

АДЛ  
ВРБ  
отдел

В. И. Брагин, Е. Н. Данилов, Г. А. Русанов, Н. А. Щербаха  
и В. И. Александров

## КИСЛОРОДОТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ ГАЗООБМЕНА И КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ

Отдел экспериментальной и клинической патологии  
(руковод. — доктор мед. наук С. И. Симбирцев) Всесоюзного научно-исследовательского института пульмонологии МЗ СССР, Ленинград

Широкое применение методов кислородотерапии и внелегочной оксигенации крови, лечения газовыми смесями в практике отделений грудной хирургии, консервативной пульмонологии, реаниматологии и интенсивной терапии обуславливает актуальность исследований кислородотранспортной функции крови (КТФК) при различных условиях дыхания: гипероксия — гипоксия, гиперкапния — гипокания [1, 7, 10, 13, 16].

При изучении дыхательной функции крови большое значение отводится показателям внутриэритроцитарного обмена, влияющим на взаимодействие гемоглобина с кислородом. Это, в первую очередь, 2,3-дифосфоглицериновая кислота (2,3-ДФГ) и аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), которые, соединяясь с гемоглобином, уменьшают его сродство к кислороду и тем самым увеличивают отдачу кислорода тканям [3, 10, 14].

Однако не все вопросы регуляции дыхательной функции крови остаются выясненными. Имеются клинические работы, в которых острые расстройства кислотно-щелочного состояния (КЩС) и смещение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) не сопровождалось изменениями 2,3-ДФГ [1, 7]. Мало исследована связь энергетического метаболизма эритроцитов с их способностью к переносу кислорода [12].

С разработкой полимерных газоселективных мембран, обладающих минимальной травматизацией крови, стало возможным конструирование и изготовление мембранных оксигенаторов, а также длительного исследования крови в искусственных системах циркуляции.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния острого нарушения КЩС на кривую диссоциации оксигемоглобина и внутриклеточный метаболизм эритроцитов. Для исключения влияния нейрогормональной системы и других органов, оказывающих влияние на обмен эритроцитов, исследование проведено в условиях искусственной модели «оксигенатор — дезоксигенатор», воспроизводящей процессы газообмена в организме. Эта модель (рис. 1) представляет собой замкнутую систему рециркуляции крови, включающую в себя оксигенатор (в качестве «мембранного легкого»), желудочковый насос, теплообменник и дезоксигенатор (в качестве узла, потребляющего кислород). Она подробно описана в работе В. И. Брагина и соавт. [2].

Настоящая модель позволяет варьированием потоков  $O_2$  в оксигенаторе и  $CO_2$  в дезоксигенаторе моделировать на одной и той же

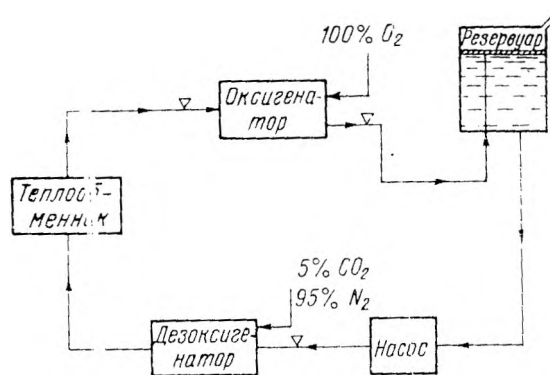


Рис. 1. Модель «оксигенатор—дезоксигенатор» для изучения дыхательной функции крови.

популяции эритроцитов устойчивые изменения КЩС и КТФК. Модель очень чувствительна к изменениям газового режима: время перехода от одного состояния к другому не превышает 10 мин.

В настоящей статье приведены результаты исследований кислородотранспортной функции крови и энергетического метаболизма эритроцитов при гипероксии (постоянный параметр по кислороду), наблюдаемой в клинических условиях при кислородотерапии и гипербароокситерапии. При этом моделировались гипо-, нормо- и гиперкапния (переменный параметр по углекислоте), которые могут возникать при острых вентиляционных расстройствах.

Для решения задач работы использовались следующие (физикохимические показатели:  $pO_2$  и показатели КЩС на микро-Аструпе, оксигемоглобина — на оксиметре, гематокрит, гемоглобин, 2,3-ДФГ, неорганический фосфор [5, 6], молочная кислота, определяемые энзиматическим спектрофотометрическим методом наборами фирмы «Берингер», интенсивность гликолиза — по приросту молочной кислоты в перфузате. Перед началом опыта в перфузат добавлялась глюкоза до конечной концентрации 6—8 мкмоль/л в расчете на обеспечение энергетических потребностей эритроцитов в период трехчасового эксперимента.

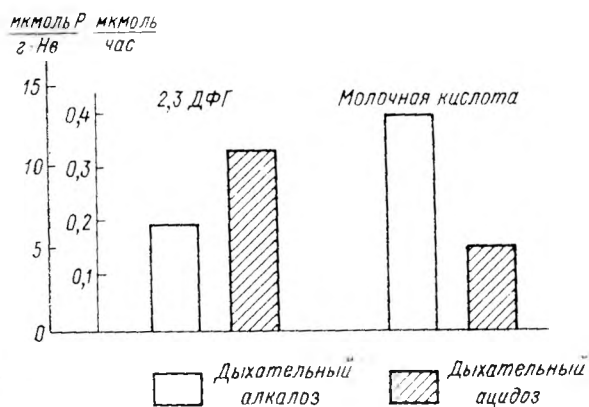


Рис. 2. 2,3-дифосфоглицериновая кислота и интенсивность гликолиза при различных изменениях кислотно-щелочного состояния крови.

бался от 6,9 до 7,2, а при дыхательном алкалозе — свыше 7,5. Изменения ВЕ (—7...—10 мэкв/л) свидетельствовали об имеющемся метаболическом ацидозе. На входе в оксигенатор  $pO_2$  было в пределах 48—75 мм рт. ст., на выходе — 200—600 мм рт. ст.

Таким образом, на модели «оксигенатор — дезоксигенатор» условия газообмена приближались к наблюдаемым в клинике состояниям, отличаясь от них, однако, относительной стабильностью в результате исключения дополнительного поступления в кровь продуктов эндокринных желез и различных ферментов. Эти режимы поддерживались в течение часа. К концу трехчасовой перфузии степень гликолиза не превышала 30—35 мг%. В 15 опытах в условиях гипероксии и метаболического ацидоза моделировались состояния дыхательного ацидоза и дыхательного алкалоза аналогично наблюдаемым изменениям КЩС при лечении острой дыхательной недостаточности, тяжелых механических травм, шока кислородотерапией и особенно гипербароокситерапией.

В опытах обнаружено, что при ацидозе КДО смещается вправо и тем самым увеличивается отдача кислорода тканям (в нашем случае — в дезоксигенаторе). Артерио-венозная разница возросла до 8 об% (при нормокапнии — 6 об%), т. е. на 33% ( $P < 0,01$ ).

Уровень 2,3-ДФГ при ацидозе (рис. 2) был выше, чем при алкалозе, т. е. изменения 2,3-ДФГ совпадали со сдвигами КДО. По-видимому, в этих условиях вся образовавшаяся 2,3-ДФГ вступает в соединение с гемоглобином и тем самым увеличивает способность последнего к отдаче кислорода. В клинических условиях, у больных с расстройствами газообмена и гемодинамики, это может проявляться увеличением потребления кислорода тканями и значительным уменьшением процента насыщения оксигемоглобина в венозной крови [4].

Интенсивность гликолиза при ацидозе была значительно (в 2 раза,  $P < 0,01$ ) ниже, чем при алкалозе. То обстоятельство, что при ацидозе уровень 2,3-ДФГ возрос при одновременном уменьшении интенсивности гликолиза, позволяет предположить, что при ацидозе поток глюкозы (основного поставщика энергии в эритроците) направляется преимущественно на синтез 2,3-ДФГ.

При дыхательном алкалозе отдача кислорода в дезоксигенаторе уменьшается на 12% ( $P < 0,05$ ). Это сопровождается уменьшением уровня 2,3-ДФГ и резкой сти-

лота, определяемые энзиматическим спектрофотометрическим методом наборами фирмы «Берингер», интенсивность гликолиза — по приросту молочной кислоты в перфузате. Перед началом опыта в перфузат добавлялась глюкоза до конечной концентрации 6—8 мкмоль/л в расчете на обеспечение энергетических потребностей эритроцитов в период трехчасового эксперимента.

Создаваемые газовые режимы при одних к следующим изменениям показателей кислородного обмена и КЩС в циркулирующей крови. Уровень  $pCO_2$  при дыхательном ацидозе был больше 50 мм рт. ст., при нормокапнии — 35—45 мм рт. ст., при дыхательном алкалозе — ниже 30 мм рт. ст. При дыхательном ацидозе рН крови коле-

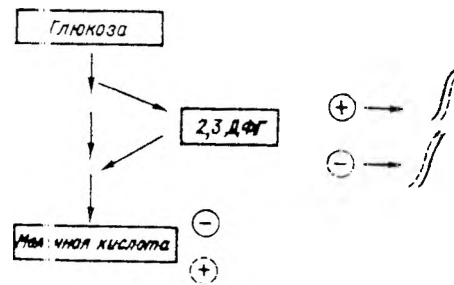
муляцией гликолиза, т. е. поток глюкозы при алкалозе направлен преимущественно на образование молочной кислоты.

В условиях данной модели при постоянной скорости кровотока качественный состав красной крови оставался неизменным. Это позволило нам исключить влияние центральных нейрогуморальных механизмов регуляции уровня 2,3-ДФГ и интенсивности эритропоэза в целом организме и исследовать в основном факторы срочной адаптации к экстремальным условиям (рН, рСО<sub>2</sub> и др.).

Полученные нами данные по интенсивности гликолиза при различных изменениях рН совпадают с результатами работ ряда других исследователей [10, 14, 15]. Действительно, при дыхательном алкалозе системы генерации кислых продуктов, в первую очередь — гликолиз, в силу закона электронейтральности крови [10] должны активироваться. В свою очередь, при ацидозе отмечается торможение целого ряда ферментов гликолиза [9, 12], что приводит к снижению его интенсивности.

В то же время в этих же опытах такие факторы, как уровень неорганического фосфора, гемоглобин и гематокрит, не оказывали влияния на содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах. По-видимому, эти факторы влияют на содержание 2,3-ДФГ только *in vivo*.

Полученные на этой модели данные позволили нам высказать предположение о механизмах связи энергетического метаболизма эритроцитов с их кислородотранспортной функцией крови в условиях гипероксии (рис. 3). Между интенсивностью гликолиза и синтезом АТФ, с одной стороны, и образованием 2,3-ДФГ, с другой, существуют конкурентные отношения за общий субстрат — глюкозу, — меняющиеся при резких сдвигах рН.



Ацидоз (рН: 6,9-7,1) — ○

Алкалоз (рН: 7,5-7,6) — ○

Рис. 3. Механизмы связи энергетического обмена эритроцитов с кислородотранспортной функцией крови.

При ацидозе наблюдается внутриэритроцитарная компенсация метаболизма, направленная на увеличение отдачи кислорода в ткани. Эритроцитарный резерв увеличения отдачи кислорода составляет около 30%. Поток глюкозы направляется на образование 2,3-ДФГ и тем самым уменьшается образование молочной кислоты. Накопившийся 2,3-ДФГ связывается с гемоглобином и увеличивает его способность к отдаче кислорода. КДО смещается вправо.

При алкалозе такой метаболической компенсации не отмечается. Поток глюкозы направлен на образование молочной кислоты. Уровень 2,3-ДФГ снижается, и КДО смещается влево, ухудшая отдачу кислорода оксигемоглобином. Компенсация нарушений КТФК в этом случае осуществляется, вероятно, другими факторами: изменениями гемодинамики и уменьшением сердечного выброса [12].

Таким образом, в эритроцитах, как и в других клетках, наблюдается переключение энергетических потоков в направлении оптимальной адаптации к экстремальным условиям, в нашем случае — к резкому сдвигу рН.

Заключения, сделанные на основании полученных экспериментальных данных, позволяют предполагать, что и в клинических ситуациях при остро развившемся ацидозе эритроцитарный резерв дыхательной функции крови достаточно велик и обусловлен изменениями внутриэритроцитарного метаболизма. Дыхательная функция крови у таких больных страдает, по-видимому, только в терминальном периоде.

При алкалозе эти механизмы компенсации кислородотранспортной функции крови отсутствуют. Можно полагать, что у таких больных даже в условиях гипероксии имеются существенные нарушения транспорта кислорода тканям. Таких больных, видимо, целесообразно перед окситерапией и гипербаротерапией выводить из состояния дыхательного алкалоза.

Используемая модель дает возможность изучать кислородотransпортную функцию крови также и при нормоксии и особенно при гипоксии, что весьма важно для клинической практики.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бирюкова Т. В. Роль 2,3-ДФГ в снабжении организма кислородом при искусственном кровообращении. Автореф. канд. дис. М., 1976.
2. Брагин В. И., Данилов Е. Н., Симбирцев С. А. Модель «оксигенатор — дезоксигенатор» для изучения газообменной функции крови.— В кн.: Тезисы докладов II Международной конференции ученых стран — членов СЭВ по основным проблемам бионики «Бионика-78». Т. 2. М.—Л., 1978, с. 243—245.
3. Иржак Л. И. Гемоглобины и их свойства. М., «Наука», 1975.
4. Кулагин В. К. Патологическая физиология травмы и шока. Л., «Медицина», 1978.
5. Лемперт М. Д. Биохимические методы исследования. Кишинев, 1968.
6. Луганова И. С., Блинов М. Н. Определение 2,3-дифосфоглицериновой кислоты ферментатическим методом и содержание дифосфоглицерата и АТФ в эритроцитах больных хроническим лимфолейкозом.— Лабор. дело, 1975, № 11, с. 652—654.
7. Низовцев В. П., Скулкова Н. П. О некоторых особенностях оксигенации артериальной крови при гиперкапнии, развивающейся на фоне нормоксии и гипоксии.— В кн.: Дыхательная недостаточность. Гипоксия. Гипероксия. Гиперкапния. Куйбышев, 1977, с. 94—102.
8. Родионов В. В. Об оценке уровня 2,3-ДФГ в диагностике острой послеоперационной недостаточности.— Клин. мед., 1975, № 1, с. 98—102.
9. Рубина Х. М. Некоторые данные о связи метаболизма эритроцитов с их кислородотранспортной функцией.— Пробл. гематол., 1973, № 8, с. 35—40.
10. Рут Г. Кислотно-щелочное состояние и электролитный баланс. М., «Медицина», 1978.
11. Ходас М. Я. Особенности кислородотранспортной функции крови в раннем послеоперационном периоде у больных, оперированных на открытом сердце.— В кн.: Материалы II съезда анестезиологов и реаниматологов. Ташкент, 1977, с. 528—532.
12. Asakura Toshio, Ioko Sota, Mivakami S. Effect of deoxygenation intracellular hemoglobin on red cell glycolysis.— J. Biochem., 1966, vol. 5, N 59, p. 524—526.
13. Brand K., Quadflieg K. Interrelationship between energy metabolism from various substrates and the 2,3-bisphosphoglycerate bypass human erythrocytes.— Acta biol. med. ger., 1977, Bd. 36, N 3—4, S. 507—513.
14. Gross I., Beischucorowa A., Lun A. Einfluss von Hypoxie und Hyperoxie auf die 2,3-Diphosphoglycerat-konzentration raten Blutzellen der Ratte.— Acta biol. med. ger., 1978, Bd. 37, N 10, S. 1563—1568.
15. Faber Mark O. Oxygen transport acute alkalosis and hyperphosphatemia in dogs.— Anesthesiology, 1974, vol. 10, N 6, p. 525—530.
16. Rapoport I., Rapoport T. A., Rapoport S. M. Analysis of pH-induced changes of the glycolysis of human erythrocytes.— Acta biol. med. ger., 1978, Bd. 37, N 3, S. 393—401.

Поступила в редакцию 18/VI 1979 г.

#### THE OXYGEN-TRANSPORT FUNCTION OF BLOOD IN ACUTE DISTURBANCES OF GAS EXCHANGE AND ACID-ALKALI CONDITION

V. I. Bragin, E. N. Danilov, G. A. Rusanov, N. A. Shcherbakha and V. I. Aleksandrov

The oxygen-transport function of blood in hyperoxia and acute disturbances of the acid-alkali condition was studied in "oxygenator — desoxygenator" as a model. It has been established that in acidosis there occurs decreased intensity of glycolysis in erythrocytes, accumulation of 2,3 diphosphoglyceric acid which decreases affinity of hemoglobin for oxygen. It does not occur in alkalosis.