

Заключение

У ликвидаторов, несмотря на имеющуюся гипогликемию, вызванную внутривенным введением инсулина, отсутствует достоверное повышение уровня кортизола и СТГ в плазме крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов В. И., Дедов И. И., Степаненко В. Ф. // Радиационная эндокринология. — М., 1993. — С. 72.
2. Марова Е. И., Арапова С. Д. // Пробл. эндокринол. — 1974. — № 6. — С. 36–41.
3. Рожинская Л. Я., Марова Е. И., Рассохин Б. М. и др. // Пробл. эндокринол. — 1994. — № 4. — С. 24–27.
4. Bates A., Jones A. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 42. — P. 425–430.
5. Carlson H. E., Gillin J. C., Gorden P., Snyder P. // J. Clin. Endocrinol. — 1972. — Vol. 34. — P. 1102–1105.
6. David M., Hoffman, Anthony J., O'Sullivan et al. // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 1064–1068.
7. Finkelstein J. W., Roffward H. P., Boyar R. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1972. — Vol. 35. — P. 665–670.
8. Hans C., Hoeck P. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 133. — P. 265–382.
9. Ross R. J. M., Buchanan C. R. // Nutr. Res. Rev. — 1990. — Vol. 3. — P. 143–162.
10. Rudman D., Kutner M. N., Rogers C. // J. Clin. Inves. — 1981. — Vol. 67. — P. 1361–1369.

Поступила 05.02.98

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Е. Г. СТАРОСТИНА, 1998

УДК 616.379-008.64-06:616-008.9-036.11

Е. Г. Старостина

ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСАЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (ЛЕКЦИЯ)

Кафедра эндокринологии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Лечение острой декомпенсации обмена веществ при сахарном диабете (СД), особенно ее крайних проявлений — диабетических ком — по-прежнему представляет значительные трудности для многих эндокринологов, реаниматологов и врачей других специальностей, хотя на практике им нередко приходится сталкиваться с этим. В объеме данной лекции мы не имеем возможности подробно остановиться на патогенезе, биохимических и клинических особенностях острой диабетической декомпенсации обмена веществ, поэтому в ней будут рассмотрены в основном важнейшие принципы ее лечения и наиболее часто встречающиеся при этом диагностические и тактические ошибки.

В случае кетоацидотической декомпенсации СД больные в момент поступления в клинику не всегда находятся в бессознательном состоянии (коме). Поэтому в дальнейшем для обозначения острой диабетической декомпенсации с резкой гипергликемией и гиперкетонемией независимо от степени нарушения сознания больного мы будем пользоваться термином "диабетический кетоацидоз" (ДКА).

Несмотря на улучшение организации диабетологической помощи в большинстве развитых стран Запад, частота ДКА в общей популяции больных СД остается в последние 2 десятилетия относительно постоянной и равняется, по разным данным, от 0,003 до 0,008 случая на 1 больного в год (без разделения на СД I и II типов), или около 0,0086 на 1 больного в год для СД I типа.

В нашей стране частота ДКА при СД I типа составляет 0,2–0,26 случая на 1 больного в год (на 1987–1993 гг.).

Средняя смертность при ДКА в Европе и США составляет от 5 до 14%. Риск летального исхода возрастает с увеличением возраста больных, при наличии гипотонии, очень высокой гипергликемии, повышенной концентрации мочевины и низкого рН крови. Если у больных старших возрастных групп причиной смерти при ДКА нередко служат фатальные осложнения тяжелых сопутствующих заболеваний, то у молодых пациентов с ДКА летальный исход обусловлен, как правило, чисто метаболическими нарушениями, а следовательно, при адекватной и своевременно начатой терапии он может быть предотвращен. При анализе причин смертности больных диабетом моложе 50 лет, проведенном в Великобритании, летальные исходы при ДКА были связаны с невниманием больных к своему заболеванию и несоблюдением правил инсулинотерапии (40% случаев), с ошибками в диагнозе и неадекватными терапевтическими мероприятиями со стороны врачей общей практики на догоспитальном этапе (36%), с ошибками в лечении во время пребывания в стационаре (46% госпитализированных больных).

Причины острой диабетической декомпенсации обмена веществ — это абсолютная или выраженная относительная инсулиновая недостаточность. Причинами абсолютной недостаточности инсулина являются впервые выявленный СД I типа (ИЗСД); сопутствующие заболевания, операции, травмы и т. д. при ИЗСД; прерывание инсулинотерапии при ИЗСД (как врачом, так и самим больным); панкреатэктомия у лиц, ранее не страдавших СД. К причинам выраженной относительной недостаточности инсулина относятся неадекватная терапия СД II типа (ИНСД); сопутствующие заболевания, операции, травмы и т. д. при

ИНСД; вторичное истощение секреции инсулина при длительно текущем ИНСД; применение лекарственных препаратов — антагонистов инсулина (стероидов, диуретиков, эстрогенов, гестагенов и т. д.).

Таким образом, острая декомпенсация обмена веществ может возникать при СД как I, так и II типа, хотя в последнем случае у больных длительно сохраняется остаточная секреция инсулина, что и объясняет тот факт, что при СД II типа ДКА встречается гораздо реже.

Если обобщить наиболее частые клинические ситуации, сопровождающиеся развитием ДКА во всем мире, то на 1-м месте окажутся инфекции, а 2-е место поделят пропуск инъекций инсулина, а также злоупотребление алкоголем (в развитых странах) и нехватка коммерческих препаратов инсулина (в странах "третьего мира"). Немаловажную роль будут играть также интеркуррентные заболевания, сопровождающиеся резким повышением секреции контринсулярных гормонов, например инфаркт миокарда, инсульт и травма.

Среди больных с повторными, нередко многочисленными эпизодами ДКА можно выделить 2 категории. 1-я категория — это пациенты (чаще пациентки) молодого возраста (включая подростковый) с серьезными психологическими и социальными проблемами. Причиной ДКА у них, как правило, является отказ от инъекций инсулина, причем больные тщательно скрывают это от врача; установить такую причину крайне трудно, без помощи профессионального психолога зачастую невозможно. 2-я категория больных с повторными эпизодами ДКА — пациенты старческого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (чаще цереброваскулярными), не имеющие достаточного ухода и контроля в домашних условиях.

Патофизиология диабетической декомпенсации обмена веществ. Абсолютный и выраженный относительный недостаток инсулина приводит к существенному повышению в крови концентрации глюкозы (гормона — антагониста инсулина). Поскольку инсулин больше не сдерживает внутрипеченочные процессы, стимулируемые глюкагоном (гликогенолиз и глюконеогенез), их суммарный результат, т. е. продукция глюкозы печенью, резко усиливается. В то же время утилизация глюкозы печенью, мышцами и жировой тканью в отсутствие инсулина резко снижается. Следствием этих процессов является выраженная гипергликемия. Она нарастает и из-за повышения сывороточных концентраций других контринсулярных гормонов — кортизола, адреналина и гормона роста.

Кроме того, при недостатке инсулина в организме усиливается катаболизм белков, а появляющиеся в результате этого аминокислоты также включаются в глюконеогенез, усугубляя гипергликемию. Усиление распада липидов в жировой ткани, также вызванное инсулиновой недостаточностью, приводит к резкому увеличению концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в крови. В отличие от состояния голодания у здорового человека, при котором из жировых депо высвобождается столько СЖК, сколько может в качестве источника энергии использовать мышечная ткань, во время острой тяжелой инсулиновой не-

достаточности происходит массивное неконтролируемое расщепление собственных жиров. Когда количество образующихся при этом СЖК превышает липосинтетическую способность печени, СЖК начинают включаться в кетогенез. При инсулиновой недостаточности организм лишь на 15% может покрыть свою энергетическую потребность путем окисления глюкозы, поскольку недостаток инсулина блокирует поглощение и окисление глюкозы мышечной и жировой тканями. В этом случае 80% энергии организм получает путем окисления жирных кислот, что приводит к накоплению побочных продуктов их распада — "кетоновых тел" (ацетона, ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот). При инсулиновой недостаточности скорость образования кетоновых тел намного превышает скорость их утилизации и почечной экскреции, вследствие чего концентрация кетоновых тел в крови увеличивается (при коме — до 6–8 ммоль/л). После истощения буферного резерва почек кислотно-щелочное равновесие нарушается, возникает метаболический ацидоз. Описанные катаболические процессы обуславливают уменьшение массы тела больного, резкую мышечную слабость, тошноту, рвоту, гипервентиляцию и появление запаха ацетона в выдыхаемом воздухе.

Итак, глюконеогенез (и его следствие — гипергликемия) и кетогенез (и его следствие — кетоацидоз) являются результатами действия глюкагона в печени, которое разблокируется под влиянием инсулиновой недостаточности. Таким образом, *исходной причиной образования кетоновых тел при диабетической декомпенсации обмена веществ является недостаток инсулина*, обуславливающий усиленный распад жира в собственных жировых депо. Жиры пищи к усилению кетогенеза отношения не имеют.

Избыток глюкозы, выходясь с мочой, по законам осмоса увлекает за собой большие количества жидкости (так возникает полиурия и в качестве компенсаторной реакции — жажда). Осмотический диурез приводит к опасной для жизни степени дегидратации. Если больной больше не может выпивать соответствующее количество жидкости, то потеря воды организмом может составлять до 12 л (около 10–15% массы тела, или 20–25% общего количества воды в организме), что ведет к клеточной дегидратации. Нарушение сознания при ДКА и вызвано, вероятно, обезвоживанием клеток головного мозга. 2/3 дегидратации приходится на внутриклеточное, 1/3 — на внеклеточное пространство. Объем циркулирующей плазмы при ДКА снижается на 25%, центральное венозное давление падает. Так развивается *гиповолемическая недостаточность кровообращения*. В качестве компенсаторной реакции, направленной на поддержание объема циркулирующей плазмы, увеличивается секреция катехоламинов и альдостерона, что ведет к задержке натрия и способствует усилению выделения калия с мочой. Гипокалиемия — важный компонент метаболических нарушений при ДКА, обуславливающий соответствующие клинические проявления. В конечном итоге, когда недостаточность кровообращения приводит к нарушению почечной перфузии, образование мочи уменьшается, вызывая терминальное быстрое повышение концентрации глюкозы и кетоновых тел в крови.

ДКА всегда представляет собой состояние, угрожающее жизни больного. Его клинические признаки, которые связаны прежде всего с резкой дегидратацией и метаболическим ацидозом, развиваются на протяжении нескольких часов или дней: уже через 6—8 ч абсолютной инсулиновой недостаточности у больных ИЗСД наблюдается заметное повышение уровня кетоновых тел и глюкозы в крови и снижение рН крови.

В отличие от острой диабетической декомпенсации на фоне абсолютной недостаточности инсулина (при СД I типа), которая в конечном итоге ведет к диабетической кетоацидотической коме, выраженная относительная недостаточность инсулина (при СД II типа) может приводить к особому, гиперосмолярному, типу острой декомпенсации вплоть до гиперосмолярной комы. Патогенетически этот феномен обусловлен тем, что секреция инсулина хотя и есть, но уровень ее недостаточен. Имеющейся концентрации инсулина хватает на то, чтобы регулировать липолиз, не позволяя "наводнить" организм СЖК и не допуская развития кетоацидоза. Кетоновые тела, типичные для абсолютной инсулиновой недостаточности, не образуются, поэтому нет и таких классических клинических признаков, как рвота, дыхание Куссмауля и запах ацетона. В основе гиперосмолярного состояния лежат гипергликемия и дегидратация (например, неконтролируемый прием мочегонных препаратов), которые могут вызвать нарастающее нарушение сознания больного.

Следует помнить и о том, что на практике нередко наблюдаются и смешанные состояния, т. е. ДКА с явлениями гиперосмолярности или гиперосмолярное состояние с нерезко выраженным кетозом (транзиторной ацетонурией).

Диагностика ДКА. Основной фактор, способствующий развитию ДКА, — неправильное поведение больных: пропуск или самовольная отмена инъекций инсулина (в том числе с суицидальными намерениями), недостаточное проведение самоконтроля обмена веществ, невыполнение правил изменения дозы инсулина при интеркуррентных заболеваниях (при повышении температуры тела выше 37,5°C потребность в инсулине возрастает на 25% на каждый градус) и в некоторых случаях — отсутствие компетентной медицинской помощи. Сбор анамнеза должен быть направлен на выявление этих возможных факторов.

К частым симптомам ДКА относятся сухость кожи и слизистых оболочек, полиурия, жажда, адинамия, слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, заторможенность. В дальнейшем развиваются помутнение сознания, нарушение зрения, кома (потеря сознания), дыхание Куссмауля.

К сожалению, на рвоту как на сигнальный симптом ДКА часто не обращают внимания. Если у больного диабетом появляется один или несколько из следующих симптомов (тошнота, рвота, боли в животе), нужно сразу же проверить, не вызвано ли это декомпенсацией обмена веществ. При ДКА нередко отмечается так называемый "диабетический псевдоперитонит", который имитирует симптомы "острого живота" — напряжение и болезненность брюшной стенки, уменьшение или исчезновение перистальтических шумов, иногда повышение уровня сывороточной амилазы. Одновременное обнаружение лейкоцитоза мо-

жет навести на ошибочный для врача и роковой для больного диагноз. *Во всех неотложных случаях "острого живота" или диспепсических явлений у больного СД необходимо определение гликемии и ацетонурии!* В противном случае нередко совершаются диагностические ошибки, вследствие которых пациент с ДКА попадает в инфекционное отделение с подозрением на "кишечную инфекцию" или в хирургическое ("острый живот").

Грубой ошибкой является и неизмерение гликемии любому больному, находящемуся в бессознательном состоянии, что нередко приводит к постановке ошибочных диагнозов "нарушения мозгового кровообращения", "комы неясной этиологии", в то время как у пациента имеется острая диабетическая декомпенсация обмена веществ.

Диагноз ДКА устанавливается по результату определения уровня глюкозы в крови и кетоновых тел в моче или сыворотке. В неотложных ситуациях пользуются экспресс-методами анализа — тест-полосками для определения гликемии (Глюкохром Д, Гемоглюкотест и т. д.) и ацетонурии (Кетур-тест, Кетофан и т. д.). Если мочу для исследования получить нельзя, кетоз диагностируют по анализу сыворотки больного. Для этого каплю неразведенной сыворотки помещают на тест-полоску и считывают результат, сравнивая полученное окрашивание с цветовой шкалой. При ДКА обнаруживаются высокий уровень сахара в крови (более 16—17 ммоль/л, а чаще гораздо выше) и кетоновые тела в моче или сыворотке (от ++ до +++).

При оценке состояния больного следует помнить, что определение уровня креатинина при кетоацидозе может дать ложнозавышенный показатель, который создаст впечатление о почечной недостаточности. При обработке сыворотки пикратом ацетоуксусная кислота дает красное окрашивание, так называемый псевдокреатинин, который определяется суммарно с креатинином. При энзиматическом методе измерения уровня креатинина такой проблемы не возникает.

Первая помощь при ДКА в амбулаторных условиях. ДКА является показанием к экстренной госпитализации. Чем дольше больной будет ждать эффективного лечения, тем неблагоприятнее прогноз, поэтому терапию начинают сразу после установления диагноза.

1. Во время транспортировки больного в стационар проводят внутривенную инфузию 0,9% раствора хлорида натрия со скоростью около 1 л/ч.

2. Внутримышечно вводят 20 ЕД инсулина (это не относится к введению инсулина в условиях стационара, где при лечении острой диабетической декомпенсации оно всегда должно осуществляться внутривенно в виде длительной инфузии).

3. Краткие сведения о проведенных лечебных мероприятиях передаются в стационар.

Терапевтические мероприятия в условиях стационара. Обследование включает в себя: в отделении — экспресс-анализ уровня сахара в крови, кетоновых тел в моче или сыворотке; в лаборатории — определение содержания глюкозы, натрия, калия, креатинина сыворотки, общий анализ крови, газоанализ венозной крови, включая рН. В ходе лечения ежедневно должен проводиться экспресс-анализ гликемии, натрия и калия сыворотки, газоанализ крови.

Специфическая терапия складывается из 4 важнейших компонентов — регидратации, инсулинотерапии, коррекции электролитных нарушений и коррекции ацидоза.

1. Регидратация

При исходно нормальном уровне Na в сыворотке (< 145 ммоль/л) для регидратации применяют физиологический (0,9%) раствор хлорида натрия. Разные авторы приводят разные схемы внутривенной регидратации, однако различаются они незначительно: а) в 1-й час терапии — 1 л 0,9% раствора хлорида натрия, затем по 0,5–1 л/ч в зависимости от диуреза; б) в 1-й час — 1,5 л 0,9% раствора хлорида натрия, со 2-го по 4-й час — по 1 л в час, с 5-го по 13-й час терапии — в общей сложности 2 л (т. е. примерно по 0,25 л/ч); в) в 1-й час терапии — 1 л 0,9% раствора хлорида натрия, со 2-го по 7-й час терапии — по 0,5 л/ч, начиная с 8-го часа терапии — по 0,25 л/ч.

Однако *нельзя регидратировать обезвоженный организм слишком быстро!* Во избежание этого объем физиологического раствора, вводимый за 1 ч, при исходно резко выраженной дегидратации не должен превышать часовой диурез более чем на 500 мл, максимум — 1000 мл. Можно пользоваться и таким правилом: общее количество жидкости, введенной в первые 12 ч терапии, не должно превышать 10% массы тела. В последние годы отношение к скорости регидратации при ДКА стало несколько более сдержанным: рекомендуется вводить 2 л за первые 4 ч (суммарно), 2 л за последующие 8 ч, а затем — по 1 л каждые 8 ч. Показано, что несколько меньшая скорость регидратации (по сравнению с рекомендовавшейся ранее) не препятствует снижению гликемии, однако способствует более быстрой нормализации уровня бикарбоната в плазме и исчезновению анионного "провала", при этом (что вполне естественно) риск гипернатриемии и гиперхлоридемии уменьшается. Указанная скорость регидратации может меняться под контролем клинического состояния больного и центрального венозного давления.

При гиповолемии (систолическое АД стойко ниже 80 мм рт. ст. или центральное венозное давление менее 4 см вод. ст.) для предотвращения недостаточности кровообращения в дополнение к изотоническому раствору хлорида натрия показано переливание свежей плазмы или плазмозаместителей (сывороточного альбумина человека или других коллоидов).

2. Заместительная инсулинотерапия

Возмещение инсулиновой недостаточности — *единственный вид этиологического, каузального лечения ДКА*. Лишь этот анаболический гормон может остановить тяжелые генерализованные каталитические процессы, вызванные его нехваткой.

Чтобы достичь оптимально активного уровня инсулина в сыворотке (50–100 мкЕД/мл), требуется непрерывная инфузия 4–12 ЕД инсулина в час. Такая концентрация инсулина в крови угнетает распад жиров и кетогенез, способствует синтезу гликогена и тормозит продукцию глюкозы печенью, тем самым устраняя 2 самых главных (указанных выше) звена патогенеза ДКА. Инсулинотерапия с использованием таких дозировок называется режимом малых доз. Ранее применяли в целом гораздо более высокие дозы инсулина. Од-

нако убедительно *доказано*, что инсулинотерапия в режиме малых доз сопровождается значительно меньшим риском осложнений, чем в режиме больших доз. Режим малых доз рекомендуется для лечения ДКА на следующих основаниях:

1. Большие дозы инсулина (16 ЕД и более одномоментно) могут слишком резко снизить уровень глюкозы в крови, что может сопровождаться рядом осложнений и поэтому нежелательно.

2. Резкое снижение концентрации глюкозы сопровождается не менее быстрым уменьшением концентрации калия в сыворотке, поэтому при использовании больших доз инсулина опасность гипокалиемии намного выше.

Инсулинотерапию в режиме малых доз проводят следующим образом. Вначале внутривенно вводят своего рода "нагрузочную" дозу — 10–14 ЕД инсулина короткого действия — ИКД (лучше человеческого), после чего переходят на введение ИКД методом непрерывной инфузии перфузором со скоростью 4–8 ЕД/ч. В отсутствие перфузора, когда вливание растворов и других препаратов проводится через обычную инфузионную систему ("капельницу"), ИКД вводят 1 раз в час шприцем, очень медленно, в "резинку" инфузионной системы, но ни в коем случае не во флакон с раствором, где большая часть инсулина будет сорбироваться на стекле или пластике. Для удобства введения набирают определенное количество единиц ИКД (например 4–8) в шприц на 2 мл и добирают до 2 мл изотоническим раствором хлорида натрия. При этом объем вводимой смеси увеличивается, что позволяет ввести инсулин медленно — за 2–3 мин. Кроме того, добавление физиологического раствора к нескольким единицам инсулина уменьшает потерю инсулина в шприце.

Если же инсулин непрерывно вводят с помощью перфузора, то для предотвращения адсорбции инсулина на пластике можно добавить к раствору альбумин человека. Смесь готовят так: к 50 ЕД ИКД добавляют 2 мл 20% раствора альбумина человека и доводят общий объем смеси до 50 мл 0,9% раствором хлорида натрия. В этом случае можно быть уверенным, что весь инсулин попадет в организм больного.

Если по каким-то причинам сразу наладить внутривенное введение инсулина невозможно, его первую инъекцию делают внутримышечно. На действие подкожно введенного инсулина при ДКА, особенно при прекоме или коме, полагаться нельзя, так как при нарушении микроциркуляции его всасывание в кровь и, следовательно, действие совершенно недостаточно.

Дозируют инсулин в соответствии с актуальными показателями сахара в крови. Ежечасно контролируя его уровень экспресс-методом, его следует снижать не быстрее чем на 5,5 ммоль/л в час. Более резкое снижение гликемии приводит к созданию обратного осмотического градиента между внутри- и внеклеточным пространством, следствием чего может явиться синдром осмотического дисбаланса с отеками, в частности с отеком мозга.

В 1-е сутки терапии целесообразно снижать гликемию не более чем до 13–14 ммоль/л (250 мг%). Как только этот уровень достигнут, параллельно введению инсулина начинают инфузию 5% раствора глюкозы. Введение глюкозы не является методом лечения ДКА как такового, это делается

для профилактики гипогликемии на фоне введения инсулина, если больной еще не может принимать пищу. Таким образом, глюкоза требуется больному лишь как источник энергии, ведь после активной инсулинотерапии "удельный вес" окисления глюкозы в покрытии общей энергетической потребности вновь поднимается от 15% до нормальных 40%. Глюкоза, содержащаяся в крови, возместить эту потребность не может. Даже уменьшение уровня сахара в крови, например от 800 мг% (44,4 ммоль/л) до 300 мг% (16,7 ммоль/л), обеспечивает организм лишь 25 г глюкозы (100 ккал). Введение глюкозы с инсулином, следовательно, необходимо с энергетической точки зрения. Еще раз подчеркиваем, что глюкозу вводят не ранее, чем гликемия снизилась до 13—14 ммоль/л, т. е. тогда, когда инсулиновая недостаточность практически ликвидирована.

Кроме того, в тех случаях, когда гликемия уже снизилась до 14 ммоль/л, но еще сохраняются выраженный ацидоз и кетоз (что бывает довольно часто), инфузия глюкозы позволяет продолжать необходимую при этом активную внутривенную инсулинотерапию.

После восстановления сознания больного не следует долго держать на инфузионной терапии. Как только его состояние улучшилось, а гликемия стабильно держится на уровне не более 11—12 ммоль/л, он должен вновь начинать принимать пищу, и чем скорее его можно будет перевести на подкожную инсулинотерапию, тем лучше. Подкожную инсулинотерапию вначале назначают дробно, по 10—14 ЕД ИКД каждые 4 ч, корректируя дозу в зависимости от уровня гликемии, а затем переходят на применение ИКД и инсулина продленного действия. Когда больной начинает принимать пищу, его рацион с самого начала должен быть достаточно полноценным и содержать углеводы, в противном случае возрастает опасность гипогликемии.

Даже при хороших показателях углеводного обмена еще некоторое время может оставаться небольшая ацетонурия. Для ее полного устранения иногда требуется еще 2—3 дня, причем вводить с этой целью большие дозы инсулина, давать мед или проводить "овсяные дни" совершенно не нужно.

3. Коррекция электролитных нарушений

В ходе лечения ДКА по мере улучшения компенсации углеводного обмена калий в больших количествах будет поступать в клетку, а также выводиться с мочой. Поэтому если исходный уровень калия находился в пределах нормы, в процессе терапии (обычно через 3—4 ч после ее нача-

ла) можно ожидать его существенного снижения. Вот почему при сохраненном диурезе уже с самого начала инсулинотерапии, даже при нормальном уровне калия в сыворотке, начинают непрерывную инфузию калия (см. таблицу), стремясь поддерживать калиемию в пределах 4—5 ммоль/л.

Упрощенные рекомендации по введению калия, без учета pH крови, выглядят так: при уровне калия в сыворотке менее 3 ммоль/л — 3 г KCl в час, при уровне калия 3—4 ммоль/л — 2 г KCl в час, при уровне 4—5 ммоль/л — 1,5 г KCl в час, при уровне 5—5,9 ммоль/л — 1 г KCl в час; при уровне 6 ммоль/л и более введение калия прекращают. После выведения из ДКА препараты калия назначают на 5—7 дней перорально.

4. Коррекция ацидоза

Метаболический ацидоз развивается из-за усиленного поступления кетонных тел в кровь *вследствие инсулиновой недостаточности, поэтому этиологическим лечением данного вида ацидоза является заместительная инсулинотерапия* (вначале без глюкозы, а затем вместе с глюкозой). Доказано, что адекватная инсулинотерапия в большинстве случаев помогает устранять ацидоз. Коррекция ацидоза бикарбонатом натрия сопряжена с исключительно высоким риском осложнений. Введение щелочей усиливает гипокалиемию, нарушает диссоциацию оксигемоглобина; углекислота, образующаяся при введении бикарбоната, усиливает внутриклеточный ацидоз (хотя pH крови при этом может повышаться); парадоксальный ацидоз наблюдается и в спинномозговой жидкости, что может способствовать отеку мозга. Не исключено развитие "рикошетного" алкалоза. Вот почему в последнее время показания к применению бикарбоната натрия при ДКА были значительно сужены, и рутинное его применение категорически не рекомендуется. Бикарбонат натрия можно вводить лишь в том случае, если ацидоз достигает угрожающей жизни степени — при pH крови менее 7,0 (по данным некоторых авторов, менее 6,9) и/или уровне стандартного бикарбоната менее 5 ммоль/л. Если же определить эти показатели не представляется возможным, то риск введения щелочей "вслепую" намного превышает потенциальную пользу. При наличии вышеуказанных абсолютных показаний вводят 200 мл 4% раствора бикарбоната натрия внутривенно капельно за 45—60 мин с 1,5 г KCl, при необходимости инфузию повторяют до тех пор, пока pH не превысит 7,0. При резко выраженной гипервентиляции иногда прибегают к введению бикарбоната натрия в малом объеме (100 мл 4% раствора).

В последнее время при лечении больных с ДКА, состояние которых позволяет оставить их в обычном отделении (не переводя в отделение интенсивной терапии), мы не назначаем раствор питьевой соды ни per os, ни per rectum, что довольно широко практиковалось ранее. Нет необходимости и рекомендовать больным пить исключительно минеральную воду типа боржом. Если показаний к парентеральному введению жидкости нет (начальные стадии острой декомпенсации, нерезко выраженная дегидратация), то для пероральной регидратации годятся и обычная вода, и несладкий чай.

Скорость введения калия в зависимости от его исходного уровня и pH крови

Содержание K ⁺ в сыворотке, ммоль/л	Скорость введения калия, KCl/ч	
	при pH < 7,1	при pH > 7,1
< 3	3	1,8
3—3,9	1,8	1,2
4—4,9	1,2	1,0
5—5,9	1,0	0,5
≥ 6	0	0

Гиперосмолярная некетоацидотическая кома (ГОНК) встречается примерно в 10 раз реже, чем ДКА. Смертность от нее очень высока (до 60%), хотя в одном из последних сообщений смертность среди 132 больных с ГОНК составила "всего" 16,7%. При этой форме острой диабетической декомпенсации ацидоза нет. Она характеризуется резко выраженной гипергликемией (до 55,5 ммоль/л и более), гиперосмолярностью, дегидратацией, нарушением сознания, отсутствием ацидоза. Большинство больных с гиперосмолярной диабетической комой — старшего возраста, причем чаще всего с СД II типа. У молодых пациентов этот вид комы наблюдается редко. Факторами, способствующими развитию гиперосмолярной комы, являются сопутствующие заболевания (инфекции, панкреатит, инсульт, инфаркт и др.), применение кортикостероидов и диуретиков, старческий возраст. Как правило, больные пожилого и старческого возраста не замечают постепенно развивающейся дегидратации, поскольку ощущение жажды у них снижено. Поэтому достаточного поступления жидкости в организм нет, и усиливающийся глюкозурический (осмотический) диурез ведет к тяжелой дегидратации.

С патофизиологической точки зрения данная форма комы развивается следующим образом. В условиях относительной инсулиновой недостаточности эндогенной инсулина еще хватает, чтобы подавить липолиз и, следовательно, образование кетоновых тел, но недостаточно, чтобы подавить продукцию глюкозы печенью. Разблокированный глюконеогенез и гликогенолиз приводят к выраженной гипергликемии *без ацидоза*. Клиническая картина характеризуется крайней степенью дегидратации, которая обусловлена массивной глюкозурией. Недостаточность кровообращения и эксикоз принимают угрожающие масштабы. Часто после периода массивной полиурии развиваются олиго- и анурия. Особенностью ГОНК является частое наличие полиморфной неврологической симптоматики, которая не укладывается в какой-либо стойкий синдром и исчезает после выведения из гиперосмолярного состояния.

Прогноз при ГОНК, как и при ДКА, зависит от длительности декомпенсации обмена веществ, ее выраженности, сопутствующих заболеваний и возраста пациента. При большой продолжительность коматозного состояния, например при позднем начале терапии, летальность значительно увеличивается: даже сейчас она составляет от 5 до 50%.

Нормальный показатель осмолярности крови — 285—295 мосмоль/л. Этот показатель рассчитывают по следующей формуле: $2[\text{Na (ммоль/л)} + \text{K (ммоль/л)}] + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + 0,03 \cdot \text{общий белок (г/л)} = \text{осмолярность (мосмоль/л)}$.

Легко видеть, что концентрацию мочевины и белка можно и не учитывать, так как они очень слабо влияют на итоговый показатель, в то время как решающей для осмолярности является степень гипернатриемии и гипергликемии.

Лечение проводится в основном по тем же принципам, что и при ДКА, хотя следует помнить и о некоторых особенностях.

1. Учитывая высокое содержание натрия в крови, нельзя начинать регидратацию с введения

изотонического раствора хлорида натрия. При концентрации натрия от 143 до 165 ммоль/л ее проводят гипотоническим (0,45%) раствором хлорида натрия. При уровне натрия более 165 ммоль/л введение солевых растворов противопоказано, и регидратацию начинают с введения 2,5% раствора глюкозы. Скорость регидратации такая же, как при ДКА. Большинство авторов рекомендуют возмещать обычный для ГОНК дефицит жидкости (около 9 л) за 24—48 ч. Применение гипотонического раствора хлорида натрия показано и при кетоацидозе, если имеются элементы гиперосмолярности (концентрация натрия более 145 ммоль/л).

2. Потребность в инсулине крайне низка. При гиперосмолярности рекомендуется вначале какое-то время не вводить инсулин или вводить его в минимальных дозах. Инфузионная терапия сама по себе будет способствовать медленному снижению гликемии с нужной скоростью. Но и после этого для уменьшения содержания сахара в крови требуются очень малые дозы инсулина — около 2—4 ЕД/ч. Гликемию *ни в коем случае* не следует снижать быстрее, чем на 5,5 ммоль/л в час, так как осмолярность сыворотки должна уменьшаться не более чем на 10 мосмоль/л в час. Более резкое снижение уровня сахара в крови *категорически противопоказано!* Оно может привести к созданию обратного осмотического градиента, массивному накоплению жидкости в тканях (отек легких и отек мозга) и снижению объема циркулирующей жидкости.

Гипокалиемия при ГОНК развивается еще быстрее и чаще, чем при ДКА, а резкая гиперкалиемия встречается, напротив, крайне редко. Поэтому введение хлорида калия со скоростью 1,5 г/ч должно начинаться еще до того, как будет известен результат определения концентрации калия в плазме.

Неспецифические интенсивные мероприятия при любом виде острой диабетической декомпенсации включают: а) обеспечение достаточной дыхательной функции; при pO_2 ниже 80 мм рт. ст. (11 кПа) — кислородотерапия; б) при необходимости — установку центрального венозного катетера; в) при потере сознания — установку желудочного зонда и катетера в мочевого пузырь для точной (почасовой) оценки водного баланса; г) профилактику тромбоза малыми дозами гепарина — это необходимо делать главным образом у больных старческого возраста, при глубокой коме, при выраженной гиперосмолярности (более 380 мосмоль/л); д) при необходимости — антибиотики, сердечные средства; е) возмещение фосфатов (при их концентрации менее 0,5 ммоль/л, или 1,5 мг%, вводят изотонический раствор фосфата натрия со скоростью 7—10 ммоль/ч). Тем не менее некоторые исследования показали, что применение фосфатов не ускоряет клиническое и биохимическое восстановление.

Наиболее распространенные ошибки при лечении ДКА и гиперосмолярных состояний. Пожалуй, самой грубой ошибкой, которую делают не только больные, но и врачи, является отмена или неназначение инсулина при ДКА у больного, который не в состоянии принимать пищу (при анорексии, тошноте, рвоте). Следует помнить, что

инсулин требуется не только для усвоения углеводов пищи, но и для регуляции обмена углеводов, белков и жиров в отсутствие приема пищи, и уж тем более он необходим при ДКА, который всегда является следствием инсулиновой недостаточности.

Если состояние больного позволяет оставить его на подкожной инсулинотерапии (т. е. на самых начальных этапах ДКА, при средней тяжести состояния и отсутствии нарушения сознания), нет необходимости переводить его на так называемое "дробное" (5–6 раз в сутки) введение ИКД. Следует оставить "фоновый инсулин" (продленного действия) в той же или несколько большей дозе и в дополнении к этому вводить ИКД 3–5 раз в сутки, увеличив дозу последнего в пределах, необходимых для достижения нормогликемии. Как правило, при наличии кетоза ИКД назначают перед завтраком, обедом, ужином, в 23–24 ч (не более 4–8 ЕД) и в ранние утренние часы (5–6 ч). По мере улучшения гликемии и коррекции кетоза добавочные инъекции ИКД ("подколки") перед сном и в 6 ч постепенно отменяют. Наиболее частой ошибкой в проведении подкожной инсулинотерапии при декомпенсации является назначение только ИКД "дробно" в сутки с такими интервалами, которые не позволяют постоянно иметь достаточную концентрацию инсулина в крови. Это происходит в следующих случаях: а) введение ИКД "дробно" 4 раза в сутки (каждые 6 ч). По современным данным, эффективная продолжительность действия ИКД составляет 4–5 ч, а к 6-му часу его сахарпонижающего действия, особенно при относительной инсулинорезистентности в условиях кетоза, как правило, уже недостаточно; б) ИКД назначают 5 раз в сутки или чаще, однако преимущественно в дневное время; ночью же интервал между инъекциями составляет иногда до 11–12 ч (последняя вечерняя инъекция — в 21 ч, первая утренняя — в 8–9 ч). Это мотивируют тем, что ночью больной не ест, при этом о потребности в базальном ("фоновом") инсулине забывают. При такой схеме в ночное время больной остается практически без инсулина. Во избежание подобного "разрыва" в действии инсулина и не рекомендуется полностью отменять препарат продленного действия: он в любом случае будет обеспечивать минимальную фоновую инсулинемию.

Примером другой крайности при подкожной инсулинотерапии служит назначение ИКД с интервалами 2–3 ч с целью "непрерывной инсулинизации". Еще раз подчеркнем, что для этого проще сочетать введение ИКД через 4–5 ч с двукратным введением пролонгированного препарата. Если же улучшения гликемии, даже при существенном повышении дозы, добиться не удастся, целесообразно перейти к временной внутривенной инфузии ИКД.

К сожалению, до сих пор при лечении ДКА можно встретить случаи дробного внутривенного введения инсулина пролонгированного действия (!) или одномоментного внутривенного введения ИКД в больших дозах — до 40 ЕД (1 мл). Это недопустимо. По причинам, обсужденным ранее, не следует применять и режим больших доз инсулина (опасность гипогликемий или резкого чередования гипо- и гипергликемий).

Другая ошибка — попытки устранить кетоацидоз с помощью диетических мероприятий. Поскольку *этиопатогенетическим средством лечения* острой диабетической декомпенсации с гипергликемией и кетоацидозом является только инсулин, рекомендации есть мед (почему бы тогда не сахар?), лимоны или, например, овсяную кашу при ацетонурии или более выраженных признаках кетоза ни на чем не основаны. Эти продукты так же, как и любые другие, не содержат инсулина! "Антикетогенное действие" углеводов, которое так часто упоминается в отечественных трудах по диабетологии, могло служить аргументом в доинсулиновую эру, когда устранить недостаток инсулина в организме было нечем. По этой же причине введение глюкозы, часто практикуемое отечественными эндокринологами при ДКА, не является средством лечения кетоацидоза как такового. Как уже упоминалось, функция ее заключается лишь в профилактике гипогликемии, а потому инфузию 5% глюкозы начинают лишь при концентрации глюкозы в крови не более 14 ммоль/л. Если же больной к этому времени может принимать пищу, лучше заменить введение глюкозы приемом углеводовсодержащих продуктов.

Углеводы, в том числе легкоусвояемые, служат самостоятельным лечебным средством лишь при так называемом "голодном ацетоне", или кетозе голодания. Он не относится к понятию "острой диабетической декомпенсации" и наблюдается как у больных СД, так и у лиц без СД при недостаточном потреблении углеводов с пищей. При СД подобное явление может возникнуть, если пациент, следуя неграмотным рекомендациям, резко ограничивает прием любых углеводов, а у здоровых лиц — при уменьшении потребления углеводов, например с целью снизить массу тела. Поскольку организм недополучает углеводов — основного источника энергии, начинается распад жира в собственных жировых депо. Ацетонурия и незначительная кетонемия при этом сочетаются с нормальными или низкими значениями глюкозы в крови и не представляют угрозы для жизни. Инсулиновой недостаточности в этом случае нет! Для коррекции "голодного ацетона" достаточно расширить питание за счет медленно усвояемых углеводов.

Не меньшее число ошибок делается и при проведении регидратации. Наиболее частые из них таковы: 1) введение недостаточного или избыточного объема жидкостей; 2) применение форсированного диуреза вместо регидратации. Кетоновые тела нельзя вывести из организма с помощью обычного принципа детоксикации. Они имеют эндогенное происхождение и могут быть устранены только с помощью инсулинотерапии. Применение диуретиков одновременно с введением жидкостей только замедлит восстановление водного баланса. При гиперосмолярной же коме назначение мочегонных средств категорически противопоказано, поскольку оно усугубляет основное звено ее патогенеза — потерю жидкости; 3) введение дистиллированной воды в желудок через зонд при гиперосмолярном состоянии — прием, предложенный отечественными авторами из-за отсутствия гипотонического (0,45%) раствора хлорида натрия, необходимого для внутривенной регидратации при неацидотической коме. Такой

подход идет вразрез с принципами интенсивной терапии, при которой желудок больного, находящегося в бессознательном состоянии, наоборот, стараются освободить от содержимого из-за опасности аспирации и ее известных осложнений. Кроме того, всасывание в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (так же, как и ранее упоминавшееся подкожное всасывание) у коматозных больных замедлено вследствие нарушения микроциркуляции, поэтому полагаться на подобную регидратацию не стоит. Возмещение жидкости при острой диабетической декомпенсации, если больной не в состоянии много пить, должно всегда проводиться только внутривенно. Гипотонический раствор хлорида натрия так же, как и 2,5% раствор глюкозы, на случай гиперосмолярной комы может приготовить любая больничная аптека. В отделении достаточно иметь "про запас" по 2 л того и другого раствора (обновляя их по мере истечения срока годности) — этого количества хватит для начальной регидратации, если больной в гиперосмолярном состоянии поступит в ночное время.

Самый простой способ избежать ошибок в лечении диабетических ком — это не допускать их возникновения. Доказано, что и у отечественных пациентов с СД I типа при условии их обучения, использовании интенсифицированной инсулино-

терапии, самоконтроля обмена веществ (ежедневного самостоятельного определения гликемии или глюкозурии) и самостоятельной адаптации дозы инсулина частота ДКА может быть сведена практически до нуля.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Бергер М., Старостина Е., Йоргенс В., Дедов И. Практика инсулинотерапии. — Берлин, 1995.
 Старостина Е. Г., Анциферов М. Б. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 3. — С. 15—19.
 Adrogue H., Barrero J., Eknoyan G. // J. Amer. med. Assoc. — 1989. — Vol. 262. — P. 2108—2113.
 EURODIAB Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM complications study // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — P. 278—285.
 Fishbein H. A. // Diabetes in America / M. I. Harris, R. F. Hamman. — Washington, 1985.
 Flexner C. W., Weiner J. P., Saudek C. D. et al. // Amer. J. Med. — 1984. — Vol. 76. — P. 691—697.
 Forster D. W., McGarry J. D. // N. Engl. J. Med. — 1983. — Vol. 309. — P. 159—169.
 Keller U. // Diabetologia. — 1986. — Vol. 29. — P. 71—77.
 Malone M. L., Gennis V., Goodwin J. S. // J. Amer. Geriatr. Soc. — 1992. — Vol. 40. — P. 1100—1104.
 Pinies J. A., Cairo G., Gaztambide S., Vazquez J. A. // Diabet. Metab. — 1994. — Vol. 20. — P. 43—48.
 Starostina E. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, N 2. — P. 170—176.
 Tunbridge W. M. G. // Q. J. Med. — 1981. — Vol. 50. — P. 502—503.

Поступила 20.01.98

♦ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.453-008.1-036.1

А. Н. Тюльбаков, С. Ю. Калинин, Л. Я. Рожинская, Г. И. Козлов, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова, Н. Ю. Калинин, М. Э. Бронштейн, Л. Ф. Курило

ДВА СЛУЧАЯ ДЕФИЦИТА 17 α -ГИДРОКСИЛАЗЫ/17,20-ЛИАЗЫ (P450C17)

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Генетический научный центр, Москва

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Общим в патогенезе данных заболеваний является снижение синтеза кортизола, ведущее к гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и как следствие к развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза.

К настоящему времени известно 5 вариантов ВДКН: 1) дефицит StAR-протеина (липоидная гиперплазия коры надпочечников, синдром Прадера); 2) дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β -HSD); 3) дефицит P450c17 (17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза, синдром Беглиери); 4) дефицит P450c21 (21-гидроксилаза); 5) дефицит P450c11 (11 β -гидроксилаза) (рис. 1).

В отличие от заболеваний, связанных с дефицитом 21-гидроксилазы и 11 β -гидроксилазы, ко-

гда дефект стероидогенеза имеет место только в надпочечниках, при первых трех вариантах ВДКН нарушается стероидогенез как в надпочечниках, так и в гонадах.

В настоящее время описано более 128 случаев недостаточности 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы, однако в отечественной литературе описания подобных случаев не было. Первый случай недостаточности 17 α -гидроксилазы был описан Е. Beglieri и соавт. [1] в 1966 г. у пациентки с кариотипом 46,XX с гипертензией, гипокалиемией, отсутствием развития молочных желез, полового оволосения и первичной аменореей. 4 года спустя F. Mantero и соавт. [6] описали данный синдром у пациента с кариотипом 46,XY с женским строением наружных гениталий, отсутствием полового оволосения и молочных желез. Позже, в 1972 г., M. Zachmann и соавт. [9] описали случай дефицита 17,20-лиазы как причину ложного мужского гермафродитизма (ЛМГ). Некоторое время недостаточность 17 α -гидроксилазы и дефицит 17,20-лиазы считали независимыми генетическими за-