

*Е.И.Соколов, Ю.И.Демидов, К.А.Зыков, М.В.Чачиашвили,  
О.И.Горбачева, В.И.Шевелев*

## ГАЗООБМЕН И ОБЩИЙ МЕТАБОЛИЗМ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ КЕТОАЦИДОЗОМ

Лаборатория пульмонологии, кафедра внутренних болезней № 3 с курсом эндокринологии  
Московского государственного медико-стоматологического университета,  
Спасо-Перовский госпиталь Мира и Милосердия, Москва

### GAS EXCHANGE AND BASAL METABOLISM IN INSULIN-DEPENDENT DIABETIC PATIENTS WITH KETOACIDOSIS

*E.I.Sokolov, Yu.I.Demidov, K.A.Zykov, M.V.Chachiashvili,  
O.I.Gorbacheva, V.I.Shevelev*

#### Summary

Gas exchange and basal metabolism were investigated in young insulin-dependent diabetic patients with ketoacidosis. Fourteen patients were enrolled in this study. The energy expenditure and fat and keton utilisation increased, the respiratory exchange ratio  $VCO_2/VO_2$  reduced in these patients. The hypoxemia was not revealed. The lung hyperinflation and a reduction of single breath carbon monoxide diffusing capacity transfer factor were also registered. A pathogenic role of these disturbances is discussed in the article.

#### Резюме

У 14 молодых пациентов с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом, осложненным декомпенсированным кетоацидозом, изучались состояние систем газотранспорта, основного обмена и утилизации метаболитических субстратов. Выявлены повышение расходования энергии со снижением отношения респираторного обмена, отсутствие гипоксемии, резкое возрастание утилизации жиров и кетонов. Анализ механики внешнего дыхания и диффузионной способности позволил зафиксировать гиперинфляцию легких и снижение фактора переноса в режиме однократной задержки дыхания. В работе обсуждается патогенетическая роль выявленных нарушений респираторной системы.

Диабетический кетоацидоз — грозное осложнение сахарного диабета 1-го типа, являющееся следствием абсолютной инсулиновой недостаточности и резкого снижения утилизации глюкозы тканями организма. Именно кетоацидотическая кома, несмотря на оптимизацию схем инсулиновой терапии, является в настоящее время одной из основных причин смертности больных диабетом в возрасте до 20 лет [3,7].

В большинстве исследований, посвященных диабетическому кетоацидозу, основное внимание уделяется нарушениям углеводного, жирового, белкового, водно-электролитного обмена, а также расстройствам кислотно-основного состояния [2,3,5]. Вместе с тем крайне мало работ посвящено изучению газообменного статуса при данном осложнении сахарного диабета. В этих исследованиях тканевая гипоксия при декомпенсации диабета объясняется ухудшением диссоциации оксигемоглобина в результате повышения фракции гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) и снижения в эритроцитах концентрации 2,3-дифосфоглицерата [2,4]. В последние годы все

более очевидным становится факт существенной роли расстройств трансмембранного обмена жидкости в легких [1,6] и нарушений вентиляционно-перфузионных отношений [1] в развитии дыхательной недостаточности при гипергликемической коме. Это приобретает особую значимость в условиях возникновения респираторного дистресс-синдрома, наблюдаемого в ряде случаев при тяжелой декомпенсации сахарного диабета [2]. Необходимо отметить, что ряд исследователей связывают данные изменения с проведением неконтролируемой регидратационной терапии [1,6]. В сложившейся ситуации необходимы дальнейшие исследования проблемы реакции системы газотранспорта в комплексе с изменениями общего метаболизма у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом.

Целью исследования явилось изучение системы газотранспорта, утилизации метаболитических субстратов и основного обмена при впервые выявленном сахарном диабете 1-го типа (ВВСД1) с наличием декомпенсированного кетоацидоза (ДКА).

Исходя из этого осуществлялся анализ кислородного статуса артериализированной капиллярной крови при ДКА с позиции концепции "The Deep Picture" [8], уточнялась специфика влияния кетогенеза на уровень расходования энергии и соотношение потребляемых питательных веществ; проводилась оценка вентиляционного ответа респираторной системы на развитие декомпенсированного метаболического ацидоза при ВВСД1; исследовалось состояние структуры статических объемов и диффузионной способности легких в ближайшие сроки после ликвидации острых проявлений кетогенеза.

### Материалы и методы

В основную группу были включены 14 некурящих пациентов (средний возраст 19 лет; 11 юношей и 3 девушки) с ВВСД1, осложненным ДКА (рН крови  $7,12 \pm 0,11$ , гликемия  $23,4 \pm 2,1$  ммоль/л), без предшествующего анамнеза хронических легочных заболеваний, признаков острой респираторной инфекции, анемии. Контрольную группу составили 10 лиц, отобранных по критериям здоровья Н.Н.Канаева (1975) и соответствовавших изучаемому контингенту больных по полу, возрасту, антропометрическим данным.

Всем пациентам проводились следующие исследования: 1) анализ газового состава артериализированной капиллярной крови и уровня молочной кислоты (ABL-555, "Radiometr", Дания); 2) определение кислородного потребления, выделения двуокси углерода и сопряженных с ними метаболических параметров, а также вентиляции легких и капнографии ("Oxycon Alpha", "Erich Jaeger", Германия); 3) компьютерная спирометрия ("SuperSpiro", "MicroMedical", Великобритания), изучение структуры общей емкости легких (гелиево-диффузионный метод), диффузионной способности по величине фактора переноса окиси углерода в режиме однократной задержки дыхания (TLsb) и устойчивого состояния (TLss) на аппарате "Transfer-screen-II" ("Erich Jaeger", Германия).

Концепция "The Deep Picture" базируется на документальной физиологии [8], при этом параметры кислородного статуса подразделяются на 3 группы, отражая последовательные звенья переноса  $O_2$  из альвеол легких к периферическим тканевым структурам: а) поступление; б) транспорт; в) высвобождение  $O_2$ . Ключевым показателем, используемым для суждения об адекватности поступления  $O_2$  из легких, является  $pO_2$  (а) — парциальное напряжение  $O_2$  в артериальной крови. Транспорт  $O_2$  характеризуется величиной артериальной концентрации общего кислорода ( $ctO_2$ ) — сумма  $O_2$ , связанного с гемоглобином и физически растворенного в плазме. Высвобождение  $O_2$  определяется степенью его сродства к гемоглобину, при этом аффинитет системы гемоглобин — кислород выражается через кривую диссоциации оксигемоглобина, положение которой определяется значением напряжения  $O_2$  при 50% десатурации артериальной крови (р50).

Важным дополнительным ассоциированным показателем оценки газового состава крови является значение напряжения экстракции артериального кислорода (рх). Последний представляет собой меру экстрактивности  $O_2$  артериальной крови, характеризующая комплексное влияние изменений  $pO_2$ ,  $ctO_2$  и р50 на возможность рекрутирования  $O_2$  к тканям. Данный параметр — это величина парциального давления кислорода после экстракции 2,3 ммоль  $O_2$  из 1 л артериальной крови при постоянном рН и  $pCO_2$ , определяющий таким образом конечно-капиллярное  $pO_2$  и адекватность доставки  $O_2$  к клеткам [8].

### Результаты исследования и их обсуждение

При изучении кислородного статуса у лиц с ВВСД1, осложненным ДКА, не зафиксировано расстройств поступления  $O_2$  из легочной системы в кровотоки (табл.1). В основной группе  $pO_2$  не имеет статистически значимых различий с аналогичной величиной параметра контрольной группы и находится в пределах референтного уровня [8]. Приемлемым оказался и транспорт  $O_2$  от системы внешнего дыхания к периферическим тканям ( $ctO_2$ ). Вместе с тем высвобождение  $O_2$  (р50) в условиях выраженного кетоацидоза было существенно повышено. Это обусловлено снижением аффинитета гемоглобина к  $O_2$  на фоне декомпенсированного метаболического ацидоза (сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо).

У пациентов с ВВСД1, осложненным ДКА, потенциальная способность артериальной крови к доставке  $O_2$  на периферию избыточна (см.табл.1), о чем свидетельствует достоверный рост параметра рх, составивший  $52,3 \pm 6,6$  мм рт.ст. в основной группе. рх, являясь интегративным показателем кислородного статуса, не менее не учитывает особенностей метаболизма и циркуляции, поскольку экстракция 2,3 ммоль/л  $O_2$  происходит в условиях адекватной тканевой перфузии и нормальных запросов  $O_2$ .

При диабетическом кетогенезе отмечается значимое возрастание кислородного потребления ( $VO_2$ ),

Таблица 1

Кислородный статус "The Deep Picture" у пациентов с ВВСД1, осложненным ДКА

Показатель	$pO_2$ , % от должного	$ctO_2$ , ммоль/л	р50, мм рт.ст.	рх, мм рт.ст.
Основная группа	$91,0 \pm 9,3$	$8,63 \pm 1,59$	$44,7 \pm 7,7^*$	$52,3 \pm 6,6^*$
Контрольная группа	$89,1 \pm 4,4$	$8,89 \pm 1,33$	$26,4 \pm 1,1$	$37,1 \pm 2,1$
Референтный уровень	Более 81	7,1–9,9	24–28	32–42

Примечание. Здесь и в табл.2–4 \* — различия с контрольной группой статистически значимы —  $p < 0,05$ .

Таблица 2

Расходование энергии, кислородное потребление и уровень молочной кислоты у больных ВВСД1, осложненным ДКА

Показатель	REE, % от должного	VO <sub>2</sub> , мл/мин	Лактат, ммоль/л
Основная группа	137,7±11,7*	334,8±39,6*	1,88±0,36*
Контрольная группа	101,7±8,2	236,3±19,7	1,04±0,21
Референтный уровень	100±10	200–300	0,5–1,6

расходования энергии в покое (*REE — resting energy expenditure*), что отражает существенное повышение динамики кислородзависимых обменных процессов (табл.2).

Возрастание уровня лактата при диабетическом кетоацидозе представляет собой отражение, с одной стороны, относительного дефицита лактатдегидрогеназы, связанного с выраженной недостаточностью инсулина, и несостоятельности печени в переработке избыточно образующейся молочной кислоты из мышечной ткани в цикле Кори [3], с другой стороны, развитие клеточной гипоксии способствует смещению обмена веществ в область анаэробного гликолиза с существенным нарастанием анализируемого субстрата (см.табл.2).

Однако, как было показано выше, потенциальная поставка O<sub>2</sub> к тканям чрезмерна, т.е. наряду с энергетическим голоданием клеток ("голод среди избобия" [2,3]) при сахарном диабете, осложненном кетоацидозом, имеет место и состояние "гипоксии без гипоксемии". Это обусловлено расстройством микроциркуляции за счет обезвоживания, гемореологических сдвигов, изменением системы гемостаза, гиперлипидемией, а также нарушением утилизации O<sub>2</sub> в тканях при реально избыточном его высвобождении.

Таблица 3

Отношение респираторного обмена, утилизация метаболических субстратов у лиц с ВВСД1, осложненным ДКА

Показатель	RER	Глюкоза, %	Жиры, %
Основная группа	0,703±0,033*	4,07±8,14*	95,93±8,14*
Контрольная группа	0,846±0,016	47,8±4,20	52,20±4,20
Референтный уровень	0,83	43	57

При анализе потребления O<sub>2</sub> и выделения углекислого газа выявлено, что отношение респираторного обмена (*RER — respiratory exchange ratio VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>*) при кетоацидозе достоверно снижено по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (табл.3).

Низкое значение *RER* отмечается в ситуациях, при которых имеет место глюконеогенез и продукция кетоновых тел (ацетоацетат и бета-гидроксибутират) [4]. Достоверное снижение *RER* в основной группе указывает на неспособность к утилизации глюкозы тканями этих пациентов, в связи с чем их организм в условиях абсолютного дефицита инсулина вынужден использовать другие источники энергии, в частности жиры и кетоны (см. табл.3).

В условиях метаболического ацидоза легочная система осуществляет его респираторную компенсацию путем увеличения минутной вентиляции. Это сопровождается развитием гипокемии (снижение парциального давления двуокиси углерода в конце выдоха *PetCO<sub>2</sub>*) и ростом отношения физиологического мертвого пространства к дыхательному объему (*Vd/Vt*) (табл.4).

При выполнении исследования механики внешнего дыхания и диффузионной способности легких у лиц с манифестацией сахарного диабета в состоянии кетоацидоза нами зафиксированы 2 основных феномена: 1) гиперинфляция легких; 2) снижение фактора переноса окиси углерода в режиме однократной задержки дыхания (*TLsb*) (см. рисунок). Признаков ограничения воздушного потока у пациентов основной группы не выявлено.

Гипервоздушность легких характеризуется увеличением *FRC* (функциональной остаточной емкости легких, детектируемой гелиево-дильуционным методом) (130,6±13,2% от должного) и ростом остаточного объема — *RV* (159,8±18,5% от должного) (см. рисунок). Повышение воздушности легочной паренхимы при диабетическом кетоацидозе представляется вполне обоснованным, поскольку данная приспособительная реакция является одним из проявлений респираторной компенсации метаболического ацидоза и направлена на выведение избыточно образую-

Таблица 4

Минутная вентиляция и данные капнографии (*End Tidal CO<sub>2</sub>*) у больных ВВСД1, осложненным ДКА

Показатель	VE, мл/мин	<i>PetCO<sub>2</sub></i> , мм рт.ст.	Vd/Vt
Основная группа	28,1±4,6*	12,3±5,4*	0,47±0,10*
Контрольная группа	6,3±1,5	40,6±2,7	0,23±0,06
Референтный уровень	5–10	36–45	Менее 0,3

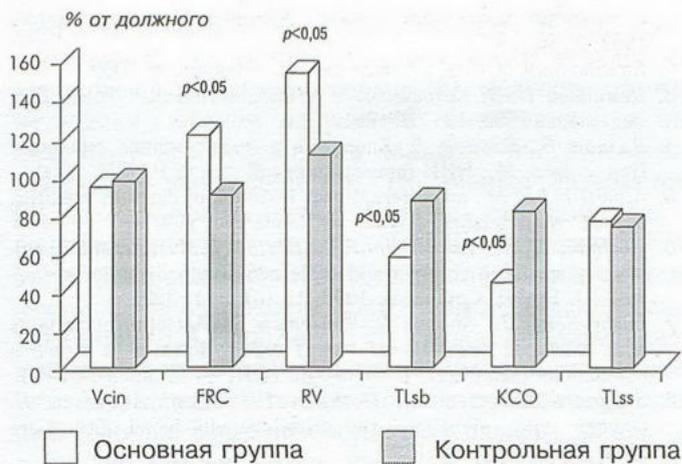


Рис. Структура общей емкости и диффузионной способности легких у пациентов с ВВСД1.

щихся кетонов и  $\text{CO}_2$ . Расправление легких ведет к растяжению альвеолярно-капиллярной мембраны, вовлечению в газообмен ранее не функционировавших альвеол для увеличения диффузии газов через аэрогематический барьер. Однако  $\text{TLsb}$  и коэффициент переноса ( $\text{KCO}$ ) оказываются достоверно сниженными у пациентов основной группы, соответственно  $63,8 \pm 10,8$  и  $53,4 \pm 13,5\%$  от должного (см. рисунок). Эти изменения отражают развитие альвеолярно-капиллярного блока и сокращение активно функционирующего объема легких при декомпенсации ВВСД1. С другой стороны, высокое значение трансфер-фактора  $\text{CO}$ , определяемого методом устойчивого состояния ( $\text{TLss}$ ), свидетельствует об отсутствии выраженных расстройств "гемодинамического" компонента диффузионной способности легких в дебюте заболевания.

При сахарном диабете 1-го типа, осложненном ДКА, несмотря на выраженные проявления вентиляционно-перфузионных несоответствий с ростом физиологического мертвого пространства возможно развитие гипероксии периферических тканей. В условиях абсолютной недостаточности инсулина при декомпенсации ВВСД1, происходит включение резервных механизмов энергообеспечения с резким повышением роли жиров и кетонов как источников ресинтеза АТФ. Расходование энергии при диабетическом кетоацидозе значительно возрастает. Хорошо известно, что общее потребление  $\text{O}_2$  и продукция углекислоты в единицу времени прямо соотносятся с количеством освобождаемого тепла на тканевом уровне. Хотя жиры обеспечивают продукцию большего количества килокалорий на 1 г вещества, чем углеводы, при их окислении требуется больше  $\text{O}_2$  по сравнению с окислением углеводов. Таким образом, потребление  $\text{O}_2$  для поддержания жизненных функций организма, связанных с деятельностью сердечно-сосудистой системы и работой дыхания, также существенно возрастает при использовании жиров в качестве главного метаболического субстрата, что снижает экономичность функционирования клеточ-

ных субъединиц организма и предъявляет повышенные требования к доставке  $\text{O}_2$  газотранспортными системами.

Сахарный диабет с ДКА сопровождается компенсаторной гипервентиляцией и потенциально избыточной доставкой  $\text{O}_2$  к тканевым структурам, в связи с чем следует признать малообоснованным обязательное назначение кислородотерапии (нередко директивно осуществляемой медицинским персоналом при одышке) у данной категории пациентов. В такой ситуации имеется реальная опасность возникновения кислородной интоксикации с интенсификацией липопероксидации биологических мембран и снижением чувствительности специфических рецепторных структур к инсулину. Сахарный диабет, осложненный ДКА, сопровождается усиленной вентиляцией и гипервоздушностью легких, что отражает респираторную компенсацию метаболического кетоацидоза. Вместе с тем без своевременной коррекции данного состояния последнее может привести к формированию утомления дыхательной мускулатуры, так как запасы мышечного гликогена быстро истощаются при невозможности активного поступления глюкозы в миоциты в отсутствие инсулина. Более того, в условиях повышения анаэробного гликолиза и снижения активности пируватдегидрогеназы происходит накопление в мышечной ткани лактата и ионов водорода, снижающих сократительную способность "дыхательной помпы".

У пациентов с ВВСД, осложненным ДКА отмечается расстройство "мембранного" компонента диффузионной способности легких, при сохраненной "гемодинамической" составляющей газообмена. Это, вероятно, связано с утолщением и изменением физико-химических свойств альвеолярно-капиллярной мембраны вследствие накопления гликолизированного коллагена в базальной мембране легочных микрососудов, продуктов полиолового пути обмена глюкозы, а также в результате альтерации сурфактанта, представляющего собой первый элемент аэрогематического барьера (фосфолипиды сурфактанта существенно облегчают транспорт  $\text{O}_2$  в кровоток). Однако гипоксемии у пациентов основной группы нами не выявлено. Это объясняется тем, что равновесие альвеолярного и капиллярного  $\text{pO}_2$  наступает прежде, чем эритроцит преодолевает треть длины капилляра, поэтому даже при умеренном снижении диффузионной способности наличие функциональных резервов в легких может обеспечить это равновесие до того как эритроцит завершит свой путь по капилляру.

## Выводы

1. При сахарном диабете 1-го типа, осложненном кетоацидозом, гипоксемии не наблюдается, напротив, возникает потенциальная возможность гипероксической альтерации тканевых структур.
2. Расходование энергии при диабетическом кетоацидозе существенно возрастает. При этом проис-

ходит включение резервных механизмов энергообеспечения за счет повышения роли жиров и кетонов как источников ресинтеза АТФ.

- Сахарный диабет с ДКА сопровождается повышенной минутной вентиляцией и гипервоздушностью легких, что отражает респираторную компенсацию метаболического кетоацидоза.
- У пациентов с ВВСД1 отмечается расстройство "мембранного" компонента диффузионной способности легких при сохраненной "гемодинамической" составляющей газообмена.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Александров В.Н., Бобринская И.Г., Спиридонова Е.А. О механизмах острой дыхательной недостаточности у больных

с гипергликемическими комами. Анестезиол. и реаниматол. 1997; 2: 16–18.

- Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина; 2000.
- Демидова И.Ю. Кетоацидоз и кетоациidotическая кома. Рус. мед. журн. 1998; 12: 780–784.
- Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология: Пер. с англ. М.: НИИ биомедицинской химии РАМН; 2000.
- Alberti K.J.M.M., ed. International textbook of diabetes mellitus. 2nd ed. West Sussex: J.Wiley and Sons Ltd; 1997.
- Hoffman W.N., Locksmith J.P., Burton E.M. Interstitial pulmonary edema in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. J. Diabet. Complicat. 1998; 12 (6): 314–320.
- Laron-Kenet T., Shamis I., Weitzman S. Mortality of patients with childhood onset (0–17 years) type I diabetes in Israel: a population-based study. Diabetologia 2001; 44 (suppl.3): 81–86.
- Siggaard-Andersen O., Gothgen I.H., Fogh-Andersen N. Oxygen status of arterial and mixed venous blood. Crit. Care Med. 1995; 23: 1284–1293.

Поступила 06.08.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.131-008.331-07:615.234.015

*Я.Н.Шойхет, А.А.Лагутин, Т.В.Беднаржевская, Р.И.Райкин*

### КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИПРАТРОПИУМА БРОМИДА НА ДАВЛЕНИЕ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Алтайский краевой пульмонологический центр, Алтайский государственный медицинский университет, кафедра теоретической физики физико-технического факультета Алтайского государственного университета

AN EFFECT OF IPRATROPIUM BROMIDE TO THE PULMONARY ARTERY PRESSURE

*Ya.N.Shoikhet, A.A.Lagutin, T.V.Bednarzhevskaya, R.I.Raykin*

#### Summary

An investigation of pulmonary artery pressure was performed in 70 chronic obstructive bronchitis patients based on echodopplercardiography and lung function testing results. Against the background of the acute test with 40 mcg of ipratropium bromide the pulmonary artery pressure decreased by 3.8 mm Hg in average. When the data obtained analyzed with mathematic statistic methods the correlation was revealed between the decreasing the pulmonary artery pressure and lung function parameters. The pulmonary artery pressure was not decreased under  $(RV \cdot 100)/FRC > 90\%$  condition. Thus, the effect of ipratropium bromide to the pulmonary haemodynamics is limited by certain parameters of the lung function.

#### Резюме

Проведено исследование давления в легочной артерии по данным эходопплерокардиографии и показателей функции внешнего дыхания у 70 пациентов с хроническим обструктивным бронхитом. Под воздействием 40 мкг ипратропиума бромидом в "остром опыте" давление в легочной артерии снижалось в среднем на 3,8 мм рт.ст. Анализ полученных данных методами математической статистики выявлена зависимость между снижением давления в легочной артерии и показателями функции внешнего дыхания. Отмечено, что при  $(RV \cdot 100)/FRC > 90\%$  снижения давления в легочной артерии не происходит; таким образом, влияние ипратропиума бромидом на легочную гемодинамику ограничено определенными параметрами функции внешнего дыхания.

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) как составляющий хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ) имеет широкое распространение во всем мире [9]. В последние годы наблюдается на-

растание частоты клинически тяжелых форм ХОБ с развитием легочно-сердечной недостаточности, что ведет к инвалидизации пациентов и преждевременной смертности [2]. По данным аутопсийных исследо-