

УДК 616.152.112:547.514.472:616.379-008.64

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ПОИСК ПУТЕЙ ПРОФИЛАКТИКИ*С.В. Тишковский¹, к.м.н.; Л.В. Никонова¹, к.м.н., доцент;**О.В. Гулинская¹; О.Н. Мартинкевич²*

1 - Кафедра госпитальной терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 - Эндокринологическое отделение

УЗ «Гродненская областная клиническая больница»

В статье отражены основные моменты этиопатогенеза диабетического кетоацидоза. Проведен анализ причин госпитализаций пациентов с декомпенсацией сахарного диабета. Предложены пути профилактики данного состояния.

Ключевые слова: *диабетический кетоацидоз, этиопатогенез, сахарный диабет.*

The article describes etiopathogenesis of diabetic ketoacidosis. The analysis of the reasons of hospitalization of patients with diabetes decompensation is carried out. Ways of prophylaxis of the given condition are offered.

Key words: *diabetic ketoacidosis, etiopathogenesis, diabetes mellitus.*

Трудно поверить, что двадцать лет назад количество людей с диагнозом сахарный диабет (СД) не превышало 30 миллионов, ведь сегодня, по данным ВОЗ, их более 230 миллионов. Это составляет 6% взрослого населения мира, а к 2025 году, по прогнозам экспертов, их число может достигнуть 330 миллионов. Ежегодно по причинам, связанным с СД, умирает более 3,2 миллионов, то есть один человек каждые 10 секунд. Поэтому в 2006 году ООН была принята специальная резолюция, которая признала диабет реальной мировой угрозой – неинфекционной эпидемией 21 века. К 2025 году самую большую группу больных в развивающихся странах составят пациенты зрелого, наиболее трудоспособного возраста [5].

На сегодняшний день в Республике Беларусь официально зарегистрировано около 200 тысяч больных СД, в России – более 2,8 миллиона, в Украине – около 1,5 миллиона. Однако по результатам контрольно-эпидемиологических исследований их в 3-4 раза больше. СД считается четвертой из наиболее частых причин смерти в индустриально развитых странах. Сосудистые осложнения СД являются причиной ранней инвалидизации и высокой летальности. Смертность от болезней сердца и инсульта у больных СД в 2-3 раза, слепота в 10 раз, нефропатия в 12-15 раз, а гангрена нижних конечностей почти в 20 раз чаще, чем среди населения в целом. Расходы на диабет составляют до 30% расходов бюджета на здравоохранение. Из них более 90% составляют расходы на осложнения диабета. Ежегодные расходы США на диабет составляют 100 млрд. долларов. В европейских странах на диабет и его осложнения уходит до 10-15 % бюджета здравоохранения и ожидается дальнейшее существенное увеличение этих цифр [7].

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – это острая диабетическая декомпенсация обмена веществ, требующая экстренной госпитализации, проявляющаяся резким повышением уровня глюкозы и кетоновых тел в крови, появлением кетоновых тел в моче и метаболическим ацидозом, с различной степенью нарушения сознания (вплоть до комы) или без нее.

У обученных больных, регулярно определяющих гли-

кемию по тест-полоскам и самостоятельно адаптирующих терапию в зависимости от полученных результатов, частота ДКА может быть сведена практически к нулю; таким образом, он отнюдь не является неотвратимым осложнением СД. Смертность при ДКА составляет 5-14%, по российским данным, и 0,6-3,3% по данным европейских исследований. Несмотря на внедрение в практику современных методов лечения, частота развития острых эпизодов декомпенсации СД остается высокой и значительная часть пациентов с манифестацией диабета (впервые выявленным заболеванием) поступает в стационар в состоянии ДКА [2].

Причинами кетоацидоза служат абсолютная (при СД 1 типа) или смешанная (СД 2 типа) недостаточность инсулина в организме. ДКА не возникает спонтанно, а вызывается каким-либо провоцирующим фактором. К этим факторам относятся:

- недостаточная доза инсулина;
- пропуск инъекции инсулина или приема таблетированных сахароснижающих средств;
- самовольная отмена сахароснижающей терапии (в том числе с суицидальными целями);
- смена препарата инсулина без предварительного определения чувствительности больного к новому препарату, введение просроченного или неправильно хранившегося инсулина;
- нарушение техники введения инсулина (использование некачественного шприца, многократные инъекции в одно и то же место), неисправности в системах введения инсулина (шприц-ручках и инсулиновых помпах);
- нарушения в диете (слишком большое количество углеводов);
- увеличение потребности в инсулине в связи с беременностью, интеркуррентным заболеванием (инфекционно-воспалительным процессом, особенно дыхательных и мочевыводящих путей, инфарктом миокарда, инсультом, острой абдоминальной патологией и др.), отравлением, хирургическим вмешательством или травмой и даже нервным или физическим перенапряжением (физическая нагрузка при высокой гликемии);

- злоупотребление алкоголем;
- недостаточное проведение самоконтроля гликемии, невыполнение пациентами правил самостоятельного повышения дозы инсулина при интеркуррентных заболеваниях или при дополнительном приеме углеводов;
- прием некоторых лекарственных препаратов (кортикостероиды, оральные контрацептивы, тиреоидные гормоны, кальцитонин, салуретики, этакриновая кислота, ацетазоламид, бета-блокаторы, дилтиазем, адреналин, добутамин, диазоксид, никотиновая кислота, изониазид, аспарагиназа, циклофосфамид, дифенин, морфин, лития карбонат и др.) [4].

Передки и врачебные ошибки: несвоевременная диагностика впервые выявленного СД 1 типа, промедление с назначением инсулина при длительном течении СД 2 типа, уменьшение дозы или отмена сахароснижающей терапии при снижении у больного аппетита, при тошноте и рвоте (инсулин требуется не только для усвоения пищи, но и для регуляции метаболизма вне приемов пищи).

При ДКА первичным, т.е. пусковым фактором является инсулиновая недостаточность. В отсутствие инсулина блокируется проникновение глюкозы в мышцы и жировую ткань. Внутриклеточное снижение глюкозы “включает” механизмы (гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз, протеолиз), которые осуществляют компенсаторное увеличение уровня глюкозы у пациентов до неконтролируемой гипергликемии. Процессы, посредством которых увеличивается концентрация глюкозы в крови, регулируются контринсулиновыми гормонами (глюкагон, катехоламины, АКТГ, глюкокортикоиды, СТГ, тиреоидные гормоны). Содержание глюкагона в сыворотке крови при ДКА повышено и наблюдается тесная корреляция между повышением в крови уровня глюкагона и увеличением концентрации глюкозы и кетокилот. Контринсулиновые гормоны, в особенности глюкагон, повышают глюконеогенез, гликогенолиз, липолиз и продукцию в печени кетоновых тел. Наблюдаемое при диабетическом кетоацидозе повышение секреции контринсулярных гормонов ведет к усиленной мобилизации неогликогенных субстратов (аминокислоты, глицерин, лактат, пируват). В результате глюконеогенеза и гликогенолиза при диабетическом кетоацидозе резко возрастает выделение печенью глюкозы, достигая 1000г в день, что в 3 раза превышает количество глюкозы, выделяемой печенью при голодании [4].

Повышенная продукция глюкозы печенью, с одной стороны, и снижение периферической утилизации глюкозы (в связи с недостатком инсулина) – с другой, приводит к развитию высокой гипергликемии. Однако глюкоза без инсулина не проникает через клеточные мембраны, поэтому при декомпенсации диабета наблюдается энергетическое голодание клеток («голод среди изобилия»), а это, в свою очередь, вызывает включение резервных механизмов энергообеспечения. Основным таким механизмом является липолиз, настолько усиливающийся при ДКА, что концентрация триглицеридов, фосфолипидов, холестерина и НЭЖК нередко увеличивается на 50%. Массивное поступление липидов в печень сопровождается ее жировой инфильтрацией и увеличением размеров. Жирные кислоты являются источником энергии

преимущественно для мышц, а кетоновые тела – для мозга. Липолиз и протеолиз стимулируются глюкокортикоидами, катехоламинами, СТГ и глюкагоном.

Жирные кислоты метаболизируются в печени до ацетил-КоА, который полностью окисляется до CO_2 и H_2O в цикле Кребса или используется для синтеза жирных кислот в процессах липогенеза. При нормальных условиях только небольшая его часть превращается в ацетоацетил-КоА, ацетоуксусную кислоту и в β -гидроксиацетил-КоА, ацетоуксусную кислоту и в β -гидроксиацетил-КоА, ацетоуксусную кислоту, в свою очередь, превращается в ацетон. При диабете и особенно при кетоацидотической коме усиленный распад жиров и повышение их поступления в печень приводят к образованию избытка ацетил-КоА и усиленному кетогенезу [3].

Гиперлипидемия – не единственный фактор повышения кетогенной активности печени. Другим источником кетогенных субстратов является глюконеогенез, которому предшествует усиленный распад белка, обусловленный гормональным дисбалансом (не только недостаток инсулина, но и гиперсекреция АКТГ и глюкокортикоидов). При этом развивается и аминокислотный дисбаланс, так как в плазме крови повышается концентрация кетогенных аминокислот (лейцин, изолейцин, валин) при относительном снижении уровня глюкогенных аминокислот (глицин, серин, аланин, глутамин). Наступающая при декомпенсации диабета активация обмена веществ (преимущественно катаболических процессов) тоже способствует кетогенезу, так как сопровождается повышенным образованием ацетил-КоА, являющегося ключевым субстратом углеводного, белкового и жирового обмена. Избыток ацетил-КоА тормозит цитратный цикл и усиленно метаболизирует в ацетоуксусную кислоту, а из нее образуется β -гидроксиацетил-КоА и ацетон. Эти три соединения и называются кетоновыми телами. Усиление кетогенеза в какой-то мере связано также с тем, что при декомпенсации диабета происходит истощение гликогеновых запасов печени (активация гликогенолиза), в то время как между содержанием гликогена в печени и ее кетогенной активностью существует реципрокная взаимосвязь.

Таким образом, массивное поступление в печень кетогенных субстратов (липидов и аминокислот) и другие перечисленные факторы способствуют нарастанию кетогенеза при декомпенсации диабета. В связи с дефицитом инсулина метаболизм кетогенных субстратов, который в норме протекает с минимальным образованием кетоновых тел, как бы переключается на менее энергоемкий путь усиленного кетогенеза. Концентрация кетоновых тел в крови здоровых людей не превышает 100 мкмоль/л. При декомпенсации диабета в результате перечисленных нарушений в печени образуется огромное количество кетоновых тел (до 1000 ммоль в сутки), что намного превышает возможности их утилизации и выведения мышцами и почками. Накопление кетоновых тел в крови приводит к кетозу, а затем к кетоацидозу [1].

Таким образом, в патогенезе ДКА ведущими факторами являются недостаток инсулина и гиперсекреция глюкагона и других контринсулиновых гормонов. Вследствие сниженной утилизации углеводов и кетонемии развиваются: гипергликемия, гиперлипидемия, метаболический ацидоз, глюкозурия с осмотическим диурезом, клеточ-

ная дегидратация и потеря внутриклеточных ионов, общая дегидратация и потеря электролитов. Эти изменения требуют адекватной коррекции.

Мы провели анализ причин госпитализаций пациентов с декомпенсацией сахарного диабета в стационар УЗ «Гродненская областная клиническая больница» (УЗ «ГОКБ»).

Нами были проанализированы 53 медицинские карты стационарных пациентов, которые поступили с диагнозом ДКА в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и эндокринологическое отделение УЗ «ГОКБ» в текущем году. Распределение по полу составило: 52,8% мужчин (28 чел.) и 47,2% женщин (25 чел.).

Бригадами «скорой помощи» были доставлены в стационар 31 чел. (58,5%), направлены врачом областной поликлиники 11 чел. (20,8%), с направлениями областного эндокринологического диспансера – 3 чел. (5,7%) и эндокринологов УЗ «Гродненская центральная городская поликлиника» – 8 чел. (15%).

В ОРИТ было госпитализировано 26 пациентов, что составило 49%, в эндокринологическое отделение – 27 пациентов (51%).

Причинами декомпенсации углеводного обмена и появления кетоацидоза послужили:

- Впервые выявленный сахарный диабет у 14 пациентов (26,4%).
- В алкогольном опьянении 12 человек (22,6%).
- Пропуск инъекций инсулина или приема таблетированных сахароснижающих средств, самовольная отмена сахароснижающей терапии – 11 пациентов (20,7%).
- Вторичная сульфаниламидная резистентность и отказ от перехода на инсулинотерапию наблюдались у 3 пациентов (5,7%).
- Увеличение потребности в инсулине в связи с беременностью у 3 женщин (5,7%), в связи с интеркуррентным инфекционным или другим заболеванием: обострение хр. пиелонефрита у 4 чел. (7,5%), пневмония у 2 чел. (3,8%), острый приступ подагры у 1 чел. (1,9%).
- Прием кортикостероидов у 1 чел. (1,9%).
- Тяжелый психический стресс (потеря близких) у 2 чел. (3,8%).

Среди 53 пациентов были госпитализированы 12 студентов, что составило 22,6%, причинами кетоацидоза у которых явились: пропуск инъекций инсулина, самовольная отмена сахароснижающей терапии, нарушение режима питания, недостаточное проведение самоконтроля гликемии, нарушение техники введения инсулина, а также психоэмоциональные нагрузки.

Анализ данных историй болезни показал, что главными причинами госпитализации пациентов с ДКА являются: впервые выявленный сахарный диабет (26,4%) и злоупотребление алкоголем (22,6%), на третьем месте – пропуск инъекций инсулина или приема таблетированных сахароснижающих средств, самовольная отмена сахароснижающей терапии (20,7%).

Таким образом, большинство случаев острой декомпенсации сахарного диабета в настоящее время предост-

ратимы. Об этом свидетельствует тот факт, что ДКА в настоящее время не относится к основным причинам смерти больных сахарным диабетом; таковыми являются поздние сосудистые полиорганные осложнения (макроангиопатии и микроангиопатии).

В основе профилактики ДКА лежит обучение пациентов навыкам самоконтроля и принципам сахароснижающей терапии. Пациенты и врачи всех специальностей должны понимать, что при СД 1 типа инсулин не может быть отменен ни при каких обстоятельствах. Свой вклад в частоту развития ДКА вносит стоимость средств самоконтроля глюкозы крови. Пациенты и их родственники должны быть информированы о необходимости дополнительных мер самоконтроля компенсации сахарного диабета при любой сопутствующей патологии, которая, как правило, требует соответствующей коррекции (в случае инсулинотерапии – увеличение дозы, а в случае пациентов с СД 2 типа, получающих таблетированные сахароснижающие препараты, – своевременный переход на инсулинотерапию).

В настоящее время расходы на лечение диабета и его осложнений в национальных бюджетах на здравоохранение возрастают. Но усилий одних только медицинских работников недостаточно. Об этой опасности знают очень немногие, и к проблеме сахарного диабета необходимо привлечь всеобщее внимание.

В 2009 году Международной Федерацией Диабета была объявлена новая пятилетняя программа действий. Ее девиз – «Диабетическое Обучение и Предотвращение». Она призывает всех понять сахарный диабет и взять над ним контроль, уделить особое внимание повышению информированности населения о факторах риска заболевания, тяжелых осложнениях, диагностике, лечению и мерах профилактики. Обучение самоконтролю и доступность информации о диабете, активной работа школ «Сахарного диабета» приведет к пониманию и осознанию того, что только сам пациент в тесном сотрудничестве с врачом и обществом может справиться с болезнью.

Литература

1. Балаболкин, М.И. Эндокринология / М.И. Балаболкин // М.: Универсум паблишинг, 1998. – С. 58-179.
2. Дедов, И.И. Введение в диabetологию / И.И. Дедов, В.В. Фадеев. – М.: Берг, 1998. – С. 36-58.
3. Дедов, И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестаков. – М.: Универсум паблишинг, 2003. – С. 22-96.
4. Дедов, И.И. Национальное руководство по эндокринологии / И.И. Дедов. – М.: Гэотар-Медиа, 2008.
5. Заборовская, З.В. Сахарный диабет 2 типа. Распространенность, этнические особенности, этиопатогенез / З.В. Заборовская. – Минск, 2006. – С. 3-43.
6. Hyperglycemic Crises in Patients With Diabetes Mellitus. Position statement of American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – P. 100-108.
7. World Health Organization: Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. – Geneva: World Health Organization. – 1999. – P. 122-134.

Поступила 28.12.2010