

М.В. Лобанова

Патогенетическое обоснование интенсивной терапии диабетической гиперосмолярной комы

Белорусский государственный медицинский колледж

Диабетическая гиперосмолярная кома – это острое осложнение сахарного диабета, характеризующееся выраженной гипергликемией, гиперосмолярностью, клеточной дегидратацией, нарушением сознания и отсутствием кетоацидоза.

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, 9, 12, 16, 18, 21].

Несмотря на относительную инсулиновую недостаточность, средний уровень гликемии при ГОК равен 50 ммоль/л [1-4, 11, 13, 16]. Высокая гипергликемия, гипернатриемия, прогрессирующая азотемия, осмотический диурез, синдром задержки мочи приводят к резкой гиперосмолярности крови, превышающей 300 мосмоль/л. Осмолярность крови определяется по формуле:

$1,86 \times \text{Na} + \text{глюкоза} + \text{мочевина}$ [19].

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.

Согласно Н.Т.Старковой (2002) возникновению ГОК способствует недостаточная компенсация СД, избыточное введение углеводов, интеркуррентные инфекции, гастроэнтериты, панкреатиты, хирургические вмешательства, травмы, лечение иммунодепрессантами, глюкокортикоидами, диуретиками, состояния, сопровождающиеся дегидратацией (ожоги, рвота, диарея). 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.

По мнению М.И.Балаболкина (2000), 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.

Соответственно Л.А.Жуковой и др. (2006), механизм развития ГОК в настоящее время не вполне ясен. В качестве объяснения этого феномена чаще ссылаются на умеренную выраженность дефицита инсулина. Предполагается, что остаточной секреции инсулина недостаточно для предотвращения активного липолиза и кетогенеза, но не хватает для нормальной утилизации глюкозы жировой и мышечной тканью и подавления роста гликемии, вызванного энергетическим голодом. Другая гипотеза 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 придают подавлению липолиза и кетогенеза в результате выраженной гипергликемии и гиперосмолярности. Определенную роль играет вызванный гиповолемией вторичный гиперальдостеронизм, приводящий к задержке натрия, а также нарушение выделительной функции почек, приводящей к задержке осмотически активных веществ (глюкозы и электролитов) в организме.

По мнению А.В.Густова и др. (1999), ГОК часто обусловлена сочетанием высокой концентрации натрия и глюкозы. Происхождение гипернатриемии обусловлено неравномерной потерей натрия и воды, возникающей в результате глюкозурии при гипергликемическом синдроме. Одной из частых причин может быть нарушение секреции альдостерона, приводящее к задержке натрия. При ГОК характерно отсутствие кетоацидоза. Поскольку кома развивается лишь у больных сахарным диабетом с частично сохранившимся островковым аппаратом.

Согласно Л.В.Никоновой и др.(2005), 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 – чувствительность к инсулину периферических 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 у больных при ГОК значительно ниже, чем при кетоацидотической коме.

Согласно данным Я.В.Благосклонной, Е.И.Красильниковой, Е.В.Шляхто (2005), высокая гипергликемия, гиперосмолярность плазмы крови и выраженное обезвоживание при ГОК происходит вследствие избытка контррегуляторных гормонов и недостатка инсулина. Факторами, способствующими развитию ГОК 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.

В.Г.Баранов (1977) заметил, что ГОК обычно развивается у лиц старше 40 лет с декомпенсированным сахарным диабетом, но наблюдается также у больных детского и юношеского возраста. Обращает внимание часто встречающиеся у этих больных заболевания почек с наличием почечной недостаточности, гипертензии, сердечной недостаточности.

В нашей клинической практике на базе клинических больниц г.Минска замечено, что диабетическая гиперосмолярная кома не всегда своевременно диагностируется, что объясняется рядом причин:

1. Диабетическая ГОК развивается постепенно, в течение одной или двух недель, начало этого осложнения четко не фиксируется, так как у больных СД, как правило, 2 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 нераспознавания прекоматозного и коматозного состояния, а, следовательно, неоказания своевременной неотложной помощи. Обычно ставится диагноз – сложная возрастная энцефалопатия.
3. Нельзя не упомянуть, что отсутствие ацетонурии является одним из способствующих факторов, тормозящих своевременную постановку диагноза ГОК, особенно у больных, получающих инсулинотерапию.

Итак, в течение 1998-2000 гг. в клинических больницах г.Минска у 27 (20 женщин, 7 мужчин) из 58 умерших больных с сахарным диабетом наблюдалась гиперосмолярность плазмы крови ($345,24 \pm 2,05$ мосмоль/л), средний возраст больных этой группы составил $68,1 \pm 1,52$ года.

При доставке в стационар скорой помощью 6 больных находились в состоянии сопора, у 21 пациента сознание было заторможено, на вопросы отвечали односложно или кивком головы. У всех 27 больных диагностирован СД 2 типа, 22 из них получали сахароснижающие препараты группы сульфаниламочевина (глибенклами, манинил, глюкокар), 5 пациентов вследствие остеомиелита или гангрены нижних конечностей в течение 1-1,5 лет получали инсулинотерапию в дозе 20-30 ЕД в сутки.

При поступлении в стационар у 20 больных наблюдалась лихорадка, у 7 – непостоянная субфебрильная температура. У всех больных выявлена диабетическая нефропатия, хронический пиелонефрит в фазе обострения, ХПН I-II ст., 2 пациентам поставлен диагноз ГОК.

У 11 умерших этой группы проведено вскрытие. У всех больных патологоанатомом поставлен диагноз – прогрессирующая почечная недостаточность, у 8 – нефросклероз, у 7 – острый пиелонефрит (карбункул почки, множественные гнойнички), у 2 из них с явлением уросепсиса, у 4 лиц – хронический пиелонефрит в фазе обострения и двусторонняя крупноочаговая полисегментарная гнойная пневмония.

Клинико-лабораторные исследования:

общий анализ крови – выраженный лейкоцитоз ($19,4 \pm 1,2 \times 10^9$ /л), высокая СОЭ ($44,3 \pm 2,8$ мм/час);

биохимический анализ крови – резко выраженная гипергликемия ($30,2 \pm 2,2$ ммоль/л), увеличение уровня мочевины ($32,3 \pm 2,5$ ммоль/л) и гипернатриемия ($152,12 \pm 1,66$ ммоль/л);

общий анализ мочи – глюкозурия, отсутствие ацетона (изредка следы ацетона), резко выраженная лейкоцитурия (пиурия), бактериурия, незначительная протеинурия ($0,82 \pm 0,34$ г/л) и гематурия.

Выявления лейкоцитурии, вплоть до пиурии, в сочетании с выраженной бактериурией, незначительной протеинурией и гематурией, цилидрурией, выраженной СОЭ и лейкоцитоза позволяет утверждать, что одной из причин декомпенсации сахарного диабета у наблюдаемой группы больных являлось гнойно-воспалительный процесс в почках, что способствовало развитию гиперосмолярной комы.

Соответственно мнению большинства нефрологов и урологов [14, 16, 17], хронический пиелонефрит наиболее часто встречается и тяжелее протекает при сахарном диабете 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 [17].

Согласно нашим наблюдениям (2003), ГОК развивается на фоне прогрессирующей почечной недостаточности вследствие острого гнойно-

воспалительного заболевания (острого пиелонефрита, двусторонней долевой пневмонии с метастатической инфекцией в почки).

Десятилетний анализ наблюдения за больными сахарным диабетом с гиперосмолярностью плазмы крови разрешает настаивать на следующих положениях:

1. Тяжесть состояния определяется объемом гнойно-воспалительного процесса (острый пиелонефрит, двусторонняя долевая пневмония и др.) и усугублением хронической почечной недостаточности: олигурией, снижением экскреции с мочой солей, азотистых шлаков и глюкозы.
2. Внутриклеточная дегидратация, невыделение глюкозы с мочой является причиной подъема уровня гликемии по спирали вверх и гиперосмолярности крови, чему способствует синдром задержки мочи.
3. При остром пиелонефрите обнаруживается очаговая нейтрофильная инфильтрация мозгового слоя почки и пирамид, выраженный интерстициальный отек стромы, периваскулярная инфильтрация.
4. При гематогенном распространении инфекции в почке в виде инфильтративных эмболов по ее сосудам формируются гнойнички в корковом слое, карбункул, могут развиваться гнойный паранефрит, некроз почечных сосочков.
5. Вследствие острой окклюзии мочевых путей, синдрома задержки мочи образуется лоханочно-почечный рефлюкс с проникновением в кровоток насыщенной эндотоксинами и глюкозой мочи (это позволяет объяснить нарушение сознания), что впоследствии ведет к бактериемическому шоку, гиперосмолярной коме, уросепсису.

Для своевременной постановки диагноза совместно с субъективным и объективным исследованием необходимы следующие лабораторно-инструментальные исследования:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи и мокроты, анализ на чувствительность к антибиотикам, посев мочи на БК (забор мочи через катетер вследствие синдрома задержки мочи), анализ мочи на ацетон;
- постоянный контроль уровня гликемии;
- постоянное наблюдение за осмолярностью плазмы крови (определение уровня глюкозы, мочевины, натрия, калия);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (почек и др.) позволяет в ранней стадии подтвердить наличие гнойно-воспалительного процесса;
- рентгенологическое исследование грудной клетки.

Лечение должно быть комплексным, включая в себя специфическую и неспецифическую терапию.

1. Специфическое лечение.

1) Регидратация. Для восстановления объема циркулирующей крови и предупреждения тяжелых последствий (отек мозга, легких, перикардит) количество вводимой жидкости должно соответствовать суточному диурезу и не превышать 2000 мл в сутки (следует учесть возможность развития

прогрессирующей почечной недостаточности). Рекомендуется внутривенно-капельное введение гипотонического раствора хлорида натрия (0,45%) и 2,5% раствора глюкозы. Гиперосмолярность плазмы крови, гипернатриемию следует устранять в течение нескольких суток.

2) Заместительная терапия заключается в использовании «малых доз» инсулина короткого действия. Учитывая и то, что инфузионная терапия и антибактериальное лечение сами по себе способствуют медленному снижению гипергликемии, рекомендуется внутривенно-капельное введение 6-8 ЕД инсулина короткого действия в час. Уровень гликемии не следует снижать быстрее, чем на 5,5 ммоль/л в час.

2. Неспецифическое лечение.

1) Сочетанное антибактериальное лечение в высоких дозах (внутривенное введение в течение первых 10 дней) должно проводиться с учетом чувствительности к антибиотикам (мочи, мокроты) в течение месяца и больше, впоследствии под наблюдением уролога.

2) В качестве противошоковой терапии, для предупреждения прогрессирующей почечной и полиорганной недостаточности рекомендуется внутривенно-капельное введение глюкокортикоидов – преднизолона (30-60-90-мг в сутки).

3) К симптоматическому лечению следует отнести противогрибковые препараты (нистатин), антигистаминные (тавегил), антикоагулянты (под постоянным контролем свертывающей системы крови, т.к. неоднократно на фоне ХПН наблюдался геморрагический синдром), сердечные гликозиды в малых дозах (строфантин), при наличии отеков – мочегонные (лазикс), препараты калия (под контролем уровня калия в крови), витаминотерапию (В1, В6, В12, С).

Соблюдение вышеизложенных рекомендаций позволяет достичь положительный результат:

1. Выведение больного из коматозного состояния;

2. Реализация клинико-метаболической компенсации сахарного диабета;

3. Перевод больного на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии под диспансерное наблюдение эндокринолога, уролога и терапевта.

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. Густов, А.В. Коматозные состояния /А.В. Густов, В.Н. Григорьева, А.В. Суворов.-Н. Новгород,1999.-103 с.
7. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев.-М.: Медицина, 2000.-632 с.
8. Дедов, И.И. Сахарный диабет: руководство для врачей / И.И. Дедов, М.В. Шестакова.-М.: Универсум паблишинг, 2003.-455 с.
9. Дедов, И.И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: метод. рекомендации / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, М.А. Максимова.-М.: МедиаСфера, 2003.-88 с.
10. Демидова, И.Ю. Острые осложнения инсулинозависимого сахарного диабета / И.Ю. Демидова // Диабетография.-1996.-№ 8.-С. 17-25.
11. Неотложная эндокринология / Л.А. Жукова.-М.: МИА, 2006.-159 с.
12. Клиническая эндокринология / под ред. Н.Т. Старковой.-СПб., 2002.-С. 245-249.
13. Лобанова, М.В. Гиперосмолярность плазмы крови у больных сахарным диабетом / М.В. Лобанова, В.Н. Сержанина // Здоровоохранение.-2003.-№ 3.-С. 44-47.
14. Николаев, А.Ю. Лечение почечной недостаточности: руководство для врачей / А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов.-М.: МИА, 1999.-362 с.
15. Никонова Л.В. Диагностика и лечение коматозных состояний у больных сахарным диабетом / Л.В. Никонова, С.В. Тишковский.-Гродно, 2005.-35 с.
16. Окорочков, А.Н. Лечение болезней внутренних органов: руководство.-М.: Мед. лит., 2000.-Т. 2: Лечение ревматических болезней. Лечение эндокринных болезней. Лечение болезней почек/ А.Н. Окорочков.-608 с.
17. Практическое руководство по нефрологии /А.С.Чиж [и др.]; под. ред. А.С. Чижа. – Минск: Выш. шк., 2001.-639 с.
18. 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.
19. Эммануэль, В.А. Осмометрия в клинической лабораторной диагностике/ В.А. Эммануэль.-СПб., 1995.
20. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus // Diabetes Care.-2001.-Vol.21, № 1.-P. 154-161.
21. 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.
22. 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.
23. McAulay, V. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes / V. McAulay, I.J. Deary, M. Frier // Diabet. Med.-2001.-Vol. 18, № 9.-P. 690-705.

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