

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО  
ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГРЯЗНОВ Вячеслав Викторович

УДК 616.12-008.4:612:23

КИСЛОРОДНО-ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

14.00.06 – кардиология

А в т о р е ф е р а т  
диссертации на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук

Свердловск – 1989

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней № I Оренбургского государственного медицинского института и на кафедре клинической фармакологии I Московского медицинского института им. И. М. Сеченова.

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

Официальные оппоненты – доктор медицинских наук, профессор Туев А. В.,  
кандидат медицинских наук, ассистент Пезенто Л. И.

Ведущее учреждение – I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова.

Защита диссертации состоялась " 26 " января 1990 г.  
установленного Совета  
номинации Трудового  
(620219, г. Свердловск,

в библиотеке Свердловского  
института (г. Свердловск,

25 " января 1989 г.

Е. Д. Рождественская

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Известно, что гемодинамические расстройства при хронической сердечной недостаточности неизбежно приводят к нарушению процессов транспорта кислорода и его обмена, которые, в свою очередь, играют существенную роль в развитии гипоксических изменений в тканях больных (А.М.Чарный, 1961; И.А.Волкова, 1968; В.А.Барезовский и В.К.Полишко, 1970; Э.Б.Алиев и соавт., 1980; Л.И.Тюкалова и Ю.Н.Штейнгард, 1984). Изучение этих процессов необходимо не только для уточнения роли нарушений кислородного транспорта в патогенезе хронической сердечной недостаточности, но и в связи с тем, что это может привести к появлению новых подходов к ее лечению.

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

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.D.Woodson et al., 1970; A.Daniel et al., 1978), но в настоящее время существуют различные точки зрения относительно направленности этих изменений. Ряд исследователей выявил прогрессирующее снижение сродства гемоглобина к кислороду параллельно тяжести сердечной недостаточности (Г.М.Половощкая, 1957; И.П.Смирнов, 1966; И.А.Волкова, 1968; R.D.Woodson et al., 1970), другие нашли как его понижение, так и повышение (Л.А.Георгиевская, 1960; В.Г.Кукес и соавт., 1983; И.А.

Винкевич и соавт., 1986).

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

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

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

Цель и задачи исследования. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей регуляции кислородсвязывающей способности гемоглобина и нарушений транспорта кислорода на уровне микрососудов у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от ее стадии, а также оценка возможности коррекции сродства гемоглобина к кислороду и обмена кислорода на уровне микрососудов с помощью каптоприла.

В связи с этим были поставлены следующие задачи:

I. Определить показатели газового состава артериализированной капиллярной и венозной крови у больных с хронической сердечной недостаточностью различных стадий;

2. Определить показатель сродства гемоглобина к кислороду у этих же больных;

3. Изучить зависимость изменений сродства гемоглобина к кислороду от изменений концентрации 2,3-ДФГ, величины pH и  $\text{PCO}_2$  крови;

4. Изучить влияние изменений кислородсвязывающей способности гемоглобина на отдачу кислорода крови и ее артериализацию;

5. Изучить влияние однократного приема каптоприла на сродство гемоглобина к кислороду и показатели транспорта кислорода на уровне микрососудов.

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

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

Впервые изучено влияние каптоприла на кислородсвязывающую способность гемоглобина при хронической сердечной недостаточности. Установлена способность каптоприла понижать сродство гемоглобина к кислороду при I и 2А стадиях декомпенсации кровообращения.

Научно-практическая значимость. В результате проведенного исследования выявлены особенности патогенеза хронической сердечной недостаточности, связанные с транспортом кислорода кровью. Обнаружено, что по мере прогрессирования сердечной недостаточности увеличивается содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах. Определение концентрации 2,3-ДФГ может быть рекомендовано для диагностики степени декомпенсации у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии. С этой же целью может быть использовано определение параметров транспорта кислорода на уровне микрососудов.

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

Внедрение. Результаты проведенных исследований используются в диагностической и лечебной работе МСЧ ИПО "Оренбурггазпром".

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

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 работы.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 110 страницах машинописи, из них 91 страница основного текста, и иллюстрирована 13 таблицами и 6 рисунками. Состоит из введения, пяти глав и выводов, а также библиографического указателя, который включает 99 отечественных и 58 иностранных источников.

Положения, выносимые на защиту.

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Обследовано 166 больных с хронической сердечной недостаточностью в возрасте от 38 до 89 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Основная характеристика изученного контингента больных представлена в таблице I.

Таблица I

Распределение больных по нозологическим единицам и стадиям сердечной недостаточности

Причина сердечной недостаточности	Стадия сердечной недостаточности			
	Н <sub>1</sub>	Н <sub>2А</sub>	Н <sub>2Б-Н<sub>3</sub></sub>	Всего
Ревматические пороки сердца	5	13	20	38
Ишемическая болезнь сердца	53	38	33	124
Дилатационная кардиомиопатия	-	-	4	4
И т о г о	58	51	57	166

Влияние клопидогрела на сродство гемоглобина к кислороду оценивалось в ходе острой лекарственной пробы с 25 мг препарата у

26 больных (с I стадией хронической сердечной недостаточности 12 больных, с 2А - 7 и с 2Б-3 стадиями - 7 больных). Сердечная недостаточность у 23 из них была обусловлена ишемической болезнью сердца, у 3 - ревматическими пороками.

Влияние однократного приема каптоприла в той же дозе на параметры транспорта кислорода на уровне микрососудов оценивалось у 29 больных (с I-2А стадиями 21 больной, с 2Б-3 стадиями - 8 больных). У 22 из них причиной сердечной недостаточности была ишемическая болезнь сердца, а у 7 - ревматические пороки.

Обследование больных проводилось на I-2 день поступления в стационар.

Сродство гемоглобина к кислороду оценивалось по величине  $P_{50}$  (парциальное напряжение кислорода, при котором гемоглобин оксигенирован на 50%). Величина  $P_{50}$  определялась по кривой диссоциации оксигемоглобина, регистрируемой на аппарате "Нem-o-scop" фирмы "Aminco" (США). График регистрировался при стандартных условиях (температура  $37^{\circ}$ ,  $pCO_2$  - 40 мм рт.ст., влажность около 100%). Для записи кривых диссоциации оксигемоглобина использовали капиллярную кровь из пальца.

Парциальное напряжение кислорода ( $pO_2$ ) и параметры кислотно-щелочного состояния (КЩС) определялись на аппарате "Микроаструп" фирмы "Radiometer" (Дания):  $pO_2$  и pH крови измерялись с помощью соответствующих электродов, а  $pCO_2$  находили по номограммам Зиггард-Андерсена. Для определения  $pO_2$  использовалась артериализированная капиллярная кровь и венозная кровь, при заборе которой иглу накладывался лишь на момент венепункции.

Процент насыщения гемоглобина кислородом находили по кривой диссоциации оксигемоглобина, исходя из известного  $pO_2$  крови.

Содержание кислорода в крови рассчитывалось по формуле:



$$CO_2 = \frac{Hb \times I_{.34} \times sO_2}{100}$$

где Hb - концентрация гемоглобина в г%; I,34 - константа Гюнера; sO<sub>2</sub> - процентное содержание оксигемоглобина.

Концентрация 2,3-ДМГ в венозной крови определялась с помощью стандартных наборов реактивов фирмы "Boehringer" (ФРГ) ферментативным методом на спектрофотометре "Specol-10" (ГДР) при длине волны 365 нм.

Параметры транспорта кислорода на уровне микрососудов определялись с помощью прибора ТСМ-2 фирмы "Radiometer" (Дания) с использованием функциональных проб. При пробе с ингаляцией кислорода определялось время от первого вдоха кислорода до повышения его часреочно измеряемого парциального давления, а также регистрировалась скорость этого повышения -  $v_1$ . Во время регионарной окклюзии предплечья измерялась скорость снижения часреочного рО<sub>2</sub> ( $v_2$ ), после снятия окклюзии - скорость его повышения ( $v_3$ ).

Статистическую обработку полученных материалов проводили на ЭВМ "Искра-226".

Результаты исследования и их обсуждение. При оценке газового состава артериализированной капиллярной крови обнаружены статистически значимые его изменения, свидетельствующие о наличии у больных с хронической сердечной недостаточностью артериальной гипоксемии. Так, уже при I стадии парциальное напряжение кислорода было достоверно ниже нормы. При 2А стадии показатели парциального напряжения, процента насыщения гемоглобина кислородом и его содержания в крови не отличались достоверно от таковых при I стадии. При 2Б-3 стадии выявлено достоверное понижение парциального напряжения кислорода и процента насыщения им гемоглобина по срав-

нению с I стадией. Содержание кислорода также снижалось, но недостоверно, что было связано с большим индивидуальным разбросом данных.

Таким образом, степень выраженности артериальной гипоксемии зависела от стадии сердечной недостаточности.

Полученные данные в целом согласуются с литературными. О наличии артериальной гипоксемии и ее зависимости от тяжести сердечной недостаточности сообщают также И.А.Волкова (1968), В.В.Родионов и соавт. (1980), И.А.Рыбачук и соавт. (1982), В.С.Игнатьев (1983).

Возникновение и прогрессирование артериальной гипоксемии при хронической сердечной недостаточности обусловлено, главным образом, изменением легочной гемодинамики, приводящим к нарушению нормального соотношения "вентиляция/кровоток" (И.П.Замотаев и соавт., 1983), к развитию легочной гипертензии и ухудшению функции внешнего дыхания (Р.И.Агранович и Л.Н.Сергеева, 1976; Н.М.Мухарьямов, 1978; В.И.Алекса и Э.В.Гапонова, 1986).

Следует отметить тот факт, что I и 2A стадии сердечной недостаточности по степени артериальной гипоксемии достоверно не отличались друг от друга, несмотря на большую выраженность застойных явлений в легких при 2A стадии. Возможно, что определенную роль в этом играет повышенное сродство гемоглобина к кислороду, облегчающее артериализацию крови в легких.

Что касается газового состава венозной крови, то были получены следующие данные: парциальное напряжение кислорода было достоверно понижено уже при I стадии сердечной недостаточности (оно составило 66,5% от нормы,  $p < 0,001$ ). При 2A стадии оно достигало минимальных значений (61% от нормы), хотя различие между величиной этого показателя при I и 2A стадиях было недостоверным.

Сердечная недостаточность 2Б-3 стадии характеризовалась достоверным повышением парциального напряжения кислорода по сравнению с предыдущими стадиями, хотя нормальных значений оно не достигало (82,3% от нормы). Динамика содержания кислорода и процента насыщения им гемоглобина повторяла динамику парциального напряжения кислорода.

Было выявлено также повышение артерио-венозной разности в содержании кислорода и коэффициента его использования при I и особенно при 2А стадии сердечной недостаточности: АВР  $O_2$  составила  $8,9 \pm 1,0$  к  $10,1 \pm 0,7$  об.% соответственно при норме  $6,1 \pm 0,3$  об.% (М.Г.Дмитриева и соавт., 1986). Переход к сердечной недостаточности 2Б-3 стадии сопровождался достоверным снижением АВР  $O_2$  до  $7,4 \pm 0,7$  об.% по сравнению с 2А стадией ( $p < 0,05$ ).

Обеднение венозной крови кислородом связано с повышенным извлечением его тканями. Это является главным признаком циркуляторной гипоксии, свойственной хронической сердечной недостаточности (Р.Г.Межебовский, 1963; И.И.Сивков и соавт., 1978).

Снижение экстракции кислорода при 2Б-3 стадии обусловлено, скорее всего, развитием в тканях гипотоксической гипоксии вследствие угнетения функции тканевых дегидрогеназ длительным кислородным голоданием (В.И.Успенский, 1959; А.М.Чарный, 1961). Повышение содержания кислорода в венозной крови при этом означает не улучшения его доставки, а неспособность тканей его использовать. С подобным явлением при изучении газового состава крови у больных с хронической сердечной недостаточностью встретились также Г.М.Поволоцкая (1957), Н.М.Буланова (1965), Б.М.Волосянко и соавт. (1969), В.М.Никитин (1979).

Таким образом, гипоксию при хронической сердечной недостаточности можно охарактеризовать как смешанную: циркуляторную

гипоксия сочетается с артериальной гипоксемией, а при 2Б-3 стадиях еще и с гистотоксической гипоксией.

Компенсация гипоксии осуществляется благодаря повышенной экстракции кислорода из крови, максимум которой приходится на 2А стадию недостаточности сердца. При сердечной недостаточности 2Б-3 стадии использование этого компенсаторного механизма лимитировано неспособностью тканей к утилизации кислорода в прежнем объеме из-за угнетения тканевого дыхания.

Выявленные изменения показателей газового состава крови поставили вопрос о характере и значении изменений кислородсвязывающей способности 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. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Величина  $P_{50}$  и факторы ее регуляции при хронической сердечной недостаточности различных стадий ( $M \pm m$ )

Стадия СН	$P_{50}$ , мм рт.ст.	$12,3\text{-ДЭГ}$ , ммоль/л	pH, ед.	$!pCO_2$ , мм рт.ст.
Здоровые	$26,0 \pm 0,45$	$2,52 \pm 0,24$	-	-
I	$26,78 \pm 0,52$	$3,25 \pm 0,21^x$	$7,42 \pm 0,005$	$37,8 \pm 1,2$
IIА	$24,45 \pm 0,36^{x,xx}$	$3,76 \pm 0,14^x$	$7,41 \pm 0,006$	$39,4 \pm 1,2$
IIБ-III	$28,12 \pm 0,53^{x,xx}$	$4,36 \pm 0,25^{x,xx}$	$7,46 \pm 0,009^{xx}$	$36,8 \pm 1,2$

Примечание: x - различия достоверны по сравнению со здоровыми ( $p < 0,05$ );  
xx - по сравнению с предыдущей стадией сердечной недостаточности.

Как видно из таблицы, сродство гемоглобина к кислороду при I стадии сердечной недостаточности не изменялось по сравнению со здоровыми, при IIА стадией возрастало по сравнению как со здоровыми

ми, так и с больными с I стадией. Сердечная недостаточность 2Б-3 стадии характеризовалась понижением сродства гемоглобина к кислороду по сравнению со здоровыми и больными с 2А стадией.

Причина сердечной недостаточности на величину  $P_{50}$  у больных с одной и той же стадией не влияла.

Полученные данные согласуются с результатами Л.М.Георгиевской (1960), которая выявила сходную динамику кислородсвязывающей способности гемоглобина у больных с декомпенсацией кровообращения. В то же время они заставляют думать о том, что изменения сродства гемоглобина к кислороду при сердечной недостаточности не носят характера однонаправленного снижения параллельно ее тяжести, как это следует из работ R.D.Woodson et al. (1970) и A.Daniel et al. (1978).

Теоретически известно, что изменения кислородсвязывающей способности гемоглобина в сторону ее увеличения или уменьшения по-разному сказываются на транспорте кислорода кровью. Различное сродство гемоглобина к кислороду определяет неодинаковую способность крови связывать кислород в легких и высвобождать его в тканях. В связи с этим последствия повышения и понижения сродства гемоглобина к кислороду для процессов оксигенации и деоксигенации 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 ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ). Величина  $P_{50}$  и артерио-венозная разность по кислороду были связаны между собой сильной положительной корреляцией ( $r = 0,9$ ;  $p < 0,001$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что у больных с хронической сердечной недостаточностью как оксигенация крови, так и ее де-

оксигенация зависят от изменений кислородсвязывающей способности гемоглобина.

Повышение сродства 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 крови деоксигенироваться в тканевых капиллярах при хронической сердечной недостаточности имеет большее значение для обеспечения организма кислородом, чем ее способность насыщаться кислородом в легких.

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

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

Таким образом, снижение кислородсвязывающей способности гемоглобина при хронической сердечной недостаточности представляет собой компенсаторно-приспособительную реакцию, направленную на обеспечение функционирования одного из основных механизмов ком-

пенсации замедленной доставки кислорода к тканям - повышенного извлечения кислорода из крови.

Что касается причин изменения сродства гемоглобина к кислороду при хронической сердечной недостаточности, то необходимо отметить следующее. Основными регуляторами кислородсвязывающей способности гемоглобина в организме являются температура тела, углекислый газ, ионы водорода и 2,3-ДФГ (Л.И.Иржак, 1975; М.В. Борисюк, 1983 и др.). При записи кривых диссоциации оксигемоглобина температура и парциальное напряжение углекислого газа крови были стандартными, поэтому для объяснения полученных изменений сродства гемоглобина к кислороду у обследованных больных остается место лишь изменениям pH и концентрации 2,3-ДФГ.

Величина pH при сердечной недостаточности I и 2A стадий была практически одинаковой ( $7,42 \pm 0,005$  и  $7,41 \pm 0,006$  соответственно). При 2Б-3 стадиях значение pH ( $7,46 \pm 0,009$ ) достоверно превышало таковое при предыдущих стадиях, что указывало на более щелочную реакцию крови. Подобная динамика pH крови не может служить причиной выявленных изменений кислородсвязывающей способности гемоглобина, в противном случае это не соответствовало бы эффекту Бора. Корреляция между  $P_{50}$  и pH крови также отсутствовала ( $r=0,05$ ;  $p>0,05$ ).

Таким образом, у больных с хронической сердечной недостаточностью не было выявлено прямой зависимости изменений сродства гемоглобина к кислороду от изменений pH крови.

Концентрация 2,3-ДФГ достоверно превышала норму уже при I стадии сердечной недостаточности. При 2A стадии она продолжала увеличиваться, не отличаясь, однако, достоверно от концентрации при I стадии. Недостаточность сердца 2Б-3 стадии характеризовалась максимальным уровнем 2,3-ДФГ, который достоверно превышал

таковой при предыдущих стадиях.

Сходные данные получены другими авторами (В.И.Серпова, 1982; Н.Б.Захарова и соавт., 1985; И.А.Шимкевич и соавт., 1986; R.D. Woodson et al., 1970).

Прогрессирующий рост концентрации 2,3-ДФГ в крови по мере утяжеления сердечной недостаточности вполне закономерен. Синтез этого метаболита в эритроцитах стимулируется при повышенной отдаче кровью кислорода (М.В.Борисюк, 1983), а также при сдвиге рН крови в щелочную сторону (A.Daniel et al., 1978; W.Kübler et al., 1984). При I и 2А стадиях хронической сердечной недостаточности увеличение содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах обусловлено, таким образом, повышенной деоксигенацией крови, а при 2Б-3 стадии еще и ее алкалозом. Влияние последнего фактора подтверждается наличием положительной корреляции между величиной рН крови и концентрацией в ней 2,3-ДФГ ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ).

Понижение кислородсвязывающей способности гемоглобина при 2Б-3 стадии сердечной недостаточности, вероятно, связано с накоплением в эритроцитах большого количества 2,3-ДФГ.

При более ранних стадиях сердечной недостаточности, несмотря на повышенную концентрацию 2,3-ДФГ, сродство не изменено (I стадия) или повышено (2А стадия). Корреляция между значениями  $P_{50}$  и концентрацией 2,3-ДФГ хотя и достоверная, но не очень тесная ( $r = 0,39$ ). Вероятно, при сердечной недостаточности I и 2А стадий есть факторы, нивелирующие влияние 2,3-ДФГ на гемоглобин.

В качестве таковых могут выступать катехоламины, которые способны повышать сродство гемоглобина к кислороду (М.В.Борисюк, 1981; H.Mairbaurl, E.Nimreiter, 1979) и продукция которых при I и особенно 2А стадии сердечной недостаточности повышена (Л.Т. Малая и соавт., 1976; И.Д.Рачинский, 1979; Л.А.Лещинский, 1983;



М.Р.Забиров, 1986; M.Jou, 1986).

При изучении действия каптоприла на кислородсвязывающие свойства гемоглобина были получены следующие данные.

Под влиянием однократного приема 25 мг каптоприла у обследованных больных отмечалось достоверное увеличение  $P_{50}$  в среднем на  $7,2 \pm 1,6\%$ , что свидетельствовало о способности каптоприла снижать сродство гемоглобина к кислороду при хронической сердечной недостаточности. Эта способность зависела от стадии недостаточности сердца: достоверный прирост  $P_{50}$  отмечался у больных с I и 2А стадиями и недостоверный — у больных с 2Б-3 стадиями. Кроме того, отмечалась зависимость эффекта от исходного функционального состояния гемоглобина: в группе больных с  $P_{50}$  от 21,5 до 27,5 мм рт.ст. отмечался достоверный прирост  $P_{50}$  (на  $11,8 \pm 2\%$ ), а в группе больных с  $P_{50}$  от 28 до 35 мм рт.ст. прирост был недостоверным (на  $2,7 \pm 2,0\%$ ).

Таким образом, установлено, что каптоприл способен понижать сродство гемоглобина к кислороду у больных с хронической сердечной недостаточностью. Этот эффект отчетливо проявляется при I и 2А стадиях недостаточности сердца, которые характеризуются исходно нормальным (I стадия) и повышенным (2А стадия) сродством гемоглобина к кислороду. При 2Б-3 стадиях достоверного снижения кислородсвязывающей способности гемоглобина под влиянием каптоприла не происходит, вероятно, потому, что она уже понижена.

Отмеченный эффект каптоприла, наряду с его способностью улучшать функцию внешнего дыхания (Д.Р.Хемптон, 1983; Р.М.Ирани, 1986; В.Д.Вахляев, 1986) должен благоприятно сказаться на кислородном снабжении тканей, что особенно важно при ранних стадиях сердечной недостаточности, когда усвоение тканями кислорода еще не нарушено.

Понижение сродства гемоглобина к кислороду под влиянием каптоприла у больных с хронической сердечной недостаточностью, вероятно, связано со способностью препарата уменьшать концентрацию катехоламинов в крови (В.Рудольф и соавт., 1982; В.Ю.Мареев, 1982; G.J.Wenting et al., 1983; J.Baylyss et al., 1986; G.A.J.Riegger, K.Kochsiek, 1986).

Завершающим этапом транспорта кислорода в организме является переход его из крови капилляров в ткани. Он суммарно отражает состояние транспорта кислорода как на предыдущих этапах, так и собственно на уровне микрососудов. В связи с этим представляют интерес данные, полученные при изучении этого звена кислородной доставки.

В частности, уже при умеренной сердечной недостаточности (I-2A стадий) выявлено достоверное увеличение времени между первым вдохом кислорода и повышением чрескожного  $pO_2$  (Л), уменьшение скорости прироста  $pO_2$  как во время ингаляции кислорода ( $v_I$ ), так и после устранения окклюзии конечности ( $v_3$ ). Все это свидетельствует о замедленной доставке и диффузии кислорода крови из капилляров в ткани, а также о снижении резервных возможностей микроциркуляции при хронической сердечной недостаточности.

Переход к 2Б-3 стадия сопровождался еще большими изменениями изучаемых показателей: время доставки кислорода от легких к коже (Л) достоверно выросло, а скорость диффузии кислорода из капилляров в кожу ( $v_I$ ) достоверно уменьшилась по сравнению с предыдущими стадиями. Резервные возможности микрососудов, о которых судили по скорости  $v_3$ , также снижались, но недостоверно.

Эти данные согласуются с данными других авторов, выявивших зависимость нарушений микроциркуляторного транспорта кислорода от тяжести сердечной недостаточности (Э.Б.Алиев и соавт., 1980;

И.И.Алмазов и Э.Б.Алиев, 1980).

Нарушения транспорта кислорода в тканях больных обусловлены как расстройством микроциркуляции, так и ухудшением его транспорта на предыдущих этапах. Так, удлинение латентного периода  $\Delta$  при пробе с ингаляцией кислорода связано, главным образом, с замедлением кровотока в малом и большом кругах кровообращения (Хасан Ахмед и соавт., 1986).

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

Прогрессирующее снижение величины  $V_3$  обусловлено, кроме того, еще и снижением способности к расширению функционирующих капилляров и раскрытию резервных (И.И.Алмазов и Э.Б.Алиев, 1980).

Наряду с этим параллелизм между степенью нарушения транспорта кислорода на уровне микрососудов со степенью тяжести сердечной недостаточности убеждает в том, что все эти изменения связаны и с нарушениями гемодинамики. В связи с этим большой интерес представляют данные о влиянии на транспорт кислорода на уровне микрососудов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла, существенно изменяющего гемодинамику при хронической сердечной недостаточности.

Под влиянием однократного приема 25 мг каптоприла в целом по всей группе обследованных больных (29 человек) достоверно возрасли значения  $V_1$  и  $V_3$ , что указывало на повышение скорости диффузии кислорода из капилляров в ткань и на увеличение резервных возможностей микрососудов. Остальные показатели существенно не менялись.

При анализе результатов в зависимости от стадии сердечной

недостаточности оказалось, что этот благоприятный эффект действия каптоприла проявляется лишь при 2Б-3 стадии (изменения достоверны), но не при 1-2А.

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.Мухарлямов и соавт., 1985; В.Д.Вахляев и соавт., 1986) на фоне вазодилатации сопровождается повышением периферического кровотока (Д.Р.Хамптон, 1983). Дополнительный приток крови обеспечивает более высокое  $pO_2$  на протяжении капилляров, что и ускоряет диффузию кислорода в ткани. 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 гематический компонент кислородного транспорта при хронической сердечной недостаточности претерпевает существенные изменения. Они обусловлены различной способностью гемоглобина больных связывать и отщеплять 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 деоксигенацию. В плане улучшения кислородного снабжения тканей больных кровь с пониженным сродством к кислороду обладает гораздо большими потенциальными возможностями, поскольку она способна высвобождать в тканевых капиллярах дополнительное количество кислорода.

Сравнение кислородно-транспортных свойств крови при разных

стадиях хронической сердечной недостаточности убеждает в наличии значительных различий между ними. На ранних стадиях декомпенсации кровообращения экстракция кислорода тканями осуществляется из крови с нормальным (I стадия) и повышенным (2A) сродством к кислороду. Вероятно, она была бы большей при противоположном сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина. Видимо, поэтому в эритроцитах больных уже при I и 2A стадиях сердечной недостаточности для осуществления такого сдвига и активируется продукция 2,3-ДФГ. Максимум она достигает, однако, лишь при тяжелой декомпенсации кровообращения (2Б-3 стадии), при которой и проявляется ее результат - понижение сродства гемоглобина к кислороду. В то же время преимущества такого изменения кислородсвязывающей способности гемоглобина не реализуются в полной мере тканями, так как на этой стадии ограничена их возможность утилизировать кислород.

Прием каптоприла позволяет корректировать нарушения кислородного транспорта при хронической сердечной недостаточности. При ранних ее стадиях (I и 2A) 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 (2A стадии). Возможно, этот механизм и станет точкой приложения медикаментозных модуляторов кислородсвязывающих свойств крови.

## ВЫВОДЫ

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

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

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

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

5. В результате приема каптоприла у больных с I и 2А стадиями хронической сердечной недостаточности понижается сродство гемоглобина к кислороду. У больных с выраженной сердечной недостаточностью (2Б-3 стадии) после приема каптоприла ускоряется диффузия кислорода крови из капилляров в ткани.

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

СПИСОК РАБОТ,  
опубликованных по теме диссертации

1. Грязнов В.В., Чурносова О.В. Влияние каптоприла на сродство гемоглобина к кислороду при хронической сердечной недостаточности // Актуальные вопросы современной медицины. Тез.предстоящей научно-практической конференции, посвященной 50-летию I-й городской больницы (МСЧ ГПО "Оренбурггазпром"). - Оренбург, 1988. - С.12-13.

2. Бобылев В.В., Грязнов В.В., Галютдинов Г.С. Коррекция кислородного транспорта каптоприлом у больных с хронической сердечной недостаточностью // Хроническая сердечная недостаточность (лечение и профилактика). Тез.докладов предстоящей научно-практической конференции. - Оренбург, 1988. - С.7-8.

3. Коц Я.И., Грязнов В.В., Галютдинов Г.С., Бобылев В.В. Кислородтранспортная функция крови и ее коррекция каптоприлом при хронической сердечной недостаточности // Тез.докладов II съезда терапевтов Киргизии. - Фрунзе, 1988. - С.44.

4. Кукас В.Г., Грязнов В.В., Блистанова Л.С. Сродство гемоглобина к кислороду и его коррекция каптоприлом при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. - 1989. - №4. - С.34-36.

---

Подписано в печать 28.II.89 г. ФВ № 01374. Формат 60х90/16.  
Печ.листов I. Тираж 100 экз. Заказ № 797.

---

ИМП ВНИИМС. 460000, г.Оренбург, ул.9 Января, 29.