

Патогенетическое обоснование интенсивной терапии гиперосмолярной диабетической некетонемической комы

Минский государственный медицинский колледж

Гиперосмолярная кома (ГОК) наблюдается примерно в десять раз реже, чем кетоацидотическая кома, и характерна для лиц пожилого возраста с сахарным диабетом (СД) 2 типа, нередко в относительно легкой форме. Более чем у трети этих больных СД диагностируется впервые. Смертность при ГОК достигает 30-50-70 % (1-3, 8, 11, 15, 17, 20).

Несмотря на относительную инсулиновую недостаточность, средний уровень гликемии при ГОК равен 50 ммоль/л (1-4, 11, 12, 15, 20-23). Высокая гипергликемия, гипернатриемия, прогрессирующая азотемия, осмотический диурез, синдром задержки мочи приводят к резкой гиперосмолярности крови, превышающей 300 мосмоль/л. Осмолярность крови определяется по формуле: $1,86 \cdot \text{Na} + \text{глюкоза} + \text{мочевина}$ (18).

Существует большое количество суждений об этиологии и патогенезе ГОК, перекликающихся и противоречащих друг другу, но следует признать, что на сегодняшний день вопросы этиологии и патогенеза ГОК изучены недостаточно, оказание неотложной помощи, как в отечественной, так и зарубежной литературе, освещены не полностью.

По мнению отечественных эндокринологов (10), возникновению ГОК способствует недостаточная компенсация СД, избыточное введение углеводов, интеркуррентная инфекция, хирургическое вмешательство, травмы, лечение иммунодепрессантами, глюкокортикоидами, диуретиками и др. Описаны случаи ГОК после гемодиализа, перитонеального диализа и реанимации при перегрузке растворами натрия хлорида и глюкозы. Патогенез ГОК изучен недостаточно. Общеизвестно, что ГОК является результатом экстрацеллюлярной гиперосмолярности, вызванной гипергликемией, гипернатриемией, и клеточной дегидратацией на фоне дефицита инсулина.

Согласно другим авторам (1-3, 14), ГОК развивается более медленно, чем кетоацидотическая кома, и характеризуется резкой дегидратацией, возникновением обратимых очаговых неврологических нарушений, нарастающим расстройством сознания. Отсутствие кетоацидоза при ГОК связано с тем, что, с одной стороны при данной патологии выявляется остаточная секреция инсулина, которая недостаточна для того, чтобы ликвидировать гипергликемию, но вполне достаточна, чтобы ингибировать липолиз, а с другой стороны – чувствительность тканей отличается от таковой при кетоацидозе. Высокая дегидратация, характерная для ГОК, также снижает кетогенез. Кроме того, гиперосмолярность угнетает как липолиз и высвобождение НЭЖК из жировой ткани, так и высвобождение инсулина из поджелудочной железы в ответ на гипергликемию. Содержание гормона роста и кортизола в сыворотке крови больных ГОК значительно ниже, чем при

кетоацидотической коме. Большая тяжесть нарушений связана с тем, что у пожилых больных до комы имелась сердечно-сосудистая недостаточность, снижение функции почек, у больных с ГОК чаще и раньше развивается олигурия и азотемия.

Предоставлена гипотеза (12) феномена умеренной выраженности дефицита инсулина при ГОК, обусловленного остаточной секрецией инсулина, малой для предотвращения активного липолиза и кетогенеза, но недостаточной для нормальной утилизации глюкозы жировой и мышечной тканью и подавления роста гликемии, вызванного энергетическим голодом. Другая гипотеза (12) объясняет патогенез ГОК тем, что эндогенный инсулин по системе воротной вены в первую очередь попадает в печень, поэтому его концентрация выше, чем в мышечной ткани и жировой. Это позволяет осуществить глюконеогенез в печени без значительной активации кетогенеза. Большое значение придается подавлению липолиза и кетогенеза в результате выраженной гипергликемии и гиперосмолярности. Определенная роль отведена вызванному гиповолемией вторичному гиперальдостеронизму, приводящему к задержке натрия и нарушению выделительной функции почек.

Отечественными эндокринологами отмечено (7), что высокая гипергликемия, гиперосмолярность плазмы крови и выраженное обезвоживание при ГОК происходит вследствие избытка контррегуляторных гормонов и недостатка инсулина. Способствующими факторами являются инфекции (пневмония, инфекции мочевыделительной системы, сепсис и другие острые заболевания). Значительное повышение уровня контррегулирующих гормонов в плазме (глюкагон, катехоламины, кортизол) приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и гиперстимуляции глюконеогенеза в печени. Недостаток инсулина и высокая концентрация контррегулирующих гормонов ведут к нарастанию глюконеогенеза, высокой гипергликемии и осмолярности плазмы, глюкозурии, осмотическому диурезу, потере жидкости и электролитов (натрия, калия и фосфора). Из-за уменьшения объема внеклеточной жидкости снижается клубочковая фильтрация, уменьшается диурез и глюкозурия, что увеличивает концентрацию глюкозы и осмолярность плазмы, развивается циркуляторный коллапс (шок) и острая парентеральная почечная недостаточность (преренальная азотемия). В мозг поступают большие количества глюкозы, из нее в клетках мозга увеличивается образование осмотически активных веществ, в частности сорбитола, который способствует развитию и прогрессированию комы. Сорбитол оказывает повреждающее действие на мозг, и это может проявляться очаговой неврологической симптоматикой.

Согласно нашим наблюдениям (11), гиперосмолярная диабетическая некетономическая кома (ГДНК) характеризуется выраженной гипергликемией, гипернатриемией, синдромом задержки мочи и прогрессирующей уреимией на фоне бактериемического шока с ДВС-синдромом и уросепсиса.

На базе 10-ой и 3-ей клинических больниц г. Минска замечено, что ГДНК не всегда своевременно диагностируется, что объясняется рядом причин:

1. ГДНК развивается постепенно (1-2 недели) или катастрофически быстро (в течение часа), начало этого осложнения не всегда четко фиксируется, т.к. у

больных СД, как правило, 2-го типа, получающих таблетированные сахароснижающие препараты в небольших дозах, а также у лиц, не знающих о наличии СД, уровень гликемии проверяется уже в критической ситуации.

2. Пожилой возраст больного в сочетании с нарушением сознания и неврологическими изменениями является одной из причин несвоевременного распознавания прекоматозного и коматозного состояния, а, следовательно, неоказания должной неотложной помощи. Обычно ставится диагноз – сложная возрастная энцефалопатия.

3. Нельзя не упомянуть, что отсутствие ацетонурии является одним из способствующих факторов, тормозящих своевременную постановку диагноза ГДНК, особенно у больных, получающих инсулинотерапию или у лиц, не знающих, что болеют СД.

ГДНК обычно развивается при относительной инсулиновой недостаточности у лиц старше 40 лет.

Вследствие морфологических и функциональных особенностей стареющего организма пиелонефрит при СД занимает ведущее место, т.к. глюкозурия создаёт очень благоприятные условия для размножения микробов в моче. Соответственно мнению большинства нефрологов и урологов (14, 16, 17), хронический пиелонефрит наиболее чаще встречается и тяжелее протекает при СД у лиц пожилого возраста. На долю пиелонефрита у лиц пожилого возраста приходится 15-25 % всех заболеваний почек. В пожилом возрасте пиелонефрит почти в 80 % случаев является причиной так называемой почечной смерти (16).

Независимо от первичного очага инфекции (долевая пневмония, острый холецистит и др.) при ГДНК развивается, как правило, односторонний, гнойный, острый пиелонефрит (ОП).

В этиологии ОП основная роль принадлежит микрофлоре кишечника (*E. coli*, протей энтерококки), в старческом возрасте – синегнойной палочке (3, 12, 16).

Нефропатогенность бактерий заключается в феномене адгезии, препятствующей вымыванию микробов из чашечно-лоханочной системы и в феномене физиологической обструкции, обусловленной выделением бактериями эндотоксина, снижающего нормальный тонус и перистальтику мочевых путей, что многократно усугубляется при выраженной глюкозурии. Уриногенному заносу инфекции способствуют другие нарушения уродинамики – пузырно-мочеточниковый рефлюкс, аденома предстательной железы и др.

Прогрессированию инфекции содействует диабетический нефросклероз.

При гематогенном распространении инфекции в почке в виде инфицированных эмболов по её сосудам формируются гнойнички в корковом слое (карбункул почки), могут развиваться гнойный паранефрит, некроз почечных сосочков. Вследствие острой окклюзии мочевых путей образуется лоханочно-почечный рефлюкс с проникновением в кровоток насыщенной эндотоксинами мочи, что ведёт к бактериемическому шоку с ДВС-синдромом, уросепсису (12).

При развитии ОП у больных СД в основе механизма развития ГДНК, лежит нарушение пассажа мочи, развитие синдрома задержки мочи (у больных в коматозном состоянии мочевой пузырь доходит до пупка). Это не только

содействует, но и активизирует патологический процесс ОП. Невыведение глюкозы с мочой и объясняет чрезмерный рост гликемии при относительной инсулиновой недостаточности и прогрессирование осложнения.

Диагноз ставится при следующих показателях:

- подъём гликемии 30,0 ммоль/л и выше при отсутствии ацетонурии (или слабо выраженной);
- повышение осмолярности плазмы крови выше 300 мосмоль/л - $1,86 \cdot \text{Na} + \text{глюкоза} + \text{мочевина}$ (18);
- УЗИ органов брюшной полости (увеличение почки в размерах);
- рентгенография грудной клетки;
- общий анализ крови, общий анализ мочи (катетер);

Быстрая положительная динамика в лечении наблюдается при выполнении следующих действий:

1. Восстановление нормального пассажа мочи – катетеризация мочевого пузыря.
2. Сочетанное антибактериальное лечение – парентеральное введение антибиотиков широкого спектра действия в максимальной дозе; хороший бактерицидный эффект даёт комбинация аминогликозидов с цефалоспоридами.
3. При подкожном введении 10 -12 ЕД инсулина короткого действия наблюдается быстрая положительная динамика, т.к. антибактериальное лечение параллельно снижает гипергликемию; коррекция дозы инсулинотерапии – под строгим контролем гликемии (на фоне относительной инсулиновой недостаточности наблюдается высокая чувствительность к инсулину, частые следственные гипогликемические состояния), оптимальное снижение гликемии - не более 5,5 ммоль/л в час.
4. Инфузионная терапия: Реополиглюкин 400-800 мл/сутки,
Преднизолон 30 мг
Моно-инсулин 6-8 ЕД.
Коргликон 0,06%-1,0 мл
5. Постоянный контроль гликемии и подкожное введение малых доз инсулина короткого действия.
6. При снижении гипергликемии – введение препаратов калия под контролем ЭКГ.
7. Парентеральное введение витаминотерапии, общеукрепляющих препаратов и симптоматическое лечение.

Литература

1. Балаболкин, М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин. М.: Медицина, 2000. 672 с.
2. Балаболкин, М. И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. М., 2002. 752 с.
3. Баранов, В. Г. Неотложные состояния при сахарном диабете / В. Г. Баранов, П. А. Сильницкий, Э. Г. Гаспарян. Л., 1984. 16 с.
4. Благосклонная, Я. В. Острые осложнения сахарного диабета / Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова, Е. В. Шляхто // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2005. № 2. С. 35–45.
5. Богданович, В. Л. Интенсивная и неотложная терапия в эндокринологии / В. Л. Богданович. Н. Новгород, 2000. 324 с.
6. Дедов, И. И. Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. М.: Медицина, 2000. 632 с.
7. Дедов, И. И. Сахарный диабет: руководство для врачей / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. М.: Универсум паблишинг, 2003. 455 с.
8. Дедов, И. И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: метод. рек. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, М. А. Максимова. М.: МедиаСфера, 2003. 88 с.
9. Демидова, И. Ю. Острые осложнения инсулинозависимого сахарного диабета / И. Ю. Демидова // Диабетогрфия. 1996. № 8. С. 17–25.
10. Клиническая эндокринология / под ред. Н. Т. Старковой. СПб., 2002. С. 245–249.
11. Лобанова, М. В. Гиперосмолярность плазмы крови у больных сахарным диабетом / М. В. Лобанова, В. Н. Сержанина // Здоровоохранение. 2003. № 3. С. 44–47.
12. Неотложная эндокринология / Л. А. Жукова. М.: МИА, 2006. 159 с.
13. Николаев, А. Ю. Лечение почечной недостаточности: рук. для врачей / А. Ю. Николаев, Ю. С. Милованов. М.: МИА, 1999. 362 с.
14. Никонова, Л. В. Диагностика и лечение коматозных состояний у больных сахарным диабетом / Л. В. Никонова, С. В. Тишковский. Гродно, 2005. 35 с.
15. Окорочков, А. Н. Лечение болезней внутренних органов: рук. / А. Н. Окорочков. М.: Мед. лит., 2000. Т. 2: Лечение ревматических болезней. Лечение эндокринных болезней. Лечение болезней почек. 608 с.
16. Практическое руководство по нефрологии / А. С. Чиж [и др.]; под. ред. А. С. Чижа. Минск: Выш. шк., 2001. 639 с.
17. Спиридонова, Е. А. Патогенетическое обоснование интенсивной терапии гипергликемических, диабетических ком и оценка ее эффективности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14. 00. 37 / Е. А. Спиридонова; Моск. мед. стоматол. ин-т. М., 1997. 21 с.
18. Эммануэль, В. А. Осмометрия в клинической лабораторной диагностике / В. А. Эммануэль. СПб., 1995.
19. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus // Diabetes Care. 2001.

Vol. 21, № 1. P. 154–161.

20. Berger, W. Treatment of diabetic ketoacidosis and non-ketotic hyperosmolar diabetic coma / W. Berger, U. Keller // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 6, № 1. P. 1–22.

21. Marshall, S. M. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic non-ketotic coma / S. M. Marshall, M. Walker, K. G. Alberti // *International Textbook on Diabetes Mellitus*. 2nd ed. / ed. K. G. Alberti, P. Zimmet, R. De Fronzo. N. Y., 1997. Vol. II. P. 1215–1229.

22. McAulay, V. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes / V. McAulau, I. J. Deary, M. Frier // *Diabet. Med.* 2001. Vol. 18, № 9. P. 690–705.

23. Principles and practice of endocrinology and metabolism / ed. K. L. Becker. 3-rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. 2477 p.