применение каптоприла при недостаточности кровообращения // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР. - 1982. - В 2. - С. 109-114.

55. Марков В.А., Штейнгард Е.Н., Иззель Т.Н. Кислотно-щелочное состояние и оксигенация крови у больных с сердечной недостаточностью при лечении некоторыми лекарственными средствами // Кардиология. - 1978. - В 1. - С. 74-77.

56. Мешалкин Е.Н., Мешалкин И.Н., Бик М.А. Изучение легоч-

ного кровообращения у больных с идиопатическими пороками сердца  
// Терапевт.архив. - 1961. - В 4. - С.18-26.

57. Межедовский Р.Г. Лечение и профилактика сердечной недостаточности. - М.: Медгиз, 1963. - 352 с.

58. Механизмы изменения кислородтранспортной функции эритроцитов у больных хронической ишемической болезнью сердца, осложненной недостаточностью кровообращения / В.Ф.Лукиянов, Н.Б.Захарова, Л.Н.Гончарова, В.И.Рубин // Казанский медицинский журнал. - 1984. - В 6. - С.421-424.

59. Михайлов В.В. Дыхание спортсмена. - М.: Физкультура и спорт, 1983. - 103 с.

60. Молчанов Н.С., Медведев В.В. Функция внешнего дыхания при недостаточности кровообращения // Терапевт.архив. - 1965. - В 8. - С.3-8.

61. Мухарлямов Н.М. Ранние стадии недостаточности кровообращения и механизмы ее компенсации. - М.: Медицина, 1978. - 248 с.

62. Мухарлямов Н.М., Мареев В.В. Лечение хронической сердечной недостаточности. - М.: Медицина, 1985. - 208 с.

63. Мухарлямов Н.М. Трудности и успехи лечения резистентных форм сердечной недостаточности // Терапевт.архив. - 1986. - В II. - С.3-7.

64. Нарушения кислородтранспортной функции крови как фактор высокого операционного риска у больных с приобретенными пороками сердца / И.А.Шныкович, С.М.Харнас, Л.С.Смирнов, В.А.Вони // Анестезиология и реаниматология. - 1986. - В 6. - С.19-23.

65. Особенности кислородного баланса и кислотно-основного равновесия у больных наследственным эритроцитозом / И.Г.Дмитриева, Л.О.Газенко, Л.А.Молякова и др. // Терапевт.архив. - 1986. -

В 3. - С.112-116.

66. Основы биохимии / А.Уайт, Ф.Хендлер, Э.Смит и др.: англ. - М.: Мир, 1981. - Т.3. - 726 с.

67. Особенности изменения кислородно-транспортной функции крови в раннем послеоперационном периоде у больных, оперированных на открытом сердце / М.Н.Ходас, Л.А.Мосолова, В.В.Аббакумов и др. // Анестезиология и реаниматология. - 1978. - В 3. - С.29-33.

68. Ольбинская Л.И., Мохова О.В. Современные аспекты клинической эффективности и переносимости калоприла при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // Терапевт.архив. - 1984. - В 11. - С.139-142.

69. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Б. Калоприл в лечении умеренной сердечной недостаточности и при сочетании ее с артериальной гипертензией // Терапевт.архив. - 1987. - В 4. - С.103-106.

70. О механизме влияния легких на кислородный состав и кислотно-щелочное равновесие крови у больных с хронической сердечной и легочно-сердечной недостаточностью / И.П.Земляев, Ю.Н.Касаткин, А.И.Кабанов, И.В.Обухов // Терапевт. архив. - 1983. - В 12. - С.43-46.

71. О механизмах влияния пропранолола на кислородтранспортную функцию крови у больных висцеральной болезнью сердца пожилого возраста / О.В.Коркушко, Л.А.Иванов, А.В.Нисарук и др. // Кардиология, 1986. - В 5. - С.54-57.

72. О механизме действия рибоксина / Кунас В.Г., Форова Н.М., Бурхан Э.Ф. и др. // Совет.медицина. - 1983. - В 2. - С.84-86.

73. Новолодская Г.И. Газообмен и дыхательная функция крови при различных формах эндокарита: Автореф. дис. ... д-ра мед.

наук. - Киев, 1957. - 41 с.

74. Рачинский И.Д. Некоторые адаптационно-компенсаторные механизмы при хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 1979. - В 3. - С.33-36.

75. Рыбачук И.А., Денисенко В.И. Проницаемость капилляров и показатели углеводного обмена при недостаточности кровообращения // Врачеб.дело. - 1982. - В 2. - С.64-68.

76. Русина Х.М. Некоторые данные о связи метаболизма эритроцитов с их кислородно-транспортной функцией // Проблемы гематологии и переливания крови. - 1973. - В 8. - С.35-40.

77. Рудольф В., Фроер К.-Л., Хали Д. Новые лекарственные препараты, применяемые для лечения застойной сердечной недостаточности: ингибиторы превращающего фермента, нитропруссид, нитраты и блокаторы кальциевых каналов // Терапевт.архив. - 1982. - В 11. - С.110-112.

78. Садикова Р.М., Зиньковская Т.М., Голубев А.Д. К механизму антиагонистического действия воринофера // Фармакология и токсикология. - 1986. - В 5. - С.90-92.

79. Сайнс М.К., Мак-Нивол М.У., Кампбелл Э.Дж.М. Дыхательная недостаточность: англ. - М.: Медицина, 1974. - 344 с.

80. Сивков И.М., Кулес В.Г., Измалкова Н.М. Нарушения кислотно-щелочного равновесия и их коррекция у больных с хронической недостаточностью кровообращения // Совет.медицина. - 1972. - В 11. - С.15-22.

81. Серцова В.И. Некоторые данные о функциональном состоянии эритроцитов при недостаточности кровообращения у больных с ревматическими пороками сердца // Терапевт.архив. - 1982. - В 3. - С.86-89.



82. Смирнов И.П. О газах крови у больных хронической недостаточностью кровообращения // Терапевт.архив. - 1966. - В 12. - С.65-72.
83. Смирнов И.П. Диффузия кислорода в легких у больных гипертонической болезнью // Врачеб.дело. - 1975а. - В 9. - С.17-20.
84. Смирнов И.П. Об альвеолярной вентиляции и диффузии кислорода в легких у больных митральными пороками сердца // Кардиология. - 1975б. - В 2. - С.89-95.
85. Смирнов И.П. О диагностике, классификации и патогенезе дыхательной недостаточности // Терапевт.архив. - 1978. - В 3. - С.143-152.
86. Состояние микроциркуляторного русла, гемоперфузии и кислородного режима тканей у больных ишемической болезнью сердца со стенокардией / А.А.Ачиплов, И.Н.Ализов, Т.В.Куликова и др. // Терапевт.архив. - 1984. - В 8. - С.39-42.
87. Состояние периферического тканевого кровотока и кислородного режима тканей у больных с недостаточностью кровообращения и динамика этих показателей под влиянием периферических вазодилататоров / И.Н.Ализов, И.М.Добова, Р.М.Дунамбаева, А.М.Зырянов // Терапевт.архив. - 1982. - В 1. - С.75-79.
88. Трегубов А.А. Нарушения дыхательной функции крови при некоторых патологических процессах. - Л.: Воен.-Мед.акад., 1947. - 124 с.
89. Туев А.В., Некрутенко Л.А. Гемодинамические взаимоотношения большого и малого круга кровообращения при гипертонической болезни // Кардиология. - 1983. - В 4. - С.73-81.
90. Туев А.В., Секотов В.В. Функция внешнего дыхания, оксигенация крови и содержание биогенных аминов при различных гемо-

динамических вариантах гипертонической болезни // Кардиология. - 1986. - в 8. - С.77-81.

91. Тихалова Л.Н., Штейнгард В.Н. Периферические оксигенация и перфузия у больных хронической венозной болезнью сердца, осложненной левосердечной недостаточностью // Терапевт. архив. - 1984. - в 12. - С.25-27.

92. Успенский В.И. Лечебное применение кислорода. - М.: Медицина, 1969. - 311 с.

93. Холден Дж.С., Пристли Дж.Г. Дыхание. - М.-Л.: Биомедгиз, 1937. - 462 с.

94. Хорет А. Молекулярные основы патогенеза болезней: польск. - М.: Медицина, 1982. - 456 с.

95. Хеллгрен Дж.Р. Применение нитроприла при лечении тяжелой сердечной недостаточности // Использование ингибитора биосинтеза ангиотензина-II в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (препарат нитроприл): Материалы симпозиума, Москва, 2 ноября 1983 г. - М., 1983. - С.31-48.

96. Центральное и периферическое кровообращение, газовый обмен и кислотно-щелочное равновесие крови в оценке экстракардиальных механизмов компенсации сердечной деятельности у больных митральным стенозом / В.М.Кинигин, В.А.Бобылев, В.Н.Михайлов и др. // Кардиология. - 1979. - в 11. - С.97-98.

97. Чарный А.М. Патофизиология гипоксических состояний. - М.: Медицина, 1961. - 344 с.

98. Чрескожное определение напряжения кислорода капиллярной крови у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов ног / Б.Г. Кобулия, Г.Г.Бахтадзе, Н.Г.Исхонребашвили, Т.Н.Мушшери // Клинич. медицина. - 1979. - в 10. - С.66-71.

99. Яременко С.Б., Пархоменко А.Н., Незаженко В.З. Изменения кислородотранспортной функции крови у больных инфарктом миокарда при лечении обзиданом // Вречб.делю. - 1985. - № 11. - С.52-55.

100. A cooperative multicenter study of captopril in congestive heart failure: hemodynamic effects and long-term response / Chatterjee K., Fawcett W.H., Cohn J.N. et al. // Amer.Heart J. - 1985. - V.110. - № 2. - P.439-447.

101. Arturson G., Robert H. Oxygen affinity of whole blood in normal human subjects // Acta anaesthesiol.scand.Suppl. - 1971. - V.45. - P.22-25.

102. Altered hemoglobin-oxygen affinity with longterm propranolol therapy in patients with coronary artery disease / J.D.Schrumpf, D.S.Shops, S.Wolfson et al. // Amer.J.Cardiol. - 1977. - V.40. - № 1. - P.76-82.

103. Bauman D.J., Proctor H.J., Knida H. Decreased oxygen consumption in cardiac patients with severe reduction in cardiac output // Amer.J.Med.Sci. - 1973. - V.265. - № 4. - P.281-285.

104. Benesch R.E., Benesch R. The effect of organic phosphates from the human erythrocytes on the allosteric properties of hemoglobin // Biochem. and Biophys.Res.Communs. - 1967. - V.26. - № 2. - P.162-167.

105. Blömer H. Hypoxie als Folge von Herzkrankheiten // Atemwegs- und Lungenkrankheiten. - 1984. - Bd 10. - № 1. - S.21-28.

106. Böhm G., Kaltsofen S., Pötzold D. Entwicklung polarographischer Meßsysteme zur transkutanen, extrakorporalen und

Gewebs- $pO_2$ -Bestimmung // Dtsch.Gesundh.-Wesen. - 1982. - Bd 39. - N 15. - S.675-680.

107. Burnakis T.G., Nieduch H.J. Combined therapy with captopril and potassium supplementation. A potential for Hyperkalemia // Arch.Intern.Med. - 1984. - V.144. - N 12. - P.2371-2372.

108. Bünenmann H., Thews G., Biesel W. Vergleichende Untersuchung der Sauerstoffbindungskurven des Blutes von gesunden und kranken Personen // Klin.Wochenschr. - 1961. - Bd 39. - N 16. - S.857-867.

109. Captopril in refractory heart failure: Clinical and hemodynamic observations / E.G.Abinader, D.Sharif, T.Rosenfeld, S.Malouf // Cardiology. - 1983. - V.70. - N 6. - P.326-332.

110. Captopril in congestive heart failure resistant to other vasodilators / F.M.Fouad, S.El-Tobgi, R.S.Taraci et al. // Europ.Heart J. - 1984. - V.5. - N 1. - P.47-54.

111. Captopril in heart failure: a double blind controlled trial / I.G.F.Cleland, H.J.Dargie, G.P.Hodgman et al. // Brit. Heart J. - 1984. - V.52. - N 5. - P.530-535.

112. Chanutin A., Curnich R.R. Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. - Arch.Biochem. - 1967. - V.121. - N 1. - P.96-102.

113. Decreased affinity of blood for oxygen in patients with low-output heart failure / J.Metcalf, D.S.Dhindsa, H.J. Edwards, A.Mourdjianis // Circ.Res. - 1969. - V.25. - N 1. - P.47-51.

114. Desforges J.F., Slawsky Ph. Red cell 2,3-diphosphoglycerate and intracellular arterial pH in acidosis and alkalosis // Blood. - 1972. - V.40. - N 5. - P.740-746.

115. Duhr J. 2,3-DPG-induced displacements of the oxyhemoglobin dissociation curve of blood. Mechanisms and consequences // Oxygen Transp. Tissue. Instrum., Meth. and Physiol. - New-York-London, 1973. - P.179-186. - Discuss. - P.210-211.
116. Duhr J. Glycolysis in human erythrocytes containing elevated concentrations of 2,3-P<sub>2</sub>-glycerate // Biochim et biophys. acta. - 1975. - V.385. - N 1. - P.68-80.
117. Effect of temperature on the P<sub>50</sub> value for human blood / M.Samaja, D.Melotti, E.Povida, L.Rossi-Bernardi // Clin.Chem. - 1983. - V.29. - N 1. - P.110-114.
118. Effect of propranolol on oxygen binding to hemoglobin in vitro and in vivo / M.A.Lichtman, J.Cohen, M.S.Murphy et al. // Circulation. - 1974. - V.49. - N 5. - P.881-886.
119. Effect of captopril in acute and chronic heart failure correlations with plasma levels of noradrenaline, renin and aldosterone / G.J.Wenting, A.J.Manin'tveld, A.J.Woitties et al. // Brit.Heart J. - 1983. - V.49. - N 1. - P.65-76.
120. Effects of captopril on abnormalities of the peripheral circulation and respiratory function in patients with severe heart failure / A.J.Cowley, J.M.Rowley, K.Steiner, J.R.Hampton // Lancet. - 1984. - N 8412. - P.1120-1124.
121. Experimentally induced alterations in affinity of hemoglobin for oxygen. II. In vivo effect of inosine, pyruvate and phosphate on oxygen-hemoglobin affinity in Rhesus Monkey // H.J.Sugerman, Th.W.Pollock, E.P.Rosato et al. // Blood. - 1972. - V.39. - N 4. - P.525-529.
122. Proer K.-L., Hall D., Rudolph W. Captopril bei chronischer Stauungshersinsuffizienz-Dosis-Wirkungs-Verhalten und Vergleich mit Prasosin // Herz. - 1983. - Bd 8. - N 2. - S.81-87.

123. Garby L., Cerber C., Verdier C.H. Binding of 2,3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate to human hemoglobin // *Europ.J.Biochem.* - 1969. - V.10. - N 1. - P.110-115.
124. Gross C.J., Warltier D.C., Hardman H.F. Effect of propranolol and nitroglycerin on oxyhemoglobin-oxygen affinity // *European.J.Pharmacol.* - 1976. - V.36. - P.267-271.
125. Harken A.H., Woods H. The influence of oxyhemoglobin affinity on tissue oxygen consumption // *Ann.Surg.* - 1976. - V.183. - N 2. - P.130-135.
126. Hasart B., Jagemann K. Die Hämoglobin-Sauerstoff-Dissociationskurve unter dem Einfluss von 2,3-Diphosphoglycerat // *Dtsch.Gesundh. - Wesen.* - 1976. - Bd 31. - N 14. - S.656-659.
127. Hemoglobin oxygen affinity in patients with low-output heart and cardiogenic shock after acute myocardial infarction / A.Agostoni, A.Lotto, R.Stabilini et al. // *Eur.J.Cardiol.* - 1975. - V.3. - N 1. - P.53-58.
128. Hertrich F., Leinberger H. Captopril bei Herzinsuffizienz Hämodynamische Veränderungen bei akuter und chronischer Verabreichung und ihre Vorherzbarkeit // *Therapiewoche.* - 1986. - Bd 36. - N 9. - S.860-868.
129. Hertrich F., Leinberger H. Änderung der Belastungshämodynamik bei Herzinsuffizienz durch Captopril // *Therapiewoche.* - 1984. - Bd 34. - N 47. - S.6658-6662.
130. Hlastala M.P. Physiological significance of the interaction of oxygen and carbon dioxide in blood // *Crit.Care Med.* - 1979. - V.7. - N 9. - P.384-389.
131. Huckauf H., Schäfer J.H. Ein Beitrag zum Verhalten der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen // *Pneumologie.* - 1974. -



Bd 150. - N 2-4. - S.271-275.

132. Improved myocardial performance, following high 2,3-diphosphoglycerate red cell transfusions / R.C.Dennis, L.Vito, R.D.Weisel et al. // Surgery. - 1975. - V.77. - P.741.

133. In vivo manipulation of oxygen-hemoglobin affinity / Th.W.Pollock, S.F.Rosato, H.Delivoria-Papadopoulos, L.D.Miller // J.Surg.Res. - 1977. - V.22. - N 5. - P.449-452.

134. Jarkowska-Kostowska J. Metabolizmem krwinek czerwonych chorych z przewlekła niewydolnością krążenia // Pol.Arch.Med. Wewn. - 1974. - T.51. - N 3. - C.271-279.

135. Jou M. Why are the angiotensin converting enzyme inhibitors rational in the treatment of congestive heart failure? // Acta cardiol. - 1986. - V.41. - N 5. - P.375-380.

136. L'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine comme approche thérapeutique: le pour et le contre / B.Waeber, G.Waeber, J.Hussberger, H.R.Brunner // Rev.med.Bruxelles. - 1986. - T.7. - N 4. - P.227-230.

137. Lun A., Gross J. Rechtsverschiebung der Sauerstoffdissociationskurve als Therapie hypoxischer Zustände in der Neugeborenenperiode? // Dtsch.Gesundh.-Wesen. - 1981. - Bd 36. - N 24. - S.1012-1014.

138. Mairböchl H., Humpeler E. Influence of noradrenaline on the oxygen affinity of hemoglobin // Pflügers Arch.ges.Physiol. - 1979. - V.382. - Suppl. - P.81.

139. Mitursynska-Stryjecka H., Widomska-Czekajka T. Utleśnianie krwi i równowaga kwasowo-zasadowa u chorych z przewlekłą niewydolnością krążenia w przebiegu zastawkowych wad serca // Polski Tygodnik lekarski. - 1973. - T.28. - N 22. - C.812-815.

140. Mønsen G., Vestergaard-Bogind B. Human erythrocyte

2,3-diphosphoglycerate metabolism. Influence of 1,3-diphosphoglycerate and Pi. In vitro studies at low pH with computer simulations // Arch.Biochem. and Biophys. - 1978. - V.190. - N 1. - P.67-84.

141. Neville J.R., Clonner T. Hemoglobin-oxygen affinity in organic heart disease // Adv.Exp.Med.Biol. - 1977. - V.94. - N 4-7. - P.443-449.

142. Navins M.A. Oxyhemoglobin equilibrium in ischemic heart disease // JAMA. - 1974. - V.229. - N 7. - P.804-808.

143. Nitroglycerin and oxyhemoglobin dissociation curve of human coronary sinus blood / Th.Clerbaux, M.Rousseau, B.Nemery et al. // Amer.Heart J. - 1980. - V.99. - N 3. - P.404-405.

144. Oxygen affinity in red cells: Changes induced in vivo propranolol / P.A.Oaki, L.D.Miller, M.Delivoria-Papadopoulos et al. // Science. - 1972. - V.175. - N 4028. - P.1372-1374.

145. Poyart C.-P., Bureau E., Frominet A. Effet Bohr et affinité de l'hémoglobine pour l'O<sub>2</sub> // Ann.biol.clin. - 1972. - 2.30. - N 3. - P.213-217.

146. pH-Dependent changes of 2,3-bisphosphoglycerate / J.Rapoport, H.Berger, R.Elsner, S.M.Rapoport // Acta biol. et med.germ. - 1977. - V.36. - N 3-4. - P.515-521.

147. Shakkai N., Benites L., Ranney H.M. Binding of 2,3-diphosphoglycerate by spectrin and its effect on oxygen affinity of hemoglobin // Amer.J.Physiol. - 1978. - V.234. - N 1. - P.36-40.

148. Rapoport S. Regulation of concentration of BPG and ATP in red blood cells // Förevaremedicin. - 1969. - V.5. - N 4. - P.168-174.

149. Relief of myocardial ischemia associated with increased

blood oxygen release / R.S.Eliot, J.W.Holsinger, H.M.Hawkins, J.M.Salhani // J.Clin.Res. - 1972. - V.20. - P.67.

150. Riegger G.A.J., Kochsiek K. Vasopressin, renin and norepinephrine levels before and after captopril administration in patients with congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy // Amer.J.Cardiol. - 1986. - V.58. - N 3. - P.300-303.

151. Robin E.D. Dysoxia and the general problem of  $O_2$  delivery by the blood // Bibl.haematol. - 1980. - N 46. - P.96-104.

152. Rubin S.A., Brown H.V., Swan H.J.C. Arterial oxygenation and arterial oxygen transport in chronic myocardial failure at rest during exercise and after hydralazine treatment // Circulation. - 1982. - V.66. - N 1. - P.143-148.

153. The relationships among arterial oxygen flow rate, oxygen binding by hemoglobin, and oxygen utilization in chronic cardiac decompensation / A.Daniel, J.Cohen, H.A.Michtman et al. // Lab. and Clin.Medicine. - 1978. - V.91. - N 4. - P.635-649.

154. The effect of cardiac disease on hemoglobin-oxygen binding / R.D.Woodson, J.D.Torrance, S.D.Shappell, C.Lenfant // J.Clin.Invest. - 1970. - V.49. - N 7. - P.1349-1356.

155. The effect of epinephrine on the in vivo concentration of erythrocyte glycolytic intermediates / T.B.Gilroy, G.T.Brewer, F.J.Goisklegel et al. // Proc.Soc.Exptl.Biol. and Med. - 1976. - V.153. - N 3. - P.429-435.

156. Vasodilatation with captopril and prazosin in chronic heart failure: double blind study at rest and on exercise / J.Bayliss, R.Canope-Anson, H.S.Norall et al. // Brit.Heart J. - 1986. - V.55. - N 3. - P.265-273.

197. Woodson R.D. Functional consequences of altered blood oxygen affinity // Acta biol. et med.germ. - 1981. - V.40. - N 4-5. - P.733-736.

"УТВЕРЖДАЮ"

Главный врач

МСЧ ВПО "Оренбурггазпром"

Корнеев В. Д.

7 апреля 1989 г.

## А К Т

внедрения результатов диссертационной работы Грязнова Вячеслава Викторовича "Кислородно-транспортная функция крови при хронической сердечной недостаточности" в работу кардиологического отделения МСЧ ВПО "Оренбурггазпром"

С 1986 года в практику работы кардиологического отделения МСЧ ВПО "Оренбурггазпром" внедрен метод определения концентрации 2,3-DPG в крови, а также метод изучения транспорта кислорода на уровне микрососудов. Эти методы позволяют уточнить степень тяжести декомпенсации кровообращения. Динамическое наблюдение за больными в процессе лечения с помощью внедренных методов помогает оценить эффективность терапии. Результаты диссертационного исследования В. В. Грязнова позволяют оптимизировать диагностику и лечение хронической сердечной недостаточности.

Зав. кардиологическим  
отделением

*К. А. Дымченко* К. А. Дымченко

Врач

*Л. Д. Мирошникова*

Л. Д. Мирошникова