

ОСТРЫЙ ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ КАК ОДИН ИЗ ВЕДУЩИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КЕТОАЦИДОТИЧЕСКОЙ КОМЫ

Минский государственный медицинский колледж

Диабетическая кетоацидотическая кома (ДКАК) занимает первое место по распространённости среди острых осложнений эндокринных заболеваний. Обучение больных, страдающих сахарным диабетом (СД), принципам самоконтроля и тактики поведения при неотложных состояниях позволило значительно снизить риск возникновения кетоацидоза.

Изучение нюансов патогенеза кетоацидоза и создание оптимальных схем терапии этого состояния привели к снижению частоты летальных исходов, согласно литературным данным, однако смертность от кетоацидотической комы составляет 5–15%, а в неспециализированных лечебных учреждениях этот показатель выше (4–5).

Ключевые слова: острый жировой гепатоз.

M. V. Lobanova

SHARP FATTY GEPATOZ AS ONE OF THE LEADING FACTORS OF DEVELOPMENT OF THE DIABETIC KETOATSIDOTICHESKY COMA

The diabetic ketoatsidotichesky coma (DKAK) wins first place on prevalence among sharp complications of endocrine diseases. Training of the patients suffering from SD in the principles of self-checking and tactics of behavior at medical emergencies allowed to reduce risk of emergence of a ketoatsidoz considerably.

Studying of nuances of pathogenesis of a ketoatsidoz and creation of optimum schemes of therapy of this state led to decrease in frequency of lethal outcomes, however mortality from a ketoatsidotichesky coma makes 5–15%, and in unspecialized medical institutions this indicator is higher (4–5).

Key words: sharp fatty hepatoz.

Диабетическая кетоацидотическая кома – это патологическое состояние, характеризующееся токсической интоксикацией организма кетоновыми телами (β-оксимасляной кислотой) с развитием метаболического ацидоза вследствие острой печёчно-почечной и сосудистой недостаточности, в результате абсолютного дефицита инсулина, выраженной гипергликемии, дегидратации, электролитных нарушений и усиленного липолиза.

Диабетическая кетоацидотическая кома (ДКАК) занимает первое место по распространённости среди острых осложнений эндокринных заболеваний. Риск развития ДКАК определяется своевременностью выявления сахарного диабета (СД), правильностью лечения, наличием сопутствующих заболеваний и другими факторами. В 15–30% случаев кетоацидоз возникает в результате манифестации СД и является первым проявлением данного заболевания [1]. При СД 1 типа риск развития кетоацидоза в 3–4 раза выше, чем при СД 2 типа (4). Риск летального исхода кетоацидоза особенно возрастает в тех случаях, когда фактором, провоцирующим возник-

новение данного острого осложнения СД, является тяжёлое интеркуррентное заболевание [5]. ДКАК является одной из основных причин смерти больных в возрасте до 20 лет. Выявление СД на ранних стадиях снизило частоту случаев манифестации данного заболевания в состоянии кетоацидоза до 20%. Обучение больных, страдающих СД, принципам самоконтроля и тактики поведения при неотложных состояниях позволило значительно снизить риск возникновения кетоацидоза. Изучение нюансов патогенеза кетоацидоза и создание оптимальных схем терапии этого состояния привели к снижению частоты летальных исходов, однако смертность от кетоацидотической комы составляет 5–15%, а в неспециализированных лечебных учреждениях этот показатель выше [4, 5].

Этиология. ДКАК развивается за несколько часов или дней вследствие следующих причин:

1) впервые выявленный сахарный диабет с выраженной инсулиновой недостаточностью вследствие гибели β-клеток;

2) тяжёлые интеркуррентные заболевания: острый пиелонефрит (с развитием уросепсиса), пневмония, инфек-

ции верхних дыхательных путей, менингит, синусит, периодонтит, холецистит, панкреатит и др.;

3) неправильное лечение СД (назначение малых доз инсулина, нарушение режима инсулинотерапии, ошибочная замена одного препарата инсулина на другой, использование просроченного инсулина, неверное хранение препарата и др.);

4) грубое нарушение диеты;

5) пищевая интоксикация, алкоголь и др.;

6) сопутствующие эндокринные заболевания: тиреотоксикоз, синдром Иценко-Кушинга, акромегалия, феохромоцитомы;

7) стрессовые ситуации: инфаркт миокарда, инсульт, травмы, хирургические вмешательства;

8) медикаментозная терапия: глюкокортикоиды, эстрогены (в том числе пероральные контрацептивы);

9) беременность;

10) стрессы, особенно в детском и юношеском возрасте.

Патогенез. Дефицит инсулина приводит к гипергликемии, как только уровень глюкозы в крови начинает превышать почечный порог проницаемости для глюкозы, развивается осмотический диурез, приводящий к потере жидкости, электролитов, а также гиповолемии. Выраженный дефицит инсулина влечёт за собой невозможность утилизировать глюкозу инсулинозависимыми тканями (жировой, мышечной) [1, 2, 5]. Компенсаторно усиливается гликогенолиз, глюконеогенез, активируется липолиз. Гликоген имеется почти во всех тканях, но в основном он выявляется в качестве депо энергии в печени и мышцах. В организме человека, весом 70 кг, запасы энергии в виде гликогена (углеводы) составляют 480 г, (400 г – гликоген мышц, 80 г – гликоген печени). Гликоген мышц представляет собой скопления, состоящие из отдельных частичек с молекулярной массой $2 \cdot 10^7$. В печени содержатся как отдельные, так и агрегированные частицы гликогена, их общая масса более 10^9 , в отдельных частицах на 1 г полисахарида приходится 1,1 г воды. Кроме того, в них определяются ферменты, необходимые для синтеза и распада гликогена. Количество гликогена в мышечной ткани зависит от физической нагрузки. Следует отметить, что скопление гликогена в мышцах не меняется даже при голодании, но при обильной физической нагрузке в течение 1–2 часов может снизиться до 1 ммоль на 1 кг ткани. Количество гликогена в печени находится в прямой зависимости от приёма и усвоения пищи и составляет у человека около 400 ммоль (65 г) глюкозы на 1 кг ткани печени. В скелетных мышцах содержится 85 ммоль глюкозы (14 г) на 1 кг мышечной ткани [1].

Однако нельзя согласиться, что основное депо гликогена содержится в мышцах. Габариты депо печени трудно сравнить с оными в мышцах. Глюкоза, всосавшаяся в желудочно-кишечном тракте, поступает через портальную вену в печень. Именно печень, а не мышцы, играют основную роль в метаболическом процессе, именно печень является основным депо энергии за счёт несоизмеримого кругооборота обмена веществ. Головной мозг, относящийся к инсулинонезависимым тканям, массой 1400 г, потребляет 80 мг/мин глюкозы. Печень способна генерировать глюкозу со скоростью 130 мг/мин. Таким образом, более 60% глюкозы печени идёт на обеспечение нормальной активности центральной нервной системы, причём это количество неизменно не только при гипергликемии, но даже при кетоацидотической коме [1].

Итак, при выраженном дефиците инсулина наблюдается невозможность утилизации глюкозы инсулинозависимыми тканями (жировой, мышечной). Компенсаторно усиливается гликогенолиз, глюконеогенез, активируется липолиз, что приводит к нарастанию в крови уровня глюкозы, кетогенных аминокислот, глицерина и свободных жирных кислот. В ответ на «голод среди избытка», на дефицит энергии в организме наблюдается гиперсекреция контринсулярных гормонов, что усиливает гликогенолиз и глюконеогенез в печени, который осуществляется в основном за счёт превращения липидов в глюкозу. Дефицит инсулина усугубляет активацию липолиза, что 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, 4–11]. По мере роста содержания кетонных 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). Выраженный метаболический ацидоз, усиленный гликогенолиз в печени ведёт к токсическому поражению печени кетонными телами (β -оксимасляной и ацетоуксусной кислотой). На фоне активированного липолиза происходит декомпозиция жира, содержащегося в печени в норме, наблюдается усиленная жировая дистрофия печени с развитием острой печёночно-клеточной недостаточности [3].

Развитие острого жирового гепатоза состоит из двух основных патогенетических моментов: повышенного поступления в печень жирных кислот и их предшественников, усиления синтеза триглицеридов в гепатоцитах и снижения скорости их удаления из печени [12]. Жировой гепатоз наступает в тех случаях, когда поступление жирных кислот превышает возможности гепатоцитов метаболизировать и секретировать их в кровь в составе триглицеридов. Это может наблюдаться при ожирении, усиленном липолизе в жировой ткани при кетозе, сахарном диабете, при голодании. Интенсивный синтез жирных кислот и триглицеридов в печени наблюдается при избыточном потреблении жиров и углеводов, перекорме животных. Подавление в печени синтеза жирных кислот ведёт к повышению образования триглицеридов. Наряду с этим угнетается образование в печени липопротеидов – основной транспортной формы триглицеридов из клеток печени [12].

При метаболическом ацидозе, нарушениях электролитно-водного и кислотно-основного равновесия прогрессирует острая печёночно-клеточная недостаточность, что способствует формированию острой почечной недостаточности, что проявляется в виде нарастающей азотемии, олигурии, анурии.

Вследствие выраженной олигурии, глюкозурии, ацетонурии, ухудшения кровоснабжения почек, происходит нарушение пассажа мочи – присоединяется вторичная инфекция, что иллюстрируется нейтрофильным лейкоцитозом и повышением СОЭ.

В результате острого жирового гепатоза, токсического поражения печени кетонными телами (β -оксимасляной кислотой) печень быстро увеличивается в размере, выдыхаемый воздух приобретает запах, традиционно называемый запахом ацетона. На самом деле это запах

Клинический обзор

«гнилых яблок», при гниении которых также образуется β -оксимасляная кислота.

У пациентов наблюдается резко выраженный диспепсический синдром: желудочная диспепсия – снижается аппетит, появляется тошнота, рвота, не приносящая облегчение; кишечная диспепсия – изнуряющий понос, – всё это усугубляет обезвоживание и интоксикацию организма.

Возможны петехиальные кровоизлияния в слизистую желудочно-кишечного тракта с рвотой «кофейной гущи». Больные жалуются на боли в животе, наблюдаются явления сомнительных, слабо выраженных перитониальных симптомов. Печень резко увеличивается в размерах, пальпируется ниже правого края реберной дуги [7].

При ДКАК на базе метаболического ацидоза происходит нарушение кислотно-основного равновесия, накопление в крови церебротоксических веществ (короткоцепочных жирных кислот), внутриклеточная дегидратация нейронов, нарушение энергетического обеспечения, церебральная гипоксия, нарушение функции почек.

На фоне метаболического ацидоза снижается рН крови, что стимулирует дыхательный центр, резко возрастает (в 6–7 раз) работа дыхания. Шумное и частое дыхание – наиболее яркий признак ацидоза. Увеличение вентиляции способствует компенсаторному усиленному выведению углекислого газа для нормализации нарушенного соотношения между бикарбонатом и углекислотой. При ацидозе нарушается диссоциация гемоглобина, понижается его способность связывать кислород в лёгких и отдавать его в тканях, что вызывает гипоксемию и кислородное голодание тканей, не устранимое ингаляцией кислорода. Сократительная способность миокарда падает, повышается его возбудимость и ухудшается атриовентрикулярная проводимость. Из-за сужения просвета мозговых сосудов на фоне снижения pCO_2 и артериальной гипотензии резко падает кровоснабжение головного мозга.

Психоневротический синдром прогрессирующей острой печёночной и почечной недостаточности усугубляется гипоксемией и кислородным голоданием головного мозга. Клинически у больных наблюдается чувство тревоги, тоски, страха смерти, подавленность, апатия, теряется интерес к окружающему, наблюдается «оглушённость», спутанность сознания, дезориентация во времени, односложные ответы, дыхание Куссмауля. Больной становится безучастным и впадает в состояние ступора, что переходит в сопор. Резко снижается АД, нарушается кровоснабжение органов и тканей, развивается острая сосудистая недостаточность и кетоацидотическая кома – потеря сознания, широко раскрытые зрачки, анурия. При неоказании помощи – смертельный исход.

Следует отметить, что на вскрытии у всех, умерших от диабетической кетоацидотической комы, наблюдается выраженная жировая дистрофия печени [12].

Клиника. Развитие диабетической кетоацидотической комы происходит постепенно, в течение нескольких суток. Но при острой инфекции, гнойном процессе, тяжёлой травме, инфаркте миокарда, внезапной отмене инсулина ДКАК может развиваться в течение нескольких часов.

Различают следующие стадии ДКАК:

- 1) умеренный кетоацидоз;
- 2) прекома (декомпенсированный ацидоз);
- 3) кетоацидотическая кома.

При **стадии умеренного кетоацидоза** вследствие значительной гипергликемии, выраженной полиурии, липидипсии, усиленной сухости во рту появляется общая

слабость, недомогание, снижение аппетита, ухудшение настроения, нарастает вялость, апатия, теряется интерес к окружающему. В состоянии дискомфорта появляется тошнота, может быть рвота, не приносящая облегчение. Появляются боли в животе без определённой локализации и характера, рвотные массы могут приобретать красно-коричневый оттенок.

В выдыхаемом воздухе определяется запах ацетона (β -оксимасляной кислоты, запах гнилых яблок). Кожные покровы, язык и слизистая ротовой полости сухие. Гипотония мышц. Тоны сердца приглушены, тахикардия, может быть аритмия. Гликемия превышает 22–23 ммоль/л. При проведении исследования кислотно-основного состояния определяется ацидоз субкомпенсированный, рН крови не ниже 7,3, соотношение β -оксимасляной и ацетоуксусной кислоты составляет 3:1, дефицит оснований носит умеренный характер (BE до 9) [9]. Глюкозурия, ацетонурия.

При **стадии прекомы** наблюдается ухудшение состояния больного. В выдыхаемом воздухе усиливается запах ацетона. Вышеописанные симптомы становятся более выраженными: полностью пропадает аппетит, нарастают тошнота и рвота, не приносящая облегчение, возможно развитие поноса, что усугубляет обезвоживание и общую интоксикацию организма, усиливаются боли в животе. Кожные покровы, язык и слизистая ротовой полости сухие, гипотония мышц. Тоны сердца глухие, тахикардия, аритмия (желудочковая экстрасистолия). Дыхание шумное, частое. Печень увеличивается в размерах, пальпируется ниже правого края реберной дуги, плотной консистенции, чувствительна при пальпации, появляются положительные перитониальные симптомы. Больной становится безучастным, на вопросы тихим голосом даёт односложные ответы и впадает в состояние ступора. По мере ухудшения процесса ступор сменяется сопором – ответная реакция пациента наблюдается только на сильные раздражения.

Уровень глюкозы в крови продолжает увеличиваться, превышает 25,0 ммоль/л, наблюдается глюкозурия, ацетонурия. Метаболический ацидоз приобретает декомпенсированный характер, нарастает дефицит оснований (BE < 9), рН уменьшается ниже 7,3, соотношение β -оксимасляной и ацетоуксусной кислоты увеличивается до 15:1 [9]. При отсутствии лечения у больного развивается кетоацидотическая кома.

При **кетоацидотической коме** состояние больного крайне тяжёлое. Пациент не реагирует на окружающие раздражители, сухожильные рефлексы полностью исчезают, некоторое время сохраняются зрачковый и глотательный рефлексы. Черты лица заостряются, кожа и видимые слизистые сухие, снижен тургор кожи и глазных яблок. У больного прослеживается дыхание Куссмауля. Запах ацетона определяется при входе в комнату. Вследствие тканевой гипоксии кожные покровы бледные, с цианотическим оттенком. Живот умеренно вздут, печень увеличена в размерах, плотная при пальпации. Артериальное давление снижается (систолическое 60 мм рт. ст., диастолическое не определяется), в результате чего олигурия переходит в анурию с нарастанием азотемии и усугублением тотальной интоксикации. При неоказании неотложной помощи – гибель пациента.

При анализе состояния пациента при диабетической кетоацидотической коме выделяются следующие синдромы:

1. Синдром гипергликемии: выраженная гипергликемия, полиурия, липидипсия, глюкозурия, осмотический

диурез со следственным нарушением водно-электролитного и кислотно-основного равновесия.

2. Синдром дегидратации: кожные покровы и видимые слизистые (особенно полость рта) сухие, снижение тургора кожи, глазных яблок.

3. Синдром кетоацидоза – ацетонурия, запах ацетона («гнилых яблок», β-оксимасляной кислоты) в выдыхаемом воздухе, нарушение кислотно-основного равновесия в сторону ацидоза, дыхание Куссмауля.

4. Синдром острого жирового гепатоза с развитием острой печёночной недостаточности – быстрое увеличение печени в размерах за счёт ускоренной жировой дистрофии печени вследствие токсического поражения кетоновыми телами (β-оксимасляной кислотой), метаболического ацидоза на фоне усиленного липолиза.

5. Диспепсический синдром: снижение аппетита, икота, отрыжка горьким, неприятный вкус во рту, тошнота и рвота, не приносящая облегчение; нередко рвота «кофейной гущей» (на фоне петехиальных кровоизлияний в слизистую желудочно-кишечного тракта), изнуряющий понос, усугубляющий общую интоксикацию.

6. Абдоминальный синдром: быстрое увеличение печени в размере, при пальпации болезненность печени; боли в животе без определённой локализации; ложные перитониальные симптомы.

7. Синдром прогрессирующей почечной недостаточности: олигурия, азотемия, анурия.

8. Психоневротический синдром:

– общая слабость, недомогание, вялость, апатия, односложные ответы,

– ступор, переходящий в сопор, потеря сознания;

– снижение мышечного тонуса, ослабление сухожильных рефлексов, с последующей арефлексией;

– снижение тургора кожи и глазных яблок.

9. Синдром острой сосудистой недостаточности: частый нитевидный пульс слабого наполнения и напряжения, снижение артериального давления с последующим нарушением кровоснабжения органов и тканей.

10. Воспалительный синдром: повышение СОЭ, выраженный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лихорадка.

Таким образом, в основе патогенеза диабетической кетоацидотической комы лежит острый жировой гепатоз вследствие тотальной интоксикации организма кетоновыми телами (β-оксимасляной кислотой) с развитием метаболического ацидоза, острой печёночной, почечной

и сосудистой недостаточности на фоне дефицита инсулина, выраженной гипергликемии, водно-электролитного нарушения и усиленного липолиза.

Клиническая картина, состоящая из диспепсического синдрома (тошнота и рвота, не приносящая облегчение, изнуряющий понос), абдоминального синдрома (быстрое увеличение печени в размере, болезненность при пальпации, ложные перитониальные симптомы) и др., иллюстрирует быстро развивающееся поражение печени – острый жировой гепатоз.

Выраженная жировая дистрофия печени у всех умерших от диабетической кетоацидотической комы, является подтверждением ведущей роли острого жирового гепатоза в развитии кетоацидоза.

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. Дедов, И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: руководство для врачей. – М.: Универсум паблишинг, 2003. – 455 с.

5. Демидова, И. Ю. Острые осложнения инсулинозависимого сахарного диабета // Диабетография. – 1996. – № 8. – 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. Лобанова, М. В., Лобанов П. В. Диабетическая кетоацидотическая кома // Военная медицина. – 2014. – № 2. – С. 114–118.

8. Холодова, Е. А. Коматозные состояния в клинике сахарного диабета. – Минск: 1988. – С. 25.

9. *Manual of Endocrinology and Metabolism.* – N. Lavin. – M. Davidson/ – Little, Brown and Company – Boston/New York/Toronto/London., 1994. С. 804–831.

10. *Beaser, R. Diabetic emergencies.* Joslin Diabetes Center. Lecture Notes. October, 1992: 12.

11. *Diabetic ketoacidosis – A Scheme for management.* In: *Diabetes in the Young.* ISGD. Official Bulletin 1990; 23: 13–5.

12. Щербаков, Г. Г., А. В. Коробов. Внутренние болезни животных – СПб.: Издательство «Лань», 2003. – 736 с. (О-геоники для вузов. Специальная литература).