Министерство образования Российской Федерации

Пензенский Государственный Университет

Медицинский Институт

Кафедра Травматологии, ортопедии и военно-экстремальной хирургии

Курсовая работа

на тему: «Газовый состав крови»

Выполнила: студентка V курса

Проверил: к.м.н., доцент

Пенза 2008

**План**

1. Минутная вентиляция

2. Альвеолярная вентиляция

3. Мёртвое пространство

4. Давление газа

5.Альвеолярные газы

6. Газы артериальной крови

Литература

**1. Минутная вентиляция**

Минутная вентиляция — это общее количество вновь поступившего в дыхательные пути и в легкие воздуха и вышедшего из них в течение одной минуты, что равно дыхательному объему, умноженному на частоту дыхания. В норме дыхательный объем составляет приблизительно 500 мл, а частота дыхания — 12 раз в минуту.

Таким образом, в норме вентиляционный минутный объем в среднем составляет около 6 л. При снижении минутной вентиляции до 1,5 л и уменьшении частоты дыхания до 2—4 в 1 мин человек может жить лишь очень непродолжительное время, если только у него не разовьется сильное угнетение метаболических процессов, как это бывает при глубокой гипотермии.

Частота дыхания иногда возрастает до 40—50 дыханий в минуту, а дыхательный объем может достигать величины, близкой к жизненной емкости легких (около 4500—5000 мл у молодых здоровых мужчин). Однако при большой частоте дыхания человек обычно не может поддерживать дыхательный объем на уровне, превышающем 40 % жизненной емкости легких (ЖЕЛ), в течение нескольких минут или часов.

**2. Альвеолярная вентиляция**

Основной функцией системы легочной вентиляции является постоянное обновление воздуха в альвеолах, где он вступает в тесный контакт с кровью в легочных капиллярах. Скорость, с которой вновь поступивший воздух достигает указанной области контакта, называется альвеолярной вентиляцией. При нормальной, спокойной вентиляции дыхательный объем заполняет дыхательные пути вплоть до терминальных бронхиол, и лишь небольшая часть вдыхаемого воздуха проходит весь путь и контактирует с альвеолами. Новые порции воздуха преодолевают короткую дистанцию от терминальных бронхиол до альвеол путем диффузии. Диффузия обусловлена передвижением молекул, причем молекулы каждого газа перемещаются с большой скоростью среди других молекул. Скорость движения молекул во вдыхаемом воздухе настолько велика, а расстояние от терминальных бронхиол до альвеол столь мало, что газы преодолевают это оставшееся расстояние в считанные доли секунды.

**3. Мертвое пространство**

Обычно не менее 30 % вдыхаемого человеком воздуха никогда не достигает альвеол. Этот воздух называют воздухом мертвого пространства, так как он бесполезен для процесса газообмена. В норме мертвое пространство у молодого мужчины с дыхательным объемом в 500 мл составляет примерно 150 мл (около 1 мл на 1 фунт массы тела), или приблизительно 30 *%* дыхательного объема.

Объем дыхательных путей, проводящих вдыхаемый воздух до места газообмена, называется анатомическим мертвым пространством. Иногда, однако, некоторые альвеолы не функционируют из-за недостаточного притока крови к легочным капиллярам. С функциональной точки зрения эти альвеолы без капиллярной перфузии рассматриваются как патологическое мертвое пространство.

С учетом альвеолярного (патологического) мертвого пространства общее мертвое пространство называют физиологически мертвым пространством. У здорового человека анатомическое и физиологическое мертвое пространство практически одинаковы по объему, так как все альвеолы функционируют. Однако у лиц с плохо перфузируемыми альвеолами общее (или физиологическое) мертвое пространство может превышать 60 % дыхательного объема.

**4. Давление газа**

Давление обусловлено постоянным столкновением движущихся молекул с той или иной поверхностью. Следовательно, давление газа, действующего на поверхность дыхательных путей и альвеол, пропорционально суммарной силе столкновений всех молекул, соприкасающихся с поверхностью в любой момент времени. В легких мы имеем дело со смесью газов, в частности с кислородом, азотом и углекислым газом. Скорость диффузии каждого из этих газов прямо пропорциональна его парциальному давлению.

***Давление газов в воде и тканях***

Концентрация газа в растворе определяется не только его давлением, но и коэффициентом его растворимости. Молекулы некоторых газов, особенно углекислого газа, имеют физическое или химическое сродство с молекулами воды, тогда как молекулы других газов от них отталкиваются. Когда молекулы газа притягиваются к воде, гораздо большее их количество может быть растворено в ней, при этом не создается избыточного давления в растворе. С другой стороны, газы, молекулы которых отталкиваются от молекул воды, создают избыточное давление при слабой их растворимости в воде.

По закону Генри, объем газа, растворяемого в данном объеме жидкости, определяется как парциальным давлением газа, так и коэффициентом его растворимости. Коэффициенты растворимости для наиболее важных для дыхания газов при температуре тела таковы: кислород — 0,024: углекислый газ — 0,57; окись углерода — 0,018; азот — 0,012; гелий — 0,008. Таким образом, растворимость углекислого газа более чем в 20 раз выше, чем у кислорода; кислород же более растворим, чем три других из основных перечисленных газов. Знание этих коэффициентов растворимости необходимо, так как оно помогает определить количество газа, который физически может быть растворен в жидких средах организма. А это в свою очередь является одним из главных факторов, определяющих скорость, с которой газы диффундируют в тканях.

***Давление испарения воды***

При поступлении воздуха в дыхательные пути вода немедленно начинает испаряться с их поверхности, увлажняя, таким образом, вдыхаемый воздух. Это обусловлено тем, что молекулы воды, подобно другим молекулам растворенных газов, постоянно отрываются от поверхности воды и переходят в газовое состояние (в газовую фазу). Давление, которое молекулы воды преодолевают, чтобы оторваться от ее поверхности, называется давлением **испарения воды.** Притемпературе 37 °С (98,6 °F) давление испарения равно 47 мм рт.ст. Следовательно, как только смесь газов полностью увлажнится, парциальное давление паров воды в газовой смеси также составит 47 мм рт.ст.

***Диффузия газов в жидкостях — градиент давления при диффузии***

Основные факторы, влияющие на скорость диффузии газов в жидкости, включают: 1) парциальное давление газа; 2) растворимость газа в жидкости; 3) поперечное сечение той части поверхности, через которую происходит диффузия; 4) расстояние, которое газ должен преодолеть при диффузии; 5) молекулярная масса газа; 6) температура жидкости.

Чем больше растворимость газа и площадь поверхности для диффузии, тем больше количество молекул, способных диффундировать при любой данной разнице давления. С одной стороны, чем больше расстояние, которое молекулы должны пройти при диффузии, тем больше для этого требуется времени. И наконец, чем больше скорость движения молекул (которая при любой данной температуре обратно пропорциональна квадратному корню молекулярной массы), тем выше скорость диффузии газа.

Таким образом, характеристики самого газа в этой формуле определяют два фактора: растворимость и молекулярную массу, которые вместе называются диффузионным коэффициентом газа. Следовательно, диффузионный коэффициент, равный S,/MW, определяет относительную скорость, с которой различные газы диффундируют при одинаковом уровне давления. Если диффузионный коэффициент кислорода равен 1,0, то относительные диффузионные коэффициенты других газов, необходимых для дыхания, составляют: углекислый газ — 20,3; окись углерода — 0,81; азот —0,53; гелий — 0,95.

***Диффузия газов в тканях***

Необходимые для дыхания газы имеют высокую жирорастворимость и, следовательно, хорошо растворимы в клеточных мембранах. Стало быть, эти газы диффундируют через клеточные мембраны при очень слабом сопротивлении. Основным лимитирующим фактором движения газов через ткани является скорость, с которой газы могут диффундировать через тканевую воду.

***Диффузия газов через респираторную мембрану***

Респираторная единица состоит из респираторной бронхиолы, альвеолярных ходов, отверстия, открывающегося в альвеолу, и альвеолы.

В обоих легких имеется около 300 млн альвеол, диаметр каждой альвеолы в среднем составляет примерно 0,2 мм (200 мкм). Стенки альвеол чрезвычайно тонки и тесно соприкасаются с относительно плотной сетью сообщающихся между собой капилляров.

Ввиду большой распространенности капиллярного сплетения движение крови возле альвеол описывается как "сплошной лист" протекающей крови. Мембрана, через которую осуществляется газообмен между альвеолярным воздухом и кровью, известна как респираторная, или легочная, мембрана.

Для того чтобы кислород прошел из альвеол в легочное капиллярное русло, он должен проникнуть через четыре отдельных слоя, часто называемых в совокупности альвеолярно-капиллярной, или респираторной, мембраной. Эти четыре слоя включают следующее.

1. Слой жидкости, омывающей альвеолу. Она называется альвеолярной жидкостью и содержит в себе сурфактант, уменьшающий поверхностное натяжение.
2. Альвеолярный эпителий, состоящий из очень тонкого слоя эпителиальных клеток и базальной мембраны.
3. Очень ограниченное интерстициальное пространство между альвеолярным эпителием и капиллярной мембраной.
4. Капиллярная эндотелиальная мембрана и ее базальная мембрана, сливающаяся во многих местах с альвеолярной базальной мембраной.

Несмотря на такое количество слоев, общая толщина респираторной мембраны в некоторых местах составляет всего лишь 0,2 мкм, а в среднем — 0,63 мкм.

Как установлено при гистологических исследованиях, общая площадь поверхности респираторной мембраны у здорового взрослого составляет примерно 160 м2 (что приблизительно соответствует размерам теннисного корта). Хотя легкие могут содержать около 700 мл крови, ее общее количество в легочных капиллярах в тот или иной момент времени составляет лишь 60-140 мл.

Средний диаметр легочных капилляров составляет менее 8 мкм; это означает, что эритроциты должны действительно проникать через них. Следовательно, мембрана эритроцита обычно соприкасается с капиллярной стенкой, так что кислород и углекислый газ вовсе не обязательно должны пройти через значительное количество плазмы в процессе их диффундирования между альвеолой и эритроцитом. Это способствует увеличению скорости диффузии газов между альвеолой и эритроцитом.

***Факторы, влияющие на диффузию газов через респираторную мембрану***

Факторы, определяющие скорость прохождения газа через респираторную мембрану, таковы:

1) толщина мембраны;

2) площадь поверхности мембраны;

3) коэффициент диффузии газа в воде данной мембраны;

4) разница давления по обе стороны мембраны.

Толщина респираторной мембраны иногда увеличивается, обычно в результате накопления отечной жидкости в интерстициальном пространстве. Кроме того, некоторые легочные заболевания вызывают фиброз легких, при котором отдельные участки респираторной мембраны могут еще больше утолщаться. Поскольку скорость диффузии через мембрану обратно пропорциональна ее толщине, любой фактор, увеличивающий толщину мембраны более чем в 2 или 3 раза по сравнению с нормой, может существенно нарушить оксигенацию крови. Диффузия практически никогда не представляет проблемы для углекислого газа.

Площадь поверхности респираторной мембраны может значительно уменьшаться при многих различных состояниях, таких как ателектаз или резекция легочной ткани. При эмфиземе многие альвеолы сливаются друг с другом при исчезновении альвеолярных стенок. Вновь образовавшиеся альвеолярные полости значительно больше первоначальных, однако общая площадь поверхности респираторной мембраны значительно сокращается. Когда общая площадь поверхности легких уменьшается примерно на одну треть или одну четверть нормы, обмен газов через мембрану в значительной степени замедляется даже в условиях покоя. При спортивных соревнованиях и других физических нагрузках даже небольшое уменьшение дыхательной поверхности легких может стать серьезной помехой для адекватного газообмена. Разница в давлении по обе стороны респираторной мембраны является по сути дела разницей между парциальным давлением газа в альвеолярах и парциальным давлением этого газа в крови. При дыхании комнатным воздухом нормальная артериально-альвеолярная разница для кислорода составляет 2—10 мм рт.ст. Для углекислого газа нормальная разница равна нулю.

***Диффузионная способность респираторной******(альвеолярно-капиллярной) мембраны.***

Способность респираторной мембраны к газообмену между альвеолярами и кровью в легких может быть выражена количественно при использовании диффузионной способности, которая определяется как объем газа, диффундирующего через мембрану в течение 1 мин при разнице давления в 1 мм рт.ст. У среднего молодого взрослого диффузионная способность для кислорода в покое составляет в среднем 21 мл/мин на 1 мм рт.ст. Средняя разница давления кислорода по обе стороны респираторной мембраны при нормальном, спокойном дыхании составляет примерно 12 мм рт.ст. Умножение этого параметра на диффузионную способность (21 \* 12) дает общее количество (около 250 мл) кислорода, диффундирующего через респираторную мембрану каждую минуту, что приблизительно равно скорости, с которой средний взрослый поглощает кислород в условиях покоя.

При большой физической нагрузке или при других состояниях, существенно увеличивающих легочный кровоток и альвеолярную вентиляцию, диффузионная способность кислорода у молодых мужчин возрастает до максимума — примерно до 65 мл/мин на 1 мм рт.ст., что втрое превосходит диффузионную способность в состоянии покоя. Подобное повышение обусловлено рядом различных факторов, включающих: 1) раскрытие прежде "спавших" легочных капилляров, что увеличивает поверхность крови, в которую кислород может диффундировать; 2) расширение легочных капилляров, которые уже были открыты, что еще больше увеличивает площадь поверхности.

Диффузионная способность двуокиси углерода не определена, так как этот газ настолько быстро диффундирует через респираторную мембрану, что средняя разница между РСо, в крови легочных капилляров и в альвеолах составляет менее 1 мм рт.ст. Поскольку диффузионный коэффициент углекислого газа в 20 раз выше, чем у кислорода, можно ожидать, что диффузионная способность углекислого газа в покое составит примерно 400—450 мл/мин на 1 мм рт.ст., а при физической нагрузке — около 1200—1300 мл/мин на 1 мм рт.ст.

Способность кислорода к диффузии может быть рассчитана по следующим параметрам: 1) альвеолярное POl; 2) POl в крови легочных капилляров; 3) скорость поглощения кислорода кровью. Ввиду трудностей, возникающих при определении диффузионной способности кислорода, физиологи предпочитают определять данный параметр для окиси углерода и лишь затем, используя полученное значение, рассчитывать диффузионную способность кислорода. При таком методе в альвеолы вдыхается небольшое количество окиси углерода, а затем его парциальное давление измеряется в образцах альвеолярного воздуха. Измерив, объем окиси углерода, абсорбированного в течение определенного времени, и разделив полученное значение на парциальное давление окиси углерода в воздухе в конце дыхательного цикла, определяют диффузионную способность окиси углерода.

Диффузионный коэффициент кислорода составляет 1,23 такового окиси углерода. Следовательно, если средняя диффузионная способность окиси углерода у молодого мужчины составляет 17 мл/мин на 1 мм рт.ст., то диффузионная способность кислорода будет равна 1,23 этой величины, или 21 мл/мин на 1 мм рт.ст.

**5. Альвеолярные газы**

***Вдыхаемые газы***

Воздух на уровне моря при среднем барометрическом давлении в 760 мм рт.ст. содержит приблизительно 20,93 % кислорода и 0,04 углекислого газа; остальное приходится в основном на азот. Следовательно, парциальное давление кислорода и углекислого газа в воздухе на уровне моря составляет соответственно 159 и 0,3 мм рт.ст.

Концентрация газов в альвеолярном воздухе отличается от таковой атмосферного воздуха по следующим причинам: 1) сухой атмосферный воздух, поступающий в дыхательные пути, увлажняется на пути к альвеолам; 2) альвеолярный воздух при каждом дыхании лишь частично замещается атмосферным; 3) кислород постоянно абсорбируется из альвеолярного воздуха; 4) углекислый газ в легких постоянно диффундирует из крови в альвеолы.

***Увлажнение вдыхаемого воздуха***

Воздух, поступая в верхние дыхательные пути, согревается и насыщается водой, что уменьшает общее парциальное давление вдыхаемых газов на 47 мм рт.ст., т. е. примерно до 713 мм рт.ст. Таким образом, давление вдыхаемого кислорода (PlOl) в трахее и бронхах падает до (713) (0,2093), или до 149 мм рт.ст. (см. табл. 7.1). Если пациент вдыхает 60 % кислород [фракция вдыхаемого кислорода (ЛО;) = 0,6], то РЮ1 в трахее и бронхах составляет (713)(0,6), или 428 мм рт.ст.

Функциональная остаточная емкость легких, которая определяется количеством воздуха, остающегося в легких в конце нормального выдоха, составляет примерно 2500—3000 мл. Более того, с каждым новым дыхательным объемом в альвеолы поступает лишь 350 мл нового воздуха и выдыхается такое же количество старого альвеолярного воздуха. Следовательно, количество альвеолярного воздуха, замещаемого новым атмосферным воздухом, при каждом дыхании составляет всего 12—16 % общего количества газа, обычно присутствующего в легких. При нормальной альвеолярной вентиляции примерно половина старого альвеолярного воздуха заменяется в течение 17 с. Если скорость альвеолярной вентиляции у данного лица составляет лишь половину нормы, то половина объема газа заменяется в течение 34 с; если же скорость вентиляции вдвое превышает норму, то на замену половины объема уходит около 8 с.

Такое медленное замещение альвеолярного воздуха особенно важно для предупреждения внезапных изменений в концентрациях газов крови. Тем самым устанавливается достаточно стабильный респираторный контроль, что помогает предупреждать чрезмерное повышение и снижение тканевой оксигенации, концентрации углекислоты в тканях и тканевого рН в случае временного прекращения дыхания.

Концентрация кислорода и парциальное давление в альвеолах. В легких кислород непрерывно абсорбируется в кровь, а новый кислород постоянно поступает в альвеолы из атмосферного воздуха. Чем быстрее абсорбируется кислород, тем ниже становится его концентрация в альвеолах. С другой стороны, чем быстрее новые порции кислорода поступают в альвеолы из атмосферного воздуха, тем выше становится его концентрация. Следовательно, концентрация кислорода в альвеолах контролируется скоростью абсорбции кислорода в кровь и скоростью поступления нового кислорода в легкие при вентиляции.

***Концентрация углекислого газа в альвеолах***

Двуокись углерода (углекислый газ), постоянно образуясь в организме, приносится в альвеолы и столь же постоянно удаляется из альвеол в процессе вентиляции. Таким образом, двумя факторами, определяющими парциальное давление в альвеолах (Лсо2). являются: 1) скорость экскреции двуокиси углерода из крови в альвеолы; 2) скорость, с которой СО2 удаляется из альвеол при альвеолярной вентиляции.

При нормальной скорости альвеолярной вентиляции в 4,2 л/мин альвеолярное Рсо> (ЛСо;) обычно составляет 40 мм рт.ст. Если альвеолярная вентиляция удваивается, то /^^ снижается до 20 мм рт.ст. При уменьшении альвеолярной вентиляции до 2,1 л/мин /эАс0; возрастает до 80 мм рт.ст.

***Выдыхаемый воздух***

Выдыхаемый воздух — это комбинация воздуха мертвого пространства и альвеолярного воздуха; его суммарный состав определяется пропорцией каждого из названных компонентов. Самой первой порцией выдыхаемого воздуха является воздух мертвого пространства. Затем по нарастающей к нему примешивается альвеолярный воздух, постепенно вытесняя воздух мертвого пространства; так что в конце выдоха остается лишь альвеолярный воздух. Стало быть, если предусматриваются исследования только альвеолярного воздуха, надо просто собрать газ в конце выдоха.

**6. Газы артериальной крови**

***Альвеолярная вентиляция***

Двуокись углерода диффундирует настолько быстро, что *РаСОг* обычно служит прекрасным показателем адекватности общей вентиляции перфузируемых альвеол. Если этот показатель больше нормы у пациента с нормальным рН артериальной крови, то обычно делается заключение о снижении вентиляции. Однако больной может также иметь увеличенное мертвое пространство вследствие эмфиземы легочной эмболии или сепсиса. Повышенное *РаСог* в присутствии метаболического алкалоза, как правило, отражает компенсаторные усилия, направленные на нормализацию артериального рН. Как правило, при каждом падении артериальной концентрации бикарбоната на 1,0 мЭкв/л ниже уровня 24,0 мЭкв/л /со, снижается примерно на 1,4 мм рт.ст. В противном случае можно предположить наличие ухудшения минутной вентиляции, увеличения мертвого пространства или повышения метаболизма углеводов.

На рН артериальной крови влияют как содержание бикарбоната, так и *Рас02,* но показатель *Расо,* может изменяться в 100— 200 раз быстрее, чем уровень бикарбоната. С учетом этой информации можно получить некоторое представление об остроте различных респираторных изменений, отмечая влияние *Расо>* на рН. На каждый 1 мм рт.ст. при резком возрастании или падении *PaCOl* приходится уменьшение или увеличение рН примерно на 0,01. Это предполагает, что уровень бикарбоната в плазме остается относительно постоянным, как это часто наблюдается в течение нескольких часов после резкого изменения *РаСОу*

Если у больного с рН 7,4, *РаСОх* в 40 мм рт.ст. и плазменным уровнем бикарбоната 24 мЭкв/л отмечаются внезапная гипервентиляция и снижение *PaCOl* до 30 мм рт.ст. в течение нескольких минут, то уровень бикарбоната плазмы изменится лишь минимально, а рН крови повысится примерно до 7,5. С другой стороны, если изменение Агсо, наблюдается у больного более нескольких часов, то плазменный уровень бикарбоната будет иметь время для некоторой компенсации и изменение рН будет менее ожидаемого.

Например, если *PaCOl* составляет 60 мм рт.ст., а рН — 7,35, то обычно предполагается наличие повышенного *PaCOj* в течение некоторого времени, а также определенный рост уровня бикарбоната плазмы для частичной компенсации при респираторном ацидозе.

***Мертвое пространство***

Когда вентиляция альвеолярно-капиллярной единицы нормальна, а перфузия альвеолярного капилляра отсутствует, то вентиляцию этих альвеол и связанных с ними дыхательных путей относят к мертвому пространству. Объем мертвого пространства (Vd) и общий дыхательный объем (V,) часто выражается как отношение (Vd — V,).

Когда физиологическое мертвое пространство очень велико, значительная часть работы вентиляции совершается впустую, так как большая фракция вентиляционного воздуха никогда не достигает крови.

***Углеводный обмен***

Если у больного ежедневно метаболизируется более 450 г углеводов, то для выведения возросшего количества углекислого газа может потребоваться увеличение альвеолярной вентиляции. Чаще всего это становится проблемой у больных с тяжелым хроническим обструктивным заболеванием легких, если они получают 2,5—3,0 л 20—25 % раствора глюкозы в день.

Перенос двуокиси углерода кровью никогда не представляет столь же серьезной проблемы, как транспорт кислорода, ибо даже при наиболее аномальных состояниях двуокись углерода обычно может транспортироваться в гораздо большем количестве, чем кислород. Однако количество двуокиси углерода в крови влияет на кислотно-щелочное равновесие. При нормальном состоянии покоя каждые 100 мл крови переносят из тканей в легкие в среднем 4 мл двуокиси углерода.

Химические формы транспортирования двуокиси углерода. Из тканевых клеток двуокись углерода диффундирует в основном в той же форме и лишь отчасти — в виде бикарбоната, так как тканевая мембрана почти непроницаема для ионов бикарбоната. Вхождение двуокиси углерода в капилляры инициирует ряд почти мгновенных физических и химических реакций, необходимых для транспорта двуокиси углерода.

***Транспорт двуокиси углерода в растворенном состоянии***

Небольшая часть двуокиси углерода в растворенном состоянии трансформируется с плазмой в легкие. Количество двуокиси углерода, растворенной в плазме при давлении в 46 мм рт.ст., составляет 2,76 мл/л, а ее объем, растворенный при 40 мм рт.ст., около 2,4 мл/дл; таким образом, разность составляет 0,36 мл/дл. Следовательно, лишь около 0,36 мл двуокиси углерода транспортируется в растворенном виде каждыми 100 мл крови. Это составляет примерно 9 % всей транспортируемой двуокиси углерода.

***Транспорт двуокиси углерода в виде бикарбоната***

Большая часть растворенного в крови углекислого газа реагирует с водой с образованием углекислоты. Однако эта реакция протекала бы слишком медленно и, следовательно, не имела бы важного значения, если бы ее не ускоряла (примерно в 500 раз) угольная ангидраза — фермент, находящийся внутри эритроцитов.

Эта реакция в эритроцитах происходит настолько быстро, что практически полное равновесие достигается в считанные доли секунды. Это позволяет огромному количеству двуокиси углерода вступить в реакцию с водой в эритроците прежде, чем кровь успеет покинуть тканевые капилляры.

Для диссоциации образованной в эритроцитах углекислоты на ионы водорода и бикарбоната также требуются доли секунды. Большинство водородных ионов затем соединяется с гемоглобином в эритроцитах, так как гемоглобин является мощным кислотно-щелочным буфером. В то же время многие ионы бикарбоната диффундируют в плазму; для компенсации этого ионного сдвига ионы хлора диффундируют в эритроциты. Это становится возможным благодаря присутствию в мембране эритроцитов особого белка — переносчика бикарбоната и хлора, который с большой скоростью переправляет указанные ионы в противоположных направлениях. Таким образом, эритроцитарное содержание хлора в венозной крови больше, чем в артериальной. Этот феномен называется "сдвигом хлора".

Обратимое соединение двуокиси углерода с водой в эритроцитах под влиянием угольной ангидразы затрагивает не менее 70 *%* всей двуокиси углерода, транспортируемой от тканей к легким. В самом деле, при введении животным ингибитора угольной ангидразы (ацетазоламид) для блокирования действия угольной ангидразы в эритроцитах транспорт двуокиси углерода из тканей сильно замедляется, при этом тканевое *PCOl* может резко возрасти.

***Карбаминогемоглобин и карбаминопротеины***

Помимо реакции с водой, двуокись углерода также прямо реагирует с гемоглобином, образуя карбаминогемоглобин (НЬ-СО2). Это соединение двуокиси углерода с гемоглобином является обратимой реакцией, возникающей при очень непрочных связях, так что двуокись углерода легко высвобождается в альвеолах, где *Рсо2* ниже, чем в тканевых капиллярах. Кроме того, небольшое количество двуокиси углерода (обычно эквивалентное примерно 0,5—1,0 мЭкв бикарбоната на 1 л) реагирует таким же образом с белками плазмы, но это имеет гораздо меньшее значение, так как эти белки составляют лишь одну четвертую количества гемоглобина.

Теоретически количество двуокиси углерода, которое может быть перенесено от тканей к легким, в соединении с гемоглобином и плазменными белками составляет приблизительно 30 *%* общего количества транспортируемой двуокиси углерода, т. е. около 1,5 мл двуокиси углерода на каждые 100 мл крови. Однако эта реакция идет значительно медленнее, чем реакция двуокиси углерода с водой в эритроцитах. Таким образом, весьма сомнительно то, что этот механизм действительно обеспечивает транспорт более 15—25 *%* общего количества двуокиси углерода.

***Кривая диссоциации двуокиси углерода***

Двуокись углерода может существовать в крови и как свободная двуокись углерода, и в химических соединениях с водой, гемоглобином и плазменными белками. Общее количество двуокиси углерода, находящейся в крови во всех вышеназванных формах, зависит от *Рс02.*

В норме *PCо2* составляет в среднем около 40 мм рт.ст. в артериальной крови и 46 мм рт.ст. — в смешанной венозной. И хотя общая концентрация двуокиси углерода в крови в норме составляет примерно 50 мл/дл, только 4 мл/дл от этого количества действительно подвергается обмену при нормальном транспорте двуокиси углерода от тканей к легким, т. е. концентрация повышается почти до 52 мл/дл при прохождении крови через ткани и падает почти до 48 мл/дл при прохождении крови через легкие.

***Влияние реакции кислород — гемоглобин******на транспорт двуокиси углерода, эффект Холдейна***

Повышение уровня двуокиси углерода в крови обусловливает вытеснение кислорода из гемоглобина, что является важным фактором в стимулировании кислородного транспорта. Существуют также обратные взаимоотношения: связываясь с гемоглобином, кислород способствует вытеснению двуокиси углерода из крови. Действительно, этот эффект, называемый эффектом Холдейна, в количественном отношении имеет более важное значение для стимуляции транспорта двуокиси углерода, чем эффект Бора (описывается ниже) для стимуляции транспорта кислорода.

Эффект Холдейна обусловлен тем простым фактом, что соединение кислорода с гемоглобином превращает последний в более сильную кислоту. Это приводит к вытеснению двуокиси углерода из крови двумя путями:

1) высококислотный оксиге-моглобин менее склонен к соединению с двуокисью углерода для образования карбаминогемоглобина, что приводит к высвобождению большого количества двуокиси углерода, присутствующей в эритроцитах, в кровь;

2) повышенная кислотность оксигемоглобина побуждает его к высвобождению водородных ионов, которые в свою очередь связываются с ионами бикарбоната для образования углекислоты; последняя затем диссоциирует на воду и двуокись углерода, которая высвобождается из крови в альвеолы.

Таким образом, в присутствии кислорода значительно меньшее количество двуокиси углерода может связаться с кровью; и наоборот, при отсутствии кислорода гораздо большее количество двуокиси углерода может быть связано с кровью.

Следовательно, в тканевых капиллярах эффект Холдейна вызывает повышенное поглощение двуокиси углерода, так как кислород уже утрачен гемоглобином, а в легких он обусловливает высвобождение двуокиси углерода из-за насыщения гемоглобина кислородом.

***Изменение кислотности крови в процессе транспорта двуокиси углерода***

Углекислота, образующаяся при проникновении двуокиси углерода в кровь, в тканях уменьшает рН крови. Однако буферы, присутствующие в крови, предотвращают резкое повышение концентрации водородных ионов. В обычных условиях рН артериальной крови составляет примерно 7,4, но по мере поступления в нее двуокиси углерода в тканевых капиллярах рН снижается до 7,35. Обратное происходит в том случае, если двуокись углерода высвобождается из крови в легких. При физической нагрузке или других состояниях с высокой метаболической активностью, а также при крайне медленном кровотоке через ткани снижение рН крови при ее выходе из тканей может составить 0,5 (или более).

***Коэффициент респираторного обмена***

В норме ткани экстрагируют около 5 мл кислорода из каждых 100 мл поступающей к ним крови и отдают двуокись углерода, которая переносится к легким, где около 4 мл двуокиси углерода на 100 мл крови выделяется при выдохе. Таким образом, в нормальных условиях покоя лишь около 80 % двуокиси углерода выводится из легких с выдыхаемым воздухом по мере того, как происходит захватывание кислорода. Отношение выделяемой двуокиси углерода к поглощаемому кислороду, которое называют отношением дыхательного обмена, или респираторным коэффициентом (RQ), может быть выражено следующим образом:

dq \_ Скорость выделения двуокиси углерода

Скорость поглощения кислорода

Величина RQ изменяется в зависимости от различных метаболических условий. Когда человек метаболизирует только углеводы, RQ возрастает до 1,0. С другой стороны, если метаболизируются лишь жиры, то коэффициент падает до 0,7. Причиной этого является следующее: когда кислород метаболизируется с углеводами, на каждую молекулу поглощенного кислорода образуется одна молекула двуокиси углерода; если же кислород вступает в реакцию с жирами, то большая часть кислорода соединяется с атомами водорода, выделяемыми из жиров, с тем чтобы образовать воду вместо двуокиси углерода. Для человека же, находящегося на нормальной диете со средним содержанием углеводов, жиров и белка, усредненное значение RQ составляет 0,825.

***РОг артериальной крови***

*PO2* артериальной крови *(Ра0)* у молодого и здорового человека при идеальных условиях считается равным примерно 100 мм рт.ст. Однако у многих здоровых и молодых взрослых *PaO2* составляет только 80—90 мм рт.ст. Оценка *Paо2* имеет чрезвычайно важное значение, так как этот показатель не только отражает функциональную способность легких, но и определяет скорость поступления кислорода в тканевые клетки.

На уровень *PaO2* влияет множество факторов, в том числе объем альвеолярной вентиляции, концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе, функциональная способность легких и кривая диссоциации оксигемоглобина.

***Фракция вдыхаемого кислорода***

К сожалению, концентрация (или фракция) кислорода во вдыхаемом воздухе *(FIO)* не считается многими подходящим параметром для оценки А)о,- Если кислород поступает к больному через носовую канюлю, то действительно получаемый им кислород *(F/o>)* обычно составляет лишь 25—30 *%.* Если же используется плотно прилегающая к лицу маска, то вдыхаемая *FIOl* на 10—15 *%* меньше, чем в подаваемых к маске газах.

Ожидаемые значения альвеолярного или артериального *РОг* при подаче больному кислорода могут быть также оценены путем умножения процента действительно поступающего кислорода на 6. Так, у пациента, получающего 60 *%* кислород, следует ожидать *PAOi* около 60 х 6, или 360 мм рт.ст.

***Высота над уровнем моря***

Значения *PaOl,* которые можно ожидать у пациента при дыхании комнатным воздухом, широко варьируют в зависимости от высоты над уровнем моря. Чем больше эта высота, тем ниже /о2 воздуха и тем отчетливее тенденция к гипервентиляции у пациента (табл. 7.3). Вплоть до высоты примерно в 10 000 футов (даже при дыхании воздухом) насыщение кислородом артериальной крови *(Sao)* остается около 90 %. Однако на высоте более 10 000 футов *SaOl* прогрессивно падает примерно на 1 % на каждый 1 мм рт.ст. снижения *POl,* на высоте в 20 000 футов *PaOl* составляет лишь около 35 мм рт.ст., а >5аО2 — всего 65 %; на большей высоте эти показатели еще ниже.

У человека при дыхании воздухом на высоте в 30 000 футов и барометрическом давлении в 226 мм рт.ст. *РаОг* составляет всего лишь 21 мм рт.ст. Наиболее важной причиной такой разницы является тот факт, что почти три четверти альвеолярного воздуха на этой высоте составляет азот. Но если человек выдыхает чистый кислород вместо воздуха, то большая часть пространства в альвеолах, прежде занятая азотом, заполняется кислородом. При дыхании 100 % кислородом на высоте в 30 000 футов *РаО:* у человека составляет лишь 139 мм рт.ст. (табл. 7.4).

***Возраст***

Даже у здоровых индивидуумов без явных респираторных проблем происходят возрастные изменения в легких, что обусловливает снижение *Рао,.* После 20—30-летнего возраста *PaOl* снижается в среднем на 3—4 мм рт.ст. за каждое десятилетие жизни. Так, практически здоровый (в остальном) пациент 10—20-летнего возраста с *PaOl* 90—100 мм рт.ст. (при дыхании комнатным воздухом на уровне моря) в 80-летнем возрасте будет иметь *PaOl* лишь около 70 мм рт.ст.

***Оценка функции легких***

Хотя анормальные концентрации газов крови могут быть обусловлены нарушением диффузии или распределения газов в легких, наиболее важной причиной обычно является нарушение вентиляционно-перфузионного отношения (V — Q). При рассмотрении вентиляции и перфузии можно выделить четыре типа альвеолярно-капиллярных единиц. Если вентиляция и перфузия в норме, то такая единица является нормальной. Если же вентиляция осуществляется в отсутствие перфузии, то единица рассматривается как мертвое пространство. Когда имеет место перфузия без вентиляции, единицу считают шунтом (справа налево). Если же нет ни перфузии, ни вентиляции, то единица называется "молчащей".

***Физиологическое шунтирование в легких (венозно-артериальное смешивание)***

Определение степени физиологического шунтирования в легких или артериовенозного смешивания крови, по-видимому, является наиболее чувствительным методом оценки начала и прогрессирования острой дыхательной недостаточности. Все больший интерес привлекают исследования физиологического шунтирования в легких в качестве показателя нарушения вентиляционно-перфузионного равновесия в легких. Под шунтом понимается та часть крови, которая проходит через легкие, не оксигенируясь. В норме количество смешанной венозно-артериальной крови составляет около 3—5 % сердечного выброса. Столь небольшое в количественном отношении шунтирование в значительной мере обусловлено дренированием бронхиальных вен в легочные вены.

Измерение физиологического шунтирования порой бывает труднее определения альвеолярно-артериальной разницы по кислороду, поскольку это требует отдельного получения образцов артериальной и смешанной венозной (из легочной артерии) крови после введения кислорода в течение 20 мин. Хотя получение образцов смешанной венозной крови из легочной артерии следует предпочесть забору крови из ЦВД-катетера, центрально-венозная кровь позволяет достаточно адекватно оценить количество шунтируемой крови при условии отсутствия значительного увеличения или уменьшения минутного объема.

Шунтирование в легких можно также количественно определить только по показателям артериальной крови, если принять, что артериовенозная разница по кислороду составляет примерно 5 мл/дл.

Как правило, если минутный объем сердца удваивается, то объем шунта, связанного с особой разностьювозрастает примерно на 50 %. Это отчасти объясняется следующим: если через легкие проходит лишь небольшое количество крови, то этот кровоток направляется главным образом к хорошо вентилируемым альвеолам. При увеличении минутного объема сердца повышается вероятность направления кровотока к менее вентилируемой легочной ткани.

Следовательно, если сердечный выброс высок, то относительно слабая гипоксемия может привести к появлению, скорее всего, большого шунта. Например, при *Ро2* в 300 мм рт.ст. и сердечном выбросе 2,5 л/мин объем шунта может составить 11 %, а при сердечном выбросе 10 л/мин шунт возрастает до 32 *%.* Для прогнозирования изменений, связанных с увеличением или уменьшением минутного объема сердца, мы используем концепцию шунтового индекса. Шунтовой индекс (SI) — это процент шунта, разделенный на сердечный индекс. Например, при нормальном сердечном индексе 3,5 л/мин на 1 м2 и объеме шунта в 5 % SI составит 5,0/ 3,5 = 1,4.

Если пациент имеет шунт в 20 % при сердечном индексе 2,5 л/мин на 1 м2, то SI составит 8,0. В общем любой пациент с SI выше 5,0 % обычно требует искусственной вентиляции легких.

Если сердечный индекс неизвестен, то критическое отношение Qs — *Q,* составляет примерно 20—25 *%.* При более высоких значениях пациент обычно имеет достаточно выраженные отклонения V/Q, что говорит о необходимости агрессивных методов вентиляции с использованием положительного давления в конце выдоха.

***Насыщение оксигемоглобина***

**Нормальные отношения**

По кривым диссоциации кислород — гемоглобин можно увидеть, что даже при снижении *PaO2* до 58 мм рт.ст. гемоглобин в артериальной крови остается насыщенным кислородом до 90%. Более того, если уровень гемоглобина составляет 15,0 г/дл, а ткани захватывают 5,0 мл кислорода из каждых 100 мл крови, то *PO2* венозной крови снижается до 36 мм рт.ст., что только на 4 мм рт.ст. ниже нормальной величины. Таким образом, изменения *PO2* тканевого *POl* часто бывают минимальными, несмотря на значительное снижение *PaO2.*

С другой стороны, если *РаОг* возрастает до уровня выше верхней границы нормы (90—100 мм рт.ст.), то максимальное насыщение гемоглобина кислородом может никогда не превысить 100 %. Следовательно, даже если *РА01* повысится до 600 мм рт.ст. или более, насыщение гемоглобина увеличится лишь на 2—3 %, так как при ЯаО; в 100 мм рт.ст. артериальное насыщение кислородом составляет 97—98 *%.* При нормальной температуре тела [37 °С (98,6 °F)] и рН 7,4 существуют определенные стандартные отношения между кислородным насыщением гемоглобина и плазменным *Р02*.

Следовательно, отношение между артериальным насыщением кислородом (РаО2) и плазменным *PO2* является почти линейным при РaO2 в 60—90 *%.* Но как только SaO2 превысит 90 %, *PO2* начинает возрастать быстрее, чем насыщение.

***Факторы, влияющие на диссоциацию оксигемоглобина.*** Наиболее хорошо изученными факторами, влияющими на кривую диссоциации оксигемоглобина, являются рН, температура и количество 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах.

***Значения рН***

Чем "кислее" кровь, тем легче гемоглобин отдает кислород и тем выше показатель *PaOl* именно для насыщения оксигемоглобина. И наоборот, при алкалозе гемоглобин прочно удерживает кислород, снижая тем самым *PaOl,* что наблюдается, в частности, при насыщении гемоглобина кислородом. Как правило, повышение или понижение рН на 0,1 вызывает уменьшение или увеличение (т. е. противоположное изменение) *Ра02* примерно на 10 *%*.

***Значения PCOj***

Сдвиг кривой диссоциации кислород — гемоглобин при изменениях концентрации ионов двуокиси углерода и водорода в крови имеет важное значение для увеличения оксигенации крови в легких, а также для стимуляции высвобождения кислорода из крови в тканях. Это называют эффектом Бора. При прохождении крови через легкие двуокись углерода диффундирует из крови в альвеолы, что снижает *PCO2* в крови, а также концентрацию водородных ионов в связи с уменьшением содержания углекислоты в крови. Оба названных эффекта сдвигают кривую диссоциации оксигемоглобина влево. А при ее сдвиге влево количество кислорода, связанного с гемоглобином при данном *PAO,* возрастает, обеспечивая тем самым увеличение транспорта кислорода к тканям. Затем, когда кровь достигает тканевых капилляров, наблюдается точно противоположный эффект. Двуокись углерода, поступая из тканей в кровь, сдвигает кривую диссоциации вправо. Это обусловливает вытеснение кислорода из гемоглобина и его доставку к тканям при более высоком *PO2,* чем это могло бы иметь место при других условиях.

***Температура***

С повышением температуры крови гемоглобин легче отдает кислород, увеличивая тем самым *POl* в плазме. При охлаждении крови наблюдается обратное. При повышении температуры на 1˚С *PаO2* возрастает примерно на 4—6 %. При гипотермии *PCOl* падает приблизительно на 4 % с каждым понижением на 1 °С.

***Физическая нагрузка***

При физической нагрузке ряд факторов обусловливает значительный сдвиг кривой диссоциации вправо. В работающих мышцах выделяется большое количество углекислоты и других кислот. Это приводит к увеличению концентрации водородных ионов в крови мышечных капилляров. Кроме того, температура работающей мышцы часто возрастает на 3—4 °С, при этом высвобождаются и соединения фосфата. Все эти факторы в совокупности существенно сдвигают кривую диссоциации в крови мышечных капилляров вправо. Следовательно, кислород может иногда высвобождаться в мышце даже при *РОг* в 40 мм рт.ст., причем из гемоглобина уходит до 75 *%* кислорода. В легких же сдвиг происходит в противоположном направлении, что позволяет забирать из альвеол дополнительное количество кислорода.

***2,3-ДФГ***

Данное соединение (2,3-дифосфоглицерат) по своему содержанию в эритроцитах стоит на втором месте после гемоглобина. Нормальная концентрация 2,3-ДФГ в эритроцитах постоянно поддерживает небольшой сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо. Кроме того, при гипоксических состояниях, сохраняющихся более нескольких часов, количество 2,3-ДФГ существенно возрастает, что сдвигает кривую диссоциации ок-сигемоглобина еще больше вправо.

Это обусловливает высвобождение кислорода в ткани при очень высоком *PO2* на 10 мм рт.ст. выше, чем при каких-либо других условиях. Следовательно, как справедливо предполагалось в последние годы, это может быть важным механизмом адаптации к гипоксии.

Если концентрация 2,3-ДФГ уменьшается, как это происходит в депонированной крови или при сепсисе, гемоглобин удерживает кислород более прочно и *РаОг* проявляет тенденцию к снижению.

***Доступность кислорода***

Доступность кислорода определяется его поступлением в ткани (РO2) и диссоциацией оксигемоглобина в тканях. Хорошее сердце, способное соответствующим образом увеличить минутный объем, может в определенной степени компенсировать недостаточное кровоснабжение легких и низкое содержание гемоглобина. Но возможно и обратное. Однако сочетание плохой оксигенации, низкого уровня гемоглобина и слабого сердечного выброса может быстро оказаться фатальным.

***Содержание кислорода в крови***

Содержание кислорода в крови определяется прежде всего уровнем гемоглобина и насыщением оксигемоглобина. Каждый 1 г гемоглобина при полном его насыщении может переносить 1,34 мл кислорода. "Чистый" гемоглобин может переносить 1,39 мл кислорода на 1 г, однако клинически определяемый гемоглобин включает в себя около 4 % других компонентов, не переносящих кислород. Таким образом, у пациента с концентрацией гемоглобина в 15,0 г/дл может переноситься около 20,1 мл кислорода на 100 мл эритроцитов при условии, что гемоглобин полностью насыщен. Хотя *РаОг* определяет скорость поступления кислорода в ткани, его вклад в изменение содержания кислорода в крови очень мал. Каждый мм рт.ст. *PaOl2* репрезентативен лишь для 0,0031 мл кислорода в 100 мл крови. Таким образом, пациент с нормальным *PaOl* в 100 мм рт.ст. имеет только 0,31 мл кислорода, растворенного в плазме.

Следовательно, пациент с концентрацией гемоглобина 15,0 г/дл, *Sa^* в 98 % и *Рао2* в 100 мм рт.ст. имеет:

Сао, = (15)( 1,34)(98/100) + (100)/(0,003) = 20,0 мл О2 на 1 дл крови.

При снижении концентрации гемоглобина до 10,0 г/дл, даже если РО2; и *PaO2* остаются без изменений, Sа0; уменьшается примерно на треть. Например:

Сао, = (10)(1,34)(98/100) + (100)/(0,003) = 13,4 мл О2 на 1 дл крови.

***Сердечный выброс***

Содержание кислорода (в миллилитрах на 1 л крови), умноженное на минутный объем сердца (в л/мин), равно доставке кислорода (РO2), или количеству кислорода, поступающего в капилляры.

Поскольку нормальное поглощение кислорода у молодого мужчины в состоянии покоя составляет в среднем приблизительно 250—300 мл/мин, ткани в норме захватывают около 25 *%* поступающего к ним кислорода, при этом *SOl* снижается примерно с 97 до 72 %. Если изменения в поглощении кислорода отсутствуют, но минутный объем удваивается до 10 л/мин, то количество кислорода, извлекаемого из каждого литра крови, уменьшится наполовину, a *SOl* венозной крови составит примерно 84 *%.* С другой стороны, если минутный объем снижается до 2,5 л/мин, .So, падает до 47 %.

***Диссоциация кислорода в тканях***

Способность крови отдавать больше кислорода (увеличение артериовенозной разницы по кислороду) по мере уменьшения минутного объема является важным защитным механизмом, который иногда называют кислородным резервом. К сожалению, для этого так называемого кислородного резерва существует ограничение, так как *PO2* в большинстве тканей редко падает ниже 26 мм рт.ст. (при насыщении оксигемоглобина в 50 *%).* Наименьшее значение, до которого может снизиться *Рщ* в капиллярах, составляет около 20 мм рт.ст., так как это является обычным капиллярно-митохондриальным градиентом для кислорода. Насыщение при этом значении *PO2* обозначается как *SО2* и в норме составляет 33 %. Единственное место, где *PO2* венозной крови в норме снижено до 20 мм рт.ст., — это коронарный синус. Относительно небольшая степень алкалоза может повысить *SO2* на 4—5 %, существенно уменьшив тем самым доступность кислорода для миокарда.

***Соединение гемоглобина с окисью углерода***

Окись углерода соединяется с гемоглобином в той же точке на поверхности гемоглобиновой молекулы, что и кислород. Более того, она связывается примерно в 230 раз прочнее, чем кислород. Следовательно, РАсо в 0,4 мм рт.ст., позволяет окиси углерода равноправно конкурировать с кислородом за соединение с гемоглобином, в результате чего половина гемоглобина крови связывается с окисью углерода, а не с кислородом. *Рс0* в 0,7 мм рт.ст. (концентрация в воздухе — приблизительно 0,1 %) может быть летальным.

Пациентов с тяжелым отравлением окисью углерода лечат 100 % кислородом. Кислород при высоком альвеолярном давлении вытесняет окись углерода из гемоглобина гораздо быстрее, чем кислород, находящийся под небольшим давлением в атмосферном воздухе.

Таким пациентам может помочь и одновременное введение от 4 до 5 % двуокиси углерода, так как это сильно стимулирует дыхательный центр. Это повышает альвеолярную вентиляцию и снижает концентрацию окиси углерода в альвеолярном воздухе, что обеспечивает увеличение высвобождения окиси углерода из крови. Используя интенсивную терапию кислородом и двуокисью углерода, можно ускорить удаление окиси углерода из крови в 10—20 раз. Период полураспада карбоксигемоглоби-на у пациента, дышащего комнатным воздухом, составляет 2— 3 ч. При дыхании 100 % кислородом период полураспада Hb-СО составляет примерно 20—30 мин.

**Литература**

1. Военная токсикология, радиология и медицинская защита. Учебник. Под ред. Н.В. Саватеева - Д.: ВМА., 1978.-332 с.

2. Военно-полевая терапия. Под редакцией Гембицкого Е.В. - Л.; Медицина, 1987. - 256 с.

3. Военно-морская терапия. Учебник. Под ред. проф. Симоненко В.Б„ проф. Бойцова С.А., д.м.н. Емельяненко В.М. Изд-во Воентехпит., - М.: 1998. - 552 с.

4.«Неотложная медицинская помощь», под ред. Дж. Э. Тинтиналли, Рл. Кроума, Э. Руиза, Перевод с английского д-ра мед. наук В.И.Кандрора, д. м. н. М.В.Неверовой, д-ра мед. наук А.В.Сучкова, к. м. н. А.В.Низового, Ю.Л.Амченкова; под ред. Д.м.н. В.Т. Ивашкина, Д.М.Н. П.Г. Брюсова; Москва «Медицина» 2001