

больные были разделены на 2 группы: группа А с адекватным ответом β-клеток на прием 1 мг репаглинида и группа Б с неадекватной реакцией. Согласно результатам нашего исследования ответ β-клеток на стимуляцию репаглинидом считался адекватным, если концентрация глюкозы в крови через 2 часа после приема препарата снижалась на 3,0 и более ммоль/л, при изменении концентрации глюкозы в крови менее 3,0 ммоль/л ответ считался неадекватным.

Уровень глюкозы в капиллярной крови определялся энзиматическим колориметрическим методом с депротеинизацией с использованием тест-системы ООО «Ольвекс Диагностикум» (Санкт-Петербург) по методике Trinder P. (1969). С-пептид определялся иммунорадиометрическим методом в сыворотке крови с помощью набора IMMUNOTECH (Czech Republic, Prague). В промытые антителами пробирки последовательно вносились 50 мкл калибровочных, контрольных и анализируемых проб сыворотки крови и 150 мкл метки. Пробирки инкубировались в течение 2 часов при 18-25 °С и постоянном встряхивании. Далее тщательно удалялось содержимое пробирок (кроме проб Т). Пробирки промывались и измерялась активность ¹²⁵I (имп/мин). Результаты рассчитывали методом интерполяции по калибровочной кривой, полученной одновременно с анализом неизвестных образцов. Уровень гликозилированного гемоглобина определяли спектрофотометрическим методом, используя стандартный набор гликозилированного гемоглобина (GHB100) фирмы «Lahema Diagnostica» (Чехия). За нормальный уровень принималось значение 4,5-6,2%.

Результаты и их обсуждение. Возраст пациентов в группах А и Б существенно не отличался (50,3 ± 1,4 и 52,9 ± 1,6 лет, p > 0,1). ИМТ в обеих группах оказался примерно одинаковым (34,3 ± 1,3 и 34,9 ± 0,9 соответственно, p > 0,1). Исходные показатели концентрации глюкозы в кро-

ви натощак и через 2 часа после еды, уровень HbA1c также были без достоверного отличия. Уровень С-пептида натощак в группе А оказался выше (1324,8 ± 84,4 пмоль/л) по сравнению с группой Б (1069,1 ± 66,7 пмоль/л, p < 0,05). Это может косвенно указывать на то, что секреторная способность β-клетки лучше сохранена в группе А.

Характер ответа β-клеток на стимуляцию репаглинидом, по данным нашего исследования, зависел от длительности СД. В группе А оказалось 86 % больных с длительностью заболевания до 5 лет и только в 6 случаях продолжительность СД 2 типа оказалась выше. В группе Б, напротив, абсолютное большинство пациентов (78%) имели продолжительность болезни более 5 лет и, только в 9-х случаях длительность заболевания составляла 3–4 года.

Так же на характер ответа β-клеток влиял исходный уровень С-пептида. Если в группе А в ответ на стимуляцию репаглинидом отмечалось существенное увеличение концентрации С-пептида (1810,3 ± 126,8 пмоль/л, p < 0,05), то в группе Б разница показателей оказалась не существенной (1207 ± 82,9 пмоль/л, p > 0,1).

В дальнейшем на протяжении 3-х месяцев больные обеих групп продолжали прием ТСПП, доза которых корректировалась на основании изучения показателей гликемии натощак и через 2 часа после приема пищи. Для чистоты проводимого исследования на протяжении 3-х месяцев наблюдения за больными после проведения пробы с репаглинидом метформин не назначался. Со всеми пациентами проводилась беседа по принципам диетического питания, контроля за массой тела. Через 3 месяца лечения проводились контрольные исследования глюкозы в капиллярной крови натощак и через 2 часа после приема пищи, HbA1c, ИМТ.

Результаты контрольного исследования, проведенного через 3 месяца, показали, что в группе А концентрация глюкозы в крови натощак снизилась по сравнению с

Таблица

Исследуемые показатели в группах больных А и Б

Показатели	Группа А n = 43 (ж-25, м-18)	Группа Б n = 42 (ж-23, м-19)
Возраст	50,3 ± 1,4	52,9 ± 1,6
Длительность заболевания	<5 лет (86%, 37 чел.) >5 лет (14%, 6 чел.)	<5 лет (22%, 9 чел.) ≥5 лет (78%, 33 чел.)
Исходный уровень		
Гликемия натощак, ммоль/л	9,6 ± 1,3	9,4 ± 1,8
Через 2 часа после еды, ммоль/л	12,5 ± 1,5	12,2 ± 2,7
После приема 1 мг Репаглинида, ммоль/л	6,4 ± 0,4*	9,0 ± 0,6
HbA1c, (%)	7,6 ± 0,8	7,9 ± 0,9
ИМТ	34,3 ± 1,3	34,9 ± 0,9
Уровень С-пептида натощак	1324,8 ± 84,04	1069, ± 66,7**
После приема 1 мг репаглинида	1810,3 ± 126,8*	1207,3 ± 82,9
Через 3 месяца лечения		
Гликемия натощак, ммоль/л	5,8 ± 0,2*	8,7 ± 0,8
Через 2 часа после еды, ммоль/л	8,6 ± 0,8*	13,0 ± 0,6**
HbA1c, (%)	5,5 ± 0,2*	6,5 ± 0,2**
ИМТ	32,1 ± 0,6	34,2 ± 0,8
Уровень С-пептида натощак	1359,4 ± 82,7	1050,4 ± 64,6

Примечание: * – достоверное различие величины с исходным уровнем;

** – достоверное различие величины с соответствующим показателем в группе А.

исходным уровнем до $5,8 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,05$), а через 2 часа после еды до $8,6 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,05$). Подтверждением того, что достигнутые показатели компенсации поддерживались на протяжении всего периода исследования, служили значения HbA1c ($5,5 \pm 0,2$ %, $p < 0,05$) и тенденция к снижению массы тела (ИМТ – $32,1 \pm 0,6$, $p > 0,1$). Уровень С-пептида по сравнению с исходным показателем существенно не изменился ($1359,4 \pm 82,7$ пмоль/л).

В группе Б результаты 3-х месячного лечения оказались менее обнадеживающими. Только в 7 случаях концентрация глюкозы в крови натощак и через 2 часа после еды соответствовала приемлемому результату. У остальных пациентов средний показатель гликемии натощак ($8,7 \pm 0,8$ ммоль/л) оказался в пределах исходных значений и при этом достоверно выше соответствующего показателя группы А ($p < 0,05$). Подобная картина наблюдалась и в отношении гликемии через 2 часа после еды, а также показателя HbA1c. Это указывало на то, что в течение 3-х месяцев лечения пациентов этой группы не удавалось поддерживать компенсацию углеводного обмена на должном уровне. Уровень С-пептида по сравнению с исходными показателями остался на прежнем уровне ($1050,4 \pm 64,4$ пмоль/л, $p > 0,1$).

Следовательно, адекватная реакция β -клетки при проведении пробы с репаглинидом может свидетельствовать о достаточных функциональных возможностях инсулинового аппарата поджелудочной железы и служить основанием для продолжения лечения ТСПП.

Полученные результаты позволили нам разработать уравнение множественной регрессии, использование которого позволяет на основании результатов пробы с репаглинидом осуществлять оценку функционального состояния β -клеток и прогнозировать эффективность ТСПП. Уравнение имеет вид:

$$\text{HbA1c} = x + 0,118 \cdot a + 0,116 \cdot b - 0,00014 \cdot c - 0,00083 \cdot d,$$

где – x = 5,27, a – тощаковая глюкоза, b – дельта глюкозы в пробе с репаглинидом, c – С-пептид тощаковый, d – дельта С-пептида в пробе с репаглинидом.

Поскольку уровень HbA1c является наиболее достоверным признаком компенсации углеводного обмена при СД, прогнозирование его снижения на фоне ТСПП является признаком сохранения функции β -клеток.

Таким образом применение пробы с репаглинидом позволяет оценить способность β -клеток активно функционировать под действием ТСПП и тем самым достичь компенсации углеводного обмена.

Выводы:

1. Проба с репаглинидом может быть рекомендована для использования в практическом здравоохранении с целью оценки функционального состояния β -клеток поджелудочной железы у больных СД 2 типа.

2. При проведении пробы с репаглинидом снижение концентрации глюкозы в крови более 3 ммоль/л через 2 часа после приема 1 мг препарата может свидетельствовать о достаточных функциональных возможностях β -клеток и целесообразности продолжить лечение больного сахарным диабетом 2 типа таблетированными сахаропонижающими препаратами.

3. При длительности сахарного диабета 2 типа более 5 лет у 80 % больных имеет место неадекватная реакция β -клеток на стимуляцию репаглинидом, что свидетельствует о значительном снижении функциональных возможностей β -клеток и может служить показанием для назначения инсулинотерапии.

Список используемой литературы:

1. Аметов, А.С. β -клетка: секреция инсулина в норме и патологии / А.С. Аметов, О.М. Смирнова, М.В. Шестакова, А.Г. Залевская, А.М. Мкртумян, С.А. Догадин, И.А. Бондарь. – М., 2005. – 124 с.
2. Балаболкин, М.И. Диабетология. / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
3. Дедов, И.И. Федеральная программа «Сахарный диабет». Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом (методические рекомендации) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, М.А. Максимова. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 88 с.
4. Шестакова, М.В., Сахарный диабет / М.В. Шестакова, Ю.И. Сунцов, И.И. Дедов. – 2001. – № 3. – С. 2-4.
5. ADWANCE Management Committee. Diabetologia. 2001. – V. 44. – P. 1118 – 1120.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БЕТА-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ПРОБА С РЕПАГЛИНИДОМ

**В.Т. КОВАЛЕВСКАЯ, М.М. БАТЮШИН,
В.И. КУДИНОВ, Н.А. КОРСУН, Т.В. ПОПОВИЧЕНКО**

Представлены результаты пробы с репаглинидом у больных с сахарным диабетом 2 типа. Обследовано 85 пациентов, 48 женщин (56,5%) и 37 мужчин (43,5%), средний возраст $51,7 \pm 0,9$ лет, длительность диабета от 1 до 11 лет (в среднем $4,2 \pm 1,3$ лет). Показано, что у 80% больных при длительности сахарного диабета 2 типа более 5 лет имеет место неадекватная реакция β -клетки на стимуляцию репаглинидом, что свидетельствует о значительном снижении функциональных способностей β -клетки и является показанием для назначения инсулинотерапии. Проба может быть рекомендована практическим врачам с целью оценки функционального состояния β -клеток поджелудочной железы у больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, проба с репаглинидом.

УДК 616.379 – 008. 64. 004. 14 (045)

PROGNOSING OF PANCREATIC BETA-CELLS FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: REPAGLINID TEST

**KOVALEVSKAYA V.T., BATUSHIN M.M.,
KUDINOV V.I., KORSUN N.A.,
POPOVICHENKO T.V.**

Results of the test with repaglinid in patients with diabetes mellitus type 2 are presented. Subjects were 85 patients: 48 women (56,55%) and 37 men (43,5%), average age $51,7 \pm 0,9$, diabetes average duration $4,2 \pm 1,3$ years. 80% patients with more than 5 years history of the disease showed inadequate reaction of β -cells after repaglinid stimulation testifying to important decrease of β -cells function and giving reason for insulin therapy. The above test can be recommended for assessment of pancreatic β -cells function in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, repaglinid test.

МЕТОДОЛОГИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ, АНАЛИЗА И ИНТЕПРЕТАЦИИ ЭЛЕКТРОДИНАМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА СЕРДЦА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

В.М. ЯКОВЛЕВ, Г.Я. ХАЙТ

Ставропольский краевой клинический консультативно-
диагностический центр. Ставрополь
Ставропольская государственная медицинская академия,
г. Ставрополь

Введение. До настоящего времени продолжается переоценка существа научного подхода в решении обратной биофизической задачи клинической физиологии. По-прежнему селективная методология оценки, анализа и интерпретации биофизической и электрофизиологической информации остается ведущей. Поиск системного подхода диагностики в электрокардиологии находится на инициальном этапе разработок и предложений [4, 5].

Действительно, многие фундаментальные исследования по экспериментальной и клинической биофизике сердца расширили наш научный горизонт. Если рассматривать необратимость пространственно-временных составляющих электродинамического процесса в сердце в качестве фундаментального биофизического принципа, то это дает возможность создать новые методические и методологические подходы к оценке, анализу и интерпретации электрофизиологических параметров, характеризующих биоэлектрическое поле сердца человека [2].

Обсуждение. Значение и роль необратимых физических процессов для биологических систем были поняты значительно раньше, чем сформирована статистическая и термодинамическая теории указанных процессов. Основополагающими являются работы В.И. Вернадского [1], в которых впервые были отражены положения современной теории самоорганизации.

«Живые организмы – это объекты, далекие от равновесия, отделенные от него неустойчивостями. Кроме того, живые организмы непременно должны быть «большими» макроскопическими объектами, требующими когерентного состояния материи для производства сложных биомолекул, без которых невозможно продолжение жизни» [3].

Сказанное явилось мотивацией для создания концептуальной модели биофизической методологии системной оценки и анализа электродинамического процесса биоэлектрического поля сердца здорового и больного человека.

Схема биофизической и эвристической методологии системной оценки и анализа электродинамического процесса сердца здорового и больного человека.

1. Электродинамический процесс – неустойчивая биофизическая система.
2. Флюктуация, «запускающая» неустойчивость.
3. Пространственно-временная необратимость.
4. Самоорганизация диссипативных структур в измененном электродинамическом процессе.

Логико-вероятностное обоснование эвристической и биофизической методологии системной оценки и анализа электродинамического процесса биоэлектрического поля сердца человека.

Пространственно-временная неустойчивость и необратимость электродинамического процесса биоэлектрического поля сердца возникает при патологических состояниях системы кровообращения. Обоснованность и доказательность этого положения методологии комплексной оценки, анализа и интерпретации электродинамического процесса сердца возможно при визуализации электрофизиологических параметров, полученных с помощью электрокардиографической компьютерной системы (ЭКГ 12 отведений, ортогональной ЭКГ и векторкардиографии по МакФи-Парунгао, дипольной электрокардиотопографии – ДЭКАРТО).

Неустойчивость электродинамического процесса вызвана случайностью, которая определяет степень

выраженности флюктуации, «запускающей» структурно-функциональные изменения в миокарде, пространственно-временную необратимость и самоорганизацию диссипативных структур, т.е. формируется новая организация электродинамического процесса биоэлектрического поля сердца.

Предпосылки к разработке методологии комплексной электрокардиологической диагностики.

Разработка методологии комплексной электрокардиологической диагностики в клинической физиологии стала возможной в результате внедрения в клиническую практику электрокардиографической компьютерной системы. Это позволило перейти от селективного принципа оценки, анализа и интерпретации электрофизиологических характеристик потенциала действия сердца к системному [5].

Предпосылкой к разработке и обоснованию методологии комплексной электрокардиологической диагностики явились биофизические и электрофизиологические парадигмы.

1. Комплексный методический и методологический подход в решении обратной электродинамической задачи клинической электрофизиологии, которая ориентирует врача-исследователя на раскрытие логической, смысловой и вероятностной сущности сложного биофизического процесса сердца человека. Фактически проводится интроскопическая оценка электрофизиологических составляющих биоэлектрического поля сердца, которая по своей пространственно-временной визуализации соответствует сканированию электродинамического процесса здорового и больного сердца человека.

2. Предварительное обоснование соответствия электрокардиологического комплекса методов и методологий клинической физиологии (ЭКГ 12 отведений, ортогональная ЭКГ и ВКГ по МакФи-Парунгао, ДЭКARTO, дисперсионное картирование ЭКГ, мониторинг по Холтеру) для решения обратной электродинамической задачи в функциональной диагностике.

В результате нами создана логико-структурная модель методологии, включающая следующие положения:

1. Дифференциация диагностических и информационных технологий клинической электрокардиологии.

2. Стратификация методов и методологий клинической физиологии по их соответствию для комплексной электрокардиологической диагностики.

3. Системная оценка и анализ электрофизиологических показателей, характеризующих электродинамический процесс сердца в норме и патологии.

4. Комплексный образно-графический анализ и вероятностно-содержательная интерпретация количественных и качественных показателей биоэлектрического поля сердца человека характеризовались с учетом основных положений доказательной медицины.

В итоге, разработанная модель методологии комплексной электрокардиологической диагностики и системной оценки электрофизиологических параметров биоэлектрического поля сердца человека дала возможность на новом клинко-электрофизиологическом уровне решать обратную электродинамическую задачу и значительно повысить достоверность и эффективность диагностического процесса в кардиологии.

К основным показателям повышения качественного уровня исследований, достоверности, специфичности и диагностической эффективности относятся:

1. Увеличение информативности комплексной

электрокардиологической диагностики за счет выбора систем отведений, синхронного измерения сигналов отведений, векторного и дисперсионного картирования, динамического наблюдения и использования нагрузочных проб.

2. Применение компьютерной обработки биофизических и электрофизиологических показателей сердца.

3. Системная оценка и анализ электрофизиологических параметров электродинамического процесса сердца.

4. Последовательная и заключительная интерпретация комплексного электрокардиологического исследования проводится по результатам образно-графической визуализации составляющих электродинамического процесса сердца, которая способствует доказательному раскрытию вероятностно-содержательной сущности электрофизиологической информации.

5. Значимое увеличение общего объема электрокардиографической информации и повышения эффективности обмена этой информацией.

Алгоритм методологии комплексной оценки, анализа и интерпретации электродинамического процесса сердца в норме и при патологии.

Визуализация электродинамического процесса сердца с помощью электрокардиографической компьютерной системы при физиологических и патологических состояниях сердца оценивается, анализируется и интерпретируется с использованием принципов эвристической (качественной) и биофизической (количественной) диагностики.

К настоящему времени системный подход по оценке и анализу электрофизиологических характеристик электродинамического процесса сердца человека не применяется в клинической кардиологии и функциональной диагностике. Естественно, разработка и внедрение методологии комплексной оценки, анализа и интерпретации электродинамического процесса сердца в норме и при патологии является наиболее перспективной, прогрессивной и рациональной в кардиологической и электрофизиологической диагностике.

Эвристическая (качественная) методология системной оценки, анализа и интерпретации электродинамического процесса сердца использует принципы образно-графической визуализации и интегральных критериев:

1. Абerrацию предсердного и желудочкового комплекса (зубца P и QRS ЭКГ 12 отведений, ЭКГ и ВКГ в ортогональной системе отведений и топографической – в виде дэкартограмм);

2. Отклонение электрической оси P и QRS, смещение интегрального вектора петель QRS и T в системе координат; нарушение симметрии, площади и направления формирующего вектора QRS и T, перекрест петель QRS в виде цифры 8 или деформацию петель QRS и T.

Визуальная оценка и интерпретация дэкартограмм базируется на следующих принципах: моментные карты возбуждения дают наглядное представление общих свойств электродинамического процесса сердца (в основном охвата желудочков деполяризацией); изохронные карты характеризуют скорость и траекторию распространения фронта деполяризации желудочков в тангенциальном направлении по отношению к поверхностям стенки сердца; карта длительности активации отражает главным образом скорость распространения фронта деполяризации в радиальном или нормальном направлении по отношению стенки сердца, и карта ускорения ре-