

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
ОМСКУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГРЯЗНОВ Вячеслав Викторович

УДК 616.12-008.4:612:23

ЛЮСЛОРОДНО-ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

14.00.06 - кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор Я.И.КОЛ

Оренбург – 1989

О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
В В Е Д Е Н И Е	4
I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Средство гемоглобина и 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 недостаточности	24
1.4. Фармакологическая коррекция средства гемоглобина к кислороду	27
2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	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 хронической сердечной недостаточностью	47
3.2. Средство гемоглобина и кислороду и его регуляция у больных с хронической сердечной недостаточностью	54
4. ВЛИЯНИЕ КАПТОПРИЛА НА ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА КРОВЬЮ И ЕГО ОБМЕН НА УРОВНЕ МИКРОСОСУДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	66
4.1. Коррекция средства гемоглобина и кислороду каптоприлом у больных с хронической сердечной недостаточностью	66

4.2. Транспорт кислорода на микроциркуляторном уровне и влияние на него контоприза у больных с хронической сердечной недоста- точностью	69
5. ОБСЛУЖИВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	74
В И В О Д И	92
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ	94

В В Е Д Е Н И Е

Хроническая сердечная недостаточность – одно 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 40–50% (Ф.И.Комаров и Л.Н.Ольбинская, 1978; Н.М.Мухарликов, 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.И.Черный, 1961; И.А.Полкова, 1968; В.А.Березовский и В.К.Полинко, 1970; В.К.Сайкин и соавт., 1974; З.Б.Ашев и соавт., 1980; Л.Н.Ткачева и В.Н.Штебигард, 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, затрагивающих проблему транспорта кислорода кровью и его обмена на уровне макрососудов, многие аспекты этой проблемы еще остаются

неясны. В ряде работ показано, что изменения сродства гемоглобина к кислороду могут играть существенную роль в обеспечении кислородного транспорта при хронической сердечной недостаточности (J.Metcalf et al., 1969; R.B.Woodson et al., 1970; A.Daniel et al., 1978), но в настоящее время существует различные точки зрения относительно направленности этих изменений. Ряд исследователей заявил прогрессирующее снижение сродства гемоглобина к кислороду параллельно тяжести сердечной недостаточности (Г.И.Новолоцкая, 1957; И.И.Смирнов, 1966; И.А.Волкова, 1968; R.B.Woodson et al., 1970), другие напали как его понижение, так и повышение (Л.И.Георгиевская, 1960; В.Г.Кукос и соавт., 1963; И.А.Шакевич и соавт., 1966).

Пунктается в уточнении и механизме изменений кислород связывающей способности гемоглобина, так как одни авторы объясняют выявление сдвиги сродства гемоглобина к кислороду изменением кислотно-щелочного состояния крови (Л.И.Георгиевская, 1960), другие - колебания концентрации 2,3-ДГ в эритроцитах (R.B.Woodson et al., 1970; A.Daniel et al., 1978).

Возрастает 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 ангiotензинконвертирующего фермента каптоприла на сродство гемоглобина к кислороду при хронической сердечной недостаточности. Влияние же его на обмен кислорода на уровне микросудов изучено лишь при тяжелой сердечной недостаточности, рефрактерной к традиционному лечению (Хасан Ахмед и соавт., 1986).

Целью настоящего исследования явилось изяснение у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии особенностей регуляции кислородсвязывающей способности гемоглобина и нарушенного транспорта кислорода на уровне макрососудов 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-ДГ, 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 макрососудов.

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-ДГ, величины рН и 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 каптоприла в дозе 25 мг на сродство гемоглобина к кислороду и показатели транспорта кислорода на уровне микроудов.

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

Установлено, что улучшение кислородного снабжения тканей может быть достигнуто путем повышения 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 каптоприла на кислородсвязывающую способность гемоглобина при хронической сердечной недостаточности и установлена его способность понизить сродство гемоглобина к кислороду при I и II стадиях декомпенсации кровообращения.

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

недостаточности увеличивается содержание 2,3-ДГ в эритроцитах. Определение концентрации 2,3-ДГ 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 ангiotензинконвертирующего фермента кантоприла.

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 56 на иностранных языках).

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

В первой главе рассматриваются общеорганические 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.

В 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 кантоприла на сродство гемоглобина к кислороду, а также на объем кислорода на уровне микрососудов.

В пятой главе обсуждаются результаты, которые представлены

в выводах.

На защиту выносится следующие положения:

1. Увеличение содержания 2,3-диглутамериновой кислоты в эритроцитах больных с хронической сердечной недостаточностью различного происхождения соответствует степени демонпенсации 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 каптоприна, ингибитора ЭКА" (Москва, 1987); на научно-практической конференции, посвященной 50-летию I городской больницы (МСЧ № 10 "Оренбурггазпром") – Оренбург, 1988; на республиканской научно-практической конференции "Хроническая сердечная недостаточность" (Оренбург, 1988), на II съезде терапевтов Бирингии (Фрунзе, 1988).

По теме диссертации опубликовано 4 научных работы. Результаты работы используются в диагностической и лечебной работе МСЧ № 10 "Оренбурггазпром".

Работа выполнена в клинике кафедры внутренних болезней № 1 ОГУ на базе МСЧ № 10 "Оренбурггазпром" и в клинике кафедры клинической кардиологии № 1 ММА на базе городской больницы № 23 г. Москвы.

I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Средство гемоглобина к кислороду и его регуляция в организме человека

Средство к кислороду является одним из основных функциональных свойств гемоглобина, характеризующее его различную способность связывать и отцеплять кислород (Л.И.Ирак и соавт., 1965). 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.

Через средства гемоглобина к кислороду (или его кислородсвязывающей способности) является парциальное напряжение кислорода, при котором гемоглобин насыщен на 50% — P_{50} . В норме при температуре 37° и парциальном напряжении углекислого газа 40 мм рт.ст. эта величина составляет 26–27 мм рт.ст. (Н.Н.Лодас и соавт., 1978; О.В.Боркушко и Л.А.Капов, 1980; G.Arthurson et N.Robert, 1971).

Значение P_{50} обычно определяется по кривой диссоциации оксигемоглобина (КО), представляемой собой график зависимости процента насыщения гемоглобина кислородом от его парциального напряжения. Общий вид КО представлена на рисунке 1.

Гемоглобин с пониженным средством к кислороду насыщается на 50% при большем парциальном напряжении кислорода, поэтому величина P_{50} в этом случае будет больше, а КО будет располагаться правее. Левосторонний сдвиг КО и уменьшение P_{50} свидетельствуют о том, что гемоглобин насыщается на 50% при меньшем парциальном напряжении кислорода, т.е. средство его к кислороду

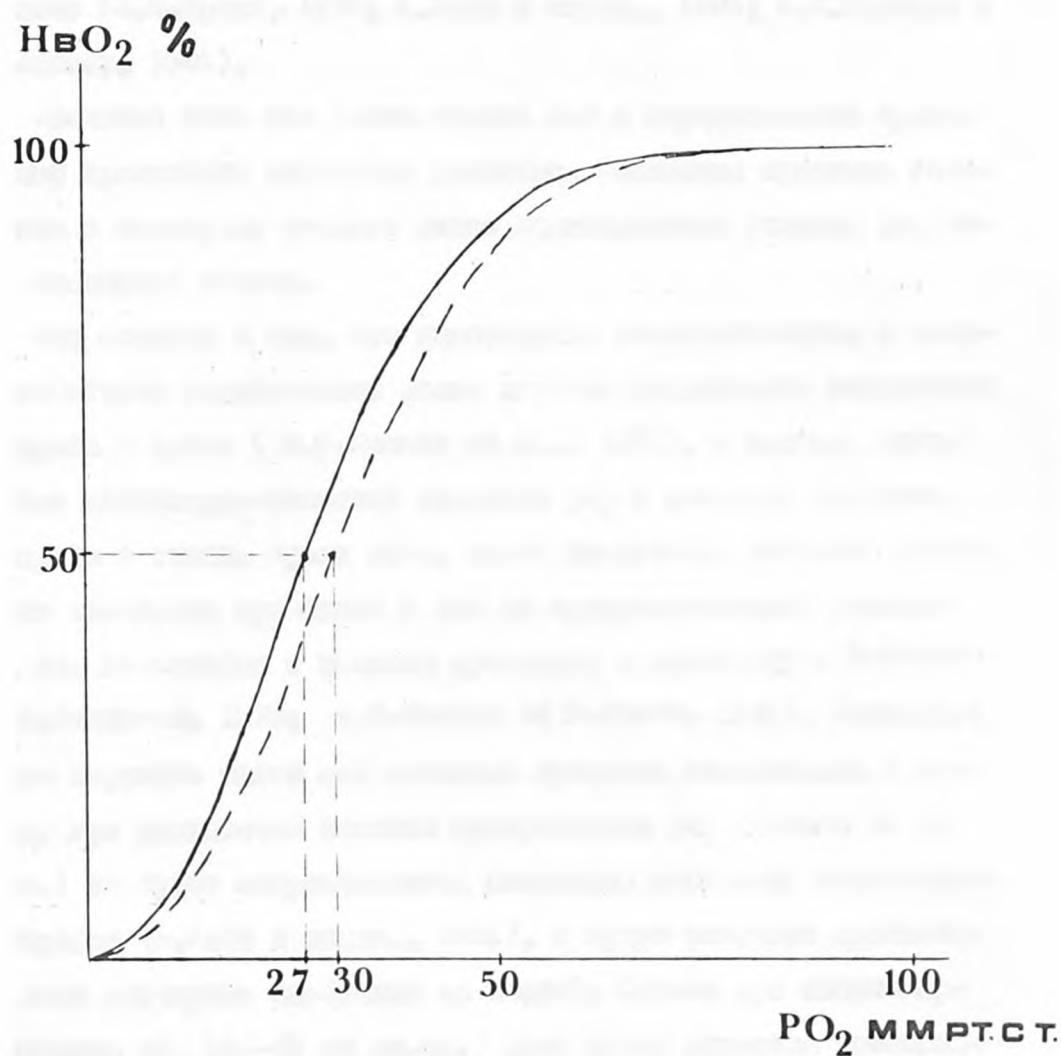


Рис. 1. Осний вид кривых диссоциации оксигемоглобина

Усл. обозначения:

— КМО с величиной P_{50} 27 из рт.ст.

— КМО с величиной P_{50} 30 из рт.ст.

повысено (Л.И.Крик, 1975; А.Яйт и соавт., 1981; В.А.Галенок и В.Н.Дикиер, 1985).

Значение того или иного сдвига КД 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-тканевые 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 (В.Низант и К.Ягелонка, 1976; А.Н.Харисон и Н.Уудс, 1976). Благодаря наличию верхнего плато КД снижение сродства гемоглобина к кислороду при достаточно высоком артериальном pO_2 (больше 80 мм рт.ст.) не будет сопровождаться снижением насыщения гемоглобина кислородом (А.Яйт и соавт., 1981), а будет означать практический лишь улучшение снабжения им тканей. Однако при низком артериальном pO_2 (40–45 мм рт.ст.) даже путем снижения кислород-связывающей способности гемоглобина невозможно компенсировать гипоксию (А.Агостони 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 лотках. Это особенно важно при низком pO_2 в артериальной крови (М.Б.Бориски, 1984; H.Bucksbaum et J.H.Schäfer, 1974; E.D.Robin, 1980; А.Дан, J.Gross, 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 (R.D.Woodson, 1961). Bobin R.B. (1966) считает, что не только при выраженной артериальной, но и при выраженной венозной гипоксии повышение кислородсвязывающей способности гемоглобина оказывается предпочтительнее.

Таким образом, адекватное выполнение кровью функции транспорта кислорода может быть обеспечено путем изменения функциональных свойств гемоглобина. Умеренная гипоксия 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-диглюциперивовая кислота и температура тела (Л.И.Ирикак, 1975).

Способность углекислого газа влиять на сродство гемоглобина к кислороду установлена в 1904 году Бором, Гассельбаком и Кротом. В 1911 году Баррофтом и Сробли обнаружено, что подобным действием обладают и другие кислоты (А.Холден, А.Пристли, 1937). Влияние различного рН и рСО₂ крови на кислородсвязывающую способность гемоглобина было названо эффектом Бора. Противоположные сдвиги вызывают обратный эффект (Л.И.Ирикак, 1975).

Сущность этого эффекта заключается в том, что при замещении внутриэрритроцитарной среды (т.е. при уменьшении рН) и повышении рСО₂ крови сродство гемоглобина к кислороду снижается. Противоположные сдвиги вызывают обратный эффект (Л.И.Ирикак, 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 является также карбаминогемоглобин, т.е. гемоглобин, связанный с углекислым газом (А.Файт и соавт., 1961).

Боросильные протоны, взаимодействуя с гемоглобином, за счет увеличения фракции положительно заряженных молекул укрепляют ионные связи, фиксирующие структуру гема в состоянии пониженно-го сродства к кислороду (А.Лорст, 1962). Протоны как бы "выдав-ливают" кислород из макромолекулы (Л.Н.Иржак, 1975). Все это происходит в тканевых капиллярах, куда в большом количестве по-ступает углекислота из тканей.

В легких происходит обратный процесс: гемоглобин освобож-дает боросильные протоны, конформация его меняется и гем приобре-тает высокое сродство к кислороду.

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

К числу важнейших регуляторов сродства гемоглобина к кисло-роду относится также 2,3-диfosфоглицериновая кислота (2,3-ДФГ). Это вещество в довольно большом количестве находится в эритро-цитах. Его способность понижать сродство гемоглобина к кислоро-ду установлена в 1967 году (R.Benesch, R.E.Benesch, 1967;

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

желного сродства к кислороду (А.Корст, 1962). При оксигенации вышеуказанные связи с гемоглобином разрушаются и молекула 2,3-ДГ выходит из центрального углубления его молекулы. Произошедшая при этом структурная перестройка приводит к повышению сродства гемоглобина к кислороду (С.-Р.Буар, *et al.*, 1972). Таким образом, влияние 2,3-ДГ на гемоглобин реализуется через способность менять конформацию молекулы гемоглобина, что приводит к изменению ее функциональных свойств.

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

В эритроцитах 2,3-ДГ разделена на три фракции: связанную с мембраной (H.Shakley *et al.*, 1978), с дезоксигемоглобином (R.Benesch, R.E.Benesch, 1967) и свободную (Л.Н.Ирхак, 1975). Распределение общего количества 2,3-ДГ, также как и процессы его синтеза и распада, тесно связаны с выполнением эритроцитом функции транспорта кислорода.

2,3-ДГ образуется в процессе анаэробного гликолиза в цикле Рапопорта-Лабернга из 1,3-ДГ под влиянием фермента дифосфоглицераткутазы. Распад 2,3-ДГ катализируется ферментом дифосфоглицератфосфатазой (Э.Бойтлер, 1981). Процессы оксигенации и дезоксигенации гемоглобина непосредственно влияют на скорость синтеза 2,3-ДГ. В частности, уже после потери хотя бы одной молекулы кислорода гемоглобин начинает усиленно синтезировать 2,3-ДГ (A.Shamotin *et al.*, 1967; L.Gasby *et al.*, 1969). Свободная фракция 2,3-ДГ в результате этого уменьшается, что снижает угнетение дифосфоглицераткутазы (S.Koropat, 1969; G.Monsen *et al.*, 1978), и синтез 2,3-ДГ увеличивается (Н.В.Борисов, 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-ДГ.

Окисгениация гемоглобина сопровождается высвобождением 2,3-ДГ и увеличением его свободной фракции. Даже небольшой избыток 2,3-ДГ ингибирует диглютамилтрансферазу (S.Баророг, 1969; G.Номен et al., 1978), а также ключевые ферменты гликолиза — гексокиназу, альдолазу и фосфруктотиназу (Э.Бойлер, 1981). В результате падает как скорость гликолиза в целом (J.Дикин, 1975), так и скорость синтеза 2,3-ДГ в цикле Гапонпорта-Лабернга. Таким образом предотвращается образование избыточного количества 2,3-ДГ.

На общем этого важнейшего метаболита красных кровяных клеток влияет также pH среды. В кислой среде (при низком pH) уменьшается активность ферментов гликолиза (Х.И.Рубин, 1973) и активность диглютамилтрансферазы (J.Баророг et al., 1977), что сопровождается замедлением синтеза 2,3-ДГ (J.P.Besforges et al., 1972). В щелочной среде происходят обратные процессы.

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

Функциональные свойства гемоглобина изменяются не только при его взаимодействии с водородными ионами, углекислым газом и 2,3-ДГ, но и при изменении температуры тела. Повышение температуры сопровождается снижением сродства гемоглобина к кислороду, в наоборот (H.P.Hastala, 1979; H.Sataja 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 повышение 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; Н.В.Борисик, 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., 1965). 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-ДГ и препятствует чрезмерному повышению сродства (Н.В.Борисик, 1983). Видно, лишь благодаря такой неоднозначности влияния различных элементов регуляции организма 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, повышение сродства гемоглобина к кислороду может приводить повышение температуры тела или концентрации 2,3-ДГ. Оно же может быть вызвано снижением рН крови или увеличением в ней парциального давления углекислого газа. Однако в силу сложности взаимодействия между этими факторами в каждом конкретном случае

изменения сродства гемоглобина к 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 (В.Н.Захарев и соавт., 1963). Нарушение гемодинамики в большом круге кровообращения приводят к замедлению доставки кислорода тканям (А.Холден, А.Пристли, 1937; В.Н.Успенский, 1959), которое компенсируется усиленным извлечением его из крови. Кроме того, длительное нарушение кислородного снабжения тканей вызывает в последних падение активности окислительно-восстановительных ферментных систем (В.Н.Успенский, 1959), а именно тканевых дегидрогеназ (А.М.Чарий, 1961), что затрудняет использование доставляемого кислорода. Все эти процессы отразятся 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.Э.Диковский, 1963; Н.С.Молчанов и В.В.Медведев, 1965; В.М.Никитин и соавт., 1979 и другие).

Она выявлена при недостаточности сердца, обусловленной ревматическими пороками (В.В.Родионов и соавт., 1960; Н.М.Курзунова-Струйская, Т.Е.Дениска-Секаяска, 1973; Н.В.Боног, 1984).

Артериальная гипоксемия отмечается также у больных, у которых причиной сердечной недостаточности послужила ишемическая болезнь сердца (В.А.Марков и соавт., 1978; И.А.Рыбачук и В.И.Лесник, 1982; Л.Н.Ткалова и Ю.Н.Штейнгард, 1984) и гипертоническая болезнь (И.А.Волкова, 1968; А.А.Кугаевская, 1974).

Степень выраженности артериальной гипоксемии зависит от тяжести сердечной недостаточности. Одни исследователи выявили артериальную гипоксемию уже при I стадии (А.Б.Бекадиров, 1965; В.С.Игнатьев, 1963), другие — при последующих стадиях недостаточности сердца (Г.И.Половинная, 1957; Л.А.Валимухаметова, 1961). Некоторые авторы отмечают, что с прогрессированием сердечной недостаточности артериальная гипоксемия углубляется (В.А.Марков и соавт., 1978; В.С.Игнатьев, 1963; Л.Н.Ткалова и Ю.Н.Штейнгард, 1984 и другие).

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

Венозная гипоксемия, о которой судили по снижению содержания и парциального давления кислорода, а также степени насыщения им гемоглобина, была выявлена при хронической сердечной недостаточности различной этиологии многими авторами (Н.Г.Автонов и Е.Н.Сиромятникова, 1961; Н.С.Занозина, 1962; Г.Б.Ткачевко и соавт., 1982). 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.Межебовский, 1963; В.Лир и К.Стинней, 1967).

Выраженность циркуляторной гипоксии в основном соответствует тяжести сердечной недостаточности (Н.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 сообщают Г.М.Половецкая (1957), И.М.Буланова (1965), Б.М.Волоснико и С.М.Кит (1969), В.М.Никитин и соавт. (1979).

Уменьшение экстракции кислорода из крови при выраженной сердечной недостаточности отражает развитие в тканях больных гистотонической (тканевой) гипоксии, обусловленной угнетением дегидрогеназных ферментных систем длительным нарушением кислородного снабжения (В.И.Успенский, 1959; А.М.Чарный, 1961; В.А.Галенок и В.Е.Дикер, 1985). Снижение активности этих ферментов затрудняют 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

и артерио-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 гипоксией, а в тяжелых случаях и с гистотоксической 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 (Н.А.Волкова, 1968; J.Metcalf et al., 1969; R.D.Woodson et al., 1970; A.Daniel et al., 1978), другие – что оно может как снижаться, так и повышаться (Л.И.Георгиевская, 1960; В.Г.Кукес и соавт., 1983; Н.А.Шинкевич и соавт., 1986; N.Binelli et al., 1961).

Различные результаты получены, в основном, при обследовании больных с умеренной сердечной недостаточностью (I и II стадий). По данным Г.И.Леволоцкой (1957) сродство гемоглобина к кислороду у таких больных не изменено, а по данным Л.И.Георгиевской (1960) – повышен. В.Г.Кукес и соавт. (1983) среди подобных больных выделили 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.Н.Смирнов, 1966; Н.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 Н.А.Курзаков и Н.А.Марейян (1940), А.А.Трегубов (1947), Н.С.Запоздрав (1962), И.Н.Смирнов (1966), Н.А.Волкова (1968) и другие. Лишь Н.А.Шинкевич и

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

Таким образом, существует две точки зрения на характер изменения функциональных свойств гемоглобина при прогрессировании сердечной недостаточности. В соответствии с одной из них средство гемоглобина к кислороду сначала повышается (умеренная сердечная недостаточность), затем понижается (изразенная сердечная недостаточность). Этой точки зрения придерживается, например, Л.Д.Георгиевская (1960).

В соответствии с другой точкой зрения, средство гемоглобина к кислороду снижается уже при умеренной недостаточности сердца и продолжает снижаться с ее утяжелением. В пользу этого мнения говорят данные И.И.Смирнова (1966), И.А.Болковой (1966), R.B.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.Д.Георгиевская (1960) при 2 стадии выявила повышенное средство гемоглобина к кислороду, Г.Ф.Новолоцкая (1957) — нормальное, а И.А.Чижевич 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.Болкова (1966) установила, что с нарастанием выраженности сердечной недостаточности число больных с пониженным средством гемоглобина к кислороду увеличивается. Аналогичные результаты получил И.И.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 выявили R.B.Woodson et al. (1970) и A.Daniel et al. (1970). 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 меняются в зависимости от ее тяжести, а не от причины.

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

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

В то же время, по данным Я.А.Финкевич и соавт. (1966), корреляция между величиной P_{50} и концентрацией 2,3-ДГ в эритроцитах

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

Соответствие между снижением сродства гемоглобина к кислороду и изменениями рН крови не было отмечено как в работе Н.А. Чиликович и соавт. (1986), так и в работе A. Daniel et al. (1978).

Что касается причин повышения сродства гемоглобина к кислороду, то Л.М. Рогориевская (1980) считает теневой свод рН в цепочку сторону и повышение национального напряжения углекислого газа в крови, а Н.А. Чиликович и соавт. (1986) — снижение концентрации 2,3-БГ.

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. Поясно 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 основной процесс газообмена. Скорость диффузии кислорода из крови в ткани определяется не только величиной капиллярно-тканевого

градиента P_{O_2} , но и проницаемостью стенок капилляров для кислорода (В.А.Галенов и В.В.Линкор, 1965). Кроме того, кислородное обеспечение тканей зависит от способности 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 пултографического определения тканевого парциального давления кислорода при применении функциональных проб: пробы с ингаляцией 100% кислорода и пробы с регионарной оксигенацией сосудов изучаемой конечности. При ингаляции кислорода измеряется время между первым вдохом и началом повышения тканевого P_{O_2} , которое зависит от скорости оксигенации крови в легких, скорости кровотока в малом и большом круге кровообращения (Хасан Ахмед и соавт., 1966), а также от проницаемости капилляров для кислорода (Э.Б.Алесов и соавт., 1960). Измеряются также уровень и скорость прироста тканевого P_{O_2} , отражающие процесс диффузии кислорода в ткани при полном насыщении им крови. Величины этих показателей определяются проницаемостью капилляров для кислорода.

При регионарной оксигенации сосудов изучаемой конечности измеряется скорость снижения тканевого P_{O_2} , по которой можно судить о скорости потребления кислорода тканями (Хасан Ахмед и соавт., 1966). После декомпрессии определяется скорость прироста тканевого P_{O_2} , отражающая резервные возможности микрососудов.

Транспорт кислорода на уровне микроциркуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью изучался Э.Б.Алесовым и соавт. (1960), Н.Н.Алехонином и Э.Б.Алесовым (1960), Н.Н.Алехонином и соавт. (1962). Выявлено увеличение времени между первым вдохом кислорода и повышением тканевого P_{O_2} , уменьшение скорости и

уровня прироста газового pO_2 на фоне выгеляции кислорода, а также в постокислородном периоде.

Все это говорит о замедленной доставке кислорода от легких к тканям, а также о снижении витенности трансмембранных обмена, связанного, вероятно, с уменьшением проницаемости капиллярной стени для кислорода. Кроме того, ограничение уровня и скорости прироста газового pO_2 в постокислородном периоде свидетельствует о снижении резервных возможностей микрососудов (Э.Б.Алиев и соавт., 1983).

Снижалась также и скорость потребления кислорода тканями (В.Л.Березовский и В.Л.Болдюко, 1970; Э.Б.Алиев и соавт., 1983). Это может быть связано не только с уменьшением витенности трансмембранных 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., 1983).

Все вышеописанные нарушения транспорта кислорода на уровне микрососудов углублялись по мере прогрессирования сердечной недостаточности (Э.Б.Алиев и соавт., 1983; И.И.Алиев и Э.Б.Алиев, 1983; И.И.Алиев и соавт., 1982).

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 адаптивных резервов периферической системы кровообращения.

1.4. Фармакологическая коррекция средства гемоглобина к кислороду

Возможность улучшить кислородное снабжение тканей у больных с заболеваниями сердца путем снижения средства гемоглобина к кислороду давно привлекает внимание исследователей, однако сведения об избирательной модификации функциональных свойств гемоглобина довольно скучны (М.В.Борисик, 1983). В настоящее время известен лишь небольшой круг препаратов, используемых в кардиологии, с установленным влиянием на кислородсвязывающую способность гемоглобина (В.В.Гапура и С.В.Гапура, 1986; Н.А.Новинс, 1974).

К их числу относится пропранолол. В эксперименте установлена его способность понизить средство гемоглобина к кислороду за счет освобождения 2,3-ДГ из связи с мембраной эритроцитов (Р.Л.Саки et al., 1974; Н.А.Мичтман et al., 1974; Г.Гросс et al., 1976). Применение пропранолола у больных с заболеваниями коронарных сосудов сопровождалось существенным ростом величины P_{50} и отдачей крови кислорода (J.B.Schutzenf et al., 1977). Подобный эффект у больных с ишемической болезнью сердца получен также О.В.Коркунко и соавт. (1986), у больных с инфарктом миокарда — О.В.Бирюченко и соавт. (1985).

Установлена способность кортизола при длительном его применении у больных со стенокардией снижать средство гемоглобина к кислороду, что сопровождалось хорошим клиническим эффектом. Концентрация 2,3-ДГ в крови при этом не менялась (Р.И.Садиковая и соавт., 1986).

J.R.Beville, T.Clemmer (1977) сообщают о возможности снизить кислородсвязывающую способность гемоглобина у больных с забол-

ваниями сердца с помощью дигоксина.

Ацетазоламид (ингибитор карбоангиотензина) увеличивает скорость отдачи кислорода кровью (R.S.Eliot et al., 1974), вероятно, за счет создаваемого им метаболического ацидоза и уменьшения сродства гемоглобина к кислороду.

Интроглициерин, введенный внутривенарно, как показали опыты на изолированном сердце собаки, способен повышать кислородсвязывающую способность гемоглобина (G.Gross et al., 1976). В то же время сублингвальный его прием больным иномнической болезнью сердца не сопровождался изменениями сродства гемоглобина к кислороду в концентрации 2,3-ДГ (Th.Cleophas et al., 1980).

Кофеин при добавлении в инкубируемые эритроциты повышает сродство гемоглобина к кислороду (M.v.Borisov, 1984).

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

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

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

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

Каптоприл в этом плане является неподученным 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. Блокада этого фермента каптоприлом сопровождается уменьшением выработки ангиотензина II, являющегося мощным эндогенным вазоконстриктором. Кроме того, каптоприл блокирует разрушение вазодилататора брадикинин и активирует синтез простагландинов E₂ (В.И.Мареев, 1982; И.И.Мухарликов и В.И.Мареев, 1985). Каптоприл уменьшает симпатическую реактивность (В.Рудольф и соавт., 1982) и концентрацию норадреналина в крови (I.G.P.Cleland et al., 1984; G.A.J.Riegger, K.Kochsiek, 1986; J.Bayliss et al., 1986).

Кроме того, под влиянием каптоприла уменьшается выработка альдостерона (G.J.Tenting et al., 1983; F.M.Tomai et al., 1984), что сопровождается сохранением соли в организме и уменьшением задержки натрия и воды (T.G.Bustnakis, H.J.Mieduch, 1984; B.Waeber et al., 1986).

По клиническому действию каптоприл является периферическим артериальным и венозным вазодилататором (И.И.Лукова, 1983; Л.Н.Ольбинская и С.И.Бокова, 1984). Вазодилатирующий эффект обусловлен вышеупомянутыми 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-

рифическое сопротивление, артериальное давление, уменьшает венозный возврат крови и давление в правом предсердии, т.е. снижает как пост-, так и пред нагрузку. В результате увеличивается сердечный выброс и минутный объем кровообращения (Н.И.Мухарликов и соавт., 1983; K.Chatterjee et al., 1985; P.Hertwich, H.Leinberger, 1984, 1986). Эти эффекты проявляются также при рефрактерной к гликозидам и диуретикам сердечной недостаточности (B.G.Abinader et al., 1983; R.L.Froer et al., 1983). Частоту сердечных сокращений, в отличие от других вазодилататоров, каптоприл не увеличивает (Н.И.Мухарликова, 1983; Л.И.Ольбинская и С.В.Мохова, 1984).

Кроме того, каптоприл уменьшает общее легочное сопротивление, систолическое и диастолическое давление в легочной артерии (В.Рудольф и соавт., 1982; Н.И.Мухарликов и соавт., 1983; В.Д.Земцов и соавт., 1986). Это сопровождается улучшением функции внешнего дыхания (Д.Р.Лемитон, 1983; Р.И.Кранн, 1986; A.J.Scholey et al., 1984), повышением толерантности к физической нагрузке.

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

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

Влияние каптоприла 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).

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Под наблюдением находилось 166 больных с хронической сердечной недостаточностью различного происхождения. С I стадией было 56 больных, с II - 51 больной, с III-IV 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 II, третью - с III-IV стадией сердечной недостаточности. Поскольку изменения изучаемых параметров кислородно-транспортной функции крови в третьей группе были однотипными, разделение ее на III и IV стадии не производилось.

Возрастно-половой состав больных представлен в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Распределение больных по полу

Стадия СН	Количество больных	Мужчины		Женщины	
		Число	%	Число	%
II ₁	56	30	51,7	26	46,3
II ₂	51	14	27,5	37	72,5
III-IV	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

	Стадии СИ				Всего
	Н ₁	Н ₂	Н ₂ -Н ₃		
Средний возраст (лет)	65,7±1,4	66,5±1,8	68,0±1,4	66,8±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

Причина АСИ	$\%$ от количества больных первой стадии				Всего
	Н ₁	Н ₂	Н ₂ -Н ₃		
Ишемическая болезнь сердца	91,4	73,7	56	73,6	
Ревматические пороки сердца	8,6	26,3	35	24	
Алготоническая кардиомиопатия	-	-	7	4,4	

Ишемическая болезнь сердца как причина сердечной недостаточности преобладала среди обследованных больных. Диагноз ее подтверждался типичными приступами стенокардии, достоверным инфарктом миокарда в анамнезе (выписка 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 30 отмечена сопутствующая гипертоническая болезнь, однако в момент обследования артериальное давление было в пределах "рабочего". Больные со стойкой высокой гипертензией из исследования исключались.

Больные с ревматическими пороками сердца среди всех обследованных составили почти четверту часть. Диагноз ревматического порока подтверждался эхокардиографическими, рентгенологическими и эхокардиографическими данными. Для выявления активности ревматического процесса определяли содержание С-реактивного белка, серомукоидина, ДНК, титр антистрептолизина О, СОЭ, количество лейкоцитов в мазкоборту. Случай с выраженной активностью процесса из исследования исключались.

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

Аллаторционная 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			
	Н ₁	Н ₂	Н ₂ -Н ₃	Всего
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. Длительность 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 1A 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 (хестное 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 (2Б-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. парашу с ослаблением дыхания, влажные кривиши в легких у этих больных являлась увеличенная, болезненная, иногда плотная печень, отеки стоп, голеней, часто с трофическими изменениями кожи, асцит, гидроторакс, набухшие шейные вены, у ряда больных кардиальный шприц 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 иочекорных препаратов в общепринятых дозировках. При 1 стадии гликозиды назначались больным с тахисистолической формой мерцательной аритмии.

2.2. Методика исследования

Работа выполнена в клинике кафедры клинической Фармакологии I ЮМН на базе городской больницы № 23 г. Москвы и в клинике кафедры внутренних болезней В 1 ОГМ на базе МЧ ГПО "Средбурггазпром".

Больные обследовались в первые 2-3 дн. 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 величали определение содержания общего белка и его фракций, холестерина, липопротеидов, креатинина, билирубина, активности АСТ, АЛТ, КЖ, ДЛГ, концентрации

иалия, натрия и кальция в сыворотке крови. Больным с ревматическим поражением сердца для установления активности и ее степени проводилось определение содержания Фибриногена, "С"-реактивного белка, серомуконида, титра антистрептолизина О. Функция почек оценивалась по данным определения билирубина в крови, тимоловой и сулфамовой проба.

Из числа обследованных исключались больные с активностью ревматизма выше I степени и с выраженным заболеванием легких.

Параллель 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-диисофераптерата (2,3-DPG) в венозной крови, параметры кислотно-щелочного состояния капиллярной крови – pH , P_{CO_2} , BB , BE , парциальное напряжение углекислого газа pCO_2 , концентрация гемоглобина. Рассчитывали также процент насыщения гемоглобина кислородом ($SatO_2$), содержание кислорода в артериализированной капиллярной (CaO_2) в венозной крови (CvO_2) и артерио-венозную разницу по содержанию кислорода ($AHbO_2$). Для изяснения возможности целенаправленной коррекции средства гемоглобина к кислороду каптоприлом у 26 больных была проведена острая лекарственная 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 эндокардической болезнью сердца и у 3 ревматическими пероками.

Оценивались также параметры транспорта кислорода на уровне

инкапсуляции и их динамика под влиянием однократного приема кантоприна.

Содержание гемоглобина в кислороду определялось по величине P_{50} (парциальное напряжение кислорода в крови, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50%). Для определения P_{50} на аппарате "Нет-о-эсис" (Бриз Амисс) (США) записывалась первая диссоциация оксигемоглобина (КО), представляющая собой график зависимости процента насыщения гемоглобина кислородом от парциального напряжения кислорода. Процентное содержание фракции оксигемоглобина в образце крови определялось с помощью двухволнового спектротометра и выводилось на ось ординат графика, парциальное напряжение кислорода определялось мониторно кислородным электродом и выводилось на ось абсцисс. Прибор обеспечивал автоматическую запись КО. Условия записи были стандартными: pCO_2 40 мм рт.ст., температура 37°. Для записи КО использовалась капиллярная кровь из пальца в количестве 0,4 мкл, которая на специальной стекле, покрытая газопроницаемой пленкой, помещалась в измерительную камеру, где инкубировалась при почти 100% влажности и температуре 37°. После инкубации в камеру подавалась газовая смесь азота с углекислым газом, обеспечивающая полнуюdeoоксигенацию образца крови, затем смесь с возрастанием напряжением кислорода, обеспечивающая постепенную оксигенацию гемоглобина. По ходу этой оксигенации записывалась КО и по ней определялось парциальное напряжение кислорода, при котором насыщение гемоглобина составило 50%. Выражалось оно в мм рт.ст. Стандартное P_{50} (при pH 7,4) рассчитывалось по формуле:

$$\lg P_{50}(7,4) = \lg P_{50} \text{ ист.} - 0,43(7,4 - \text{pH ист.}) - (Г.В. Аервиз, 1981)$$

Общий вид КМО представлен на рисунке 1.

Парциальное напряжение кислорода в крови (pO_2) измерялось на аппарате "Микроаструн" (прибор "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 шприце, причем жгут накладывался лишь на момент венепункции и затем снимался. Между снятием жгута и забором крови в шприц поддерживалась пауза в 1-2 минуты. Как капилляры, так и шприцы предварительно гепаринизировались. Кровь для определения pO_2 хранилась в колодильнике при температуре +4° 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 Гийнера, отражающая количествоuml 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: АИР по $O_2 = CaO_2 - CvO_2$, где CaO_2 - содержание кислорода в артерIALIZEDированной капиллярной крови, CvO_2 - в венозной.

Коэффициент использования кислорода вычислялся по формуле:

$$KIO_2 = \frac{\text{АИР по } O_2 (\text{об.}\%)}{CaO_2 (\text{об.}\%)} \times 100$$

Показатели кислотно-щелочного состояния (КС) определялись на аппаратае "Микроаструп" (приз "Radiometer" (Дания) по методике Аструпа в модификации Зиггаард-Андерсена. Принцип метода основан на определении "буферной" линии исследуемой крови с нанесением ее на номограмму Зиггаард-Андерсена. Определив истинное рН крови и параметры ее "буферной" линии после равновесия с двумя газовыми смесями с концентрацией CO_2 4% и 8%, по номограммам Зиггаард-Андерсена находили rCO_2 - парциальное напряжение углекислого газа в мм рт.ст., ВВ - сумму буферных оснований в мэкв/л, РВ - концентрацию анионов HCO_3^- в мэкв/л, при rCO_2 40 мм рт.ст., 38° и при полном насыщении гемоглобина кислородом, ВБ - 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 рН (7,4) при нормальных rCO_2 (40 мм рт.ст.), температуре 38° и полном насыщении гемоглобина кислородом.

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

Определение концентрации 2,3-диfosфоглицериновой кислоты в крови

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

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

Наборы реактивов содержали триэтаноламиновый буфер (триэтаноламин 48 моль/л; ЭДТА 5,2 моль/л; хлорид магния 5,3 моль/л; pH 7,6); АТФ, которую разводили биистерилизованной водой до концентрации 40 моль/л; НАД⁺Н, который разводился биистерилизованной водой до концентрации 9,6 моль/л; наборы искусенных ферментов, которые разводили буфером до следующих концентраций: фосфоглицеромутаза (ФГМ) до $14 \cdot 10^3$ ЕД/л, фосфоглицерокиназа (ФГК) до $94 \cdot 10^4$ ЕД/л; глицеральдегидфосfatдегидрогеназа (ГАФД) до $14 \cdot 10^3$ ЕД/л; триозофосфатизомераза (ТИИ) до $14 \cdot 10^3$ ЕД/л; глицерин-3-фосфатдегидрогеназа (ГФД) до $14 \cdot 10^3$ ЕД/л; фосфоглицеромутаза (ФГМ) до $48 \cdot 10^4$ ЕД/л. Гликозат-2-фосfat разводился биистерилизованной водой до концентрации 10 моль/л.

том до концентрации 40 миоль/л.

ATP и гликолат- α -фосфат необходимы для превращения 2,3-ДГ в фосфоглицерат, который затем в ходе реакций, катализируемых ГФК, ГАМК, ТДН и ГФД, переходил в глицинат- α -фосфат. При этом происходило окисление НАД \cdot Н из расчета 2 моля НАД \cdot Н на 1 моль 2,3-ДГ. Оптическая плотность раствора, в котором происходили эти реакции, менялась соответственно окислению НАД \cdot Н.

Белки крови осаждались перхлоровой кислотой (0,6 м), кровь центрифугировалась и центрифугат нейтрализовался раствором K_2CO_3 (2,5 миоль/л). В известь шириной 1 см вносились буфер, набор ферментов, раствор АТФ в НАД \cdot Н, затем нейтрализованный центрифугат, измерялась оптическая плотность полученной смеси B_1 . После внесения в известь раствора АТФ и гликолат- α -фосфата через 25 минут измерялась оптическая плотность B_2 . Концентрация 2,3-ДГ рассчитывалась по формуле:

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

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

С — концентрация 2,3-ДГ в миоль/л крови.

Методика определения кислородного транспорта на микроциркуляторном уровне

Изучение транспорта кислорода на уровне микроциркуляции обычно осуществляется полиграфический методом с помощью внутривенного или внутримышечного определения парциального давления кислорода при применении функциональных проб: пробы с выгнанной 100% кислорода и пробы с регионарной окисьюющей сосудов конечности (В.А.Березовский и В.К.Волинко, 1970; И.Н.Алиевов и Э.Б.Алиев, 1980; А.Л.Ачилов и соавт., 1984; Ласан Ахмед и соавт., 1986; Абдес Лоссель и соавт., 1987).

В данной работе для этой цели использовался аппарат ТСИС Сирия "Residometer" (Дания), предназначенный для транскutanного определения парциального давления кислорода (трO_2) в артерIALIZEDированной капиллярной крови. Отличие метода с применением этого аппарата от поларографического в том, что проникающий из капилляров молекулярный кислород контактирует с электродом не в мышце или в коже, а на поверхности кожи в подэлектродном пространстве, заполненном специальной жидкостью (G.Böhme et al., 1962). Б.Р.Бобулля 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 трO_2 накладывался и фиксировался на коже средней трети предплечья, подэлектродный участок кожи нагревался до 45° (для артериализации капиллярной крови). Перед исследованием электрод калибровался по pO_2 атмосферного воздуха, рассчитанного, исходя из атмосферного давления.

Для определения параметров кислородного режима кожи применяли пробу с ингаляцией 100% кислорода и пробу с регионарной окклюзией сосудов конечности. Определяли длительность латентного периода A (время от момента первого вдоха кислорода до начала повышения трO_2), скорость повышения трO_2 за первые 30 секунд ингаляции кислорода. При пробе с регионарной окклюзией на плечо накладывали манжету от аппарата Рива-Ротчи и создавали в ней давление 220 мм рт.ст., при понижении трO_2 до половины исходного уровня манжету снимали.

Изчисляли скорость уменьшения trO_2 за первые 20 секунд окисления, после снятия манкеты — скорость повышения trO_2 за первые 30 секунд декомпрессии. Считается, что время от первого вдоха ингалируемого кислорода до повышения trO_2 (λ в секундах) отражает суммарное состояние доставки кислорода (Хасан Ахмед и соавт., 1986; Айб Коссейн и соавт., 1987), поскольку включает в себя время, затраченное на оксигенацию крови в легких, ее транспорт в косте, и время диффузии кислорода из капилляров в ткань.

Скорость повышения trO_2 при ингаляции кислорода (V_1 , в л 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 Коссейн и соавт., 1987).

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

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

Таким образом, все эти показатели (V_1 , V_2 , V_3 , λ) характеризуют состояние микрогемоциркуляции, проницаемости капилляров и состояние капиллярно-тканевой диффузии кислорода в условиях максимального насыщения крови кислородом, а также в период восстановления кровотока и постинсансовой реактивной гиперемии (Л.Д.Ачилов и соавт., 1984).

Общий вид полирограмм представлен на рисунке 2.

Р_O₂ ММ РТ. СТ.

- 45 -

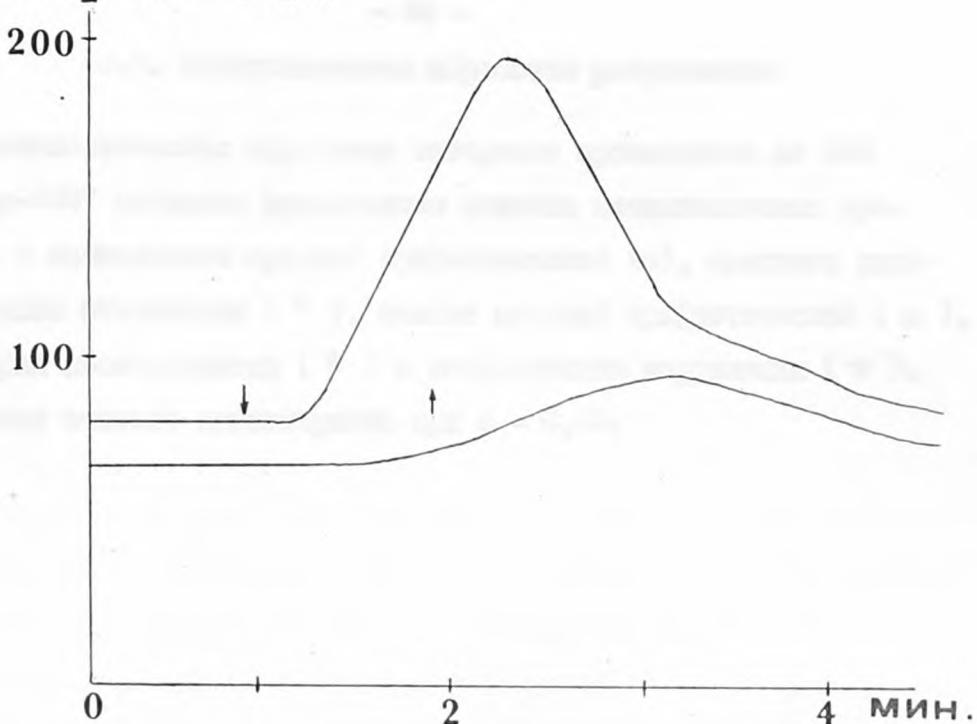


Рис. 2а. Проба с ингаляцией кислорода

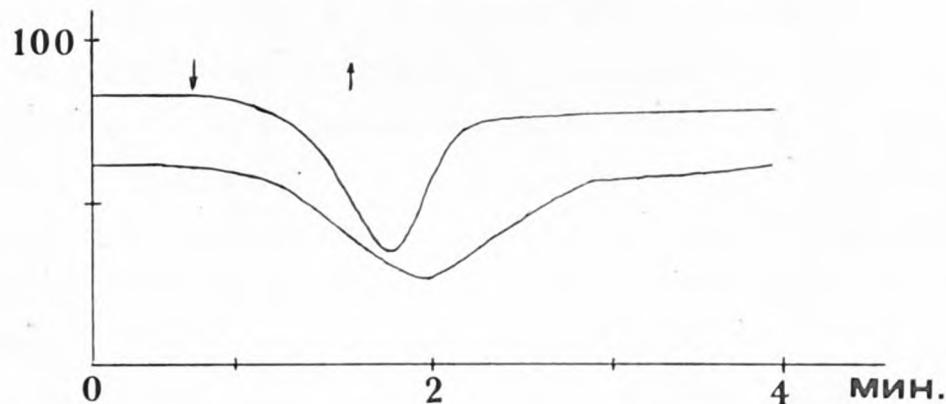


Рис. 2б. Проба с ишемией

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

Усл. обозначения:

- ↓ – начало ингаляции (ишемии)
- ↑ – конец ингаляции (ишемии)

2.3. 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 (S), 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 проявлены компенсаторной реакцией 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 артерио-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.

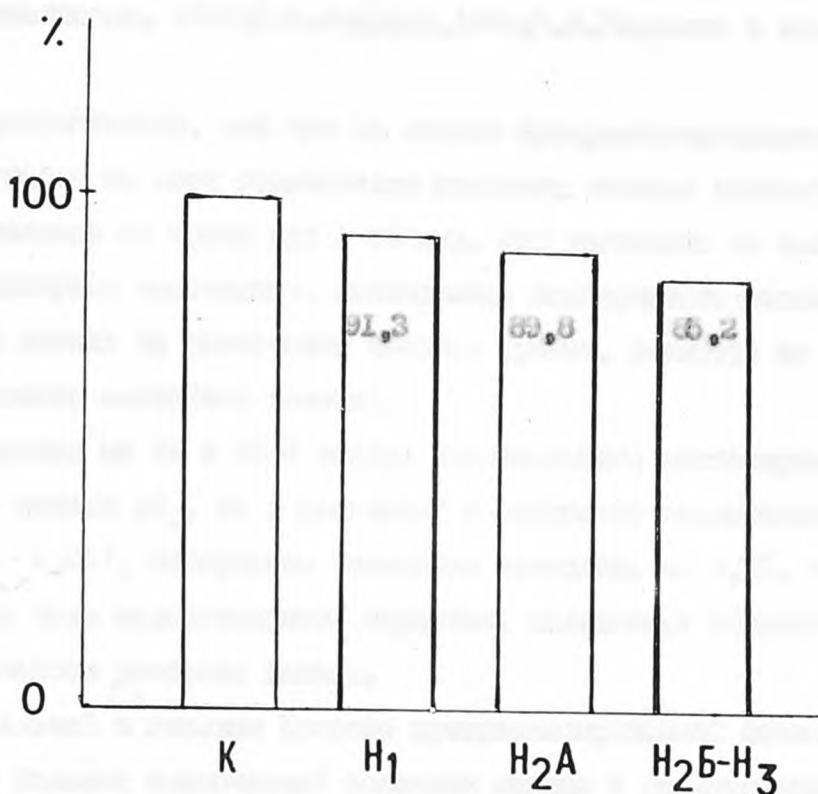


Рис.3. Парциальное напряжение кислорода в артериализированной капиллярной крови больных с различными стадиями сердечной недостаточности (в процентах от нормы).

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

Как видно из рисунка, средние значения p_{O_2} капиллярной крови при всех стадиях достоверно ниже нормы ($p < 0,05$). Это было расценено как следствие артериальной гипоксемии (Л.Н.Ткачова и В.И.Штейнгард, 1984). Степень ее выраженности зависела от стадии сердечной недостаточности: она углублялась от I к 2B-3 стадии. Эти данные согласуются с данными литературы (Я.А.Волжова, 1968; Я.А.Рыбачук и В.И.Денисов, 1982; В.С.Кгнатьев, 1983). В то же время некоторые авторы выявили артериальную гипоксемию лишь при выраженной сердечной недостаточности и не выявили ее при умеренной

(Г.И.Новелоцкая, 1957; Л.П.Смирнов, 1966; В.В.Родченов 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 2A к 2Б-3 стадии сопровождался достоверным снижением не только P^O_2 , но и насыщения гемоглобина кислородом (на $1,7\% \pm 0,05$). 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 болезни сердца и ревматическими пороками выявлено не было.

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

Таблица 5

Концентрация гемоглобина у больных с различными стадиями сердечной недостаточности ($\text{мл} \cdot \text{мл}^{-1}$)

Стадии СИ	Число наблюдений	Концентрация гемоглобина, г/л	р
I	34	144,7±3,6	<0,05
II-A	26	142,6±3,7	>0,05
II-B-III	32	143,3±4,7	>0,05

Примечание: р - 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 напряжении кислорода в венозной крови

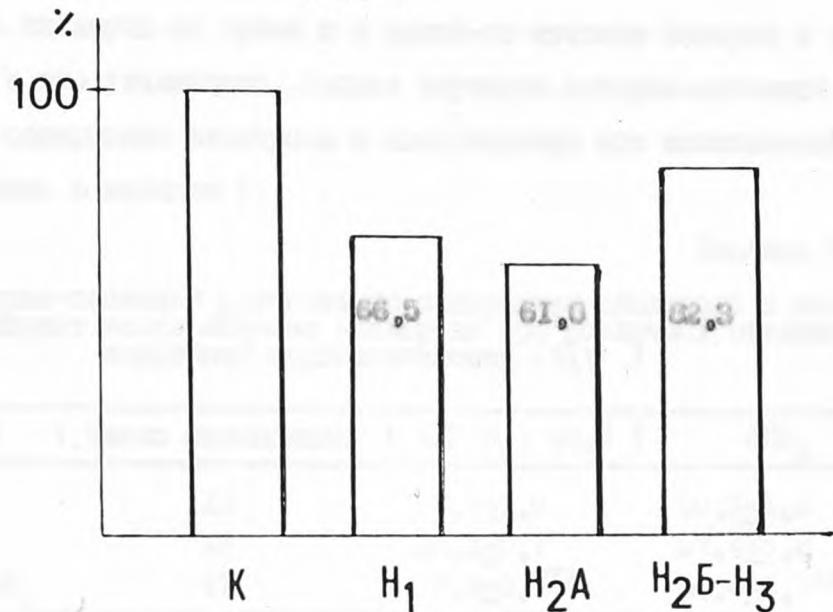


Рис.4. Нарциальное напряжение кислорода в венозной крови больных с различными стадиями сердечной недостаточности (в процентах от нормы).

представлены на рисунке 4.

Как видно из рисунка, венозная гипоксемия может быть диагностирована 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 одновременного снижения с утяжелением сердечной недостаточности. При 2Б-3 стадии значение pO_2 оказалось достоверно более высоким, чем при I и тем более 2А стадии. Насыщение гемоглобина кислородом и содержание кислорода в венозной крови также было выше при 2Б-3 стадии, 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 в 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 ($\text{мл} \cdot \text{м}^{-3}$)

Стадии СН	Число наблюдений	АВР O_2 , об.%	KMO_2
II ₁	13	8,9±1,0	50,3±4,2
II ₂ -A	15	10,1±0,7	57,4±3,8
II ₂ -B-II ₃	17	7,4±0,7 ^{XX}	44,4±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.Коркунко и Л.А.Иванов, 1980), АВР O_2 $6,1 \pm 0,3$ об.%, KMO_2 $33 \pm 1,5$ (М.Г.Димитриева и соавт., 1986).

Сопоставление с ними показывает, что экстракция кислорода из крови при сердечной недостаточности повышена. Аналогичный вывод делают многие авторы: Л.И.Георгиевская (1960); Н.С.Заноздра (1962); И.И.Смирнов (1966); И.А.Волкова (1968); М.В.Дениленко 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. Начинаясь при 2A стадии тенденция к росту

AMF O_2 и CO_2 меняется во 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 4А стадии, не есть признак улучшения состояния больных, а на-против, свидетельствует о начавшихся в тканях дистрофических процессах. С подобным явлением при изучении газового состава крови больных с сердечной недостаточностью встретились Г.И.Ново-лоцкая (1957), Н.М.Буланова (1965), Б.И.Волосянко и С.И.Кит (1969), В.И.Никитин и соавт. (1979).

Часто исследователей панили максимальную AMF O_2 и венозную гипоксемию при наиболее выраженной сердечной недостаточности (Н.Н.Смирнов, 1966; Н.А.Волкова, 1968; R.D.Woodson et al., 1970), в то время как в данной работе они привыкли на 4А стадии.

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 в организме. Так, выявлена умеренная артериальная гипоксемия. Резкое 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 но-
сят смешанный характер. При I ее стадии - это отчетливо изра-
женная циркуляторная гипоксия, сочетающаяся с умеренной арте-
риальной гипоксемией, при II - тенденция к нарастанию циркуля-
торной гипоксии без существенного углубления артериальной гипок-
семии. Сердечная недостаточность III-IV стадии характеризуется
углублением артериальной гипоксемии и присоединением гистотокси-
ческой гипоксии.

Эти положения могут быть проиллюстрированы следующими кли-
ническими примерами.

Больной И-И, 53 года. История болезни № 2075. В стационар
поступил 10.02.57. Клинический диагноз - Ишемическая болезнь
сердца, стабильная стенокардия напряжения, Функциональный класс
II. Сердечная недостаточность I стадии.

Газовый состав крови при поступлении: paO_2 72 мм рт.ст.,
 CaO_2 21 об.%, rvO_2 29 мм рт.ст., CbO_2 12,4 об.%. АИР O_2 9,6
об.%, KIO_2 40,3, Нв 160 г/л. Снижение paO_2 говорит об артери-
альной гипоксемии, увеличение АИР O_2 и снижение венозного pO_2 -
признаки циркуляторной гипоксии.

Больной А-з, 74 года. История болезни № 2064. Поступила в
стационар 14.02.57. Клинический диагноз - Ишемическая болезнь
сердца, постинфарктный кардиосклероз. Мерцательная аритмия. Сер-
дечная недостаточность II стадии.

Газовый состав крови: paO_2 70 мм рт.ст., CaO_2 19,2 об.%,
 rvO_2 24 мм рт.ст., CbO_2 8,4 об.%, АИР O_2 10,8 об.%, KIO_2 56,3,
Нв 146 г/л. Так же отмечается артериальная гипоксемия и более
выраженная циркуляторная гипоксия.

Больная Т-о, 59 лет. История болезни № 2172. Поступила в

стационар 17.02.67. Клинический диагноз - Ревматизм, неактивная фаза. Митральный порок сердца: стеноз левого атрио-ventрикулярного отверстия, недостаточность митрального клапана. Мерцательная аритмия. Сердечная недостаточность II-3 стадии.

Газовый состав крови: pCO_2 53 мм рт.ст., CaO_2 12,5 об.%, pCO_2 36 мм рт.ст., СвO_2 9,0 об.%, АИР O_2 3,5 об.%, KIO_2 28,2, Нг 142 г/л. Относительно высокое pCO_2 и небольшая АИР 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 гистотоксической 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 таких больных может указывать на развитие в тканях гистотоксических изменений.

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

3.2. Средство гемоглобина к кислороду и его регуляция у больных с хронической сердечной недостаточностью

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

рального транспорта у больных с хронической сердечной недостаточностью (R.D.Woodson et al., 1970; A.Daniel et al., 1970), 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.И.Половинская, 1957; И.Н.Сырнов, 1966; И.А.Волкова, 1968; R.D.Woodson et al., 1970), другие видят разнонаправленные его сдвиги (Л.И.Георгиевская, 1960; Н.А.Чумичев 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 $26,0 \pm 0,45$ ми рт.ст., что соответствует литературным данным (М.И.Ходас и соавт., 1970; О.В.Коркунов и Л.А.Иванов, 1960; G.Artursson et M.Robert, 1971). За величину нормальных показателей были приняты значения от 23 до 29 ми рт.ст. ($\pm 1,5$).

Результаты исследования приведены в таблице 7.

Таблица 7

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

Стадии СИ !	Число наблюдений !	Величина P_{50} (ми рт.ст.)
Контроль	20	$26,0 \pm 0,45$
II ₁	42	$26,78 \pm 0,52$
II ₂	33	$24,45 \pm 0,36$ **
II ₃ -III ₁	46	$28,12 \pm 0,53$ **

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

Как видно из таблицы, величина P_{50} у больных с I стадией сердечной недостаточности не изменилась достоверно по сравнению со здоровыми ($p > 0,05$). Отклонения от нормы выявлены лишь при последующих стадиях, причем они носили разнокачественный 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 2B-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 никакимилибо отклонениями средства гемоглобина к кислороду, при 2A стадии оно существенно выше нормы, переход же к 2B-3 стадии характеризуется его понижением по сравнению с нормой и предидущей 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 средства гемоглобина к кислороду при сердечной недостаточности 2A стадии и о понижении при 2B-3 стадии.

Выявление 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 ($\pm \text{ст.}$)

Стадия СИ	Число наблюдений	P_{50} станд. (из рг.ст.)
II ₁	15	27,2 ± 0,7
II ₂ А	23	25,1 ± 0,6 *
II ₂ Б-II ₃	20	23,2 ± 0,6 *

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

ких и отдавать кислород в тканях.

Для выяснения взаимоотношений между сродством гемоглобина к кислороду в оксигенации артериальной крови был проведен корреляционный анализ связи между соответствующими показателями:

P_{50} и saO_2 . Насыщение артериальной крови кислородом и P_{50} во всей совокупности больных были связаны достоверной отрицательной корреляцией, средней по силе ($r = -0,37$; $p < 0,05$). 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 АДР 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 экстрагирующего из крови кислорода, означает, что повышение сродства гемоглобина к кислороду направлено на увеличение отдачи его тканями.

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

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

Для выяснения механизма изменений сродства гемоглобина к кислороду у больных с сердечной недостаточностью определилась концентрация 2,3-ДГ, pH и pCO_2 крови, поскольку 2,3-ДГ, водородные ионы и углекислый газ относятся к числу наиболее важных регуляторов функциональных свойств гемоглобина (М.В.Борисик, 1983).

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

У здоровых концентрация 2,3-ДГ в крови составила $2,52 \pm 0,24$ мкмоль/л. За величину нормальных показателей были приняты значения от I до 4,04 мкмоль/л ($\bar{x} \pm 1,5\sigma$).

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

Концентрация 2,3-ДГ 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-ДГ при 2A стадии не достоверно превышал таковой при I стадии, в то время как при 2Б-3 стадии он достоверно ($p < 0,05$) отличался от уровня 2,3-ДГ при предыдущих стадиях. Этнология сердечной недостаточности на концентрацию 2,3-ДГ не влияла.

Полученные данные в целом согласуются с литературными

М МОЛЬ/Л

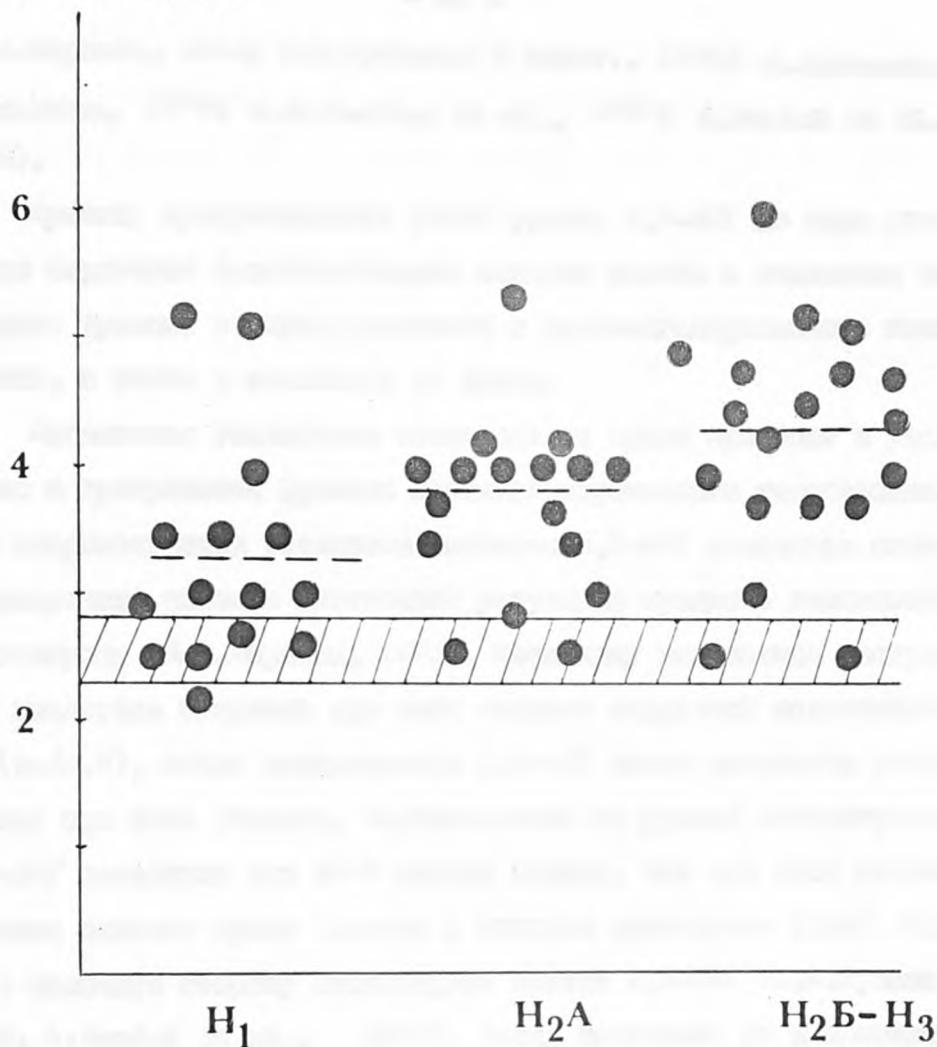


Рис.5. Концентрация 2,3-ДГ у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Усл. обозначения:

- средний уровень (m);
- концентрация 2,3-ДГ у здоровых ($\underline{m} \pm m$)

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

Причину прогрессивного роста уровня 2,3-ДГ по мере утяжеления 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-ДГ благодаря наращиванию эритроцитарной системы автономной регуляции сродства гемоглобина к кислороду (М.В.Борисюк, 1983). Поскольку повышенная экстракция кислорода выявлена при всех стадиях сердечной недостаточности (табл.6), общая концентрация 2,3-ДГ также оказалась увеличенной при всех стадиях. Максимального же уровня концентрация 2,3-ДГ достигала при 2E-3 стадии потому, что при этой стадии выявлен алкалез крови (данные о котором приводятся ниже). Сдвиг pH в щелочную сторону стимулирует синтез 2,3-ДГ (Х.М.Рубина, 1973; A.Daniel et al., 1978). Между величиной pH и концентрацией 2,3-ДГ 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-ДГ. Максимального развития он достигает при наиболее тяжелой сердечной недостаточности.

Показатели кислотно-щелочного состояния определились у 61 больного с АСН. За нормальные цифры были приняты стандартизованные для данной клинической базы параметры НС:

pH 7,35-7,43; BB 44-45 мкм/л; РВ 21,3-34,8 мкм/л; BE $\pm 2,3$ мкм/л; PCO₂ 35-45 мм рт.ст. Результаты исследования представлены в таблице 9.

Таблица 9

Динамика величины pH и BE у больных ХСН

Стадии ХСН	Число наблюдений	pH (ед.)	BE (мкм/л)
II ₁	18	7,42 \pm 0,005	0,77 \pm 0,33
II ₂ A	23	7,41 \pm 0,006	0,51 \pm 0,41
II ₂ B-II ₃	20	7,46 \pm 0,009 ^x	2,58 \pm 0,56 ^x

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

Как видно из таблицы, значения pH при I и II₁ 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 II₂-III стадии были выявлены серьезные нарушения ГС: сдвиг pH в щелочную сторону, причем метаболического характера, за что указывало достоверное повышение величины BE по сравнению с таковой при I и II₁ стадиях.

Полученные данные в целом согласуются с данными других авторов (Л.И.Кебаков, 1961, 1967; А.В.Быноградова и соавт., 1969; А.И.Лоп и соавт., 1970; И.И.Сивков и соавт., 1972).

В соответствии с эффектом Бора в условиях алкалоза крови, характерного для сердечной недостаточности II₂-III стадии, гемоглобин должен поглощать 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 разлитого pH крови в регуляции сродства

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

Парциальное напряжение углекислого газа (pCO_2) в капиллярной крови было определено у 61 больного. При I стадии сердечной недостаточности оно составило $37,8 \pm 1,2$ мм рт.ст., при II - $39,4 \pm 1,2$ мм рт.ст., при III-IV 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, параду с нормальным pCO_2 крови (A.Daniel et al., 1978) было найдено прогрессивное снижение в зависимости от тяжести недостаточности сердца (И.Н.Смирнов, 1966), прогрессивное нарастание (Н.А.Волкова, 1967), а также разноправленные его сдвиги (Г.М.Новолоцкая, 1957; Л.И.Георгиевская, 1960).

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

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

Таблица 10

Коэффициенты корреляции между P_{50} и ее регуляторами

Пара связанных показателей	Число пар	Коэффициент корреляции	р
P_{50} и 2,3-ДГ	50	+0,39	< 0,001
P_{50} и рН	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-ДГ и отсутствовала между P_{50} и pH, между P_{50} и PCO_2 . Это говорит о решающей роли 2,3-ДГ в регуляции сродства гемоглобина к кислороду при сердечной недостаточности. Факты, однако, показывают, что влияние 2,3-ДГ на гемоглобин реализуется лишь при 2Б-3 стадии. На более ранних стадиях недостаточности сердца, несмотря на рост концентрации 2,3-ДГ, сродство гемоглобина к кислороду не только не понижается, но даже повышается. Это заставляет предполагать наличие других факторов регуляции, влияние которых при I и 2А стадии преобладает над влиянием 2,3-ДГ. Они могут быть катехоламины, которые способны повышать сродство гемоглобина к кислороду (Н.В.Борисик, 1981; K.Mairbäurl et R.Birkner, 1979) и уровень которых в организме наибольший именно при I и 2А стадиях (Л.Т. Налап и соавт., 1976; Н.Н.Сивков и соавт., 1978; И.Д.Рачинский, 1979; Н.Р.Забиров, 1986).

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

Больной А-Н, 43 года. История болезни № 2075. Вступил 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 изученные показатели оказались в пределах нормы: P_{50} 26 мм рт.ст., концентрация 2,3-ДГ 2,364 моль/л, pH 7,43; PCO_2 35 мм рт.ст.

Больная А-Я, 76 лет. История болезни № 2362. Вступила в стационар 20.02.87. Клинический диагноз - Ишемическая болезнь сердца, стабильная стено-

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

Данные обследования: P_{50} 21,5 мм рт.ст., концентрация 2,3-ДГ 3,96 моль/л; рН 7,43; PCO_2 37 мм рт.ст. Средство гемоглобина к кислороду повышенено, концентрация 2,3-ДГ в рН на верхней границе нормы, PCO_2 в пределах нормы.

Больная К-з, 60 лет. История болезни № 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-ДГ 4,77 моль/л, рН 7,45; PCO_2 37 мм рт.ст. Средство гемоглобина к кислороду существенно понижено, концентрация 2,3-ДГ 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 гистотоксической гипоксии.

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

Решающая роль в регуляции средства гемоглобина к кислороду

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

Повышенное содержание гемоглобина в кислороду при II-III стадии было связано, следовательно, с воздействием на гемоглобин большого количества в эритроцитах 2,3-ДГ. При более ранних стадиях (I-IIА) влияние 2,3-ДГ на гемоглобин, вероятно, нивелировалось другими факторами, предположительно избытком катехоламинов.

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 причины.

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

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

Изучение роли изменений средства гемоглобина к 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 показало 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. Лимитировать этот процесс может средство гемоглобина к кислороду. Это вызывает необходимость изучения влияния на него различных препаратов с возможным дальнейшим их применением для его коррекции.

Теоретически препарат для коррекции средства гемоглобина к кислороду у больных с хронической сердечной недостаточностью должен понижать его, облегчая тем самым отдачу кислорода тканям. В то же время из-за действия препарата снижение средства гемоглобина к 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.Ольянская

и соавт., 1984; K.Chatterjee et al., 1985; F.Hertreich et al., Leinberger, 1986), но и улучшает гемодинамику в легких и функцию внешнего дыхания. Эти эффекты имеют место не только при выраженной сердечной недостаточности (Л.Р.Хэмитон, 1983; Н.М. Мухарзяев 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}		р
		в мм рт.ст.	в %	
Все больные	26	1,83 ± 0,4	7,2 ± 1,6	< 0,001
Больные с исходным P_{50} 21,5-27,5 мм рт.ст.	13	2,05 ± 0,42	11,76 ± 1,98	< 0,001
Больные с исходным P_{50} 28-35 мм рт.ст.	13	0,81 ± 0,67	2,66 ± 1,9	> 0,05

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

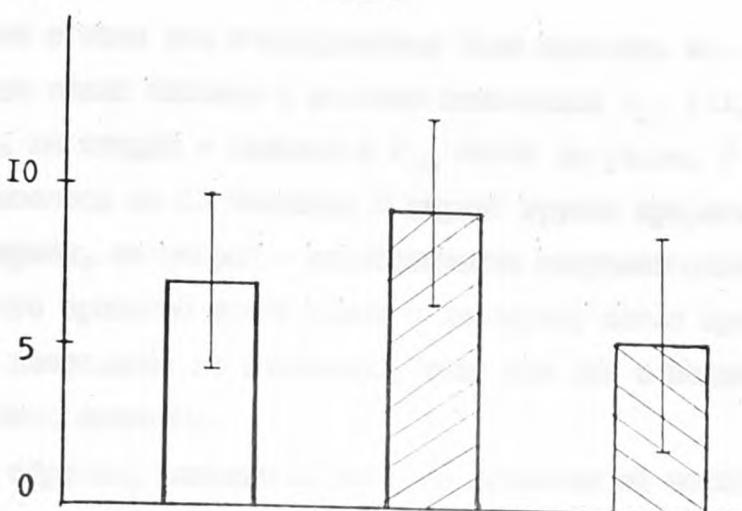


Рис.6. Прирост величины P_{50} у больных с различными стадиями сердечной недостаточности (в процентах от исходного) после приема нантоприла.

Усл. обозначения:

- прирост P_{50} у больных с I стадией СН
- прирост P_{50} у больных с II стадией СН
- прирост P_{50} у больных с III-IV стадией СН

в среднем увеличивалась, причем достоверно. Это значит, что нантоприл способен повышать 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, и в 4-х случаях отмечалось даже его уменьшение.

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

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

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

Достоверный прирост величины P_{50} отмечался у больных с I и II стадиями ($p < 0,05$). При I стадии он составил $1,67 \pm 0,7$ из рт.ст., при II - $2,5 \pm 0,9$ из рт.ст. Прирост P_{50} при III-IV стадии (на $1,43 \pm 0,8$ из рт.ст.) оказался недостоверным ($p > 0,05$).

Это согласуется с вышеупомянутым выводом зависимости объекта действия каптоприла 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-II) исходные значения P_{50} низкие (табл.7), у них и наблюдался достоверный его прирост.

Таким образом, установлено, что каптоприл при однократном его приеме способен повышать средство гемоглобина к кислороду у больных с хронической сердечной недостаточностью. Выраженность этого объекта зависит от исходного состояния гемоглобина, а также от тяжести сердечной недостаточности.

Для иллюстрации этих положений приводятся несколько историй болезни.

Больной Б-Г, 52 года. История болезни № 14781. В стационар поступил 07.11.86. Клинический диагноз - Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз. Сердечная недостаточность I стадии.

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

Больной А-В, 73 года. История болезни № 15525. В стационар поступил 04.12.86. Клинический диагноз - Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз. Морщинистая аритмия. Сердечная недостаточность II стадии.

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

Больная И-я, 60 лет. История болезни № 12122. В стационар поступила 17.09.86. Клинический диагноз - Ревматизм, неактивная фаза. Центральный порок сердца: недостаточность митрального клапана, стеноз левого атриовентрикулярного отверстия. Морщинистая аритмия. Асцит, гидоторакс. Анасарка. Сердечная недостаточность 3 стадии.

Исходное P_{50} 28 мм рт.ст., после приема кантоприла 39 мм рт.ст. (выросло всего на 3,6%).

4.2. Транспорт кислорода на микроциркуляторном уровне и влияние на него кантоприла 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.Л.Борзовский,

1981).

В связи с этим параметры переноса кислорода на микроциркуляторном уровне определялись у 24 практически здоровых лиц, а также у 42 больных с хронической сердечной недостаточностью. У 29 больных они определялись в исходном состоянии и после однократного приема внутрь 25 мг кантоприла. Результаты исследования представлены в таблицах I2 и I3.

Таблица I2

Параметры транспорта кислорода на микроциркуляторном уровне у больных с различными стадиями сердечной недостаточности ($\text{мл} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$)

Стадия СН	Кол-во больных	n	V_1	V_2	V_3	A
			мл л ⁻¹ с ⁻¹	мл л ⁻¹ с ⁻¹	мл л ⁻¹ с ⁻¹	л
Контроль			$1,78 \pm 0,11$	$1,23 \pm 0,05$	$1,04 \pm 0,08$	$19,5 \pm 0,4$
I-IIА	32		$0,93 \pm 0,07^{\text{X}}$	$1,13 \pm 0,05$	$0,83 \pm 0,05^{\text{X}}$	$26,2 \pm 1,06^{\text{X}}$
II-III	10		$0,41 \pm 0,06^{\text{X,XX}}$	$1,13 \pm 0,14$	$0,63 \pm 0,12^{\text{X}}$	$35,8 \pm 3,0^{\text{X,XX}}$

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

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

Переход к более тяжелой сердечной недостаточности (II-III стадии) характеризовался еще более выраженным нарушением:

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

Таким образом, ухудшение кислородного снабжения кожи, выявленное уже при I-II стадии сердечной недостаточности, достигало максимальные при 2B-3 стадии. Эти данные согласуются с данными других авторов (И.И.Алиев и Э.Б.Алиев, 1980; Э.Б.Алиев, 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.Нолинко (1970), а также Э.Б.Алиева и соавторов (1980), выявивших нарушение утилизации кислорода тканями у больных с недостаточностью сердца, степень которой была пропорциональна ее тяжести. Вероятно, эти разногласия связаны с методическими различиями (цитируемые авторы применяли другие подходы).

Данные о влиянии однократного приема катгоприла на изучаемые показатели представлены в таблице I3.

Таблица I3

Динамика параметров транспорта кислорода на микроциркуляторном уровне под влиянием катгоприла у больных с различными стадиями сердечной недостаточности ($\pm \text{п.п.}$)

Стадия СН	Число забо- дений	Изменение показателя в % от исходного				Л
		v_1	v_2	v_3		
I-II	21	+25,0±14,0	+3,6±6,8	+11,4±6,6	+9,4±5,1	
II-III	8	+23,6±9,8 ^X	+1,2±9,3	+51,4±21,1 ^X	+3,1±4,0	
Все больные	29	+24,6±10,8 ^X	+0,75±5,35	+40,9±8,3 ^X	+7,8±4,0	

Примечание: х - 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 увеличивалось разширение 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 проявился 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 ткани (V_2 и L) под влиянием каптоприла достоверно не изменились, независимо от выраженности недостаточности сердца.

Хасан Ахмед и соавторы (1986) не нашли 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 выявлена 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. ОБСУДИТИ 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 соединения гемоглобина с кислородом, с этой целью определялась концентрация 2,3-ДГ, рН и pCO_2 крови.

У 26 больных сделана попытка фармакологической коррекции кислородсвязывающей способности гемоглобина с помощью ингибитора антиоксидантинконвертирующего фермента кантоприла.

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

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 2А стадии показатели парциального напряжения, процента насыщения гемоглобина кислородом и его содержания в крови не отличались достоверно от таких при I стадии. При 2Б-3 стадии выявлено достоверное понижение парциального на-

вражения кислорода в 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 литературой. О наличии артериальной гипоксемии и ее зависимости от тяжести сердечной недостаточности сообщают также И.А. Волкова (1968), В.В. Родионов и соавт. (1980), Н.А. Рыбачук и В.И. Синицын (1982), В.С. Игнатьев (1983).

Назинование 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.И. Замотаев и соавт., 1963; А.В. Тусев и Л.А. Покрученко, 1963; А.В. Тусев и В.В. Шекотов, 1966), а также к развитию легочной гипертензии и ухудшению функции внешнего дыхания (Р.И. Аграпонов и А.Н. Сергеева, 1976; Н.М. Бухариков, 1978; В.И. Алексея и З.В. Гапонова, 1986).

В застойных легких снижена бронхиальная проходимость (А.Г. Альбо, 1957; В.М. Андреев, 1968; И.Н. Спеков и соавт., 1973), а также дифузционная способность (В.И. Костик, 1974; В.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. Алексея, З.В. Гапонова, 1986). Таким образом, углубление артериальной гипоксемии по мере утяжеления

сердечной недостаточности вполне закономерно.

Следует, однако, отстить 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 выявление в данном исследовании повышенное средство гемоглобина к кислороду, облегчавшее 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. Амплитуда 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 инфарктной болезнью и ревматическими пороками сердца не было выявлено.

Обеднение венозной крови кислородом связано с повышенными

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 К.Стикс, 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 голодаанием (В.Н.Успенский, 1969; 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 гипоксии, однако ее нельзя считать основной причиной этого снижения. В работе З.Б.Алиева и соавт. (1980) показано, что, поскольку процессы тканевого дыхания в этом случае угнетены, то даже кислородная терапия, устранив артериальную гипоксию, не приводит к достаточному увеличению экстракции кислорода тканями.

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

Выявление 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 изменилась 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 2B-3 стадии характеризовалась достоверным увеличением значения P_{50} по сравнению со здоровыми и больными с 2A стадией.

Различий в величине P_{50} у больных ишемической болезни 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 2B-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. Связи с этим последствия повышения и понижения

средства гемоглобина к кислороду для процессов оксигенации иdeoоксигенации крови при хронической сердечной недостаточности представляют 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 ееdeoоксигенация зависит от изменений кислород связывающей способности гемоглобина.

Повышение средства гемоглобина к кислороду сопровождается увеличением степени насыщения крови кислородом в легких, однако к улучшению 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 кровиdeoоксигенироваться 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 ееdeoоксигенации 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.Я.Ходас и соавт., 1978), что важно для предупреждения прогрессирования сердечной недостаточности.

Таким образом, снижение кислородсвязывающей способности гемоглобина при хронической сердечной недостаточности представляют 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-ДГ. Повышение температуры, парциального напряжения углекислого газа, закисление внутриклеточной среды и увеличение концентрации 2,3-ДГ понижают сродство гемоглобина к кислороду. Противоположные сдвиги оказывают обратное действие (Л.И.Пражак, 1975; А.Уайт и соавт., 1981; М.В.Борисов, 1983 и др.).

Исходя из этих представлений, у больных была определена концентрация 2,3-ДГ, рН 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 изменениям рН

крови и концентрации 2,3-ДГ.

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

Тот факт, что при I и 2А 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 алкалоза крови, характерного для 2Б-3 стадии недостаточности сердца, гемоглобин, в соответствии с эффектом Бора, должен был повысить свое сродство к кислороду, в данном же исследовании было выявлено его понижение. 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 склонная линейка 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 выявлена 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-ДГ. На это указывала положительная корреляция между величиной рН крови и концентрацией в ней 2,3-ДГ ($r=+0,42$). Применение же действия изменений рН на свойства гемоглобина было инициировано более мощным действием 2,3-ДГ.

Учитывая сказанное выше, причину выявленных колебаний срод-

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

Концентрация 2,3-ДГ 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-ДГ, который достоверно превышал таковой при предыдущих стадиях. Аналогичные данные получили В.И.Серпова (1982), И.Б.Захарова и В.Ф.Мукъянов (1985), И.А.Шимкевич и соавторы (1986), R.B.Woodson et al. (1970).

Прогрессивный рост концентрации 2,3-ДГ по мере утяжеления сердечной недостаточности вполне закономерен, так как синтез этого метаболита в эритроцитах стимулируется при повышенной отдаче кровью кислорода (М.В.Борисюк, 1983). При 2Б-3 стадии сердечной недостаточности синтез 2,3-ДГ растет еще и вследствие алкалоза крови (A.Daniel et al., 1978), поэтому концентрация 2,3-ДГ 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-ДГ здесь соответствует пониженное сродство гемоглобина к кислороду. При более ранних стадиях, несмотря на повышенную концентрацию 2,3-ДГ, сродство не изменено (I стадия) или повышено (2А стадия). Корреляция между значениями P_{50} и концентрацией 2,3-ДГ 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-ДГ на гемоглобин или затрудняют

контакт между ними.

В качестве таких при сердечной недостаточности могут выступать катехоламины. В эксперименте установлена способность порадреналина (Н.Байбеков, С.Николев, 1979) и адреналина (Н.В.Борисик, 1981) повышать сродство гемоглобина к кислороду. Между тем известно, что активность симпато-адреноаловой системы при хронической сердечной недостаточности повышена (Л.Т.Малая и соавт., 1976; Н.Дж., 1986), причем в большей степени при разных стадиях - I и особенно 2А (Н.Д.Рашинский, 1979; Л.А.Левинский, 1983). Прогрессирование сердечной недостаточности сопровождается снижением активности симпато-адреноаловой системы в связи с ее истощением (И.И.Сивков и соавт., 1978; Н.Р.Забиров, 1986).

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

Механизм их действия на кислородсвязывающую способность гемоглобина обсуждается. Интересно, что при 2А стадии активность адреноалового звена преобладает, т.е. уровень адреналина в крови повышен в большей степени, чем порадреналина (И.И.Сивков и соавт., 1978). На концентрацию 2,3-ДГ адреналин не влияет (T.B.Gilroy et al., 1976). Не исключено, что адреналин увеличивает связывание 2,3-ДГ с мембраной эритроцита, препятствуя тем самым взаимодействию 2,3-ДГ с гемоглобином (Н.В.Борисик, 1981). Тогда даже при высокой общей концентрации 2,3-ДГ 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 циано-AM, кото-

рый обладает способностью повышать сродство гемоглобина к кислороду (М.В.Борисик, 1961). Тогда влияние циано-AMP на гемоглобин может превышать влияние 2,3-ДГФ, даже если концентрация 2,3-ДГФ и увличена.

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 проводится через регуляцию обмена 2,3-ДГФ. Наибольшее воздействие на гемоглобин оказывает именно этот метаболит эритроцитов. Особенно велико оно при тяжелой сердечной недостаточности (2Б-3 стадии), где оно преобладает над влиянием алкалоза. При более ранних стадиях (I и особенно 2А) влияние 2,3-ДГФ, возможно, нивелируется другими факторами, скорее всего избыточной продукцией катехоламинов.

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 средства

гемоглобина к кислороду препятствует его осуществление. 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 каптоприл. 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.Нареев, 1982; В.Л.Вахтиков и соавт., 1986 и др.). Учитывая высказанные выше предположения о причине повышения сродства гемоглобина к кислороду при 2A стадии, можно сказать, что каптоприл способен влиять на кислородсвязывающие свойства крови. Кроме того, каптоприл улучшает условия для оксигенации крови в легких (Р.А.Ирани, 1986).

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

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

Эта способность зависала от исходного функционального состоя-

толики гемоглобина: достоверный прирост величины P_{50} отмечался в группе больных с повышенными исходными его значениями (в среднем на $11,76 \pm 1,98\%$). В группе больных с более высокими исходными значениями P_{50} его прирост был недостоверным. Таким образом, прием кантоприла с целью понижения сродства гемоглобина к кислороду оправдан лишь в случаях с исходно нормальными или повышенными средством.

Выраженность эффекта кантоприла зависит также и от тяжести сердечной недостаточности. Достоверный прирост величины P_{50} отмечался у больных с I и II стадиями и недостоверный – у больных с III–IV стадияй. Это согласуется с вышеприведенным выводом о зависимости эффекта действия кантоприла от исходного функционального состояния гемоглобина: так, для больных с III–IV стадияй сердечной недостаточности характерны более высокие исходные значения P_{50} , чем у больных с I и тем более II стадией.

Таким образом, установлено, что кантоприл способен понижать сродство гемоглобина к кислороду у больных с хронической сердечной недостаточностью. Этот эффект отчетливо проявляется при I и II стадиях недостаточности сердца, которые характеризуются исходно нормальным (I ст.) и повышенным (II ст.) сродством гемоглобина к кислороду. При III–IV стадиях существенных изменений сродства под влиянием кантоприла не происходит, вероятно, потому, что оно уже в исходном состоянии понижено.

Отмеченный эффект кантоприла, паряду с его способностью улучшать функцию внешнего дыхания (Л.Р.Хемитон, 1963; Р.И.Иранни, 1966; В.Д.Вахтиев и соавт., 1966) должен благоприятно скажаться на кислородном снабжении тканей, что особенно важно при ранних стадиях сердечной недостаточности, когда их способность усваивать кислород еще не нарушена.

Обсуждая возможный механизм действия кантоприла на кислородсвязывающую способность гемоглобина при хронической сердечной недостаточности, следует учесть, что под влиянием кантоприла ослабевает симпатическая реактивность (В.Рудольф и соавт., 1982; В.Ю.Мареев, 1982) и уменьшается концентрация катехоламинов в плазме крови (G.J.Benting et al., 1983; J.Bayliss et al., 1986; С.Людгор, К.Коэнхейк, 1986). Катехоламины, как установлено в эксперименте, повышают сродство гемоглобина к кислороду (Н.В.Борисик, 1981; Н.Мейтейнг, Г.Липреллер, 1979). Максимальная активность симпато-адреналовой системы и продукция катехоламинов отмечена при разных стадиях сердечной недостаточности, т.е. при I и особенно при II (И.И.Сивков и соавт., 1978; И.Р.Забиров, 1986). Именно при этих стадиях снижение содержания катехоламинов под влиянием кантоприла 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-ДГ обуславливает пониженное сродство гемоглобина к кислороду уже в исходном состоянии. Дополнительное снижение концентрации катехоламинов в крови под влиянием кантоприла к его существенным изменениям уже не приводит.

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

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

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

В частности, уже при сердечной недостаточности I-II стадии выявлено достоверное увеличение времени между нормой альбумином кислорода и повышением чрескожного pO_2 (A), уменьшение скорости поглощения pO_2 как во время ингаляции кислорода (v_1), так и в период восстановления кровотока после ингаляции (v_3).

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

Переход к 2B-3 стадии сопровождался еще большими изменениями изучаемых показателей: время доставки кислорода от легких в кон. А достоверно выросло, а скорость диффузии кислорода из капилляров в кону 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-II стадиях сердечной недостаточности, достигало максимума при 2B-3 стадии. Эти данные согласуются с данными других авторов, выявивших зависимость нарушений 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.Полинко, 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

имеющимися нарушениями микроциркуляции, так и ухудшением его транспорта на предыдущих этапах. В частности, удлинение латентного периода A 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 (Э.Б.Алиев и соавт., 1988).

Прогрессирующее уменьшение величины V_3 обусловлено, кроме того, еще и снижением способности к расширению функционирующих капилляров и раскрытию резервных (И.Н.Алиевов, Э.Б.Алиев, 1988; Э.Б.Алиев и соавт., 1989).

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 проявился лишь при II-III стадии, но не при I-III.

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

на фоне вазодилатации сопровождается повышением периферического кровотока (Л.Р.Хэмптон, 1953). Дополнительный приток крови обеспечивает более высокое pO_2 на протяжении капилляров, что и ускоряет диффузию кислорода в ткань. Вазодилатирующим эффектом каптоприла 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 отдавать кислород. Повышение кислородсвязывающей способности гемоглобина в целом ухудшает кислородно-транспортные характеристики крови, так как оно хотя и обеспечивает преимущество в оксигенации крови, но значительно затрудняет ее десоxygenацию. В плане улучшения кислородного снабжения тканей больных кровь с пониженным содержанием 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) содержанием кислороду. Вероятно, она была бы большей при противоположном сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина. Вероятно, поэтому в эритроцитах больных уже при I и 2A стадиях сердечной недостаточности для осуществления такого сдвига и активируется

продукция 2,3-ДГ. Максимум сна достигает, однако, лишь при тяжелой декомпенсации кровообращения (2Б-3 стадии), при которой 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.

Использование кантоцирила позволяет корректировать 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 (2Б-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.

В И В О Д И

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

2. Содержание 2,3-диизоцитриновой кислоты в эритроцитах больных с хронической сердечной недостаточностью увеличивается при I и 2A стадиях и достигает максимума при 2B-3 стадии дкомпенсации кровообращения.

3. Средство гемоглобина к кислороду при хронической сердечной недостаточности регулируется содержанием в эритроцитах больных 2,3-ДИГ. Величина рН крови влияет на содержание 2,3-ДИГ в эритроцитах, но не коррелирует с показателем средства 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 гипоксемии. При повышении средства гемоглобина к кислороду происходит уменьшение артерио-венозной разности по кислороду, несмотря на увеличение степени насыщения артериальной крови кислородом.

5. В результате приема каптоприла у больных с I и 2A стадиями хронической сердечной недостаточности повышается средство гемоглобина к кислороду. У больных с выраженной сердечной недостаточностью (2B-3 стадии) после приема каптоприла усвоя-

ется диффузия кислорода крови из капилляров в ткани.

6. Каптоприл может быть использован для коррекции нарушенный 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. Алиев И.И., Алиев З.Б. Методические вопросы изучения тканевого кровотока // Терапевт.архив. - 1980. - В 7. - С.16-17.
3. Алиев З.Б., Алиев И.И., Жалилов Б.И. Исследование периферической тканевой циркуляции, напряжение кислорода в крови и тканях у больных с сердечной недостаточностью // Терапевт.архив. - 1980. - В 12. - С.50-53.
4. Алексея В.И., Гапонова З.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., Сиромитникова Е.И. Газы крови у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью при митральном стенозе // Казанский медицинский журнал. - 1961. - В 5. - С.24-35.
7. Бекадзров А.Б. Сравнение некоторых показателей газов крови у здоровых и больных пороками сердца в клинических условиях Ташкента // Терапевт.архив. - 1965. - В 11. - С.103-105.
8. Березовский В.А., Поланко 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. - № 17. - С.64-67.
11. Брадис А.И. Газы крови у больных с заболеваниями сердца. (Доклад на III науч.-распр. сессии ин-та по проблеме сердечно-сосудистой патологии. Июль 1981 г.) // Труды ин-та клинич. и эксперим. кардиологии Акад.наук Груз.ССР. - 1983. - Т.8. - С.639-643.
12. Борисик М.В. Средство гемоглобина к кислороду в крови, оттекающей от сердца // Кардиология. - 1981. - № 4. - С.94-97.
13. Борисик М.В. Системный анализ механизмов регуляции средства крови к кислороду. I. Внутриритмическая регуляция средства гемоглобина к кислороду // Успехи Физиологич.наук. - 1983. - Т.14. - № 1. - С.85-101.
14. Борисик М.В. Системный анализ механизмов регуляции средства крови к кислороду. II. Особенности регуляции кислородсвязывающих свойств крови в процессе ее циркуляции // Успехи Физиологич.наук. - 1984. - Т.15. - № 2. - С.3-26.
15. Бойтлер Э. Нарушения метаболизма эритроцитов и гемопротивная анемия: англ. - М.: Медицина, 1981. - 256 с.
16. Буланова Н.Н. Газы крови у больных ревмокардитом // Терапевт.архив. - 1965. - № 4. - С.18-24.
17. Валищукаметова А.А. К вопросу о нарушении корреляции газособыва в легких и в крови при ревмокардитах // Терапевт.архив. - 1961. - № 1. - С.54-60.
18. Василенко В.Х. К вопросу о классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы // Тр. 12-го Всесоюз.съезда терапевтов. - М., 1940. - С.260.
19. Виноградов А.В., Цибенихер Т.Л., Матвеев Л.Н. Кислотно-щелочное равновесие у больных с сердечной недостаточностью при лечении лазиком // Кардиология. - 1969. - № 9. - С.10-15.

20. Влияние гипербарической оксигенации на функции легких, кислородно-газовое состояние и газовый состав крови у больных митральным пороком сердца / В.В.Родионов, В.Н.Букаев, Л.Я.Калгапова, В.С.Базарова // Кардиология. - 1980. - № 7. - С.63-67.
21. Влияние нитроглицерина на кислородный режим организма при сердечной недостаточности / Г.Б.Ткаченко, Я.И.Коп, Н.Р.Русанова, Н.В.Лсайкина // Актуальные вопросы физиологии системы кровообращения. - Ленинград-Оренбург, 1982. - С.147-151.
22. Волосенко Б.И., Кит С.И. Влияние строфантина и корей-борана II на газовый состав крови при хронической недостаточности кровообращения // Врачеб.дело. - 1969. - № 10. - С.64-67.
23. Волкова И.А. Аналитическая функция крови при недостаточности кровообращения у больных гипертонической болезнью: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. - Ереван, 1968. - 20 с.
24. Галенок В.А., Данилов В.Е. Гипоксия в ультроводном обмене: Новосибирск: Наука, 1985. - 194 с.
25. Гагура В.В., Гагура С.В. Фармакологическая коррекция сродства гемоглобина к кислороду в условиях инсоляции мышц сердца // Фармакология и токсикология. - 1982. - № 3. - С.115-120.
26. Георгиевская Л.И. Регуляция газообмена при хронической сердечной и вентиляционной недостаточности (транспорт газов кровью). - Л.: Медгиз, 1960. - 224 с.
27. Даниловский В.Э. Газы крови и некоторые показатели гемодинамики у больных митральным стеноэзом // Врачеб.дело. - 1963. - № 1. - С.40-43.
28. Дембо А.Г. Недостаточность функции внешнего дыхания. - Л.: Медгиз, 1957. - 302 с.
29. Лернер Г.В. Проблемы изучения гемоглобина // Клиническая медицина. - 1981. - № 3. - С.11-16.

30. Кукова И.И. Использование каптоприла в кардиологической практике // Кардиология. - 1983. - В.4. - С.110-114.
31. Забиров М.Р. Некоторые вопросы патогенеза рефрактерной формы сердечной недостаточности: Автореф.дис. ... канд.мед. наук. - Новосибирск, 1988. - 17 с.
32. Заноздра И.С. Профилактика и лечение нарушений газообмена у больных сердечной формой гипертонической болезни с явлениями недостаточности кровообращения // Тр.7-го съезда терапевтов Укр.ССР. - Киев, 1962. - С.180-182.
33. Застойная недостаточность кровообращения (патогенез, клиника и лечение) / И.И.Сивков, В.Г.Кунес, Р.А.Кедрович и др. // Ташкент: Медицина, 1978. - 314 с.
34. Захарова И.Б., Луценко В.Ф. Особенности гемодинамики у больных хроническойишемической болезнью сердца, осложненной недостаточностью кровообращения // Вопр. мед.хими. - 1985. - Т.31. - Вып. I. - С.111-114.
35. Игнатьев В.С. Кислотно-щелочное равновесие и газы крови при митральном стенозе в условиях дозированной физической нагрузки // Клинич.медицина. - 1983. - В.3. - С.19-24.
36. Изменения периферической гемодинамики и агрегации тромбоцитов под влиянием каптоприла у больных с хронической недостаточностью кровообращения / Хасан Ахмад, И.Р.Агабабян, В.В.Мареев и др. // Терапевт.архив. - 1986. - В. II. - С.53-61.
37. Изменение регионарной гемодинамики и оксигенации тканей у больных с сердечной недостаточностью под влиянием изофадипина (корвасера) Айнб.Хоссейн, Л.Н.Сазонова, А.И.Атауллаханова и др. // Терапевт.архив. - 1987. - В.5. - С.53-56.
38. Иранчи Р.И. Эффективность каптоприла при лечении больных с тяжелыми формами хронической сердечной недостаточности // Терапевт.архив. - 1987. - В.5. - С.57-60.

терапевт.архив. - 1986. - В 11. - С.55-58.

39. Ирзак Л.И. Гемоглобин и их свойства. - М.: Наука, 1975. - 240 с.

40. Ирзак Л.И., Гладилов В.В., Монсисенко Н.А. Дыхательная функция крови в условиях гипероксии. - М.: Медицина, 1985. - 176 с.

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

42. Кабаков А.И. Об андозе и алкалозе при лечении диуретиками // Терапевт.архив. - 1967. - В 4. - С.78-81.

43. Комаров Ф.И., Ольбенская Л.И. Начальная стадия сердечной недостаточности. - М.: Медицина, 1978. - 235 с.

44. Коркунко О.В., Иванов Л.А. Гипоксия и старение. - Киев: Наукова думка, 1983. - 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., Кунес В.Г., Бистанова Л.С. Взаимоотношения кислотно-щелочного равновесия и электролитного обмена у больных с сердечной недостаточностью // Кардиология инфаркта. Коллагено-зы. - Оренбург, 1978. - С.11-16.

47. Куршаков 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. Кугаевская А.А. Исследование 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.Д. Вахляев, Е.В. Померанцев, В.И. Маколкин и др. // Кардиология. - 1986. - В 8. - С.67-70.

50. Клиническая и гемодинамическая эффективность каптоприла в лечении хронической недостаточности кровообращения и первично-легочной гипертонии / Н.И. Мухарлиев, В.Н. Мареев, Н.И. Лобова, О.Г. Агеев // Использование ингибитора биосинтеза ангиотензина-II в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (препарат каптоприл). "Астерия" симпозиум, Москва, 2 ноября 1983 г. - М., 1983. - С.49-52.

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

52. Дир В., Стиксей К. Гипоксия англ. - М.: Медицина, 1967. - 368 с.

53. Шахал А.Т., Гачинский И.Л., Шушлыков О.И. Состояние нейро-гуморальных систем регуляции при недостаточности кровообращения // Кардиология. - 1976. - В 12. - С.16-35.

54. Мареев В.Н. 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., Инзель 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. Женадьев Е.Н., Жевалкин И.Н., Чик И.Л. Изучение легоч-

ного кровообращения у больных с центральными пороками сердца // Терапевт.архив. - 1961. - № 4. - С.18-26.

57. Межебовский 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.Лукьянов, Н.Б.Захарова, Л.Н.Гончарова, В.И.Рубин // Казанский медицинский журнал. - 1984. - № 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. - № 8. - С.3-8.

61. Мухарликов Н.М. Ранние стадии недостаточности кровообращения и механизмы ее компенсации. - М.: Медицина, 1973. - 248 с.

62. Мухарликов Н.М., Нареев В.Ю. Лечение хронической сердечной недостаточности. - М.: Медицина, 1965. - 208 с.

63. Мухарликов Н.М. Трудности и успехи лечения резистентных форм сердечной недостаточности // Терапевт.архив. - 1986. - № 11. - С.3-7.

64. Нарушения кислородтранспортной функции крови как фактор высокого операционного риска у больных с приобретенными пороками сердца / И.А.Шмакович, С.Ш.Харнес, Л.С.Смирнов, В.Л.Возк // Анестезиология и реаниматология. - 1986. - № 6. - С.19-23.

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

Б.9. - С.112-116.

66. Основы блокады / А.Яйт, Ф.Хендер, 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 / И.Н.Ходас, Л.А.Косолова, В.В.Аббакумов и др. // Анестезиология и реаниматология. - 1978. - В 3. - С.29-33.

68. Ольбинская Л.И., Мокова О.В. Современные аспекты клинической эффективности и переносимости каптоприла при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // Терапевт.архив. - 1984. - В II. - С.133-142.

69. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е. Каптоприл в лечении умеренной сердечной недостаточности и при сочетании ее с артериальной гипертонией // 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.Н.Зимотаев, Ю.Н.Касаткин, А.Н.Кабаков, Н.Р.Обухов // Терапевт.архив. - 1983. - В 12. - С.43-46.

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

72. О механизме действия рабусина / Кунес В.Г., Форова И.И., Бурин Э.Ф. и др. // Совет.медицина. - 1983. - В 2. - С.34-36.

73. Поволоцкая Г.М. Газообмен и дыхательная функция крови при различных формах эндокардита: Автореф. дис. ... д-ра мед.

наук. - Киев, 1957. - 41 с.

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

75. Рыбачук И.А., Ленинчик В.И. Проницаемость капилляров и показатели углеводного обмена при недостаточности кровообращения // Врачеб.дело. - 1982. - В 2. - С.64-69.

76. Рубина Х.И. 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., Фреер К.-Л., Холл Д. Новые лекарственные препараты, применяемые для лечения застойной сердечной недостаточности: ингибиторы превращающего фермента, нитропруссид, нитраты и блокаторы кальциевых каналов // Терапевт.архив. - 1982. - В II. - С.110-112.

78. Садовая Р.Н., Зиньковская Т.И., Голубев А.Д. К механизму антиангинального действия корицера // Фармакология и токсикология. - 1986. - В 5. - С.90-92.

79. Сайкс М.К., Ман-Никол М.У., Компбелл Э.Дж.Н. Диагностическая недостаточность: англ. - М.: Медицина, 1974. - 344 с.

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

81. Сернова В.И. Некоторые данные о функциональном состоянии эритроцитов при недостаточности кровообращения у больных с ревматическими пороками сердца // Терапевт.архив. - 1982. - В 3. - С.86-90.

82. Смирнов И.Н. О газах крови у больных хронической недостаточностью кровообращения // Терапевт.архив. - 1966. - В 12. - С.65-72.
83. Смирнов И.Н. Диффузия кислорода в легких у больных гипертонической болезнью // Врачеб.дело. - 1975а. - В 9. - С.17-20.
84. Смирнов И.Н. Особенности альвеолярной вентиляции и диффузии кислорода в легких у больных центральными пороками сердца // Кардиология. - 1975б. - В 2. - С.89-95.
85. Смирнов И.Н. О диагностике, классификации и патогенезе дыхательной недостаточности // Терапевт.архив. - 1978. - В 3. - С.143-152.
86. Состояние микроциркуляторного русла, гемодильтеза и кислородного режима тканей у больных ишемической болезнью сердца со стенокардией / А.А.Ачилов, И.Н.Алиазов, Т.В.Кудинова 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.Алиазов, Н.И.Лобова, Р.М.Куламбасова, А.Н.Зырянов // Терапевт.архив. - 1982. - В 1. - С.75-79.
88. Трагубов А.А. Нарушение дыхательной функции крови при некоторых патологических процессах. - Л.: Вост.-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.79-81.
90. Туев А.В., Чекотов В.В. Функции внешнего дыхания, оксигенация крови и содержание свободных аминов при различных гемо-

динамических вариантах гипертонической болезни // Кардиология. - 1966. - В 8. - С.77-81.

91. Ткачева Л.Л., Штейнгард В.Н. Периферические оксигенация и перфузия у больных хронической ишемической болезнью сердца, осложненной левожелудочковой недостаточностью // Терапевт.архив. - 1984. - В 12. - С.25-27.

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

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

94. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней: Польск. - М.: Медицина, 1982. - 456 с.

95. Хэмптон Дж.Р. Применение кантоприла при лечении тяжелой сердечной недостаточности // Использование ингибитора биосинтеза ангiotензина-II в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (препарат кантоприл): 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.И.Никитин, В.И.Бобров, В.И.Михайлов и др. // Кардиология. - 1979. - В 11. - С.97-98.

97. Чарий А.И. Патофизиология гипокинетических состояний. - М.: Медицина, 1961. - 344 с.

98. Чрес面孔ное определение напряжения кислорода капиллярной крови у больных облитерирующими атеросклерозом сосудов ног /Б.Г. Кобулиа, Г.Г.Багтадзе, Н.Г.Цховребашвили, Г.Н.Чудашвили // Клинич. медицина. - 1979. - В 10. - С.66-71.

99. Кременюк О.Б., Пархоменко А.Н., Нетяженко В.З. Изменения кислородтранспортной функции крови у больных инфарктом миокарда при лечении обсиданом // Врачеб.дело. - 1985. - 5 II.-С.52-55.

100. A cooperative multicenter study of captopril in congestive heart failure: hemodynamic effects and long-term response / Chatterjee K., Parshley H.H., Cohn J.B. et al. // Amer.Heart J. - 1985. - V.110. - N 2. - P.439-447.

101. Artursson S., Robert B. 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 long-term propranolol therapy in patients with coronary arteri disease / J.D.Schrumpf, D.S.Shops, S.Wolfsen et al. // Amer.J.Cardiol. - 1977. - V.40. - N 1. - P.76-82.

103. Beauman D.J., Preoce H.J., Ruida H. Decreased oxygen consumption in cardiac patients with severe reduction in cardiac output // Amer.J.Med.Sci. - 1973. - V.265. - N 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 // Biochim. und Biophys. Res.Commun. - 1967. - V.26. - N 2. - P.162-167.

105. Blömer H. Hypoxie als Folge von Herzkrankheiten // Atemzeuge- und Lungenerkrankheiten. - 1984. - Bd. 10. - N 1. - S.21-28.

106. Böhme G., Kaltofen S., Petsold D. Entwicklung polarographischer Detektorsysteme zur transkutanen, extrakorporalen und

Gewebe-pO₂-Bestimmung // Dtsch.Gesundh.-Wesen. - 1982. - Bd 39. - H 15. - S.675-680.

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

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

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

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

111. Captopril in heart failure: a double blind controlled trial / I.G.P.Cleland, H.J.Dargie, G.P.Hodeman et al. // Brit. Heart J. - 1984. - V.52. - H 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. - H 1. - P.96-102.

113. Decreased affinity of blood for oxygen in patients with low-output heart failure / J.Metcalfe, D.S.Bhindra, H.J. Edwards, A.Hourdjinis // Circ.Res. - 1969. - V.25. - H 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. - H 5. - P.740-746.

115. Duhm 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. Duhm J. Glycolysis in human erythrocytes containing elevated concentrations of 2,3-P₂-glycerate // Biochim et biophys.acta. - 1975. - V.385. - N 1. - P.68-80.
117. Effect of temperature on the P₅₀ value for human blood / H.Sanaja, D.Melotti, R.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 / H.A.Lichtman, J.Cohen, H.S.Murphy et al. // Circulation. - 1974. - V.49. - N 5. - P.821-836.
119. Effect of captopril in acute and chronic heart failure correlations with plasma levels of noradrenaline, renin and aldosterone / G.J.Wenting, A.J.Hanin'tveld, A.J.Woittiez 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.H.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, R.P.Rosato et al. // Blood. - 1972. - V.39. - N 4. - P.525-529.
122. Proer K.-L., Hall D., Rudolph W. Captopril bei chronischer Stauungsherzinsuffizienz-Dosis-Wirkungs-Verhalten und Vergleich mit Prazosin // Herz. - 1983. - Bd 8. - N 2. - S.81-87.

123. Garby L., Cerber C., Verdier C.H. Binding of 2,3-di-phosphoglycerate and adenosine triphosphate to human hemoglobin // Europ.J.Biochem. - 1969. - V.10. - N 1. - P.110-115.
124. Gross C.J., Parltier D.C., Hardman H.P. Effect of propranolol and nitroglycerin on oxyhemoglobin-oxygen affinity // European.J.Pharmacol. - 1976. - V.36. - P.267-271.
125. Harton A.H., Woods R. The influence of oxyhemoglobin affinity on tissue oxygen consumption // Ann.Surg. - 1976. - V.183. - N 2. - P.130-135.
126. Hasart E., Jagemann K. Die Hämoglobin-Sauerstoff-Dissociationkurve 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 4. - P.53-58.
128. Hertrich P., Leinberger H. Captopril bei Herzinsuffizienz Häodynamische Veränderungen bei akuter und chronischer Verabreichung und ihre Vorherzgbarkeit // Therapiewoche. - 1986. - Bd 36. - N 9. - S.360-368.
129. Hertrich P., Leinberger H. Änderung der Belastungshäodynamik 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. Rückauf 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.Woisel et al. // *Surgery*. - 1975. - V.77. - P.741.

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

134. Jarkowska-Kołowska J. Metabolizm krwinek czerwonych chorych z przewlekłą niewydolnością kraszenia // *Pol.Arch.Med.Wewnict.* - 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.Nussberger, H.R.Brunner // *Rev.med.Bruxelles*. - 1986. - T.7. - N 4. - P.227-230.

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

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

139. Miturszynska-Stryjecka H., Widomska-Czekańska T. Utlenianie krwi i równowaga kwasowo-zasadowa u chorych z przewlekłą niewydolnością kraszenia w przebiegu zastawkowych vad serca // *Polski Tygodnik Lekarski*. - 1973. - T.28. - N 22. - C.812-815.

140. Mousen 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. Beville J.R., Clemmer T. Hemoglobin-oxygen affinity in organic heart disease // Adv.Exp.Med.Biol. - 1977. - V.94. - N 4-7. - P.443-449.

142. Nevins H.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, H.Rousseau, B.Henry 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.Oski, L.D.Miller, N.Delivrio-Papadopoulos et al. // Science. - 1972. - V.175. - N 4028. - P.1372-1374.

145. Poyart C.-P., Burseux E., Prominet A. Effet Bohr et affinité de l'hémoglobine pour l' O_2 // Ann.biol.clin. - 1972. - T.30. - N 3. - P.213-217.

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

147. Shaklai N., Benites L., Ranney H.H. Binding of 2,3-diphosphoglycerate by spectrin and its effect on oxygen affinity of hemoglobin // Amer.J.Physiol. - 1978. - V.234. - N 1. - P.36-48.

148. Rapoport S. Regulation of concentration of DPG and ATP in red blood cells // Föreverksamhet. - 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.B.Hawkins, J.H.Salhaney // 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.Lichtman 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.P.Brewer, P.J.Gaicklegel et al. // Proc.Soc.Exptl.Biol. and Med. - 1976. - V.153. - N 3. - P.429-435.

156. Vasoconstriction with captopril and prazosin in chronic heart failure: double blind study at rest and on exercise / J.Dayliess, R.Canepe-Ansen, H.S.Norrell 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.

"УТВЕРЖДО"

Главный врач

МСЧ ВПО "Оренбурггазпром"

Корнеев В. И.

7 апреля 1989 г.



А К Т

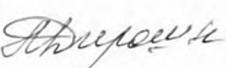
внедрения результатов диссертационной работы Грязнова
Вячеслава Викторовича "Кислородно-транспортная Функция
крови при хронической сердечной недостаточности"
в работу кардиологического отделения МСЧ ВПО "Орен-
бурггазпром"

С 1986 года в практику работы кардиологического отделения МСЧ ВПО "Оренбурггазпром" внедрен метод определения концентрации 2,3-ДГ 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

Врач


Л. Д. Мироникова