

М. В. Лобанова

ОСТРАЯ ПЕЧЁНОЧНО-ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КЕТОАЦИДОТИЧЕСКОЙ КОМЕ

УО «Минский государственный медицинский колледж»

М. V. Lobanova

ACUTE HEPATIC AND RENAL FAILURE IN DIABETIC PATIENTS KETOACIDOTIC COMA

В основе развития диабетической кетоацидотической комы лежит нарушение всех видов обмена веществ и на первый план выступает дегидратация, обезвоживание организма на фоне прогрессирующей гипергликемии вследствие дефицита инсулина.

Как только уровень глюкозы в крови начинает превышать почечный порог проницаемости для глюкозы, начинает развиваться осмотический диурез, приводящий к потере жидкости, электролитов, а также гиповолемии (1, 2, 5, 6, 12, 15).

Суммарная потеря жидкости может составить 4–5–8 л воды (10–15 % массы тела), вследствие чего наблюдается сгущение крови.

Выраженный дефицит инсулина влечёт за собой невозможность утилизировать глюкозу инсулинозависимыми тканями (печени, жировой, мышечной), поэтому наблюдается интенсивный рост глюкозы в крови. При осмотическом диурезе, потере жидкости, электролитов и гиповолемии компенсаторно усиливается гликогенолиз, глюконеогенез, активируется липолиз, что приводит к нарастанию в крови уровня глюкозы, кетогенных аминокислот, глицерина и свободных жирных кислот. В ответ на прогрессирующую гипергликемию, но дефицит энергии в организме, наблюдается гиперсекреция контринсулярных гормонов, которые значительно повышают глюконеогенез, гликогенолиз, липолиз и продукцию в печени кетонных тел. Происходит усиленная мобилизация неогликогенных субстратов (аминокислоты, глицерина, лактата, пирувата). Одновременно происходит увеличение активности ферментов глюконеогенеза, особенно контролирующих процесс образования глюкозы из пирувата (пируваткарбоксилаза, фосфоенолпи-

руваткарбоксилаза, фруктоза-1,6-дифосфатаза, глюкозофосфатаза). На базе усиленного глюконеогенеза и гликогенолиза при диабетическом кетоацидозе резко возрастает продукция в печени глюкозы, достигая 1000 г в день, что в 3 раза превышает выделение глюкозы печенью при голодании (1).

Повышенная продукция глюкозы печенью, с одной стороны, и снижение утилизации глюкозы (вследствие недостатка инсулина) – с другой, приводит к выраженной гипергликемии. Глюкоза без инсулина не проникает через клеточные мембраны, поэтому при декомпенсации диабета наблюдается энергетический недостаток в клетках – «голодание среди изобилия», что вызывает подключение резервных механизмов энергообеспечения. Большую роль играет липолиз, который при диабетическом кетоацидозе настолько усиливается, что концентрация триглицеридов, фосфолипидов, холестерина и НЭЖК нередко увеличивается на 50 %.

Активация липолиза вызывает резкое увеличение концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в крови, их интенсивное окисление. При выраженном дефиците инсулина образование кетонных тел намного превышает их утилизацию в печени и почечную экскрецию, что приводит к их накоплению в крови и развитию кетоацидоза (1, 2, 5, 6, 11, 12, 13).

Усиленному липолизу сопутствует глюконеогенез на фоне выраженного распада белка. При этом развивается аминокислотный дисбаланс вследствие повышения в плазме крови концентрации кетогенных аминокислот (лейцин, изолейцин, валин) и относительного снижения уровня глюкогенных аминокислот (глицин, серин, аланин, глутамин). Происходит активация катаболи-

ческих процессов, что способствует кетогенезу, повышенному образованию ацетил-КоА, который является ключевым субстратом углеводного, жирового и белкового обмена. Избыток ацетил-КоА тормозит цитратный цикл и усиленно метаболизирует в ацетилюксусную кислоту. Усиление кетогенеза сопутствует истощению гликогенного запаса в печени (1).

При декомпенсации диабета массивное поступление в печень кетогенных субстратов (липидов и аминокислот) и др. факторов способствуют нарастанию кетогенеза. Вследствие дефицита инсулина метаболизм кетоновых субстратов, в норме протекающий с минимальным образованием кетоновых тел, переключается на менее энергоёмкий путь усиленного кетогенеза. Цикл Кребса и процесс ресинтеза жирных кислот не в состоянии поглотить избыточно образующийся ацетил-КоА, цитратный цикл тормозится этим избытком. В норме цитрат образуется путём конденсации оксалоацетата и ацетил-КоА с участием фермента цитратсинтетазы, активность которой при декомпенсации диабета снижена на базе ингибирующего влияния АТФ, в избытке образующейся при окислении жирных кислот. Уменьшено образование оксалоацетата, т.к. при усиленном окислении НЭЖК и повышенном глюконеогенезе нарастает соотношение NADH/NAD, что ведёт к недостаточному образованию цитрата и накоплению ацетил-КоА. Впоследствии ацетил-КоА превращается в ацетоуксусную кислоту, затем в β -гидрооксимасляную кислоту и ацетон. Эти три соединения и являются кетоновыми телами.

Концентрация кетоновых тел в крови в норме не превышает 100 мкмоль/л, а в моче определяются только следы. При декомпенсации диабета в печени образуется громадное количество кетоновых тел (до 1000 ммоль в сутки), что намного превышает возможность их утилизации и выведения мышцами и почками. Накопление кетоновых тел в крови приводит к кетозу, потом к кетоацидозу (1).

По мере роста содержания кетоновых тел и снижения гликогена в печени печёночная клетка становится всё более уязвимой и чувствительной к токсическому влиянию, не способной к утилизации СЖК (β -оксимасляной и ацетоуксусной кислоты). На фоне активированного липолиза происходит декомпозиция жира, содержащегося в печени в норме, наблюдается усиленная

жировая дистрофия печени с развитием острой печёночно-клеточной недостаточности (3). Печень быстро увеличивается в размере, выдыхаемый воздух приобретает запах, традиционно называемый запахом ацетона. На самом деле это запах «гнилых яблок», при гниении которых также образуется β -оксимасляная кислота.

Роль почек в метаболизме органических веществ (белков, жиров и углеводов) не ограничивается реабсорбцией этих соединений и экскрецией их избытка. В почке образуются новые и разрушаются различные пептидные гормоны, циркулирующие в крови. В почке происходит потребление низкомолекулярных органических веществ (глюкозы, аминокислот, СЖК и др.), образование глюкозы (глюконеогенез). В почке осуществляются процессы превращения аминокислот, например, глицина в серин, необходимого для синтеза фосфатидилсерина, участвующего в образовании и обмене плазматических мембран в различных органах (Wesson L., 1969; Brenner B., Rector F., 1976; Guder W., Schmidt U., 1978). (12, 14, 16).

Почки выступают на первый план в поддержании водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия. У человека обе почки, масса которых меньше 0,5 % массы тела, получают от 20 до 25 % крови, выбрасываемой сердцем в минуту. Почечный кровоток у взрослого человека составляет более 1200 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела. В минуту через обе почки протекает около 660 мл плазмы крови. В клубочках из этого количества плазмы образуется приблизительно 125 мл фильтрата, поступающего в просвет канальца, т.е. доля плазмы составляет 19 %. Движущей силой, обеспечивающей фильтрацию в клубочках, является транскапиллярная разность гидростатического и онкотического давления (7, 10).

В просвет нефрона при клубочковой фильтрации (КФ) ежеминутно поступает более 100 мг глюкозы, но она полностью всасывается клетками проксимального канальца, поэтому обычно в моче глюкоза не обнаруживается, а её суточная экскреция не превышает 130 мг. Реабсорбция глюкозы в кровь происходит против высококонцентрационного градиента, так как в канальцевой жидкости, в конечном итоге глюкозы не остаётся. Вся профильтрованная глюкоза реабсорбируется до тех пор, пока количество переносчиков и скорость их движения в мембра-

не обеспечивают перенос всех поступивших в просвет канальцев молекул глюкозы. Экскреция глюкозы с мочой начинается лишь тогда, когда её концентрация в плазме возрастает столь значительно, что количество профильтрованной глюкозы превышает реабсорбционную способность канальцев. Как правило, полная реабсорбция глюкозы в канальцах почек происходит при гликемии, не превышающей 8,8–10,0 ммоль/л, при превышении этой концентрации наблюдается глюкозурия (7, 10, 18).

Наряду с фильтрацией и реабсорбцией профильтрованной глюкозы почка не только потребляет её в процессе обмена, но и способна к значительной продукции глюкозы. В обычных условиях скорости этих процессов равны. На утилизацию глюкозы для выработки энергии в почке идёт около 13 % общего потребления кислорода почкой. Глюконеогенез происходит в коре почки, а наибольшая активность гликолиза характерна для мозгового вещества. В процессе обмена в почке глюкоза может окисляться до CO_2 или превращаться в молочную кислоту.

Почка обладает весьма активной системой образования глюкозы, интенсивность глюконеогенеза при расчёте на 1 г массы почки значительно больше, чем в печени. Метаболическая функция почки, связанная с её участием в углеводном обмене, проявляется в том, что при длительном голодании почки образуют половину общего количества глюкозы, поступающей в кровь. Превращение кислых предшественников, субстратов в глюкозу, являющуюся нейтральным веществом, одновременно способствует регуляции pH крови. Зависимость скорости и характера глюконеогенеза от величины pH отличает углеводный обмен от такового в печени (7, 10, 16).

В почке изменение скорости образования глюкозы сопряжено с изменением активности ряда ферментов, играющих ключевую роль в глюконеогенезе. Среди них в первую очередь следует назвать фосфоенолпируваткарбоксикиназу, пируваткарбоксилазу, глюкозо-6-фосфатазу и др. Особенно важно, что организм способен к локальному изменению активности ферментов при генерализованных реакциях. Так, при ацидозе увеличивается активность фосфоенолпируваткарбоксикиназы только в коре почки; в печени активность этого фермента не меняется. В условиях ацидоза в почке возрастает

глюконеогенез преимущественно из его предшественников, которые участвуют в образовании щавелевоуксусной кислоты (оксалацетат). С помощью фосфоенолпируваткарбоксикиназы он превращается в фосфоенолпируват, затем в глюкозо-6- PO_4 , из которой с помощью глюкозо-6-фосфатазы освобождается глюкоза. Сущность активации ключевого фермента, обеспечивающего усиление образования глюкозы при ацидозе, – фосфоенолпируваткарбоксикиназы, по-видимому, заключается в том, что при ацидозе происходит превращение мономерных форм в активную димерную форму, а также замедляется процесс разрушения фермента.

Важную роль в регуляции скорости глюконеогенеза в почках играют гормоны (ПГ, глюкагон) и медиаторы, увеличивающие образование цАМФ в клетках канальцев. Этот посредник способствует усилению процессов превращения в митохондриях ряда субстратов (глутамин, сукцинат, лактат и др.) в глюкозу. Должное значение в регуляции имеет содержание ионизированного кальция, который участвует в увеличении митохондриального транспорта ряда субстратов, обеспечивающих образование глюкозы.

Превращение различных субстратов в глюкозу, поступающую в общий кровоток и доступную для утилизации в различных органах и тканях, свидетельствует о том, что почкам присуща важная функция, связанная с участием в энергетическом балансе организма.

Интенсивная синтетическая активность некоторых клеток почки зависит, в частности, от состояния углеводного обмена. В почке высокая активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, свойственна клеткам *macula densa*, проксимального канальца и части петли Генле. Этот фермент играет важнейшую роль в окислении глюкозы по гексомонофосфатному шунту. Он активируется при уменьшении содержания натрия в организме, что приводит к интенсификации синтеза и секреции ренина (7, 10).

Почка оказалась основным органом окислительного катаболизма инозитола. В ней инозитол окисляется в ксилулозу и затем через ряд стадий – в глюкозу. В ткани почки синтезируется фосфатидинозитол – необходимый компонент плазматических мембран, в значительной степени определяющий их проницаемость. Синтез глюкуроновой кислоты важен для образования кислых мукополисахаридов, их много в интер-

стиции внутреннего мозгового вещества почки, что существенно для процесса осмотического разведения и концентрирования мочи.

Почки участвует в поддержании значения рН крови на уровне 7,35–7,43, что обусловлено их способностью удалять из плазмы крови жидкость, содержащую избыток кислых продуктов или оснований. Выделение почками кислых продуктов обусловлено главным образом тем, что секретлируемые ионы водорода соединяются с нереабсорбируемыми анионами, преимущественно $\text{HPO}_4^- + \text{H}^+ = \text{H}_2\text{PO}_4^-$, а также аммиаком. Фосфат, присоединив ион водорода, не диффундирует в кровь из канальца и секретруется почкой. Общее количество секретлируемых почкой ионов водорода в минуту определяется суммой реабсорбции HCO_3^- и экскреции титруемых кислот и аммония. Общее выделение ионов водорода, связанное с секрецией аммония и экскрецией титруемых кислот, составляет у человека 50–70 ммоль/сутки, в условиях ацидоза оно может возрастать до 500 ммоль/сутки. В условиях диабетического ацидоза β -оксибутират становится одним из важных компонентов титруемых кислот, выделяемых с мочой (7, 10, 16).

По мнению И. В. Давыдовского (1938) о кетоацидотической коме, «почки всегда характерно изменены, и являются для патологоанатомической диагностики одним из важнейших органов. Речь идёт о гликогеновой инфильтрации главным

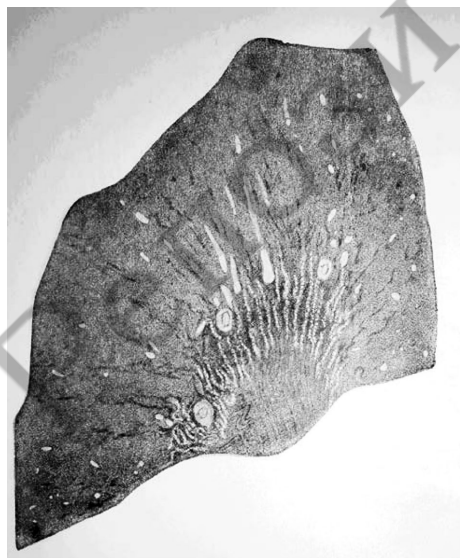


Рис. 1. Гликогеновая инфильтрация почки при сахарном мочеизнурении. Массы гликогена окрашены кармином (по Бесту) и располагаются на границе коры и мозгового вещества. Больница Медсантруд

образом эпителия генлевских петель. О части извитых канальцев и самих клубочков. Зёрна гликогена нередко выполняют и просвет канальцев, а также лежат в просвете боуменовы капсулы (рис. 1). Отложение гликогена в почечном эпителии следует рассматривать как процесс синтетический (из глюкозы), связанный с особыми свойствами самого почечного эпителия, может быть со снижением в нём окислительных процессов. Со стороны извитых канальцев наблюдаются явления зернистого перерождения при одновременном ожирении главного отдела почки.

В клубочках иногда находят зёрна гликогена, а также гипертрофию клеток, выстилающих боуменову капсулу: из плоских они становятся кубическими и даже цилиндрическими. Такие изменения иногда охватывают весь париетальный листок капсулы. Возможно, что метаморфоз эпителия боуменовы капсулы стоит в связи с полиурией, с перегрузкой главного отдела канальцев отделительными и резорбтивными функциями и с распространением этих функций на эпителий капсулы. Патологоанатомическая диагностика сахарного мочеизнурения вызывает трудности, решающим является исследование почек на гликоген во всех случаях внезапной смерти при коматозных состояниях, не говоря о чистом анализе поджелудочной железы» (4).

Итак, почки, как гомеостатический орган, играют значительную роль в поддержании стабильного состава плазмы и внеклеточной жидкости. С повышением относительной плотности мочи, что возникает вследствие нарушения обратного всасывания воды в почечных канальцах из-за осмотического (избыточного) давления мочи, богатой глюкозой, быстро снижается и теряется экскреторная функция почек, что ведёт к тяжёлым нарушениям гомеостаза: гипергидратации, метаболическому ацидозу, дисэлектролитемии, азотемии с уремической интоксикацией.

Интенсивно образующаяся глюкоза, как нейтральный продукт, из кислых предшественников, переходит в гликогеновую инфильтрацию эпителия главным образом в генлевских петлях, в извитых канальцах, самих клубочках и др. Наблюдается азотемия с уремической и кетоацидотической интоксикацией. Нарушенные гемодинамический (снижение экскреции, реабсорбции) и метаболический (усиленный глюконеогенез из кислых предшественников) механизмы почек имеют большое значение

в развитии острой почечной недостаточности при кетоацидотической коме.

Подводим итог. В основе диабетической кетоацидотической комы лежит острая печёчно-почечная недостаточность, жировая дистрофия печени, почек и поджелудочной железы. При прогрессирующем кетоацидозе гликогеновая инфильтрация почечного эпителия вследствие усиленного синтеза глюкозы, как нейтрального вещества, из кислых предшественников, одновременно ожирение главного отдела почки иллюстрируют невозможность разрешения ацидоза. По мере нарастания водно-электролитных нарушений, азотемии, ацидоза, олиго-анурии развивается острая почечно-печёночная недостаточность, кетоацидотическая кома. При неокказании неотложной помощи – смертельный исход.

Литература

1. Балаболкин М. И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – С. 672.
2. Баранов В. Г., Сильницкий П. А., Гаспарян Э. Г. Неотложные состояния при сахарном диабете. – Л., 1984. – С. 16.
3. Григорьев П. Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. – 2002. – т. 4. – № 1. – С. 30–31.
4. Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. НАРКОМЗДРАВ СССР, МЕДГИЗ, Москва – Ленинград, 1934.
5. Демидова И. Ю. Острые осложнения инсулинозависимого сахарного диабета.// Диабетография. – № 8. – 1996. – С. 17–25.
6. Жукова Л. А., Сумин С. А., Лебедев Т. Ю., Андреева Н. С., Гуламов А. А. Неотложная эндокринология. – М.: МИА, 2006. – С. 159.
7. Клиническая нефрология. Под редакцией Тареева Е. М., М. Медицина, 1983.
8. Лобанова М. В., Лобанов П. В. Диабетическая кетоацидотическая кома. // Военная медицина. – № 2. - 2014. – С. 114–118.
9. Лобанова М. В., Лобанов П. В. Коматозные состояния при сахарном диабете. Минск. «Белпринт», 2014. – С. 66.
10. Наточин Ю. В. Ионорегулирующая функция почки. – Л.: Наука, 1976. – С. 267.
11. Beaser R. Diabetic emergencies. Joslin Diabetes Center. Lecture Notes. October, 1992 : 12.
12. Brenner B. M., Baylis C., Physiological determinants of glomerular barrier function. – Vogel, Ullrich, 1978, p. 5–9.
13. Diabetic ketoacidosis – A Scheme for management. In: Diabetes in the Young. ISGD. Official Bulletin 1990; 23: 13–5.
14. Guder W. G., Schmidt U. Biochemical nephrology. – Bern: Huber, 1978. – 484 p.
15. Manual of Endocrinology and Metabolism. – N. Lavin. – M. Davidson / Little, Brown and Company – Boston/ New York/Toronto/London, 1994. С.804–831.
16. Wesson L. G. Physiology of the human kidney. – New York: Grune a. Stratton, 1969. – 712 p.