

Влияние сывороток здоровых и больных диабетом детей на содержание холестерина в мышинных макрофагах.

а — здоровые, б — недавно заболевшие, в — длительно болеющие. Светлые кружки — неатерогенные сыворотки, темные — атерогенные сыворотки.

Атерогенность сывороток крови как всех обследованных детей, так и отдельно взятых в группах А и Б не была связана с возрастом больных, дозой инсулина, уровнем фруктозамина и длительностью заболевания. Средняя величина накопления холестерина в культивируемых клетках в группе А составила $162 \pm 14\%$, в группе Б — $155 \pm 12\%$ от контроля (см. рисунок).

Ранее было установлено, что при сахарном диабете I типа атерогенный потенциал сыворотки крови взрослых больных выявляется в 60% случаев. Атерогенность сывороток крови взрослых больных диабетом I типа не была связана с возрастом больных, полом, длительностью заболевания, содержанием липидов в плазме крови, среднесуточной гликемией, HbA1c.

В настоящей работе исследованы сыворотки крови больных диабетом. Половина образцов исследованных сывороток вызвала накопление холестерина в перитонеальных макрофагах мышей. Атерогенные свойства сывороток не зависели от возраста детей. Кроме того, отсутствовала корреляция между атерогенностью и длительностью заболевания, дозой инсулина, уровнем фруктоз-

амина сыворотки крови, отражающего средний уровень гликемии в течение предыдущих 2—3 нед.

Проводимыми в последнее время исследованиями установлено, что атерогенные свойства сывороток крови при сахарном диабете связаны с существованием в крови больных фракций модифицированных атерогенных липопротеидов низкой плотности. По всей видимости, атерогенный потенциал сывороток крови детей, больных диабетом, обусловлен аналогичными причинами.

Вывод

Атерогенность сыворотки крови является одной из характерных особенностей сахарного диабета и проявляется в самом начале заболевания. Возможно, что своевременная профилактика атеросклероза путем снижения атерогенного потенциала сыворотки крови у детей, больных диабетом, снизит риск развития атеросклеротических поражений сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams O. // Meth. Enzymol.— 1979.— Vol. 5.— P. 486—494.
2. Chazov E. I., Tertov V. V., Orekhov A. N. // Lancet.— 1986.— Vol. 2.— P. 595—598.
3. Johnson R. N., Metcalf P. A., Baker J. R. // Clin. chim. Acta.— 1982.— Vol. 127.— P. 87—95.
4. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. // J. biol. Chem.— 1951.— Vol. 193.— P. 265—275.
5. Slavina E. S., Madanat A. Ya., Pankov Yu. A. // New Engl. J. Med.— 1987.— Vol. 317.— P. 836.

Поступила 26.02.92

M. M. Shagayeva, I. A. Sobenin, L. S. Slavina, A. N. Orekhov — BLOOD SERUM ATHEROGENICITY IN CHILDREN WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

Summary. Blood serum atherogenicity was studied in children suffering from type I diabetes mellitus, as was the relationship between the serum atherogenicity and a number of clinical biochemical parameters. Of the 34 serum samples from children with diabetes 16 did not influence the intracellular cholesterol levels, the rest 18 were found atherogenic, that is, they increased the total cholesterol levels in the cells by 50-70%. Blood serum atherogenicity in all the examinees and in groups A and B separately was unrelated to the patients' age, insulin dose, fructosamine levels, or the disease standing. A positive correlation was detected between the patients' ages and the insulin dose.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-07:616.153.455

А. В. Древаль, Р. С. Суздальницкий, Т. П. Древаль, П. В. Владимиров, Х. Д. Байрамкулов, Г. В. Титова, Д. Е. Гребнев, Н. В. Аныкина

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ РАСЧЕТ ПАРАМЕТРА RD В ЭУГЛИКЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛИНЕМИЧЕСКОМ КЛЭМПЕ¹

ЦНИИ спорта, Москва

Несмотря на широкое распространение клэмп-метода в исследованиях тонких системных механизмов регуляции углеводного обмена [2—4], не все методологические проблемы этого достаточно сложного метода решены. Как известно, основным параметром, определяемым в результате клэмп-исследования, является скорость утилизации глюкозы тканями, но именно он до сих пор подбирается

¹ Авторский коллектив выражает искреннюю признательность сотрудникам Эндокринологического научного центра Российской АМН М. Б. Анциферову, А. Ю. Майорову и Е. Г. Старостиной за оказанную помощь в постановке эугликемического инсулинемического клэмп на базе Института спорта.

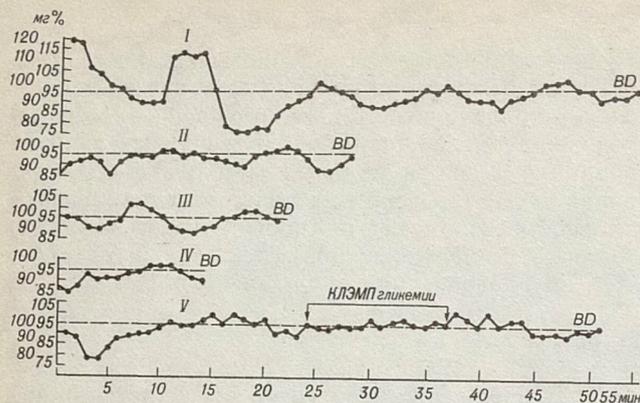


Рис. 1. Гликемия на I—V этапе клэмп-исследования у больного Л.

Пунктиром обозначен $BD=95$ мг %. Стрелками выделен интервал, из которого взяты значения гликемии для расчета метаболических показателей клэмп.

исследователем на интуитивной основе, методом проб и ошибок, что при отсутствии достаточного опыта работы может значительно снизить качество исследования. В этой связи был предложен новый аналитический подход к поиску параметра RD , задающего скорость инфузии глюкозы и соответственно отражающего утилизацию глюкозы в клэмп-исследовании, теоретическое обоснование которого и способы расчета представлены в работе [1]. В настоящей статье описаны первые практические результаты этого разрабатываемого нами подхода.

Материалы и методы

Исследование проведено у 2 больных неосложненным инсулинзависимым сахарным диабетом, клинические характеристики которых приведены в табл. 1. Заметим, что у больной Е. сахарный диабет был в стадии ремиссии. У больного Л. клэмп-исследование проводилось традиционным способом, когда параметр RD менялся исследователем исходя из неформализуемых, интуитивных, соображений, а у больной Е. параметр RD подбирался по специальным интерактивным формулам (2)—(4).

Биостатор GCIS (Glucose-Control Insulin-Infusion System) — прибор для научных исследований, разработанный в лаборатории Miles, который реализует управление гликемией по принципу замкнутой обратной связи, обеспечивая мониторинг гликемии (ежеминутное), постоянную инфузию глюкозы и инсулина и поддерживая с помощью компьютерной программы концентрацию глюкозы в крови близ заданного исследователем значения.

Эугликемический инсулинемический клэмп

Указанный клэмп осуществлялся с помощью режима 7 биостатора, в котором инсулин подается с постоянной скоростью, обеспечивая подавление продукции глюкозы печенью, эндогенной секреции инсулина и стабильность инсулинемии. Текущая,

ежеминутная скорость инфузии глюкозы DR регулируется биостатором и зависит, с одной стороны, от скорости инфузии RD , задаваемой исследователем, а с другой — от степени отклонения текущей гликемии G от задаваемого исследователем уровня фиксируемой в клэмп гликемии BD согласно формуле [5]

$$DR = RD \left(\frac{BD - G}{QD} + 1 \right)^4, \text{ если } \frac{BD - G}{QD} + 1 > 0$$

$$0, \text{ если } \frac{BD - G}{QD} + 1 \leq 0. \quad (1)$$

Следовательно, общая схема исследования заключается в инфузии инсулина в наперед заданной фиксированной дозе, а скорость введения глюкозы подбирается так, чтобы поддерживать стабильную нормогликемию в период исследования утилизации глюкозы тканями.

Отсюда подготовительный период клэмп-исследования разделяется на ряд этапов, для каждого из которых исследователь задает значение RD , и если в течение нескольких десятков минут гликемия не достигает желаемого значения BD , переходят к следующему этапу, для которого исследователь задает новое значение RD с учетом результатов, полученных на предыдущем этапе, и т. д., пока не будет получена фиксация гликемии на заданном уровне BD . Достижение клэмп гликемии и составляет цель клэмп-исследования, после чего оно завершается. Именно проблеме практического поиска скорости инфузии глюкозы RD , обеспечивающей фиксацию (англ. clamp) гликемии на заданном исследователем уровне, и посвящена эта работа, т. е. проблеме так называемой «настройки» биостатора на клэмп гликемии.

Расчет параметров эугликемического инсулинемического клэмп

1. Максимальная скорость инфузии инсулина (FI) в клэмп вычисляется по формуле $FI = (\text{концентрация инсулина в растворе}) \times (\text{номинальная скорость инфузии инсулина})$.

Концентрация инсулина в физиологическом растворе, содержащем на каждые 100 мл 20 мл 10 % раствора человеческого альбумина, для предотвращения абсорбции инсулина на стенках несущих трактов, составляла в нашем исследовании 0,3 ЕД/мл, а номинальная скорость инфузии определяется диаметром подающего катетера, который обеспечивал подачу 1,07 мл/мин раствора инсулина. Следовательно: $FI = 0,3 \text{ ЕД/мл} \times 1,07 \text{ мл/мин} = 0,321 \text{ ЕД/мин} = 321 \text{ мЕД/мин}$.

2. Доза инсулина, которую следует добавить к 100 мл инфузируемого физиологического раствора, вычисляется, по формуле

$$\frac{100 \cdot FI}{(\text{номинальная скорость подачи инсулина})} = \frac{100 \cdot 0,321}{1,07} = 30 \text{ ЕД/100 мл} = 0,3 \text{ ЕД/мл}$$

3. Постоянная скорость инфузии инсулина ($IR-RI$), которая обеспечивает выполнение условия 0,1 ЕД/кг/ч или 1,667 мЕД/мин, вычисляется по формуле

$$IR-RI = 1,667 \times (\text{масса тела}), \text{ мЕД/мин}$$

4. Максимальная скорость инфузии глюкозы (FD) вычисляется по формуле

$$FD = (\text{концентрация глюкозы в растворе}) \times (\text{номинальная скорость инфузии глюкозы})$$

В исследовании использовали 40 % раствор глюкозы, а номинальную скорость инфузии определяли диаметром подающего

Таблица 1
Клинико-лабораторные показатели у обследованных больных сахарным диабетом

Больные	Пол	Возраст, годы	Масса тела, кг	Рост, см	Длительность заболевания, мес	Инсулинотерапия, ЕД/сут		Суточная гликемия, ммоль/л					M_{cp} , мг/мин
						Rap	Phan	9 ч	12 ч	14 ч	17 ч	20 ч	
Л.	М.	23	65	177	5	15	12	6,1	5,7	3,8	6,3	5,4	733
Е.	Ж.	32	52	156	4	—	—	3,8	4,1	3,7	4,7	4,1	219

Примечание. Препараты инсулина: Rap — Insulrap, Phan — Insulphan.

катетера, который составил 1,8542 мм и обеспечивал скорость инфузии 2,05 мл/мин.
Следовательно:

$$FD = 0,4 \text{ г/мл} \cdot 2,05 \text{ мл/мин} = 0,820 \text{ г/мин} = 820 \text{ мг/мин.}$$

5. QD задается из таблицы [5] и составляет для данного клэмпа 45.

6. Фиксируемую гликемию BD для эугликемического клэмпа рекомендуется брать из диапазона 75—95 мг% [5], и в нашем исследовании она была взята максимальной ($BD = 95 \text{ мг\%}$), так как при таком уровне у обследуемого не возникает чувство голода, наблюдаемое обычно при более низких значениях [2].

7. Начальное значение RD берется из расчета 6,03 мг/кг/мин [5], т. е.:

$$RD \text{ (начальное)} = 6,03 \times (\text{масса тела}), \text{ мг/мин.}$$

Однако для того чтобы у исследователя сохранялись достаточно широкие возможности в модификации параметра RD и соответственно DR , необходимо следить за тем, чтобы значение $RD(DR)$ составляло 30—50 % от максимальной скорости инфузии глюкозы FD , т. е. в нашем случае оптимум DR находится в пределах от $0,3 \cdot 820 = 246 \text{ мг/мин}$ до $0,5 \cdot 820 = 410 \text{ мг/мин}$.

8. В работе использованы следующие интерактивные формулы расчета параметра RD , обоснованные ранее [1]:

$$RD1 = \frac{BD}{G_{cp}^n} \cdot DR_{cp}^n, \quad (2)$$

$$RD2 = \left(\frac{BD}{G_{cp}^n} \right)^4 \cdot DR_{cp}^n, \quad (3)$$

$$RD3 = \left(\frac{BD - G_{cp}^n}{QD} + 1 \right)^4 DR_{cp}^n, \quad (4)$$

где $RD1$, $RD2$ и $RD3$ — параметр RD , рассчитанный соответственно первым, вторым и третьим способами (в мг/мин); n — номер очередного этапа поиска оптимального значения RD ; G_{cp}^n — средняя гликемия на n -м этапе (в мг%); DR_{cp}^n — средняя скорость инфузии глюкозы биостатором на n -м этапе (в мг/мин).

9. Ежеминутный поток утилизируемой глюкозы (M_i) определяется по формуле [1]

$$M_i = DR_i - (G_i - G_{i-1}) \cdot 10 \cdot 1,9 \cdot MT, \text{ мг/мин,} \quad (5)$$

где DR_i — скорость инфузии глюкозы в клэмпе за i -ю минуту; G_i и G_{i-1} — соседние ежеминутные в клэмпе значения гликемии; MT — масса тела обследуемого. В формуле (5) выражение $(G_i - G_{i-1}) \cdot 10$ преобразует размерность из мг% в мг/л; $0,19 \cdot MT$ представляет собой объем (в л) глюкозного компартмента. Отсюда второй член в формуле (5) отражает скорость изменения массы глюкозного компартмента, которую для получения неискаженного значения M_i необходимо вычесть из скорости инфузии глюкозы DR_i .

Полученные в клэмпе ежеминутные значения M_i усреднялись, и вычисленное среднее значение M_{cp} являлось искомым величиной скорости утилизации глюкозы тканями в условиях клэмпа гликемии. Программы для программируемого микрокалькулятора МК-61, автоматизирующие расчет параметра RD по формулам (2)—(4), M_i по формуле (5) и M_{cp} , представлены в работе [1].

Результаты и их обсуждение

Результаты клэмп-исследования у больного Л. представлены на рис. 1, на котором видно, что в клэмпу гликемии удалось приблизиться лишь после четвертого, интуитивно подбираемого исследователем, изменения значения RD (табл. 2), причем в итоге RD было увеличено с 300 до 750 мг/мин. Уровень гликемии был наименее стабилен на первом 55-минутном этапе исследования, особенно в первые 20 мин. Но даже на последнем, V этапе наиболее устойчивые значения гликемии отмечались лишь с 24 до 36 мин, которые и были взяты для расчета метаболических параметров

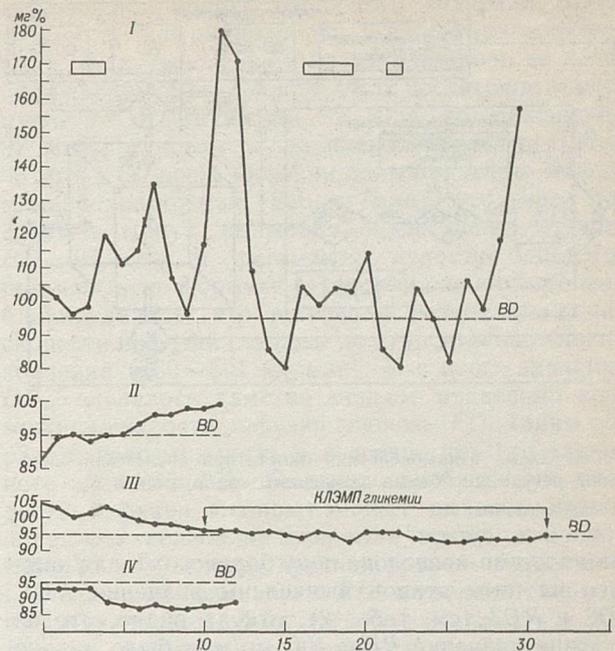


Рис. 2. Гликемия на I—IV этапе клэмп-исследования у больной Е.

Обозначения те же, что и на рис. 1. Прямоугольниками над графиком I этапа отмечены интервалы инфузии глюкозы биостатором.

клэмпа. Всего клэмп-исследование у больного Л., с учетом подготовительных этапов (I—IV), заняло 167 мин.

Особенность клэмп-исследования у больной Е. проявилась в чрезвычайно нестабильном уровне гликемии на первом 30-минутном этапе (рис. 2), когда значение RD было задано из табличных расчетов и, как в итоге оказалось, превысило необходимый для клэмпа гликемии уровень на 100 мг/мин (см. табл. 2). Задаваемые из расчетных формул (2)—(4) последующие более низкие значения RD позволили в две короткие итерации достичь на III этапе очень устойчивого клэмпа гликемии и в результате все исследование заняло 72 мин, т. е. примерно в 2 раза меньше, чем у больного Л. IV 12-минутный этап был экспериментальным, суть которого будет раскрыта ниже, в обсуждении.

Чтобы оценить характер расхождения задаваемых интуитивно значений RD и аналитически вычисляемых по формулам (2)—(4), после завер-

Таблица 2

Параметры подготовительных этапов и клэмпа гликемии у больных Л. и Е.

Больные	Номер этапа	RD мг/мин	DR_{cp}^n мг/мин	G_{cp}^n мг%	$RD1$ мг/мин	$RD2$ мг/мин	$RD3$ мг/мин
Л.	I	300	367	93	374	393	423
	II	400	499	92	515	569	651
	III	480	567	93	580	620	682
	IV	550	674	92	697	771	882
	V	750	735	93	749	742	858
Е.	Клэмп	750	732	94,7	734	741	751
	I	333	333	104	304	230	135
	II	230	222	96	219	212	201
	III	219	192	96	189	180	167
	Клэмп	219	217	94,8	217	219	221
	IV	217	327	90	345	406	498

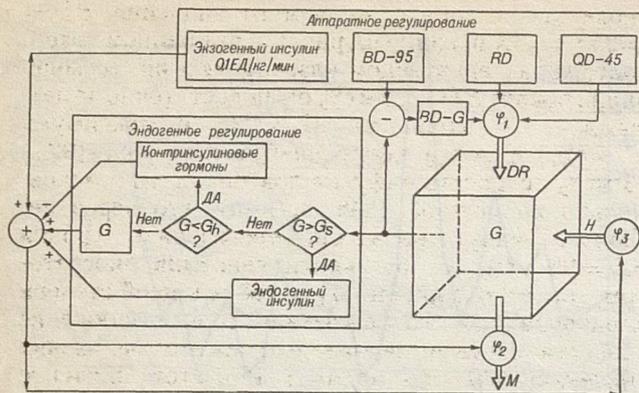


Рис. 3. Схема взаимодействия биостатора с системой эндогенной регуляции объема глюкозного компартмента G .

Объяснение в тексте.

шения клэмп-исследования у больного L . для каждого из пяти этапов вычислены значения $RD1$, $RD2$ и $RD3$ (см. табл. 2), откуда видно, что на II этапе значение $RD=400$ мг/мин было задано исследователем из диапазона значений $RD1—RD3$, т. е. из интервала 374—423 мг/мин. На III и IV этапах значение RD исследователя было явно занижено в сравнении с аналитически полученными величинами, и только на V, последнем этапе, когда был получен клэмп гликемии, значение RD оказалось близким к $RD1$. Из этого следует, что если бы исследователь пользовался даже наименее динамично меняющимся значением $RD1$, то клэмп гликемии мог быть получен на 1—2 этапа ранее. Этот вывод подтверждается исследованием у больной E , когда с помощью аналитического подхода клэмп гликемии удалось достичь в две короткие интерации.

Поскольку предложены три формулы для определения значений RD ($RD1$, $RD2$ и $RD3$), то элемент интуитивности выбора все еще остается. В общем это сделано в определенной степени умышленно, в расчете на три основных характерологических типа исследователей: «горячих», «умеренных» и «осторожных». Как видно из табл. 2, от ранее заданного значения параметра RD наиболее существенно отклоняется $RD3$, а наименее — $RD1$. Причем отклонения $RD1—RD3$ от RD выражены в большей степени, чем от DR_{cp} — фактической скорости инфузии глюкозы, что естественно, так как благодаря модуляции формулой (1) задаваемого значения RD DR_{cp} на подготовительных этапах исследования оказывается обычно ближе к необходимой скорости инфузии глюкозы, чем заданное RD .

Итак, формула (2) позволяет плавно изменять значение параметра RD , а формула (4) — резко, но следует заметить: чем ближе гликемия к значению BD , тем различия между $RD1$, $RD2$ и $RD3$ становятся меньше, практически нивелируясь в условиях клэмпа гликемии, что очевидным образом следует из формул (2)—(4).

Для дальнейшего обсуждения полученных результатов необходимо иметь отчетливое представление о взаимодействии биостатора с системой эндогенной регуляции объема глюкозного компартмента. Самая общая, но вполне достаточная для наших целей схема такого взаимодействия изображена на рис. 3. Масса глюкозы G

в глюкозном компартменте определяется тремя потоками: 1) инфузируемой глюкозы (DR); 2) утилизируемой из внеклеточного пространства, в том числе из крови, глюкозы (M); 3) продуцируемой печенью глюкозы (H). Управление потоком глюкозы DR , с одной стороны, обеспечивается экспериментатором, который, выбрав тип клэмпа, задает в начале исследования неизменяемые в дальнейшем константы BD и QD , и модифицируемый в процессе исследования параметр RD , собственно благодаря которому только и возможно активное управление исследователем потоком DR . Однако в управление потоком DR «вмешивается» и сам организм, поскольку интенсивность этого потока зависит также от степени отклонения уровня гликемии G от значения константы BD , т. е. от величины разности $(BD-G)$. Следовательно, интенсивностью потока DR исследователь может управлять лишь частично и в целом закон управления потоком DR определяется функциональной зависимостью φ_1 между RD , QD и $(BD-G)$ отраженной в формуле (1).

Непрерывная, с постоянной скоростью, инфузия инсулина биостатором должна обеспечить подавление как эндогенной секреции инсулина, так и продукции глюкозы печенью (H). Однако в период настройки биостатора на клэмп гликемии уровень сахара в крови может повыситься настолько ($G > G_s$), что, несмотря на экзогенную гиперинсулинемию, гипергликемия станет стимулировать секрецию эндогенного инсулина и тем самым скорость утилизации глюкозы M будет определяться уже суммарным эффектом экзогенного и эндогенного инсулинов. В подготовительный период уровень сахара в крови может упасть ниже нормы ($G < G_h$) и тогда разовьется гипогликемия, которая стимулирует секрецию контринсулиновых гормонов (глюкагона, кортизола, катехоламинов и др.), что приведет как к снижению утилизации глюкозы тканями M , так и к индуцированию продукции глюкозы печенью H . Задача исследователя заключается как раз в том, чтобы в период эугликемического клэмпа исключить как гипер-, так и гипогликемию, что выключит механизм эндогенного гормонального регулирования, искажающего результаты клэмпа. Как видно на рис. 3, в режиме клэмпа гликемии — при достижении гликемией G заданного значения $BD=95$ мг%, т. е. при $(BD-G)=0$, потоком DR управляет только исследователь через параметр RD , и более того, согласно формуле (1), $RD=DR$. А так как эндогенное эндокринное регулирование в условиях клэмпа гликемии исключено, то на уровень гликемии G не влияет полностью подавленная экзогенной гиперинсулинемией продукция глюкозы печенью H . Следовательно, в условиях клэмпа гликемии уровень сахара в крови определяется лишь двумя потоками: с одной стороны, заданным исследователем темпом инфузии глюкозы RD , равным DR , а с другой — скоростью ее утилизации тканями M , которая зависит от уровня как гликемии G , так и экзогенной инсулинемии.

Влияние гликемии на утилизацию глюкозы клеткой определяется тем, что она зависит от разности, градиента, концентраций глюкозы между наружной и внутренней сторонами плазматической мембраны и потому с повышением гликемии темп утилизации глюкозы возрастает.

Итак, если учесть, что гликемия G зависит от скорости инфузии глюкозы и ее утилизации, и то, что при достижении клэмпа гликемия постоянна, тогда, исходя из «бассейнового принципа», скорость утилизации глюкозы равна скорости ее инфузии, а следовательно, параметр $RD = DR$ отражает скорость утилизации глюкозы при заданных уровнях гликемии и экзогенной инсулинемии.

К сожалению, обычно в клэмп-исследовании инсулинемия не контролируется, что может внести определенное искажение в результаты клэмпа, поскольку постоянная и рассчитанная на 1 кг массы тела инфузия глюкозы не обязательно должна приводить к сравнимым показателям инсулинемии у разных обследуемых: ведь объем инсулинового компартмента не определяется строго однозначно массой тела обследуемого. А раз так, то различия в инсулиновых компартментах могут дать расхождения в инсулинемии у обследуемых, что обусловит различные скорости утилизации глюкозы, и не будут отражать различную чувствительность тканей к биологическому действию инсулина. Отсюда желательно при проведении клэмпа контролировать и инсулинемия.

Как и следовало ожидать из вышеприведенных теоретических соображений, в условиях идеально проведенного клэмпа гликемии, как, например, у больной Е., практически совпадает не только средняя гликемия G_{cp} с BD , но и заданное исследователем значение RD со средней скоростью инфузии глюкозы биостатором (DR_{cp}).

Последнему требованию не отвечает клэмп гликемии у больного Л., так как RD превышает DR_{cp} на 18 мг/мин, что и понятно. В методической части нашей работы было указано, что желательно, чтобы скорость инфузии глюкозы в клэмпе не превышала 50 % от максимально возможной FD , которая составляет 848 мг/мин, и, таким образом, в условиях клэмпа гликемии DR_{cp} оказалась близкой к этому критическому значению FD , и более того, часто ежеминутная скорость подачи глюкозы DR_i точно равнялась 848 мг/мин. В итоге заданное близко к предельным возможностям биостатора значение RD периодически препятствовало автоматической коррекции гликемии, когда DR_i должна была превысить значение FD . Оптимум RD , превышающий 848 мг/мин, был вполне вероятен, если обратиться к значениям $RD3$ на IV и V этапах, которые превысили величину FD . Если бы у исследователя была информация об аналитически вычисленных значениях RD , то она показала ему уже на III подготовительном этапе, что предельная скорость инфузии глюкозы FD должна быть повышена по крайней мере в 2 раза. Таким образом, аналитически вычисляемые значения RD можно использовать и для своевременной оценки адекватности заданного предельного значения FD в клэмп-исследовании.

Возникает естественный вопрос, почему DR_{cp} в условиях клэмпа гликемии оказалась меньше $FD = 848$ мг/мин (см. табл. 2), если мы полагаем, что скорость инфузии была явно недостаточна? И как при недостаточной скорости инфузии глюкозы средний уровень гликемии может практически совпасть ($G_{cp} = 94,7$ мг%) с желаемым $BD = 95$ мг%? Ответ на эти вопросы содержится в особенностях алгоритма управления работой биостатора в условиях неустойчивой гликемии, ко-

леблющейся вокруг желаемого значения $BD = 95$ мг%. Как видно на рис. 1, в выбранном интервале, характеризующем клэмп гликемии, ее колебания вокруг $BD = 95$ мг% были достаточно заметными — от минимума 92 мг% до максимума 97 мг%, и когда после низкой гликемии (92—93 мг%) скорость инфузии повышалась до максимально возможной (848 мг/мин), это через несколько минут вызывало превышение уровня $BD = 95$ мг%, и регуляция гликемии биостатором, согласно формуле (1), в той или иной степени блокировалась, что вызывало резкое снижение скорости инфузии глюкозы до относительно низких значений (580—601 мг/мин). И в итоге значение DR_{cp} оказалось заметно меньше предельно возможной скорости инфузии глюкозы FD . Таким образом, невозможность вследствие низкого заданного значения FD обеспечить необходимую скорость инфузии глюкозы может вызвать «пилообразное» колебание гликемии вокруг значения $BD = 95$ мг% и тогда средний уровень гликемии в исследовании совпадает с RD , а средняя скорость инфузии глюкозы DR_{cp} не будет совпадать с RD . И такое состояние характерно для ситуации, когда клэмп гликемии почти достигнут.

Требуется также объяснения и чрезвычайно выраженного колебания гликемии у больной Е. на I этапе исследования. Прежде всего следует заметить, что больная была высокоэмоциональной личностью и проявляла повышенное беспокойство в начале исследования. Поскольку расчетная скорость инфузии глюкозы была явно завышенной и на I этапе гликемия, как правило, превышала 95 мг%, то в итоге биостатор за 29 мин исследования подавал глюкозу лишь в течение 6 мин (см. рис. 2), и потому можно полагать, что высокие колебания гликемии на I этапе исследования были обусловлены преимущественно эндогенными механизмами регулирования (см. рис. 3): с одной стороны, секреция контринсулиновых гормонов на стресс вызывала высокий уровень гликемии, а с другой — пик гликемии (180 мг%) мог стимулировать секрецию инсулина, несмотря на экзогенную его инфузию, что и вызывало резкое снижение гликемии с 11 до 15 мин исследования. Такого рода результаты ставят вопрос о способе расчета скорости инфузии глюкозы по формулам (2) — (4), когда она оказывается на некотором этапе практически равной нулю. Понятно, что нулевое значение брать нельзя, поскольку в клэмпе инфузируется с постоянной скоростью инсулин. Для расчета $RD1 - RD3$ в таких ситуациях рекомендуется полагать, что ежеминутно $DR_i = RD$, т. е. в нашем случае на I этапе $DR_i = DR_{cp} = RD = 333$ мг/мин. И тогда отклонение средней гликемии G_{cp} от BD будет модулировать в формулах (2) — (4) значение $RD = 333$ мг/мин. Таким способом и были проведены расчеты $RD1 - RD3$ по результатам I этапа исследований у больной Е.

Характер исследователя, проводившего клэмп, был достаточно выдержанным, и потому из трех аналитически вычисленных значений RD для II этапа им было выбрано $RD2 = 230$ мг/мин, а для III этапа, на котором и был получен клэмп гликемии, — $RD1 = 219$ мг/мин (см. табл. 2). В клэмпе гликемии значения $RD1 - RD3$ хотя и мало отличались друг от друга, тем не менее совпадающие значения DR_{cp} и $RD1$ были чуть-чуть ниже (на

0,9 %) RD , и потому мы попытались еще улучшить результаты клэмпа, задав $RD1=217$ мг/мин (IV этап), хотя, согласно формуле (3), этого и не следовало делать ($RD2=219$ мг/мин). В результате на IV этапе, против ожидания, клэмпа гликемии вообще не получилось — ее уровень снизился значительно ниже $BD=95$ мг% (см. рис. 2). Причина этого явления была осознана уже после завершения исследования, и заключалась она в том, что при проведении клэмпа необходимо постоянно иметь в виду два процесса: 1) доведение объема компартмента глюкозы до нужной величины, обеспечивающей необходимую исследователю концентрацию сахара в крови; 2) поддержание доведенного до нужной величины объема компартмента глюкозы на постоянном уровне. Отсюда очевидно, что для того чтобы поддерживать гликемию на некотором постоянном уровне (фактически объем компартмента глюкозы), необходима гораздо меньшая скорость инфузии глюкозы, чем та, которая увеличивает компартмент до нужных размеров. На III этапе исследования у больной Е. был достигнут клэмп гликемии: объем компартмента глюкозы поддерживался постоянным и на нужном уровне при инфузии глюкозы со средней скоростью 219 мг/мин. Но после того как биостатор был отключен на несколько минут, чтобы изменить значение параметра RD с 219 на 217 мг/мин, объем компартмента глюкозы за это время заметно снизился (на что указывает снижение гликемии на IV этапе) и уже скорости 217 мг/мин оказалось недостаточно, чтобы довести его объем и соответственно гликемию до нужной величины (95 мг%). Этим и объясняется неудача на IV этапе исследования. В возникшей ситуации формулы (2) — (4) работают адекватно, так как аналитически задаваемые ими значения $RD1—RD3$ превышают значения, необходимые для клэмпа гликемии на уровне 95 мг%, а значит такой темп инфузии будет способствовать росту объема компартмента глюкозы до нужной величины (см. табл. 2).

Указанные соображения позволяют понять наблюдаемые иногда спонтанные срывы клэмпа гликемии после достаточно продолжительного периода стабилизации гликемии около нужной исследователю цифры. Можно предположить, что в таких ситуациях скорость инфузии глюкозы биостатором близка к пограничному значению (верхнему или нижнему), необходимому для поддержания постоянного объема глюкозного компартмента. Но минимальные эндогенные изменения гомеостаза гликемии уменьшают (или увеличивают) объем компартмента таким образом, что пограничной скорости инфузии глюкозы оказывается уже недостаточно для восстановления его до нужных значений и клэмп гликемии теряется. Срыв клэмпа гликемии можно также объяснить и тем, что нивелируемая алгоритмом (1), до поры до времени, очень медленная убыль (рост) объема компарт-

мента глюкозы при слегка недостаточной (избыточной) скорости инфузии глюкозы в конце концов начинает превышать адаптивные возможности алгоритма (1). Критерием последней ситуации может служить отклонение DR_{cp} от RD , несмотря на клэмп гликемии.

Результаты, полученные в клэмпе гликемии, были использованы для расчета скорости утилизации глюкозы M_{cp} по формуле (5) (см. табл. 1), которая у больной Л. оказалась намного выше, чем у больной Е. Следует заметить, что больной Л. занимался в отличие от больной Е. интенсивными физическими упражнениями, чем, возможно, и обусловлено выявленное значительное различие в скорости утилизации глюкозы.

Выводы

1. В клиническом исследовании показано, что предложенные три математические формулы интеративного поиска параметра RD почти в 2 раза сокращают время проведения эугликемического инсулинемического клэмпа и повышают его качество.

2. Поддержание в клэмп-исследовании объема глюкозного компартмента на постоянном уровне требует намного меньшей скорости инфузии глюкозы, чем та, что обеспечивает увеличение его массы. Игнорирование этого обстоятельства может не только неоправданно затянуть время подготовительного периода в клэмп-исследовании, но и спровоцировать неадекватную интерпретацию полученных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древал А. В. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 6. — С. 35.
2. Старостина Е. Г. Исследование чувствительности к инсулину и эффективности интенсифицированной инсулинотерапии у больных сахарным диабетом I типа: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989.
3. Christin L., Nacht C.-A., Vernet O. et al. // J. clin. Invest. — 1986. — Vol. 77. — P. 1747—1755.
4. De Fronzo R. A., Tobin J. D., Andres R. // Amer. J. Physiol. — 1979. — Vol. 273, N 3. — P. E214—E223.
5. Verdonk C. A., Rizza R. A., Westland R. E. et al. // Horm. Metab. Res. — 1980. — Vol. 12. — P. 133—135.

Поступила 03.10.91

AUTOMATED CALCULATION OF THE RD PARAMETER IN EUGLYCEMIC INSULINEMIC CLAMP — A. V. Dreval, R. S. Suzdalnitsky, T. P. Dreval, P. V. Vladimirov, Kh. D. Bairamkulov, G. V. Titova, D. E. Grebenev, N. V. Anykina

Summary. The authors proposed a new analytical approach to a search for the RD parameter in euglycemic insulinemic clamp which imparts a rate to glucose infusion. Two diabetic patients were investigated (RD parameter in the first case was determined by intuition, and in the second case — on the basis of mathematical iterative formulas). The analytical approach permitted a two-fold reduction of the time of clamp investigation improving its quality.