

ОСОБЕННОСТИ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ L-АРГИНИН-NO СИСТЕМЫ

© 2008 г. В. В. Зинчук, М. А. Добродей, М. А. Лис

Медицинский университет, Гродно, Беларусь

Поступила в редакцию 27.04.2006 г.

Изучали состояние кислородтранспортной функции крови у больных стенокардией в условиях коррекции L-аргинин-NO системы при лечении нитросорбидом. Определяли содержание кислорода в венозной крови, кислородную емкость, степень насыщения крови кислородом и содержание метгемоглобина, сродство гемоглобина к кислороду, а также показатели центральной гемодинамики. У больных стабильной стенокардией напряжения I, II функциональных классов сродство гемоглобина к кислороду снижалось, но с нарастанием степени тяжести стенокардии, что, вероятно, следует расценивать как критерий неблагоприятного течения заболевания. После лечения нитросорбидом наблюдалось повышение сродства гемоглобина к кислороду.

В последние годы важное значение в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии и других заболеваниях придается изменению функции эндотелия, в частности, L-аргинин-NO системы, которая обеспечивает образование оптимальных количеств NO в организме. Как известно, большое значение в течении этих видов патологии имеют также и нарушения кислородтранспортной функции крови (КТФК) [1]. Проблема изучения физиологических эффектов NO приобрела новый аспект, а именно – его взаимодействие с различными компонентами крови, и, в частности, с гемоглобином. Известны три его основные NO-производные: нитрозилгемоглобин, нитрозогемоглобин, метгемоглобин. Эти различные соединения гемоглобина с NO по-разному влияют и на сродство гемоглобина к кислороду (СГК), что имеет важное значение для процессов газообмена [2]. Однако состояние КТФК, особенно в зависимости от тяжести течения ИБС, до настоящего времени не изучены, а имеющиеся работы по этому вопросу единичны и противоречивы [3]. Используемые в кардиологии нитропрепараты реализуют свое действие не только через NO-зависимые механизмы, регуляцию сосудистого тонуса, объема кровотока, но и через взаимодействие с гемоглобином [2].

Целью настоящей работы было изучение состояния КТФК у больных стабильной стенокардией напряжения (СН) в условиях коррекции L-аргинин-NO системы, в частности, при лечении нитросорбидом.

Исследование проведено у 45 больных СН I, II и III функциональных классов (ФК), находившихся на стационарном обследовании и лечении. Средний возраст обследованных составлял 52.9 ± 1.13 лет. Для

создания однородности в группах в исследование включались только мужчины. В исследование не включались и больные с сопутствующей патологией, непосредственно влияющей на КТФК. Действие 2-недельного лечения нитросорбидом в дозе 40 мг в сутки оценивалось у 15 больных СН II ФК. Контролем служили 28 доноров мужского пола в возрасте от 35 до 55 лет.

При поступлении в стационар и в конце лечения из локтевой вены на фоне восстановленного оттока забирали кровь, в которой определяли напряжение кислорода (pO_2), напряжение углекислого газа (pCO_2) и pH крови на газоанализаторе ABL-330 (Radiometer). Избыток буферных оснований (BE), стандартный бикарбонат (SBC) рассчитывались по номограммам Siggaard-Andersen. Кроме того, полярометрически оценивали содержание кислорода в крови (C_vO_2), кислородную емкость (KE) и по ним оценивали степень насыщения крови кислородом (SO_2). СГК оценивалось по показателю $p50$ (pO_2 крови при 50% насыщении ее кислородом), определяемому методом смешивания [4] при $37^\circ C$, pH 7.4 и pCO_2 40 мм рт. ст. ($p50_{\text{станд}}$). $p50$ при реальных pH , pCO_2 и температуре ($p50_{\text{реальн}}$) рассчитывалось на основании $p50_{\text{станд}}$ по формулам работы [4] и при температурном коэффициенте 0.24. Спектрофотометрически определяли содержание метгемоглобина (MetHb). 2,3-Дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) исследовали неэнзиматическим методом.

Показатели центральной гемодинамики определяли методом тетраполярной реографии, на основе которой рассчитывали ударный индекс (УИ) и систолический индекс (СИ). Рассчитывали по формуле значение системной кислородной емко-

Показатели кислородтранспортной функции крови и системы транспорта кислорода у больных стабильной стенокардией напряжения (СН) I-III функциональных классов (ФК) ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	СН I ФК	СН II ФК	СН III ФК
<i>n</i>	28	13	15	17
<i>MetHb</i> , %	0.593 ± 0.069	0.42 ± 0.039	0.67 ± 0.075	0.61 ± 0.079
<i>pO₂</i> , мм рт.ст.	36.01 ± 1.39	35.9 ± 1.49	28.8 ± 1,24Ψ,*	27.5 ± 1,11Ψ,*
<i>S_vO₂</i> , об%	12.30 ± 0.54	12.47 ± 1.80	9.35 ± 0,74Ψ,*	9.86 ± 0,76Ψ,*
КЕ, об%	20.59 ± 0.34	20.60 ± 0.80	22.35 ± 0.68	20.99 ± 0.75
<i>SO₂</i> , %	62.39 ± 2.45	53.04 ± 3,61Ψ	45.46 ± 2,76Ψ	46.79 ± 2,86Ψ
<i>p50_{реальн}</i> , мм рт.ст.	28.42 ± 0.31	34.9 ± 109Ψ	31.2 ± 0,90Ψ,*	28.2 ± 0.71*,#
<i>p50_{станд}</i> , мм рт.ст.	26.64 ± 0.32	34.0 ± 0,97Ψ	29.2 ± 0,67Ψ,*	26.9 ± 0.85*,#
2,3-ДФГ, мкмоль/мл	4.19 ± 0.096	6.80 ± 0,403Ψ	5.76 ± 0,508Ψ	4.54 ± 0.34*
<i>pCO₂</i> , мм рт.ст.	47.46 ± 1.05	40.2 ± 1,96Ψ	45.03 ± 1.82	47.4 ± 1.92
<i>pH</i> , ед.	7.326 ± 0.005	7.372 ± 0,011Ψ	7.354 ± 0.015	7.357 ± 0.012
<i>SBC</i> , ммоль/л	41.23 ± 1.12	46.66 ± 1.31	48.40 ± 1.09	48.55 ± 0.63
<i>BE</i> , ммоль/л	0.92 ± 0.12	1.35 ± 0.38	0.33 ± 0.92	0.52 ± 0.69
УИ, мм/м ²	37.12 ± 2.80	36.21 ± 3.30	34.26 ± 2.0	28.38 ± 2.39
СИ, л/мин/м ²	2.89 ± 0.17	2.51 ± 0.10	2.15 ± 0.10	1.91 ± 0.15*
<i>VO₂</i> , см ³ /мин	352.4 ± 29.88	354.5 ± 72.60	373.4 ± 33.16	399.2 ± 31.12
КУ, мл/мин	0.403 ± 0.0312	0.468 ± 0.0362	0.544 ± 0.0367	0.531 ± 0.0280
СКЕ, мл/мин	875.1 ± 51.14	719.2 ± 92.21	732.8 ± 62.14	748.3 ± 39.81
КВВ, мл/мин	522.7 ± 34.20	364.3 ± 29.94	35.91 ± 48.30	349.1 ± 27.0

Примечание. Расшифровку аббревиатур см. в тексте. Ψ – по сравнению с контролем, * – по сравнению со СН I ФК, # – по сравнению со СН II ФК.

сти (СКЕ): $СКЕ = \frac{МОК}{100}$, где МОК – минутный объем кровообращения (мл); C_aO_2 – содержание кислорода в 100 мл артериальной крови. Для оценки эффективности и уровня функционирования СТК определяли коэффициент утилизации кислорода (КУ): $КУ = \frac{СКВ - КВВ}{СКЕ}$ и объем кислорода венозного возврата (КВВ): $КВВ = S_vO_2 \cdot \frac{МОК}{100}$.

Полученные данные статистически обрабатывались на персональном компьютере с помощью методов статистического пакета “STATGRAPHICS”.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы, у больных СН I ФК по сравнению со здоровыми лицами наблюдалось снижение S_vO_2 , pCO_2 , увеличение *pH* крови и показателя *p50* (на 27.6%), что, вероятно, является типичной реакцией на гипоксию в тканях, возникшую из-за недостаточности коронарного кровообращения, о чем свидетельствует и увеличение 2,3-ДФГ в эритроцитах ($p < 0.01$), коррелировав-

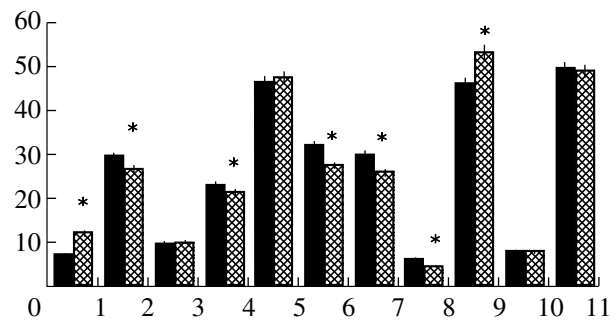
шее в большинстве случаев (11 человек) со значением *p50*. Значения других показателей не отличались от аналогичных у здоровых лиц.

У больных СН II ФК СТК также снижалось (показатель *p50_{станд}* увеличился по сравнению с контрольной группой на 9.7%), но было на 14.1% ($p < 0.001$) ниже, чем в предыдущей группе. Вероятно, это связано с некоторым “истощением” компенсаторной реакции организма, на что указывает не только менее значительное, чем у больных СН I ФК увеличение уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах ($p < 0.05$), но и уменьшение содержания pO_2 , S_vO_2 и S_aO_2 . Вышеуказанные показатели КТФК существенно не зависели от состояния центральной гемодинамики, так как ее показатели у больных СН I и II ФК между собой не отличались. При этом уровень *MetHb* при СН I, II ФК также заметно не отличался от уровня *MetHb* контрольных лиц контрольной группы.

С дальнейшим нарастанием степени тяжести стенокардии (ФК III) *p50* не отличалось от данных здоровых лиц, что, вероятно, следует расценивать как критерий неблагоприятного течения заболевания, так как создаются условия для ухудшения оксигенации тканей. При этом значения pO_2 , S_vO_2 , S_aO_2 , по сравнению со здоровыми лицами, были ниже.

Снижение SGK у больных ССН I, II ФК следует расценивать как компенсаторную реакцию на гипоксию в тканях, возникшую из-за недостаточности коронарного кровотока. Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо (снижение SGK) способствовал лучшей деоксигенации крови и, очевидно, оптимизации кислородного режима тканей [10]. В условиях выраженной гипоксии (ССН ФК III) сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина произошел, наоборот, влево, что в определенной степени обеспечивало поддержание прооксидантно-антиоксидантного равновесия, обладая, возможно, выраженным антиоксидантным действием при значительных нарушениях утилизации кислорода в тканях.

После лечения нитросорбидом наблюдалось уменьшение $p50_{\text{станд}}$ и соответственно сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево. При этом уменьшились pO_2 , pH , увеличились pCO_2 , и $MetHb$ с $0.67 \pm 0.075\%$ до $1.182 \pm 0.186\%$, $p < 0.01$ (рисунок). Это влияние нитросорбида на SGK было особенно выражено у больных с высоким значением $p50_{\text{реальн}}$ до лечения (31.2 ± 0.9 мм рт. ст. и более). Изменение данного свойства крови проходило на фоне уменьшения концентрации 2,3-ДФГ. Как известно, нитросорбид является эндогенным источником NO в организме, образование которого играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса и увеличении кровотока. Вероятно, благодаря этому, прием нитросорбида оптимизирует состояние КТФК. Предполагается возможным при дисфункции эндотелия поддержание нормальной функции сосудов и путем вдыхания NO, что приводит к образованию различных форм NO-производных гемоглобина и высвобождению ими NO в различных регионах [6]. Кроме этого, на наш взгляд, NO может влиять на кислородсвязывающие свойства гемоглобина не только через опосредованные гемодинамические механизмы, но и путем непосредственного взаимодействия с гемоглобином, образуя различные NO-производные, и тем самым изменяя SGK [7]. Характер изменения уровня метгемоглобина подтверждает это. Оценивая взаимодействие гемоглобина с NO, последний рассматривают как лиганд, определяющий SGK. Выявленный положительный эффект проводимой терапии, основанный на коррекции L-аргинин-NO системы, в частности, приема нитросорбида, очевидно, реализуется через изменение сродства гемоглобина к кислороду через NO-зависимый механизм. Влияние NO на формирование кислородсвязывающих свойств крови через образование различных NO-соединений с гемоглобином, регуляцию сосудистого тонуса, действие пероксинитрита может иметь важное значение для обеспечения процессов газообмена и иных его физиологических функций.



Показатели кислородтранспортной функции крови у больных стабильной стенокардией напряжения II функционального класса при лечении нитросорбидом ($M \pm m$, $n = 15$). Черные столбики – до лечения, светлые столбики – после лечения. По оси абсцисс 1 – $MetHb$ (%); 2 – pO_2 (мм рт. ст.); 3 – C_vO_2 (об %); 4 – KE (%); 5 – SO_2 (%); 6 – $p50_{\text{реальн}}$ (мм рт.ст.); 7 – $p50_{\text{станд}}$ (мм рт. ст.); 8 – 2,3-ДФГ (мкмоль/л); 9 – pCO_2 (мм рт.ст.); 10 – pH (ед); 11 – SBC (ммоль/л). * – достоверность различий до и после лечения нитросорбидом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных ССН изменения SGK зависят от тяжести течения заболевания. На ранних стадиях (ССН I и II ФК) наблюдалось его снижение. По мере прогрессирования стенокардии (III ФК) имелись более выраженные нарушения регуляции кислородсвязывающих свойств гемоглобина.

Работа частично выполнена благодаря поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор № Б05-040).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hsia C. C.W. Coordinated adaptation of oxygen transport in cardiopulmonary disease // *Circulation*. 2001. V. 104. P. 963.
2. Зинчук В.В. Участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина // *Успехи физиол. наук*. 2003. Т. 34. № 2. С. 33.
3. Kelm V., Rath J. Endothelial dysfunction in human coronary circulation: relevance of the L-arginine-NO pathway // *Basic. Res. Cardiol.* 2001. V. 96. P. 107.
4. Scheid P., Meyer M. Mixing technique for study of oxygen-hemoglobin equilibrium: a critical evaluation // *J. Appl. Physiol.* 1978. V. 45. № 5. P. 616.
5. Борисюк М.В. Особенности регуляции кислородсвязывающих свойств крови в процессе ее циркуляции // *Успехи физиол. наук*. 1984. Т. 15. № 2. С. 3.
6. Cannon R.O., Schechter A.N., Panza J.A. et al. Effects of inhaled nitric oxide on regional blood flow are consistent with intravascular nitric oxide delivery // *J. Clin. Invest.* 2001. V. 108. № 2. P. 279.
7. Zinchuk V.V., Pronko T.P., Lis M.A. Blood oxygen transport and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension // *Clin. Physiol. Nuclear Med.* 2004. V. 24. P. 205.