

Из терапевтической клиники им. проф. Р. А. Лурия (директор проф. Р. И. Лепская) Казанского государственного института усовершенствования врачей им. В. И. Ленина.

К методике исследования и к интерпретации гликемической реакции после нагрузки глюкозой.

Х. Д. Давлетбаев.

Настоящее сообщение представляет собой часть нашей работы об углеводном обмене при язвенной болезни. Мы имеем в виду остановиться на методике исследования и интерпретации гликемической кривой после нагрузки глюкозой, так как исследование нарушения углеводного обмена приобретает все большее значения в клинике внутренних болезней. Поскольку регуляция сахара крови обеспечивается целой системой органов, естественно, что при очень многих заболеваниях мы встречаем более или менее выраженные расстройства углеводного обмена; так, известно, что даже спонтанная гипергликемия и гликозурия могут встречаться при заболеваниях поджелудочной железы не только при диабете, но и при панкреатитах, кровоизлияниях в рванцы, камнях, кистах, раке поджелудочной железы и т. д.; такие же явления могут иметь место при аномалиях гипофиза, надпочечников, щитовидной железы и в других случаях.

С тех пор, как микрометоды исследования крови вошли в обиход клиники, мы получили возможность улавливать также и более тонкие признаки отклонения в углеводном обмене не только там, где можно обнаружить спонтанную гипергликемию, но даже и в таких случаях, где сахар крови натошак остается нормальным. Разработанный Розенбергом, Умбером, Штаубом, Трауготт и др. метод исследования гликемической реакции после нагрузки глюкозой и изучение типа получаемой после нагрузки гликемической кривой уже прочно вошел в клиническую практику; применение этого метода позволяет улавливать скрытые расстройства углеводного обмена не только при латентно протекающем диабете или при вышеперечисленных заболеваниях, но и при целом ряде острых и хронических инфекций, при болезнях печени, при осложнениях заболеваний желудочно-кишечного тракта и т. п. Этот метод дает также возможность изучать тесные взаимоотношения нормальных и патологических функций отдельных органов и углеводного обмена. Таким образом, изучение гликемической кривой после нагрузки глюкозой становится одним из необходимейших методов исследования, облегчающим нередко диагностику и дающим руководящие указания для терапии.

Несмотря на то, что клиническая методика исследования углеводного обмена посредством алиментарной нагрузки в общих чертах достаточно разработана и установлены основные типы нормальной и патологической гликемической реакции, не мало еще имеется спорного как в вопросах методики исследования,

так и в вопросах генезиса самой гликемической кривой. Как известно, после приема 100 г глюкозы, как это было вначале предложено Розенбергом, или меньших количеств—80, 50 и даже 30 г, как это впоследствии предлагали другие авторы, нормальная реакция организма выражается в более или менее крутом подъеме гликемической кривой; вскоре после этого кривая сахара крови начинает обычно снижаться и через 2 часа приходит к норме или даже переходит в легкую гипогликемию, а затем снова выравнивается. Патологическое отклонение отражается как на высоте подъема гликемической кривой, так и на времени, когда достигнута максимальная высота кривой, и в особенности—на длительности гликемической реакции, т. е. на времени, необходимом для возвращения сахара крови к исходной величине. „Истолкование нормальной алиментарной гипергликемии не просто и еще поныне спорно“, говорит такой крупный специалист по вопросам обмена веществ, как Графе. Общепринятый раньше взгляд заключается в том, что всосавшийся из желудочно-кишечного тракта сахар не используется целиком печенью, переходит в кровь из печеночных вен и циркулирует в крови, пока не используется постепенно тканями или вновь опять-таки печенью. Резорбционная теория защищается, например, Gigon'ом и Бородулиным, которые после энтеральной нагрузки глюкозой наблюдали параллельное нарастание сахара в портальной и печеночной вене у собак.

Этой резорбционной теории в настоящее время противопоставляется другая теория, рефлекторная. Эйснер и Форстер в 1921 году впервые высказались против резорбционной теории, основываясь на том, что повышение сахара крови в некоторых случаях наступает так быстро после приема сахара (через 4, 5, 6 минут), что к этому времени значительное всасывание из кишечника еще не могло произойти. Так, напр., они нашли, что у исследуемого субъекта, который ел 150 г белого хлеба, уже во время еды сахар крови повысился с 0,085% до 0,11%, а 10 минут спустя—до 0,153%; они поэтому полагают, что углеводы вызывают в желудочно-кишечном тракте известное раздражение, которое рефлекторно передается на печень и стимулирует последнюю к гликогенолизу. Подобный взгляд защищается также Штаубом, Умбером и Розенбергом. Таким образом оттекающий из печени сахар есть, согласно рефлекторной теории, не тот сахар, который принят в пищу, а печеночный. На основании экспериментальных исследований относительно содержания сахара в портальной и печеночной венах при энтеральной нагрузке углеводами Генис, Черная и Якушева также говорят о „возможности рефлекторного происхождения алиментарной гипергликемии“.

Однако, если в первые минуты нарастание сахара крови может быть объяснено одними рефлекторными явлениями, то для дальнейшего подъема гипергликемической кривой значение резорбции, несомненно, должно быть также велико, о чем свидетельствуют работы Кори, Вудгэт и др.

Для объяснения нисходящего колена сахарной кривой можно привлечь два фактора: во-первых, понижение концентрации сахара в портальной вене и, во-вторых, повышенную продукцию инсулина, которая наступает в ответ на повышение сахара крови.

Такой генезис понижения сахарной кривой во вторую фазу признается в настоящее время большинством авторов. Как подчеркивает Графе „действие инсулина лучше всего отражается в терминальной гипогликемии, которая едва ли допускает другое толкование“. Влияние избыточного выделения инсулина выражается также в так наз. феномене Штауба и Трауготт. Этими авторами установлен очень интересный факт, что после повторной (2-кратной или 3-кратной) нагрузки глюкозой гипергликемический эффект в норме почти не выражен, если только следующая порция сахара введена не раньше, чем через час или полтора после первой.

Эта более слабая реакция может также быть отнесена лишь за счет избыточной секреции инсулина.

Занимаясь изучением углеводного обмена при язвенной болезни, мы остановились на некоторых вопросах методики исследования гликемической реакции.

В нашей клинике, пользующейся уже в течение многих лет для практических целей исследованием гликемической реакции на нагрузку глюкозой при различных заболеваниях, принята обычная методика исследования нагрузкой в 100 или 80 г глюкозы per os.

Приступая к исследованию нового вопроса об углеводном обмене при язвенной болезни, мы все же считали необходимым еще более уточнить методику, чтобы по возможности исключить приводящие влияния, могущие отразиться на ходе исследования.

Действительно, необходимо отметить, что многочисленные авторы, занимавшиеся исследованием алиментарной гликемии у здоровых, указывают на значительные индивидуальные различия в высоте и ходе гликемической кривой в зависимости от ряда факторов: количества глюкозы, быстроты всасывания, предшествовавшего питания и, отчасти, реакции нервной системы. Но так как эти исследования велись на здоровых людях, то естественно, что в общем у большинства авторов, пользовавшихся однородной методикой, получались совпадающие результаты, позволяющие говорить о типе нормальной гликемической реакции. Впоследствии некоторые исследователи, как Трауготт, выдвинули даже положение, что и количество применяемой глюкозы не играет роли при исследовании характера гликемической реакции: 20 г глюкозы будто бы вызывают такую же гипергликемию, что и 100 г. Многие клиницисты на основании этого считают достаточным пользоваться очень небольшой нагрузкой, даже в 30 г глюкозы. Бодуэн, Хетени и друг. считают, что высота подъема гликемической кривой или точнее отношение вершины ее к исходной величине сахара крови (так наз. гипергликемический коэффициент) не должен превышать определенной нормы (1,35—1,40).

Более высокие гипергликемические коэффициенты указывают, согласно этим авторам, на функциональную недостаточность печени.

Однако данные Трауготт расходятся с данными Штауба, который отмечает влияние количества глюкозы на высоту кривой и длительность реакции у здоровых.

Так, согласно исследованиям Штауба, вершина сахарной кривой крови превышает исходную величину натошак:

			Продолжительность реакции	
			100 мин.	
после приема 80,0	декстрозы	на 139%	40	„
„	„	на 81%	25—30	„
„	„	на 33—44%		
„	„	на 19—21%		

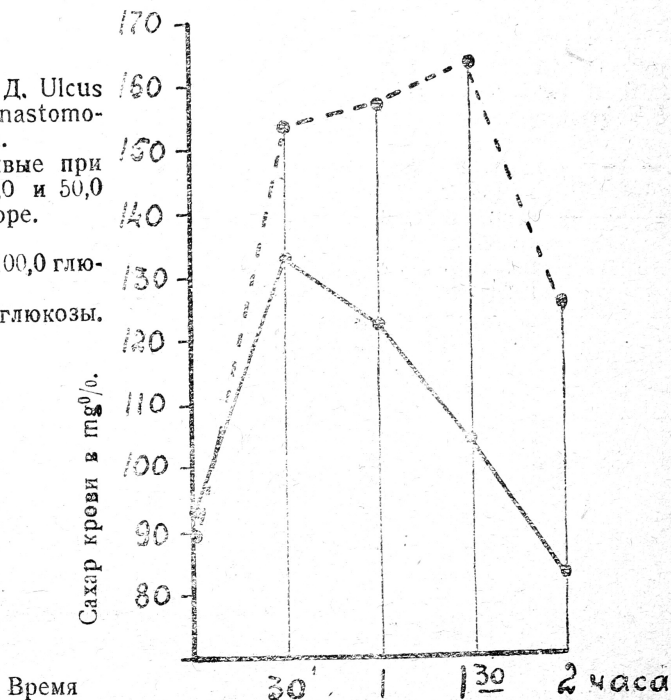
Как видно из этих данных высота подъема не пропорциональна дозировке. Что касается гипергликемического коэффициента, то значение его также не одинаково расценивается различными авторами. Наконец, вопрос о значении всасывания из кишечника хотя и изучался в некоторых отношениях в эксперименте, но почти не учитывался практически при клинических методах исследования. Между тем исследования Майера (1932 г.) указывают, что при обычной пероральной нагрузке тип гликемической кривой стоит в связи с характером желудочной эвакуации, и, следовательно, с всасыванием из кишечника.

Принимая во внимание изложенные противоречия, мы занялись вопросом о зависимости гликемической реакции от величины углеводной нагрузки и от времени перехода сахарного раствора в кишечник. Прежде всего мы проверили в нескольких случаях из нашего материала влияние различной величины нагрузки глюкозой. Применяя для нагрузки разное количество глюкозы (50, 80 и 100 г) и производя повторные исследования на одном и том же больном, мы обнаружили следующее:

Кривая 1. Больной Д. *Ulcus duodeni, gastroenteroanastomosis et gastritis anacida.*

Гликемические кривые при введении per os 100,0 и 50,0 глюкозы в 50% растворе.

— — — нагрузка в 100,0 глюкозы.
— нагрузка в 50,0 глюкозы.



При нагрузке 50 г глюкозы в 50% растворе повышение сахара крови происходит в меньшей степени, чем при введении 80 или 100 г глюкозы. Кроме того, в некоторых случаях при больших нагрузках возвращение к норме наступает несколько позже, чем при малых количествах. Последнее наблюдается, очевидно, резче там, где можно предполагать патологические отклонения в сахаро-регулирующем аппарате. Так, например, у больного Д. (клинически. диагноз *Ulcus duodeni, gastroenteroanastomosis et gastritis anacida*, кривая 1) при введении 50 г глюкозы гликемическая кривая поднимается только до 138 мг% и через 2 часа

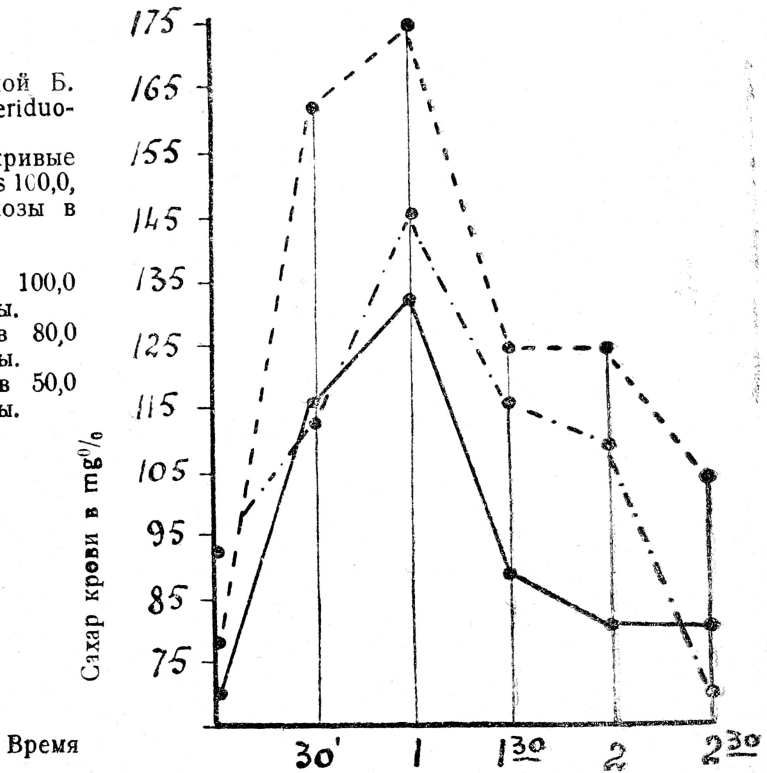
возвращается к норме, а при нагрузке 100 г она достигает 170 мг% и через 2 часа не возвращается к нормальным цифрам.

У 2-го больного Б. (кривая № 2, клинический диагноз *ulcus duodeni, periduodenitis*) динамику сахара крови которого мы исследовали, применяя три нагрузки в 50, 80 и 100 г глюкозы, мы наблюдали следующее: при нагрузке в 50 г глюкозы сахар крови доходит только до 133 мг%, при 80 г—до 145 мг%, а при 100 г глюкозы достигает 176 мг%, причем возвращение к норме через 2 часа наблюдается лишь при наименьшей нагрузке, а при 80 и 100 г возвращение к норме запаздывает,—оно наблюдается лишь через 2½ часа; при нагрузке в 100 г кривая хотя и приходит к нормальным цифрам через 2½ часа, но ос-

Кривая 2. Больной Б.
Ulcus duodeni et periduodenitis.

Гликемические кривые
при введении per os 100,0,
80,0 и 50,0 глюкозы в
50% растворе.

--- нагр. в 100,0
глюкозы.
- - - - нагр. в 80,0
глюкозы.
— нагр. в 50,0
глюкозы.

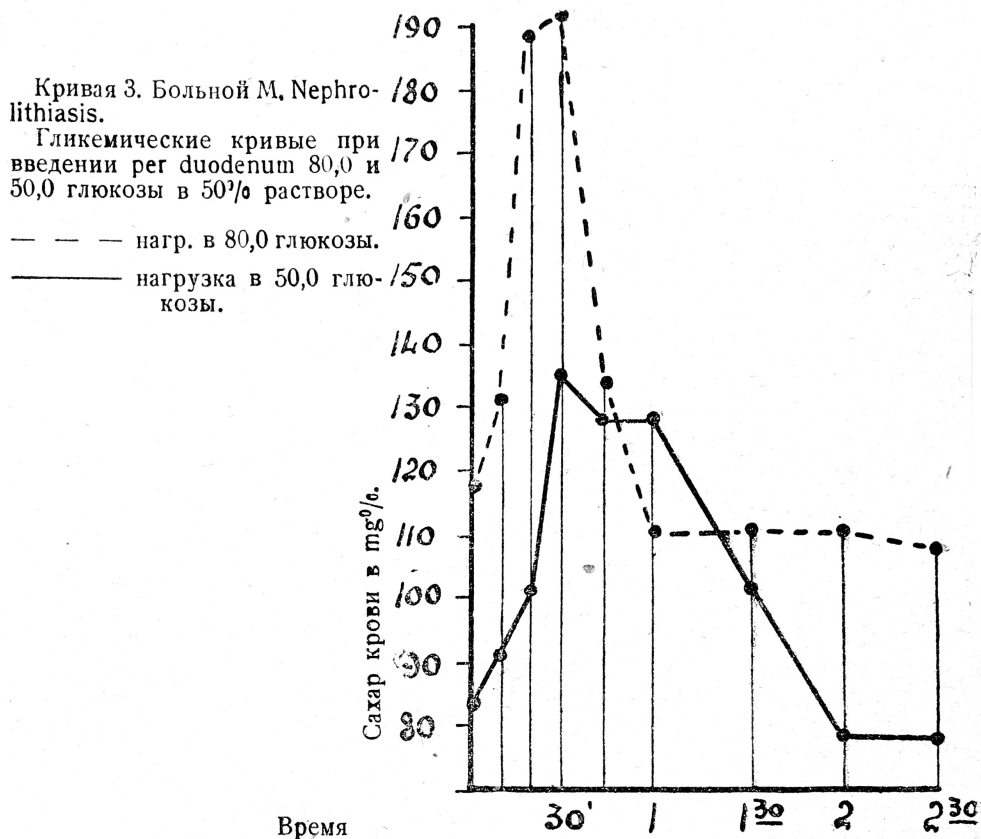


тается все же выше исходной величины. Таким образом мы убедились в том, что количество вводимой глюкозы влияет как на высоту гликемической кривой, т. е. на величину гипергликемического коэффициента, так и на ее характер, позволяя в некоторых случаях выявить патологические отклонения там, где при малых дозах глюкозы они могли бы быть просмотрены.

Желая исключить влияние желудочной эвакуации на результаты наших исследований, мы в некоторых случаях поставили аналогичные опыты с нагрузкой различной величины, вводя глюкозу в *duodenum* через зонд.

Такие исследования произведены на 4 больных, причем обнаружена была такая же общая закономерность, как и при введении

разных количеств глюкозы *per os*, а именно: при различных количествах глюкозы получаются у одного и того же больного разные гликемические кривые; чем больше введено сахара, тем выше гипергликемический коэффициент, но тип гликемической кривой в случаях введения сахара в *duodenum* остается нормальным в том отношении, что высота сахара крови через два часа приходит к норме. Так, напр., у больного М. (кривая 3, клинич. диагноз *Nephrolithiasis*) при введении 50 г глюкозы кривая поднимается через 30 минут только до 135 мг%, а при 80 г глюкозы она достигает через те же 30 минут 194 мг%. У боль-



ного Б. (кривая 4, клинический диагноз *Ulcus duodeni*) при введении 50 г глюкозы кривая доходит до 125 мг%, тогда как при 100 г глюкозы она достигает 243 мг%.

Из этих опытов совершенно отчетливо видно влияние количества резорбированной глюкозы на течение гликемической кривой и на гипергликемический коэффициент. Если же количество глюкозы, вводимой непосредственно в *duodenum*, так ясно отражается на типе гликемической реакции, то и при обычной методике нагрузки *per os* количество сахара, перешедшего в *duodenum*, и время его перехода, что обычно не учитывается, должны неизбежно отражаться на ходе гликемической реакции. С целью

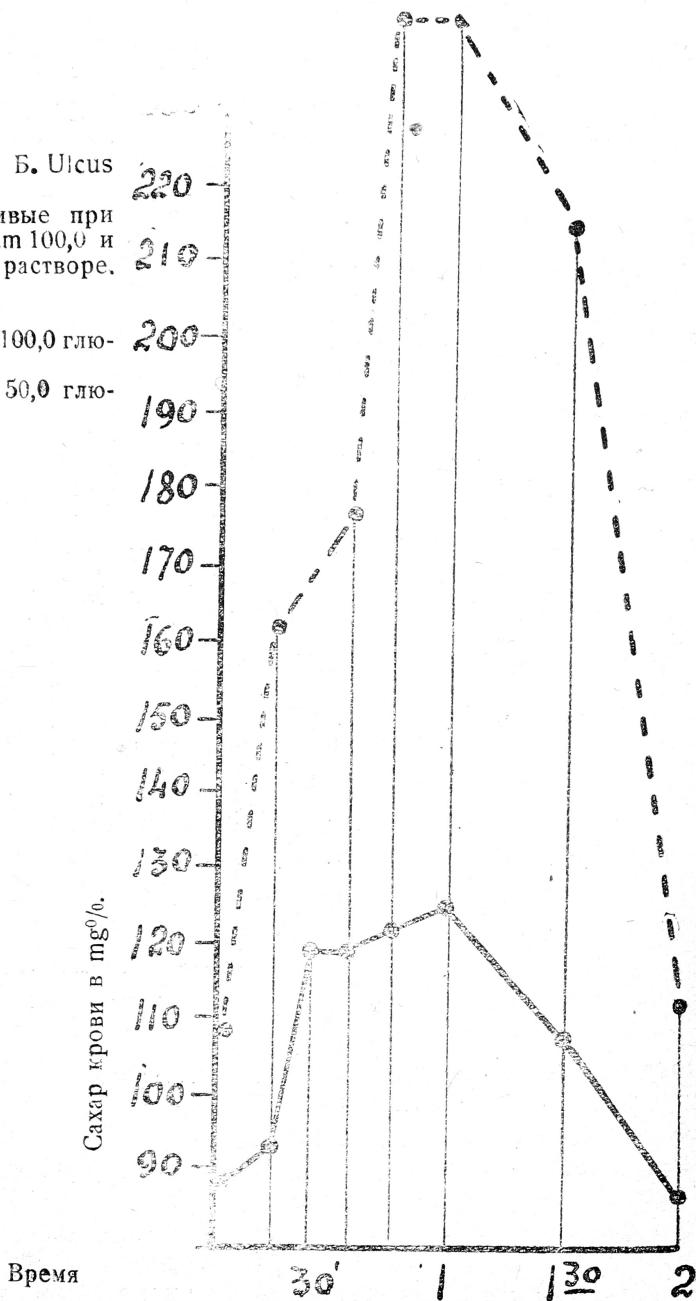
выяснения этого вопроса мы поставили ряд наблюдений, при которых гликемическая реакция изучалась с учетом времени и характера эвакуации сахарного раствора из желудка.

Мы пользовались в основном следующей методикой Майера: вводя больному натошак в желудок тонкий зонд, мы откачивали все содержимое желудка

Кривая 4. Больной Б. *Ulcus duodeni*.

Гликемические кривые при введении *per duodenum* 100,0 и 50,0 глюкозы в 50% растворе.

— — — нагрузка в 100,0 глюкозы.
— нагрузка в 50,0 глюкозы.



После этого, определив количество сахара крови натошак, вводили в желудок через зонд 80 г глюкозы в 50% растворе. Затем через каждые полчаса откачивали обратно все содержимое желудка, определяли количество его и, оставив

1 см³ для исследования, всю остальную жидкость снова вводили обратно в желудок. Определяя процентное содержание сахара во взятой пробе и учитывая объем добытого каждый раз желудочного содержимого, мы могли подсчитывать, сколько сахара содержится в каждый данный момент в желудке и сколько эвакуировалось в кишечник. Параллельно мы каждые полчаса определяли количество сахара в крови. Таким образом мы могли сопоставлять гликемическую кривую с кривой сахара, содержащегося в желудке. Для количественного определения сахара в желудочном содержимом мы предпочли пользоваться очень точным химическим способом определения сахара по Хагедорну, который позволяет пользоваться очень небольшими количествами исследуемого материала. Нам пришлось лишь уменьшить концентрацию сахара в исследуемой жидкости, для чего оставленная проба желудочного содержимого предварительно разводилась нами в 100 раз дистиллированной водой в мерной колбе: для исследования мы брали 0,1 см³ микропипеткой из этого разведения. Для того, чтобы сахарный раствор не оставался продолжительное время вне желудка, что отразилось бы на точности исследования, пришлось ускорить процесс откачивания и обратного введения раствора. Мы применяли 150-граммовый шприц Жэнэ и оливу желудочного зонда с широкими отверстиями; это давало возможность сократить время, необходимое для указанных манипуляций до 2—3 минут даже в тех случаях, когда количество содержимого желудка вследствие гиперсекреции превышало 300 см³. Мы убедились также в том, что влияние редуцирующих веществ, находящихся в самом желудке, настолько незначительно, что его можно совершенно игнорировать; так, например, при исследовании редуцирующих веществ в желудочном содержимом натощак мы нашли, что количество этих веществ колеблется от 17 до 92 мг‰, в среднем оно равно 40 мг‰.

Исследовав по изложенной методике 11 больных, мы обнаружили следующее: при нагрузке всех больных одинаковым количеством сахара, т. е. 80 г глюкозы у одной группы этих больных гликемическая кривая поднимается высоко (приводим для примера кривую 5), а у других имеются наоборот, сравнительно низкие гликемические кривые (см. напр., кривую 6).

При сопоставлении гликемических кривых с кривыми сахара в желудочном содержимом обнаруживается, что у первой группы больных, реагирующих высоким подъемом сахара крови, происходит быстрая эвакуация сахара из желудка в duodenum. У всех больных этой группы в течение первого часа больше чем половина сахара, введенного в желудок, успела перейти из желудка в duodenum. Через 2 часа в желудке оставалось очень незначительное количество сахара, а через 2½ часа в большинстве случаев не было сахара вовсе.

У двух остальных больных, у которых получены сравнительно низкие гликемические кривые, мы могли установить, что в течение первого часа исследования лишь меньше половины введенного сахара успела перейти из желудка в duodenum, т. е. была отмечена замедленная эвакуация сахарного раствора. В этих последних случаях через 2 часа в желудке оставались еще значительные количества сахара: 27 г—38 г.

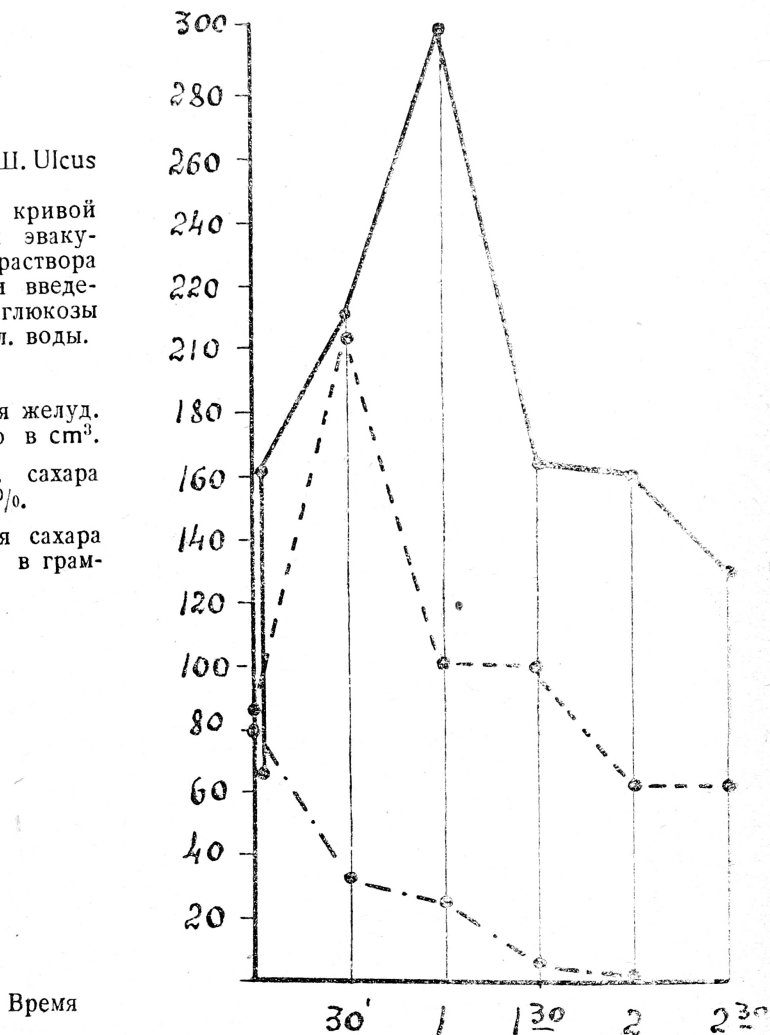
Таким образом можно установить параллелизм между быстротой опорожнения желудка (двигательной его деятельностью) и характером гликемической кривой. Высота последней зависит от быстроты поступления сахара из желудка в duodenum, следовательно, от быстроты поступления его в кровь. В этом отношении наши наблюдения вполне подтверждают исследования Майера.

Обращает на себя внимание также следующее обстоятельство: при сопоставлении вышеприведенных гликемических кривых и кривых опорожнения желудка от сахарного раствора мы видим, что максимальная высота гликемической кривой (гипергликемического коэффициента) зависит от количества сахара, поступающего из желудка в duodenum в течение 1 часа или 1½ час. Поступающие из желудка дальнейшие порции сахарного раствора не оказывают большей частью влияния на гликемическую кривую

Кривая 5. Б-й Ш. Ulcus
gastruloricum.

Сопоставление кривой
сахара крови и эвакуа-
ции сахарного раствора
из желудка при введе-
нии per os 80,0 глюкозы
в 160 см³ дистил. воды.

— — — — — Кривая желуд.
содержимого в см³.
- - - - - Крив. сахара
крови в mg%.
- . - . - Кривая сахара
жел. содер. в грам-
мах.



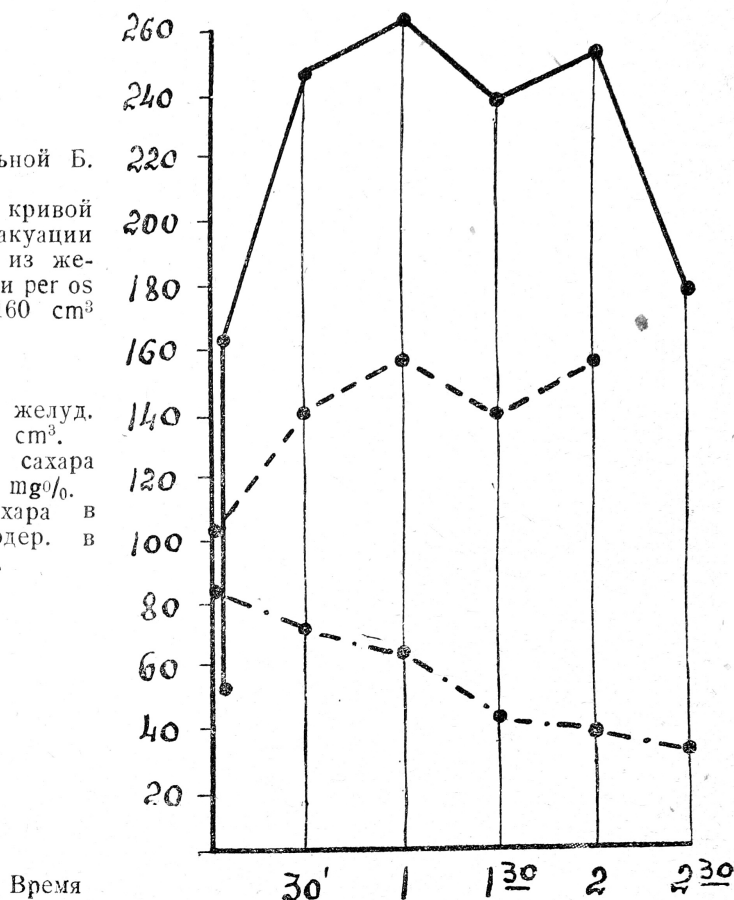
в сторону ее дальнейшего повышения. Таким образом, сахарная кривая, достигнув своей наивысшей точки, начинает опускаться и через два, 2½ часа возвращается в большинстве случаев к нормальным цифрам, несмотря на то, что сахар продолжает поступать в duodenum. Такая реакция соответствует вышеизложенным наблюдениям Штауба и Трауготт о том, что в норме только первая нагрузка глюкозы влияет на повышение сахара крови.

Объяснение этому факту мы также уже дали; в ответ на определенный уровень гипергликемии организм реагирует продукцией инсулина, благодаря чему сахар крови начинает снижаться и при достаточном выделении инсулина идет усвоение также и добавочно поступающих количеств сахара.

Кривая 6. Больной Б.
Ulcus duodeni.

Сопоставление кривой сахара крови и эвакуации сахарного раствора из желудка при введении *per os* 80,0 глюкозы в 160 см³ дест. воды.

— Кривая желуд. содер. в см³.
- - - Кривая сахара крови в mg⁰/₁₀₀.
- · - · - Кр. сахара в жел. содер. в граммах.



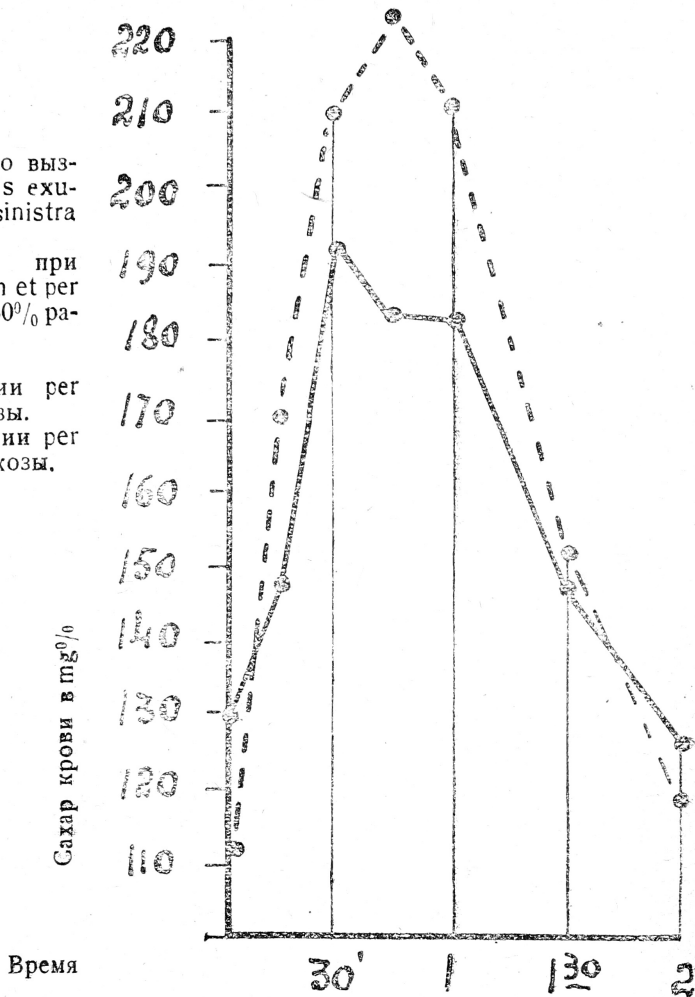
Итак, на высоту сахарной кривой при нагрузке глюкозой *per os* (на гипергликемический коэффициент) влияет не количество введенного в желудок сахара, а количество его, перешедшее в *duodenum* в течение первого часа или 1½ часа.

Наконец, мы сопоставили также динамику сахара крови у одного и того же больного при различных способах нагрузки: при приеме глюкозы *per os* и при непосредственном введении его в *duodenum* в одинаковых количествах. По этой методике нами исследованы гликемические кривые у 6 больных. При этом во всех случаях независимо от диагноза мы нашли более высокие гликемические кривые при непосредственном введении глюкозы в *duodenum* через зонд, чем при введении *per os*. Так, например, у больного III. (клинический диагноз *Ulcus duodeni periduodenitis*) при введении *per os* 50 г глюкозы гликемическая

Кривая 7. Б-й Б. По выздоровлении от *Pleuritis exudativa haemorrhagica sinistra traumatica*.

Гликемич. кривые при введении *per duodenum et per os* по 50,0 глюкозы в 50% растворе.

— — — при введении *per duodenum* 50,0 глюкозы.
 — при введении *per os* 50,0 глюкозы.



кривая поднимается только до 141 мг%, тогда как при введении непосредственно в *duodenum* такого же количества сахара она достигает 173 мг%. У больного Б., выздоровевшего от травматического геморрагического плеврита при введении *per os* 50 г глюкозы гликемическая кривая поднимается только до 190 мг%, а при введении в *duodenum* этого же количества глюкозы гликемическая кривая поднимается до 221 мг% (кривая 7). И наконец, у больного К., перенесшего грипп и страдавшего хроническим субакидным гастритом (кривая 8), при введении *per os* 50 г глюкозы гликемическая кривая поднимается до 166 мг%, тогда как при введении в *duodenum* такого же количества глюкозы она достигает 226 мг%. Во всех этих случаях сахар крови через 2 часа возвращается к нормальным цифрам.

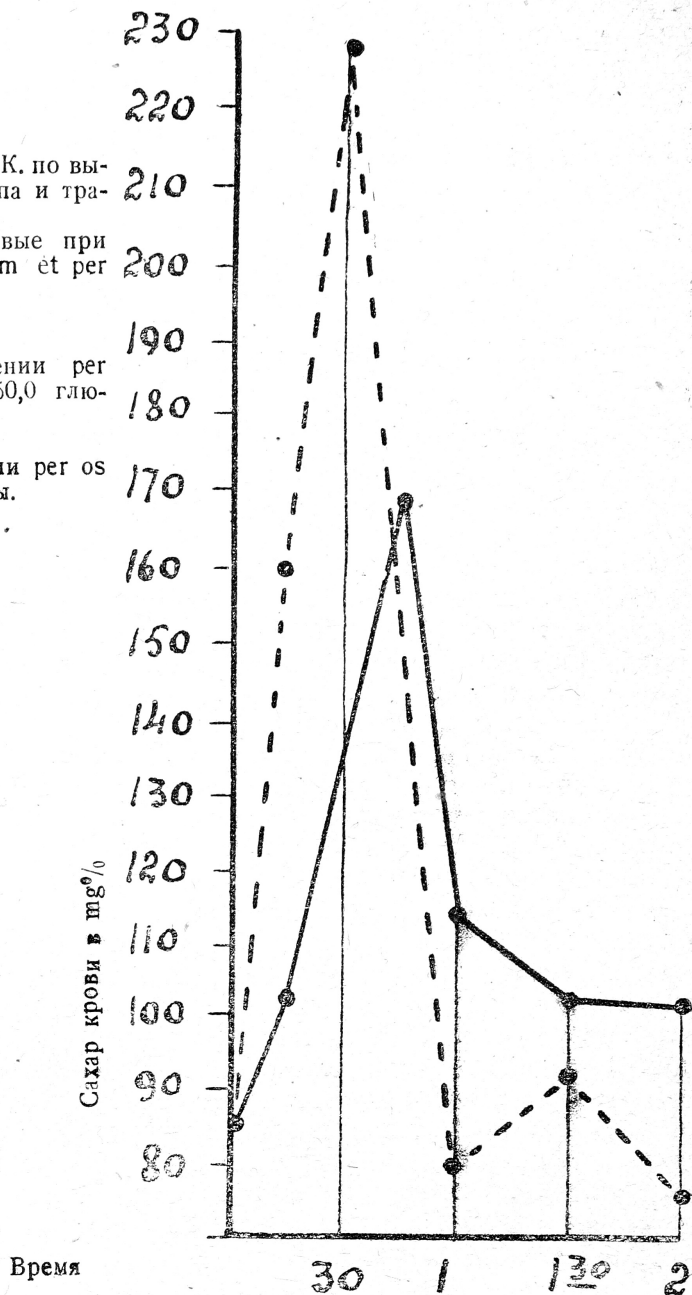
Таким образом, мы и здесь получили полное подтверждение вышеприведенного положения о влиянии быстроты эвакуации на гипергликемический коэффициент.

Кривая 8. Больной К. по выздоровлении от гриппа и трахеобронхита.

Гликемические кривые при введении *per duodenum et per os* по 50,0 глюкозы.

--- при введении *per duodenum* 50,0 глюкозы.

— при введении *per os* 50,0 глюкозы.



На основании наших исследований мы приходим к следующим выводам:

1. Характер гликемической реакции при нагрузке глюкозой *per os* стоит в тесной связи с двигательной деятельностью желудка: быстрота эвакуации сахарного раствора влияет на высоту гипергликемического коэффициента и на тип гликемической кривой.

2. Для суждения о гликемической реакции на нагрузку глюкозой наиболее точным методом является непосредственное введение сахара в duodenum.

3. При исследовании гликемической кривой методом нагрузки рекомендуется вводить в duodenum около 50 г глюкозы, так как патологические реакции при такой дозировке легче улавливаются, чем при нагрузках меньшими дозами.

Поступила 14/XI 1937.

Из пропедевт. терапевт. клиники (директор проф. А. Г. Терегулов)
Казанского гос. мед. ин-та.

Меркузал при отеках сердечного происхождения и асцитах.

В. Н. Смирнов.

Из препаратов, выпущенных в последние годы нашей советской фармацевтической промышленностью, привлекает внимание меркузал—аналог немецкого препарата салирган. По химическому составу он представляет комплексное соединение уксусноокислой ртути и натриевой соли аллиламидосалицилуксусной кислоты; растворим в воде. Препарат этот, выпущенный в продажу в ампулах в виде 10% раствора с содержанием в 1 см³ 0,036 грамм ртути, принадлежит к группе сильнейших мочегонных средств и применяется внутримышечно, внутривенно и внутрибрюшинно с интервалами в 2—3 дня. При внутримышечных инъекциях, по нашим данным, примерно 75% суточного диуреза падает на первые 7—8 часов после инъекции.

Механизм действия меркузала, согласно литературным данным, является еще недостаточно выясненным, и поэтому приходится придерживаться указаний, имеющих в довольно значительной литературе об аналогах меркузала—салиргани и новазуроле. Одни авторы считают экспериментально установленным, что диуретический эффект возникает вследствие раздражающего действия растворимых препаратов ртути на почечную паренхиму (Шмидт, Кюльке, Мюллинг). При пропускании новазурола через изолированную почку лягушки наблюдается усиленный диурез при замедленном токе жидкости. То же самое установлено при инъекции салиргана в почечную артерию. Почка, подвергшаяся действию салиргана, давала ясный диурез, в то время как он отсутствовал со стороны контрольной почки (Бартрам). Сток, Шваб, Леви и Тареев также держатся ренальной точки зрения. Авторы представляют себе, что мочегонные средства типа каломель—новазурол вызывают легкий нефроз, обильный диурез возникает вследствие нарушения реабсорбции воды и NaCl в измененных канальцах. Это положение находит косвенное подтверждение в фактах, установленных некоторыми авторами. Так, Франкштейн видел диуретический эффект от меркузала на фоне