

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Т.В. Мохорт, А.П. Шепелькевич
Е.И. Шишко, Е.Г. Мохорт, И.М. Хмара

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Учебно–методическое пособие



Минск БГМУ 2020

УДК

ББК

С

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 20.11.2019 г., протокол № 3_

А в т о р ы: д-р мед. наук, проф. Т.В. Мохорт; д-р мед. наук, проф. А.П. Шепелькевич; канд. мед. наук, доц. Е.И.Шишко; канд. мед. наук Е.Г. Мохорт, д-р мед. наук, доцент И.М.Хмара.

Р е ц е н з е н т ы: канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» И.И.Бурко; 1-я кафедра внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Неотложные состояния в эндокринологии: учебно-метод. пособие: учеб - метод. пособие/ Т.В. Мохорт [и др.]. – Минск: БГМУ, 2019. – 25 с.

ISBN

В издании обобщены современные методы антигипергликемической терапии сахарного диабета 2-го типа на основе доказательной медицины.

Предназначено для студентов 6-го курса лечебного и военно-медицинского факультетов, врачей-интернов, клинических ординаторов.

УДК

ББК

ISBN

© УО «Белорусский государственный медицинский университет, 2019

Тема занятия: «Неотложные состояния в эндокринологии»

Общее время занятия: 7 часов

Мотивационная характеристика темы

Неотложные состояния в эндокринологии являются актуальной проблемой практического здравоохранения. Это тяжелые осложнения заболеваний желез внутренней секреции, спровоцированные различными повреждающими факторами, а иногда и неверной медицинской тактикой. В настоящее время наблюдается неуклонный рост частоты заболеваний эндокринной системы, возможно, связанный с трудностями в диагностике urgentных состояний, а также потенциально фатальными осложнениями и зачастую неблагоприятными исходами. Знание основных принципов диагностики, лечения и профилактики неотложных состояний в эндокринологии являются необходимыми для студентов и врачей различных специальностей.

Цель занятия: изучить основные принципы диагностики и лечения неотложных состояний в эндокринологии

Задачи занятия:

1. Изучить этиологию и патогенез неотложных состояний в эндокринологии.
2. Изучить основные принципы диагностики неотложных состояний в эндокринологии.
3. Освоить этапность оказания медицинской помощи при развитии неотложных состояний в эндокринологии.

Список сокращений

АД – артериальное давление

β-АБ – бета-адреноблокаторы

В/в - внутривенно

ГКС – глюкокортикостероиды

ГК – гиперкальциемия

ГОК – гиперосмолярная кома

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДГС - диабетическое гиперосмолярное состояние

ДГК – диабетическая гиперосмолярная кома

ДКА – диабетический кетоацидоз

ДКК – диабетическая кетоацидотическая кома

ДЛК – диабетическая лактацидемическая кома

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИКД – инсулин короткого действия

ИТ – инсулинотерапия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КЩС – кислотно-щелочное состояние

КТ – компьютерная томография

ОАМ – общий анализ мочи

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОНН – острая надпочечниковая недостаточность

ОЦК – объем циркулирующей крови

ОП – осмолярность плазмы

ОПП - острое повреждение почек

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

ПТГ - паратгормон

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССН – сердечно-сосудистая недостаточность

ТК – тиреотоксический криз

ХНН – хроническая надпочечниковая недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦНС – центральная нервная система

ЭХО-КГ – эхокардиография

pH – водородный показатель, характеризующий концентрацию свободных ионов водорода в жидкой среде

HbA1c – гликированный гемоглобин

УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

- **Гипогликемическая кома**
- **Кетоацидотическая кома**
- **Гиперосмолярная кома**
- **Лактацидотическая кома**

В зависимости от уровня гликемии при сахарном диабете (СД) выделяют: гипергликемические (кетоацидотическая, лактацидемическая и гиперосмолярная) и гипогликемические неотложные состояния, которые могут приводить к коме.

При ведении СД и использовании современных методов лечения, обучения и самоконтроля пациенты в домашних условиях могут принимать самостоятельные меры, направленные на улучшение состояния, но оценка сознания пациента должна лежать в основе установления диагноза и тактики лечения.

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА (СОСТОЯНИЕ)

Наиболее часто встречающейся комой при СД является **гипогликемическая кома** (состояние). Частота регистрации гипогликемий максимальна у лиц, получающих инсулинотерапию и зависит от качества лечения и критериев диагностики гипогликемии.

Причины гипогликемических состояний — абсолютный либо относительный избыток инсулина в организме вследствие:

- передозировки инсулина (более 50% от всех гипогликемических состояний);
- повышения физической активности при неизменном режиме питания и инсулинотерапии;
- нарушения режима питания с несвоевременным приемом пищи или недостаточным количеством углеводов;
- изменений режима инсулинотерапии, повлекших фармакодинамические изменения при стандартном режиме питания;
- алкогольного опьянения (алкоголь подавляет печеночный глюконеогенез);
- хронической болезни почек (ХБП), недостаточности кровообращения, печеночной недостаточности, надпочечниковой недостаточности, диареи и других соматических болезней;
- приема препаратов сульфонилмочевины или салицилатов;
- гиперинсулинизма при манифестации СД 2 типа (постпрандиальный гипогликемический синдром);
- автономной нейропатии (диарея и нарушения восприятия гликемии).

Метформин, пиоглитазон, инкретин-ассоциированные препараты, ингибиторы натриевого котранспортера глюкозы 2 крайне редко приводят к гипогликемическим состояниям.

В норме концентрация глюкозы в цельной капиллярной крови 3,3–5,5 ммоль/л (в плазме — 4,0–6,1 ммоль/л). Коматозное состояние развивается

при гликемии менее 2,8 ммоль/л (лабораторный параметр), однако в некоторых случаях при длительной гипергликемии клинические проявления могут развиваться при более высоких значениях показателей глюкозы крови.

Несмотря на то, что смертность, обусловленная гипогликемическими комами при СД снижается, и не превышает 1–3%, значимость гипогликемических состояний несравненно выше и определяется:

- сложностью их распознавания и, соответственно, отсутствие рациональной коррекции терапии;
- постгипогликемической гипергликемией, которая обусловлена компенсаторными контринсулярными механизмами и является причиной декомпенсации СД;
- влиянием повышение кардиоваскулярной смертности.

Патогенез. Основу патогенеза гипогликемических состояний составляет снижение утилизации глюкозы клетками центральной нервной системы с развитием энергетического дефицита и снижением потребления кислорода. Различные отделы мозга поражаются в определённой последовательности, что и обуславливает характерное изменение клинической симптоматики по мере прогрессирования гипогликемического состояния. В первую очередь от гипогликемии страдает кора головного мозга, затем подкорковые структуры, мозжечок, в конечном итоге нарушаются функции продолговатого мозга, что приводит к летальному исходу.

Параллельно отмечается активация контринсулярных систем, в том числе отмечается активация выброса глюкагона, соматотропина, кортизола и симпатoadреналовой системы с массивным выбросом адреналина и норадреналина. Активация симпатoadреналовой системы сопровождается выраженной вегетативной симптоматикой, помогающей верифицировать клинический диагноз.

Повторные гипогликемические состояния или глубокие и длительные гипогликемические комы сопровождаются морфологическими изменениями в структурах мозга и могут приводить к когнитивным нарушениям.

Клинические проявления. Клиника гипогликемических состояний прогрессивно изменяется по степени нарушений гипоксии мозга:

1 стадия корковая — появляются голод, раздражительность;

2 стадия подкорковая — с вегетативными реакциями — характеризуется головной болью, потливостью, саливацией, тремором;

3 стадия подкорковая — с нарушениями сознания — появляется неадекватное поведение, парестезии, нарушения речи, концентрации внимания;

4 стадия с вовлечением верхних отделов продолговатого мозга — характеризуется гипертонусом мышц, судорожным синдромом;

5 стадия с вовлечением нижних отделов продолговатого мозга — сосудодвигательный и дыхательный центры с остановкой работы сердца и дыхания. В этой стадии развивается отек мозга, который характеризуется менингеальными симптомами, гипертермической реакцией, рвотой, дыханием Чейн–Стокса, аритмиями сердца.

Клиническая картина. В клинических проявлениях выделяют:

- адренергические симптомы (тахикардия, мидриаз, дрожь, бледность кожи, усиленная потливость, тошнота, сильный голод, беспокойство, агрессивность и др.);

- нейроглюкопенические симптомы (слабость, снижение концентрации внимания, головная боль, головокружение, парестезии, страх, дезориентация, речевые, двигательные, поведенческие нарушения, амнезия, нарушение координации движений, спутанность сознания, судороги, кома).

Возможны поведенческие нарушения (эйфория, депрессия, агрессивность).

Течение гипогликемического состояния характеризуется быстрым развитием симптоматики, что отличает гипогликемическое состояние от

гипергликемических коматозных состояний. От момента первых симптомов до наступления коматозного состояния может пройти всего несколько минут, что усложняет диагностику. В тоже время, патогенетический механизм гипогликемического состояния объясняет возможность самопроизвольного восстановления сознания за счет активации контринсулярных систем и развития постгипогликемической гипергликемии. Однако тяжелая длительно некупированная гипогликемия прогрессирует в коматозное состояние: судороги и потоотделение прекращаются, развивается арефлексия, прогрессирующая артериальная гипотензия, отек головного мозга; достижение нормогликемии и даже гипергликемии на этой стадии гипогликемического состояния не приводит к успеху (постгипогликемическая энцефалопатия).

У пациентов с осложненным кардиоваскулярным анамнезом гипогликемическое состояние может провоцировать острое нарушение коронарного или мозгового кровообращения (ОНМК). В случае развития гипогликемии, вызванной приемом оральных препаратов, надо помнить о вероятности рецидивирования (вследствие кумуляции лекарственного препарата в печени).

При осмотре отличительными особенностями гипогликемических состояний от гипергликемических являются влажная кожа, гипертонус мышц с возможными судорогами, гиперрефлексия, расширенные зрачки, отсутствие запаха ацетона.

Лечение. При сохранении сознания - прием легкоусвояемых углеводов в жидкой форме (сладкий чай, кока-кола, фруктовый сок) или в виде таблеток глюкозы. При улучшении состояния дальнейшее использование глюкозо-содержащих веществ нецелесообразно. После купирования гипогликемии рекомендуется прием пищи, содержащей «медленные» углеводы (яблоко, кусочек хлеба и др.).

Пациенту в гипогликемической коме (без сознания) необходимо освободить полость рта от остатков пищи и протезов. Ни в коем случае

нельзя вливать в полость рта сладкие растворы (опасность асфиксии). В случае неадекватного поведения пациента неотложная помощь включает внутривенное введение 20–60 мл 40% раствора глюкозы (при отсутствии эффекта введение следует повторить) или введение глюкагона 1–2 мг п/к или в/м (не вызывает истощения глюкагонового запаса печени, не требует венепункции). В целях профилактики развития отека мозга введение объема 40% глюкозы более 100 мл нецелесообразно. Скорость введения глюкозы не должна быть более 10 мл/мин, так как при более быстром введении возможно развитие гипокалиемии.

После восстановления сознания больного следует накормить пищей, содержащей «медленные» углеводы. Категорически не рекомендуется вводить противосудорожные препараты.

При отсутствии восстановления сознания и достижении нормогликемии налаживают внутривенную инфузию калий–поляризующей смеси (5% раствор глюкозы с инсулином и препаратами калия) и 30–60 мг преднизолона. Проявления отека мозга являются показанием для начала осмодиуретиков (15–20% раствор маннитола) или петлевых диуретиков (в/в струйно 60–80 мг фуросемида).

В случае если гипогликемическая кома вызвана передозировкой таблетированных сахароснижающих препаратов с большой продолжительностью действия, особенно у больных старческого возраста, или при сопутствующем нарушении функции почек (кумуляция лекарственных средств), в/в капельное введение 5–10% раствора глюкозы может продолжаться столько, сколько необходимо для нормализации уровня гликемии.

В клинической практике в последние годы особое значение приобретают «скрытые» гипогликемии, которые, как указывалось выше, не имеют манифестной симптоматики и не диагностируются, но сопровождаются постгипогликемической гипергликемией. Гипергликемия сохраняется более длительный промежуток времени, выявляется и

инициирует повышение дозы гипогликемизирующих препаратов, замыкая «порочный круг». Для диагностики «скрытых» гипогликемий рекомендуется проводить частый контроль гликемии (вплоть до ежечасного) или длительный мониторинг глюкозы межклеточной жидкости с использованием специального прибора. Кроме того, следует помнить, что прибавка массы тела пациента при сохранении гипергликемии является косвенным критерием, подтверждающим наличие «скрытых» гипогликемий, лимитирующих компенсацию СД.

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ И КЕТОАЦИДОТИЧЕСКАЯ КОМА

Наиболее часто встречающаяся из гипергликемических ком - **диабетическая кетоацидотическая кома (ДКК)**, в основе развития которой лежит абсолютный или значимый относительный дефицит инсулина, приводящий к развитию диабетического кетоацидоза (ДКА).

ДКА – требующая экстренной госпитализации острая декомпенсация СД, с гипергликемией (уровень глюкозы плазмы >13 ммоль/л у взрослых), гиперкетонемией (> 5 ммоль/л), кетонурией ($\geq ++$), метаболическим ацидозом ($pH < 7,3$) и различной степенью нарушения сознания или без нее.

Частота развития ДКА составляет 5-10 случаев на 1000 больных СД. Смертность — 5–15 %, для больных старше 60 лет — 20 %.

Причины ДКА включают:

- недиагностированный вовремя СД 1 типа, в том числе медленно-прогрессирующий диабет взрослых (Latent Autoimmune Diabetes of Adult);
- неадекватную инсулинотерапию (недостаточные дозы инсулина, погрешности в технике хранения, транспортировки или введения);
- неправильное отношение пациента к заболеванию (погрешности в диете — значительный избыток жиров), самовольное изменение дозы инсулина или прекращение его введения);

- острые заболевания, особенно инфекционно–воспалительного характера — пневмония, пиелонефрит, ОРВИ и другие заболевания, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом;

- физические или психические травмы, оперативные вмешательства;

- беременность;

- бесконтрольный прием лекарственных средств, обладающий контринсуляной активностью (ГКС, эстрогены, тиазидные диуретики);

- лабильное течение заболевания, которое часто наблюдается у подростков.

Патогенез. Основные факторы в развитии патогенеза ДКА включают (рисунок 1):

- развитие выраженной гипергликемии вследствие дефицита инсулина;

- обезвоживание, которое является результатом гипергликемии, последующего осмотического диуреза с развитием симптоматики дегидратации;

- электролитный дисбаланс вследствие повышения осмотического диуреза и выхода из внеклеточного пространства ионов натрия и хлора, а из клеток - калия;

- тканевую гипоксию в результате снижения объема циркулирующей крови и сгущения крови с нарушением её текучести и повышения HbA1c с соответствующей симптоматикой поражения различных органов;

- кетогенез, развивающийся в результате энергетического голодания клетки с активацией липолиза, протеолиза и образованием из триглицеридов и кетогенных аминокислот (лей, изолей, вал) кетоновых тел — ацетоацетил КоА, бета–оксимасляной кислоты и ацетоуксусной кислоты, вызывающих гиперкетонемию и кетоацидоз.

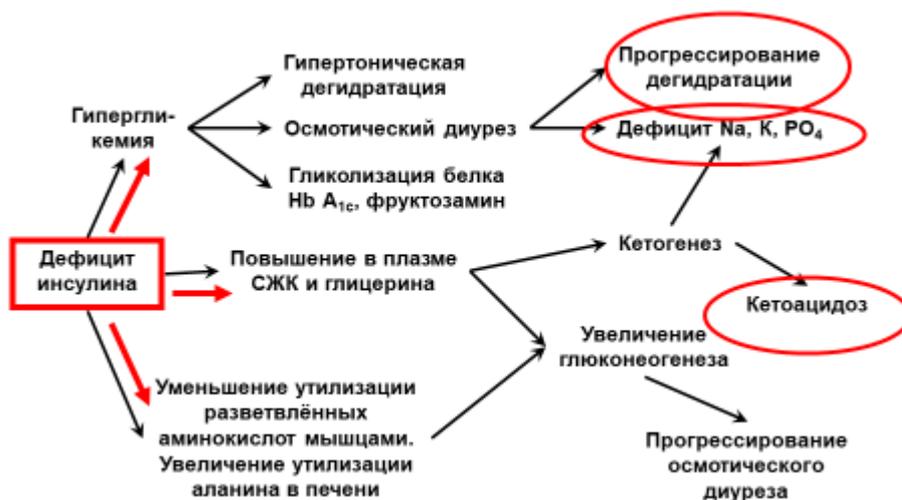


Рис.1. Схема патогенеза диабетического кетоацидоза при сахарном диабете

В патогенезе ДКА реализуется действие контринсулярных гормонов (гормона роста, глюкагона, кортизола, кортикотропина, катехоламинов), гиперпродукция которых является результатом блокады утилизации глюкозы клетками в условиях невозможности метаболизма глюкозы при дефиците инсулина (блокада пентозного цикла и аэробного гликолиза). Одновременно происходит активация инсулин-независимых путей метаболизма глюкозы, среди которых важное место занимает глюконеогенез, усугубляющий развитие гипергликемии. Активация контринсулярных гормонов вызывает стимуляцию гликогенолиза, который также усугубляет гипергликемию и замыкает порочный круг формирования гипергликемии и последующих нарушений водно–электролитного гомеостаза.

Выраженная гипергликемия, приводящая к осмотическому диурезу, сопровождается экскрецией электролитов: на первых этапах происходит выведение натрия и хлоридов, при этом калий выходит из клеток в межклеточную жидкость. При продолжении патологического процесса выведение электролитов продолжается и происходит выведение калия из внеклеточного пространства, в результате развивается гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия. Одновременно проявляется дефицит магния, кальция и фосфора.

Отрицательный водный баланс может привести к гиповолемическому шоку и сопровождается сгущением циркулирующей крови, гиперкоагуляционными изменениями крови (ДВС-синдрому) и нарушением перфузии органов. Выраженное обезвоживание может привести к развитию гиперосмолярного состояния, особенно в случаях наличия дополнительной причины обезвоживания. Одновременное нарушение перфузии органов и энергетический дефицит приводят к развитию полиорганной недостаточности. С другой стороны, тканевая гипоксия в этой ситуации является источником избыточной продукции молочной кислоты с возможным развитием лактацидоза.

В условиях энергетического дефицита инициируется избыточный кетогенез, приводящий к развитию ацидоза. Системный ацидоз сопровождается характерным дыханием Кусс–Мауля (вследствие раздражения дыхательного центра ионами водорода), запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, появлением абдоминальных и некоторых других характерных симптомов.

Клинические проявления. ДКА, в отличие от гипогликемического состояния, в большинстве случаев развивается медленно (в течение нескольких дней). При наличии сопутствующей инфекции ДКА развивается более быстро. Также быстрое развертывание симптоматики ДКА характерно для детей. В клиническом течении ДКА выделяют последовательные стадии:

1 стадия — умеренный ДКА (легкий, компенсированный ДКА) длительность 1–5 сут. Характеризуется выраженной жаждой и полиурией, гликемия около 20ммоль/л. Отмечается потеря аппетита, тошнота, ацетонурия. Характерен дискомфорт в животе, мышечная слабость, сухость кожи и слизистых, тахикардия, язык обложен бурым налетом или малиновый.

2 стадия — декомпенсированный ДКА (прекоматозное состояние) — отмечается запах ацетона в выдыхаемом воздухе, тошнота, заторможенность, апатия, дыхание жесткое, форсированное, полиурия сменяется олигоурией,

боли в животе (раздражение солнечного сплетения, гепатомегалия, парез кишечника). По превалированию клинической симптоматики в этой стадии выделяют клинические формы ДКА (абдоминальная, сердечно–сосудистая или коллаптоидная, нефротическая, мозговая).

Абдоминальная форма ДКА («псевдоперитонит») характеризуется болями в области живота (вследствие раздражения кетоновыми телами солнечного сплетения, растяжения содержимым кишечника в состоянии пареза, гепатомегалии), лейкоцитозом со сдвигом формулы влево (результат сгущения крови).

Сердечно–сосудистая или коллаптоидная форма сопровождается превалирующими болями в области сердца, тахикардией, кардиальными аритмиями, коллапсом. Кроме того, вследствие гипокалиемии выявляются характерные ЭКГ–признаки инфаркта миокарда (увеличение амплитуды волны U без удлинения интервала Q–T; смещение сегмента ST вниз; снижение волны T, повышение и заострение волны R).

Нефротическая форма ДКА проявляется выраженной протеинурией, азотемией и быстрой сменой полиурии на олиго– или анурию с развитием острого почечного повреждения.

Мозговая форма ДКА — наиболее редко встречающаяся, манифестирует гипертермией, ригидностью затылочных мышц, появлением мозговой симптоматики.

Поскольку симптоматика ДКА достаточно многообразна, возможно развитие смешанной формы, не имеющих явных проявлений со стороны одной из систем.

3 стадия — тяжелый ДКА (кома) характеризуется потерей сознания, шумным редким дыханием, артериальной гипотонией, олигоурией, тахикардией, малым пульсом, гипотермией, дефансом мышц передней брюшной стенки.

В этой стадии отмечается полное выключение сознания с тотальной утратой восприятия окружающей среды и самого себя и с более или менее выраженными неврологическими нарушениями.

Тяжесть ДКА определяется степенью:

- дегидратации с развитием гиперосмолярности и гипоперфузии;
- выраженности декомпенсированного ацидоза;
- электролитного дисбаланса (дефицита калия, натрия, фосфора, магния);
- недостаточности механизмов внутриклеточного энергетического обеспечения.

Диагностика ДКА. Диагноз ДКА подтверждается значительной гипергликемией (в большинстве случаев более 20 ммоль/л), метаболическим ацидозом при исследовании КЩС (таблица 3), кетонемией и кетоурией. Для адекватной оценки состояния пациента проводится дополнительное обследование, включающее оценку общего анализа крови и мочи, ЭХО-КГ, биохимического исследования крови, рентгенографии грудной клетки.

В общем анализе крови регистрируется лейкоцитоз (результат сгущения крови — не всегда указывает на инфекцию), сдвиг формулы влево (реакция на ДКА). Для общего анализа мочи (ОАМ) характерны глюкозурия, кетонурия, протеинурия (непостоянно), могут появиться эритроциты и цилиндры (как результат токсической почки). В биохимическом анализе крови отмечается повышение азота мочи (непостоянно), креатинина (непостоянно, возможны артефакты вследствие перекрёстного реагирования с кетоновыми телами), уровень калия нормальный в на начальных этапах развития патологического состояния, затем снижен (у больных с ХБП может быть повышен), натрий сыворотки менее 120 ммоль/л. КЩС характеризуется декомпенсированным метаболическим ацидозом (резервная щелочность менее 40об.%, HCO_3^- менее 10 ммоль/л, pH — 7,35–7,2 и менее), кетоновые тела в сыворотке — 5 ммоль/л и более.

Дифференциальная диагностика ДКА проводится с:

- отравлениями наркотиками;
- отравлениями салицилатами;
- органическими поражениями головного мозга;
- диабетическим гипергликемическим гиперосмолярным состоянием (ДГС).

Лабораторные различия между ДКА различной степени выраженности и ДГС приведены в табл. 1.

Табл.1. Лабораторные характеристики ДКА различной степени выраженности и ДГС

Параметр оценки	ДКА			ДГС
	1 ст.	2 ст.	3 ст.	
Глюкоза плазмы, ммоль/л	3,9	13,9	13,9	33,3
рН крови (артериальной или венозной)	7,25-7,3	7,0-7,24	<7,0	>7,3
Бикарбонат, ммоль/л	15-18	10-14	<10	>15
Кетоновые тела в моче (качественная реакция)	+	++	+++	+/-
Бета-гидроксибутират (кровь или моча) ммоль/л	>3	>3	>3	<3
Эффективная осмолярность сыворотки, ммоль/кг	вариабельна	вариабельна	вариабельна	>320
Анионная разница	>10	>12	>12	<12
Нарушения сознания	Вялость	Вялость, заторможенность	Сопор или кома	Сопор или кома

В таблице 2 представлены основные признаки, позволяющие провести дифференцирование ДКА и гипогликемии.

Таблица 2. Дифференциально–диагностические признаки ДКА и гипогликемического состояния

Признак	Гипогликемия	ДКА
Начало	Быстрое, минуты	Медленное, сутки

Кожа, слизистые Мышечный тонус Живот АД	Влажные, бледная Повышен или N Интактный Стабильное	Сухие Снижен Вздут, болезненный Снижено
--	--	--

Лечение ДКА. Принципы лечения кетоацидоза основаны на проведении регидратации, ликвидации дефицита инсулина, коррекции электролитного баланса, восстановлении КЩС, борьбе с гипоксией, симптоматической терапии и лечении сопутствующей патологии. Причинами летального исхода при ДКА могут явиться гипокалиемия и остановка сердца, гиповолемический шок, гиперволемиа при неадекватной инфузионной терапии, тромбозы, инфекции, острая почечная недостаточность. В зависимости о стадии патологического процесса подходы к терапии варьируют.

При 1–ой стадии ДКА рекомендуется госпитализация в эндокринологическое отделение, но возможно и амбулаторное лечение. Начинают инсулинотерапию (ИТ) препаратами инсулина короткого действия (ИКД) (+10% к исходной дозе), из рациона исключают жиры, заменяя их углеводами, рекомендуется щелочное питье, беззондовое промывание желудка и очистительные клизмы. Амбулаторное лечение возможно в случае четкого понимания пациентом явной причины ДКА и возможности домашнего мониторинга гликемии обученным пациентом.

При 2–3 стадии ДКА лечение складывается из догоспитального и госпитального этапов.

На догоспитальном этапе установление диагноза ДКА требует начала регидратации, но не ИТ. Первая доза инсулина может быть введена только при лабораторном подтверждении гипергликемии. Оптимальной терапией является инфузия изотонического растворов хлорида натрия (0,9% NaCl) 10 мл/кг/час. Срочная транспортировка больного в реанимационное отделение осуществляется с проведением симптоматической терапии в пути следования (рекомендуется избегать препаратов катехоламинов).

На госпитальном этапе лечение включает регидратацию, инсулинотерапию, коррекцию электролитного баланса, восстановление КЩС, коррекцию сердечно-сосудистых расстройств, устранение факторов, вызывающих кетоацидоз. Базисный протокол терапии приведен на рисунке 2.

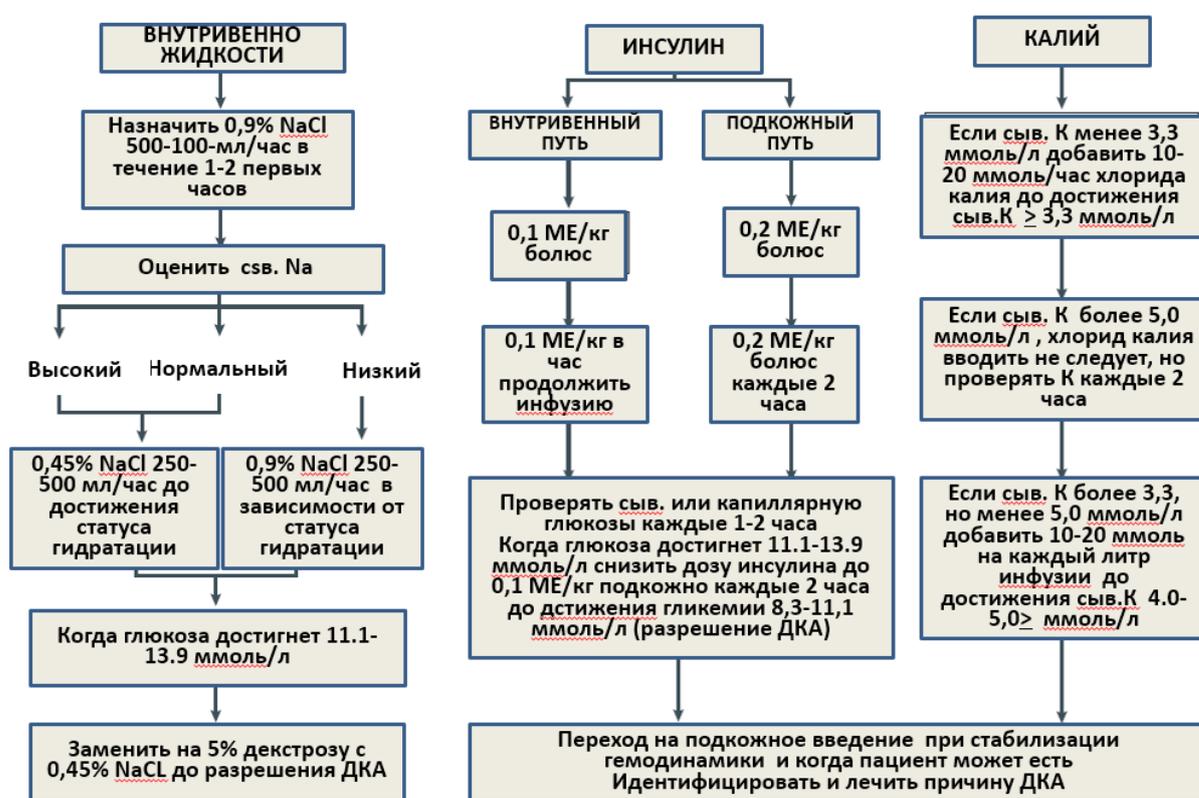


Рис.2. Базисный протокол ведения ДКА и ДГС

Коррекция КЩС. Адекватная инфузионная терапия и инсулинотерапия нормализуют КЩС, так как при снижении гликемии подавляется кетогенез, что позволяет сместить вопрос о необходимости введения гидрокарбоната натрия на более поздние сроки или вообще позволяет этот вопрос не рассматривать. Исключение составляют пациенты с глубоким ацидозом ($\text{pH} < 6,9$). Схема коррекции КЩС приведена на рис. 3.



Рис.3. Протокол коррекции КЩС при ДКА

Ограничения введения щелочей обусловлены опасностями, связанными с развитием алкалоза, гипокалиемии, отека мозга. Всем пациентам в сознании рекомендуется щелочное питье, клизмы, промывание желудка.

Кроме вышеперечисленных облигатных мероприятий при лечении ДКА с различной эффективностью могут использоваться:

- оксигенотерапия (малоэффективна, в связи с высоким содержанием НвА1с);
- назначение антикоагулянтов и дезагрегантов, способствующих улучшению микроциркуляции и предупреждающих ДВС-синдром;
- симптоматическая терапия (кардиотоники, гликозиды, спазмолитики, коронаролитики);
- лечение сопутствующих заболеваний — по показаниям (включая антибиотикотерапию).

Дополнительные мероприятия включают катетеризацию мочевого пузыря, установку желудочного зонда, измерение центрального венозного давления мониторинг АД, кардиомониторирование.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ КОМА (СОСТОЯНИЕ)

Диабетическая гиперосмолярная кома (ДГК) встречается у пациентов с СД в 10 раз реже, чем ДКА, но характеризуется более высоким уровнем летальности — от 30 до 70% по данным разных авторов. В 30% случаев диабетическое гиперосмолярное состояние (ДГС) является первым проявлением СД типа 2 у пожилых лиц (на фоне интеркуррентных заболеваний, сопровождающихся обезвоживанием).

Для ДГС характерны высокая гипергликемия (45–80 ммоль/л) и выраженная гиперосмолярность плазмы (330-500 мосмоль/л), приводящие к обильному осмотическому диурезу с потерей жидкости и электролитов, к сгущению крови, нарушению микроциркуляции в мозге.

Факторы, провоцирующие, развитие ДГК:

- состояния, вызывающие дегидратацию (рвота, диарея, применение диуретиков, кровотечения, ожоги);
- гемо- или перитонеальный диализ;
- состояния, усиливающие инсулиновую недостаточность (интеркуррентные заболевания, хирургические вмешательства и травмы, прием ГКС).

Патогенез. Гипергликемия, развивающаяся вследствие активации контринсулярных механизмов, сочетается с потерей жидкости, наступающей вследствие осмотической стимуляции диуреза, угнетения продукции антидиуретического гормона и снижения реабсорбции воды в дистальных канальцах почек. При быстрой и значительной потере жидкости снижается ОЦК, происходит сгущение крови и повышение осмолярности за счёт увеличения концентрации не только глюкозы, но и других содержащихся в плазме веществ (ионы калия, натрия и т.д.). Высокая осмолярность приводит к внутриклеточной дегидратации (в том числе нейронов головного мозга), нарушению микроциркуляции в мозге, снижению ликворного давления, что является дополнительными факторами, способствующими развитию комы и неврологической симптоматики.

Таким образом, основные составляющие патогенеза гиперосмолярной комы:

- дегидратация и гиперосмолярность;
- гипергликемия и гипернатриемия (как факторы, определяющие гиперосмолярность);
- гиперкоагуляция.

Клинические проявления развиваются постепенно, в течение нескольких дней. Вначале появляется сильная нарастающая жажда, полиурия, потом сухость кожи и слизистых, тахикардия, учащенное дыхание без запаха ацетона. Характерны разнообразные нервно-психические расстройства — от возбуждения с галлюцинациями и неврологическими нарушениями (судороги, гемипарез, дисфагия и др.) до заторможенности и бессознательного состояния, тромбозы глубоких вен и комплекс осложнений, вызванных гиповолемией (тахикардия, гипотензия, шок).

Диагноз ДГС устанавливается на основании повышения осмолярности плазмы, гипергликемии и отсутствии выраженного кетоацидоза.

Осмолярность плазмы (ОП) определяется с помощью осмометров, однако при их отсутствии можно определить косвенным путём, зная концентрацию натрия, глюкозы и мочевины (в ммоль) в плазме крови по формулам:

1. $ОП \text{ (мосм/л)} = Na \text{ (ммоль/л)} \times 1,86 + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + 10.$
2. $ОП \text{ (мосм/л)} = 2 [Na \text{ (мэкв/л)} + K \text{ (мэкв/л)}] + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + 0,03 \times \text{общий белок (г/л)}.$
3. Эффективная ОП = 2 (Na + глюкоза)

Нормальные значения ОП: 285–300 мосмоль/л.

Критерии дифференциальной диагностики ДКА и ДГС приведены в таблице 1.

Лечение ДГС основывается на принципах, приведенных на рис. 2, но имеет отличительные особенности, включающие:

- использование 0,45% раствора натрия хлорида для инфузионной терапии;
- необходимость использования центрального венозного давления для оценки эффективности лечения;
- использование дезагрегантов и антикоагулянтов;
- отсутствие необходимости в коррекции КЩС.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ЛАКТАЦИДЕМИЧЕСКАЯ КОМА

Лактацидемическая кома (ДЛК) является неспецифическим острым осложнением СД. Выделяют лактацидоз у лиц, с исходной тканевой гипоксией (кардиогенный шок, эндотоксический и гиповолемический шок, отравление окисью углерода, анемия, феохромоцитома, эпилепсия) и не связанную с исходной тканевой гипоксией (СД, особенно леченый бигуанидами, ХБП и печеночная недостаточность, неопластические процессы, лейкозы, отравления салицилатами, цианидами, этанолом, метанолом, инфекционные заболевания).

ДЛК относится к редким, но тяжёлым осложнениям СД и характеризуется высокой летальностью, достигающей 30–90%.

Патогенез. Главным звеном в патогенезе ДЛК является тканевая гипоксия, которая активирует анаэробный путь гликолиза и приводит к накоплению в тканях и крови избытка молочной кислоты. Одновременно в условиях гипоксии тормозится ресинтез в печени гликогена из лактата. Основным патогенетическим механизмом этой комы является развитие ацидоза и интоксикация молочной кислотой.

Клинические проявления развиваются достаточно быстро, но её предшественниками могут быть диспепсические расстройства, боли в мышцах. Отмечается беспокойство, слабость, адинамия, головная боль, тошнота, рвота, артериальная гипотония, вплоть до коллапса, «острый живот», сонливость, переходящая в состояние «оглушённости», ступора, комы и анурии на фоне нарушения перфузии почки. Прогрессирует

сердечно-сосудистая недостаточность, артериальная гипотензия, нарастает одышка, появляется гипервентиляция (компенсаторная вследствие ацидоза), присоединяется дыхание Кусс-Мауля. При осмотре кожа бледная, цианотичная, пульс частый, малый.

Диагностика ДЛК основана на подтверждении увеличения содержания молочной кислоты в крови (более 8 ммоль/л, референтные значения — 0,62–1,3 ммоль/л), которой сопутствуют умеренная гипергликемия (12–16 ммоль/л), снижение уровня бикарбонатов и резервной щёлочности, рН менее 7,25 при отсутствии ацетонурии.

Лечение ДЛК направлено на уменьшении продукции лактата, удаление его избытка, борьбу с шоковым состоянием, восстановление КЩС, устранение провоцирующего фактора и включает:

- ликвидацию гипоксии (например, при анемии — переливание эритроцитарной массы) с искусственной гипервентиляцией с целевым снижением рСО₂ до 25-30мм рт ст (с интубацией);
- коррекцию КЩС введением растворов бикарбоната натрия или буферных растворов;
- проведение гемосорбции или гемодиализа;
- ИТ осуществляется внутривенным введением инсулина, аналогично схеме, приведенной выше.

Противошоковые мероприятия проводятся путем введения коллоидных плазмозаменителей, вазопрессоров и т.д.

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ

Тиреотоксический криз (ТК) – тяжелое осложнение тиреотоксикоза, являющееся следствием избыточного выделения тиреоидных гормонов, а симптомы тиреотоксикоза возрастают до степени, угрожающей жизни. ТК

может оказаться не только следствием нелеченного тиреотоксикоза, но и стать проявлением неверной тактики его лечения. Провоцирующие факторы:

- оперативное вмешательство на щитовидной железе;
- использование радиоактивного йода при тяжелых проявлениях тиреотоксикоза;
- стрессовые ситуации и физические перегрузки;
- беременность и роды;
- интеркуррентные заболевания.

Патогенез развития ТК включает:

- повышение количества свободных фракций тиреоидных гормонов;
- нарушение связывания тиреоидных гормонов;
- повышение чувствительности организма к катехоламинам;
- развитие острой надпочечниковой недостаточности.

Диагностика. ТК может быть установлен только при подтвержденном диагнозе тиреотоксикоза любой этиологии. Подтверждение тиреотоксикоза включает супрессированный уровень ТТГ и повышение уровней свободных фракций Т4 и Т3. Для оценки выраженности тяжелых проявлений тиреотоксикоза и ТК используется шкала Burch-Wartofsky (BWPS), таблица 3. С учетом выраженности проявлений тиреотоксикоза по шкале – Burch-Wartofsky состояние пациента оценено в 40 баллов - «высокий риск развития ТК». Различия проявлений тиреотоксикоза и ТК представлены в табл. 3.

Таблица 3. Унифицированные критерии диагностики тиреотоксического криза (шкала BWPS)

Нарушение терморегуляции		Сердечно-сосудистые проявления	
Температура тела, С	Баллы	Тахикардия, уд/мин	Баллы
37,2-37,7	5	99-109	5
37,8-38,2	10	110-119	10
38,3-38,8	15	120-129	15
38,9-39,4	20	130-139	20
39,5-39,9	25	>140	25
>40,0	30	Фибрилляция предсердий	10
Сердечная недостаточность		Неврологические проявления	
Степень тяжести	Баллы	Степень тяжести	Баллы
Легкая		Легкая	
- отеки ног	5	- возбуждение	10
Умеренная		Умеренная	
- хрипы в нижних отделах легких	10	- делирий, психоз, ступор	20
Тяжелая		Тяжелая	
- отек легких	15	- судороги, кома	30
Гастроинтестинальные, печеночные проявления		Провоцирующий фактор	
Степень тяжести	Баллы		Баллы
Умеренная			10
- диарея, тошнота, рвота, боль в животе	10	+	10
Тяжелая			
- желтуха	20	-	0

Менее 25 баллов – ТК маловероятен; 25-44 балла – высокий риск развития ТК; более 45 баллов -ТК

Таблица 4. Сравнительные проявления тиреотоксикоза и тиреотоксического криза

Клинический признак	Тиреотоксикоз	Тиреотоксический криз
Терморегуляция	Непереносимость высоких температур Потливость	Гипертермия
Нервная система	Двигательное возбуждение Нервозность	Значительная потеря жидкости Спутанность сознания Судороги Кома
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия (90–120 уд/мин)	Тахикардия (>130 уд/мин) Нарушение ритма Сердечная недостаточность
Желудочно-кишечный тракт	Диарея	Диарея Тошнота, рвота
Печеночные проявления	Незначительное повышение активности трансаминаз	Желтуха Печеночная недостаточность
Психические проявления	Эмоциональная неустойчивость	Психоз Возбуждение

Для предупреждения развития ТК необходимо своевременно диагностировать и адекватно лечить тиреотоксикоз. Лечение тиреотоксикоза

с высоким риском развития ТК или развернутой формы ТК должно быть многокомпонентным и включающим терапию, направленную на:

- контроль повышения активности адренергической системы (блокаторы β -адренорецепторов);
- снижение синтеза тиреоидных гормонов (тионамиды);
- снижение реализации действия тиреоидных гормонов (раствор неорганического йода);
- блокаду периферической конверсии T_4 в T_3 (йодсодержащие рентгеноконтрастные агенты, ГКС, пропранолол, пропилурацил (не зарегистрирован в РФ));
- уменьшение энтерогепатического рециркулирования тиреоидных гормонов (секвестранты желчных кислот - (не зарегистрирован в РФ));
- симптоматическую терапию (охлаждение с помощью ацетаминофена и охлаждающих покрывал, регидратацию, ИВЛ, седативные агенты и др.);
- борьбу с нарушениями сердечного ритма и надпочечниковой недостаточностью;
- противосудорожную терапию.

Для предотвращения сосудистого коллапса и шока пациентам с ТК проводится возмещение потерянной жидкости (вследствие гипертермии, потоотделения, рвоты, диареи) в количестве, как правило, 3–5 л в сутки (изотонический солевой раствор).

В таблице 5 приведены рекомендации по методу введения и дозам основных лекарственных средств, используемых при ведении ТК.

Таблица 5. Рекомендации по методу введения и дозам основных лекарственных средств, используемых при ведении ТК

Бета-блокаторы	Пропранолол	Орально или внутривенно	60-120 мг каждые 4 часа орально или 60-80 мг каждые 4 часа внутривенно
	Метопролол	Орально (или внутривенно)	100-200 мг в сутки
	Атенолол	Орально	50-200 мг в сутки
	Бисопролол	Орально	2.5-5.0 мг в сутки

	Эсмолол	Внутривенно	500 мкг/кг в течение 1 мин, затем по 50 мкг/кг в течение 4 мин. Поддерживающая доза: 25 мкг/кг в мин.
Антитиреоидные средства	Тиамазол	Орально, ректально, внутривенно*	20-25 мг каждые 6 часов
	Пропилтиоурацил (не зарегистрирован в РБ)	Орально*, ректально*	200-300 мг каждые 6 часов
Неорганический йод (через 1 час после приема тиамазидов)	Калия йодид (насыщенный раствор KI - 1г/мл)	Орально, ректально	5 капель (150 мг I) каждые 6 часов до 200 мг в сутки
	Раствор Люголя (1г йода, 4г калий йодида и 20г воды)	Орально, ректально	4-8 капель (32-64мг I) каждые 6 часов
Глюкокортикоиды	Дексаметазон	Орально, внутривенно	2 мг каждые 6 часов
	Гидрокортизон	Орально, внутривенно	300 мг однократно, затем по 100 мг 3 раза в день

*в Республике Беларусь лекарственная форма не зарегистрирована.

Доступных форм тиреостатиков для парентерального введения не существует, поэтому у пациентов с нарушениями сознания и в других особых клинических случаях препараты вводятся через назо-гастральный зонд. При развитии ТК доза тиамазола может быть увеличена до 120 мг в сутки (в 6 приемов по 20 мг). Схема «блокируй-замещай» недопустима при высоком риске ТК, т.е. тяжелых появлениях тиреотоксикоза.

Тиреостатики оказывают минимальный эффект на высвобождение уже синтезированных тиреоидных гормонов, что обосновывает логичность использования комбинированной терапии с добавлением неорганического йода (дозы приведены в таблице 3).

Второй аспект лечения угрожающего ТК – назначение ГКС и высоких доз β-АБ. β-АБ оказывают не только антиадренергическое действие, но одновременно обладают слабым ингибирующим влиянием на периферическую конверсию Т4 в Т3. Наиболее выражен этот эффект у пропранолола и проявляется при использовании доз, превышающих таковые при неосложненном тиреотоксикозе (60–80 мг каждые 4 часа).

С целью снижения концентрации циркулирующих тиреоидных гормонов в крови в комплексной терапии может быть использован плазмаферез, эффект которого краткосрочен, сохраняется не более 48 ч, затем уровень гормонов вновь возрастает, этого «окна» может быть достаточно для проведения тиреоидэктомии.

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НАДПОЧЕЧНИКОВ ОСТРАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (АДДИСОНИЧЕСКИЙ КРИЗ)

Острая надпочечниковая недостаточность (ОНН) - ургентный клинический синдром, обусловленный внезапным и значительным снижением функциональных резервов коры надпочечников. Развитие ОНН наиболее часто возникает у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью (ХНН). Диагноз ХНН может быть установлен ранее, но иногда ХНН диагностируется на фоне аддисонического криза. Летальность достигает 40-50%.

Этиология ОНН:

- декомпенсация ХНН;
- синдром отмены ГКС;
- дебют ранее недиагностированной НН;
- острое кровоизлияние в надпочечники, инфаркт надпочечников (синдром Уотерхауса-Фридериксена);
- адреналэктомия;
- острая гипоталамо-гипофизарная недостаточность;
- декомпенсация врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН).

В основе **патогенеза** ОНН лежит критическая декомпенсация всех видов обмена веществ. Дефицит глюко- и минералокортикоидов вызывает повышенную потерю ионов натрия и хлорида с мочой, а также уменьшение их всасывания в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Повышенная экскреция

ионов с мочой сопровождается выраженной полиурией. Дополнительная потеря жидкости и электролитов происходит через ЖКТ за счет неукротимой рвоты и диареи.

Дефицит минералокортикоидов приводит к нарушению обмена калия: уменьшается его почечная экскреция и повышается его уровень в сыворотке крови. Гиперкалиемия вызывает снижение сократительной функции миокарда и развитие сердечно-сосудистой недостаточности (ССН).

При этом нарастающий дефицит глюкокортикоидов (ГК) снижает чувствительность рецепторов артериол к катехоламинам. Прогрессирующая потеря внеклеточной жидкости, уменьшение ОЦК приводит к падению АД, снижению СКФ и почечного кровотока, гипотонии гладкой мускулатуры и развитию тяжелого гиповолемического шока.

В результате недостатка ГК, регулирующих синтез гликогена и глюконеогенез, уменьшаются запасы гликогена в печени и мышцах, повышается чувствительность к инсулину, что способствует развитию гипогликемий. Дефицит ГК вызывает замедление катаболизма белка, снижение дезаминирования аминокислот и, как следствие, значительное ограничение экскреции азота и аминокислот, что способствует торможению глюконеогенеза, уменьшая доступность основных субстратов. В тяжелых случаях ОНН может сопровождаться гипогликемической комой.

Сдвиг обмена веществ в сторону катаболизма усугубляется дефицитом надпочечниковых андрогенов, циркуляторной гипоксией вследствие ССН. Кроме того, в связи с выпадением адаптивного эффекта кортизола при воздействии патологических факторов на организм развивается сосудистый коллапс.

В зависимости от клинических проявлений ОНН, можно выделить:

- острую декомпенсацию ХНН;
- первичную ОНН.

ОНН, являющаяся результатом декомпенсации ХНН, чаще развивается медленно, в течение нескольких дней. Начальные признаки криза

характеризуются заметным усилением выраженности всех основных клинических симптомов гипокортицизма - гиперпигментации, адинамии, гипотонии, тошноты, рвоты, потери веса.

Когда функция надпочечников нарушается внезапно в результате кровоизлияния, некроза, то клинические симптомы ОНН могут развиваться без предвестников.

Характерным для криза является наличие ССН, желудочно-кишечных и психоневрологических нарушений. Вне зависимости от формы проявления ОНН основным симптомом является выраженная артериальная гипотония. Температура тела обычно падает, но при наличии инфекционного заболевания может повышаться. Часто сопровождать ОНН могут клинические проявления тяжелой гипогликемии, отягощая течение криза, а в отдельных случаях приводить и к развитию гипогликемической комы. В клинической картине часто наблюдаются симптомы заболеваний и состояний, явившихся причиной ОНН. Клиническая симптоматика значительно варьирует, в связи с чем по преобладанию тех или иных расстройств выделяют несколько клинических форм криза.

Клинические формы ОНН:

- Сердечно-сосудистая.
- Желудочно-кишечная.
- Нервно-психическая.

Диагностика:

Надпочечниковая недостаточность должна быть исключена у пациента с клиническими симптомами, характерными для ОНН.

Диагностические мероприятия:

- оценка АД и состояния баланса жидкости;
- тщательный сбор анамнеза в отношении приема ГК;

Лабораторные тесты:

- определение уровня натрия, калия, мочевины, креатинина;
- общий анализ крови;

- определение уровня сывороточного кортизола и АКТГ в плазме крови;
- определение сывороточного / плазменного альдостерона и ренина в плазме (низкий уровень альдостерона, повышение ренина характерны для первичной надпочечниковой недостаточности);
- оценка функции щитовидной железы (ТТГ, св.Т4), поскольку гипертиреоз может привести к надпочечниковой недостаточности.

Диагностические мероприятия должны быть проведены экстренно. И лечение должно быть назначено срочно по жизненным показаниям, противопоказаний для назначения заместительной терапии при острой надпочечниковой недостаточности не существует.

Общие принципы терапии:

- экстренная госпитализация;
- заместительная терапия ГКС.

Немедленное введение гидрокортизона гемисукцината внутривенно струйно и капельно, суспензию гидрокортизона ацетата только в/м:

– 1-е сутки: 100-150мг гидрокортизона гемисукцината (солукортеф), затем в течение 3-4 часов продолжают внутривенное введение 100-150 мг в/в капельно на 500мл 0,9% раствора хлорида натрия со скоростью 40-100 капель в 1 минуту до выведения больного из коллапса и стабилизации систолического АД на уровне выше 100 мм.рт.ст.

– Общий объем 0,9% хлорида натрия за сутки может составлять 4-6л с коррекцией у пациентов с ХБП или пожилой возраст;

– одновременно начинают внутримышечное введение суспензии гидрокортизона ацетата – 50-75мг каждые 6 часов;

– в течение 1-х суток общая доза введенного гидрокортизона составляет 400-600мг (800-1000мг);

– в последующем внутримышечное введение гидрокортизона в меньших дозах 25-50мг 2-4 раза в сутки;

– при снижении дозы гидрокортизона к лечению может быть добавлен минералокортикоид – флудрокортизон (кортинефф) 0,1 мг/сут, для коррекции электролитных нарушений - 10% раствор глюконата кальция 0,1-0,2мл на кг веса при гиперкалиемии более 6,0 ммоль/л;

- борьба с дефицитом белка внутривенная инфузия 400 мл свежезамороженной плазмы;
- устранение провоцирующих факторов.

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА ГИПОКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ (ГипоКК)

Гипокальциемический криз - неотложное состояние, возникающее при снижении уровня кальция крови до 1,9-2,0 ммоль/л, ионизированного кальция - менее 1 ммоль/л, и проявляющееся развитием судорожного (тетанического) синдрома.

Этиология. Самой частой причиной гипокальциемии и гипокальциемической тетании является гипопаратиреоз, возникающий в результате повреждения паращитовидных желез в ходе оперативных вмешательств на щитовидной железе или хирургического лечения гиперпаратиреоза. Однако развитие клинически значимой гипокальциемии может быть вызвано разнообразными причинами:

- удаление или повреждение паращитовидных желез при хирургической операции;
- радиойодтерапия при болезнях органов шеи;
- гемохроматоз;
- идиопатический гипопаратиреоз;
- аутоиммунная деструкция околощитовидных желез;
- избыточная секреция кальцитонина;
- дефицит витамина Д.

Клинические проявления. Приступ тетании возникает внезапно. Характерные предвестники общая слабость, похолодание конечностей, парестезии лица и кончиков пальцев, чувство страха, беспокойство. Появляются фибриллярные подергивания отдельных мышц, переходящие в тонические судороги симметричных групп мышц.

Поперечно-полосатая мускулатура: болезненные судороги. Верхние конечности – преобладание тонуса сгибателей (сгибание рук в локтевом, лучезапястном, пястно-запястных суставах, приведение в плечевом суставе, «рука акушера»). Нижние конечности – преобладание действия разгибателей (ноги вытянуты, плотно прижаты друг к другу, стопы в состоянии резкого подошвенного сгибания, пальцы ног поджаты – «конская стопа»). Судороги лицевой мускулатуры – тризм (спазм жевательной мускулатуры), судороги век (веки опущены, брови сомкнуты), «сардоническая улыбка» или «рыбий рот». Возможно развитие опистотонуса.

Судороги межреберных мышц и мышц диафрагмы – нарушение дыхания с инспираторной одышкой, ларингоспазм со стридором и угрозой асфиксии (чаще у детей).

Гладкая мускулатура: спазм коронарных артерий (ангинозные боли, характерные изменения ЭКГ – удлинение интервала QT и ST, чаще без изменений зубца T), приступы мигрени, синдром Рейно, повышение АД. Спастические сокращения мышц ЖКТ – боли в животе, рвота, поносы или запоры, печеночная колика. Спазм мочевыводящих путей – дизурия, анурия, почечная колика.

Центральная нервная система: сознание сохранено, при тяжелом приступе утрачивается. Возможно развитие отека мозга со стволовыми и экстрапирамидными симптомами, эпилептиформными припадками.

Вне приступа: положительные симптомы Хвостека (спастические сокращения лицевой мускулатуры при поколачивании пальцем в месте выхода ветвей лицевого нерва впереди козелка) и Труссо («рука акушера» при наложении манжетки тонометра с прекращением артериального

кровотока в течение 3 минут). Раздражительность, депрессия, паранойя, снижение интеллекта, психоорганический синдром. Катаракты, ретробульбарный неврит. Сухие, редкие волосы, раннее поседение, атрофия и ломкость ногтей, сухость, шелушение кожи, дефекты зубной эмали, гипоплазия зубов.

Диагностика ГипоКК включает:

- Общая кальциемия менее 1,9-2,0 ммоль/л.
- Гипокальциурия до 10-50 мг/сут (реакция Сулковича – норма 200-400 мг/сут).
- Экскреция фосфора с мочой менее 2,8 г/сут.
- Низкий уровень паратгормона (ПТГ) в крови.
- ЭКГ-признаки гипокальцемии – удлинение интервалов QT, ST.
- Рентгенологические или денситометрические признаки остеопороза.

Общие принципы терапии при ГипоКК.

В/в введение препаратов кальция необходимо при снижении уровня скорректированного на альбумин общего кальция менее 1,9 ммоль/л и/или при наличии симптомов гипокальциемии у пациента.

Целесообразна установка центрального венозного катетера с целью предотвращения склерозирования периферических вен вследствие инфузии кальция. Предпочтительна инфузия кальция глюконата, поскольку кальция хлорид обладает большим раздражающим действием на окружающие ткани. В/в ведение кальция требует осторожности у пациентов с гипокалиемией и у пациентов, принимающих дигоксин, поскольку быстрое в/в введение кальция при данных состояниях может спровоцировать сердечные аритмии.

Вводится кальция глюконат 20-40 мл в/в болюсно, и/или 60-100 мл в 100-150 мл 0,9% раствора NaCl. Необходим частый контроль уровня кальция крови (каждые 6-12 часов в начале терапии, после стабилизации состояния пациента – каждые 24 часа).

Цель терапии – нормализация показателей общего и ионизированного кальция на нижней границе нормы или несколько ниже референсных значений при отсутствии клинических симптомов гипокальциемии.

Примечание: 1 ампула кальция глюконата содержит 1 г кальция глюконата (93 мг элементарного кальция), эффект от введения длится 2-3 часа. При необходимости продолжения инфузионной терапии инфузия кальция глюконата может быть продолжена по схеме: 15 мг/кг элементарного кальция (в среднем 10 г кальция глюконата) в 1000 мл 0,9% раствора NaCl (или 5% раствора декстрозы) со скоростью 1-3мг/кг/час (в среднем в течение 8-10 часов).

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ (ГиперКК)

Гиперкальциемический криз – это тяжелое неотложное состояние, характеризующееся резким повышением уровня кальция в крови. При этом полной корреляции между уровнем кальция и тяжестью криза может не быть. Повышение уровней общего кальция до 3,5 ммоль/л, ионизированного кальция до 1,8 ммоль/л свидетельствует о начале развития криза. Гиперкальциемический криз – одна из самых частых причин летальных исходов при ГиперКК (57-60% наблюдений).

Нормальный уровень общего кальция составляет 2,0–2,65 ммоль/л (8–10,5 мг/дл), ионизированного кальция – 1,0–1,4 ммоль/л (4–5,6 мг/дл), хотя референсные значения могут различаться между лабораториями. Повышение общего кальция до 3,0 ммоль/л (12 мг/дл) расценивается как легкая гиперкальциемия (ГК), от 3,0 до 3,5 ммоль/л (12–14 мг/дл) – как умеренная, более 3,5 ммоль/л (>14 мг/дл) – тяжелая ГК, требующая принятия срочных мер по снижению кальция. Для ионизированного кальция граница между легкой и умеренной ГК – 2 ммоль/л (8 мг/дл), между средней и тяжелой – 2,5 ммоль/л (10 мг/дл).

Этиология. К группе риска по развитию кризового состояния относятся пациенты с ГК. В основе патологии лежит нарушение кальциевого

обмена: усиленное всасывание микроэлемента из кишечника, интенсивное вымывание из костей, недостаточная экскреция почками, пониженное поглощение костной тканью. К распространенным причинам криза относят:

- Гиперпаратиреоз. Острая ГК характерна для тяжелого течения первичного, вторичного или третичного гиперпаратиреоза. Спровоцировать криз может обострение болезни, грубая пальпация околощитовидных желез, стремительная дегидратация, беременность, инфекция, перелом, обездвиженность, лечение всасывающимися антацидами.

- Онкологические заболевания. Часто гиперкальциемическое состояние становится результатом формирования опухоли кости или распространения метастазов в костную ткань. Кроме этого, повышение количества кальция наблюдается при миеломной болезни вследствие остеолита и при гормонсекретирующих новообразованиях, проявляющих активность схожую с ПТГ.

- Прием лекарственных средств. Наиболее вероятная причина – прием препаратов витамина Д, при котором повышается всасываемость кальция в кишечнике и его повторная абсорбция в почках. Реже криз возникает при применении тиазидных диуретиков, препаратов лития, магния.

- Острое повреждение почек (ОПП). При ОПП нарушаются все почечные функции, включая выделительную и фильтрационную. Кальций не выводится из организма, его плазменный уровень непрерывно повышается.

Существуют и менее вероятные факторы развития ГиперКК. Ими являются синдром Бернетта, тиреотоксикоз, гипотиреоз, ХНН, акромегалия, семейная доброкачественная ГК, болезнь Педжета, гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз), иммобилизация.

Клинические проявления. Характерно острое начало, клиника развивается очень быстро и характеризуется нарастанием симптомов обезвоживания, поражения ЦНС (психоз, ступор, кома) и ЖКТ (тошнота, неукротимая рвота, жажда, боли в эпигастрии, нередко имитирующие картину «острого живота»). Развивается гипертермия до 40°C, могут

возникать тромбозы различной локализации, ДВС-синдром, острая почечная, дыхательная и сердечно – сосудистая недостаточность. Симптомы нарастают лавинообразно, присоединяется анурия, развивается кома, которую трудно дифференцировать от комы другого генеза. Прогрессирующая миопатия с вовлечением дыхательной мускулатуры требует использования искусственной вентиляции легких.

Ведущие клинические признаки ГиперКК определяются нарушением функции наиболее поражаемых органов (ОПП или острая СН).

ЖКТ: острые боли в животе без четкой локализации, могут быть опоясывающие, явления «псевдоперитонита», тошнота, неукротимая рвота. Возможно развитие желудочно-кишечных кровотечений вследствие резких спазмов или прободения язв.

Кожа: сухая, со следами расчесов из-за сильного зуда, явления эксикоза – заострившиеся черты лица, сухость кожи и слизистых, снижение тургора кожи, гипотония мышц, выраженная мышечная слабость, боли в мышцах, суставах, костях.

Сердечно-сосудистая система: повышение АД в первые часы криза, которое в последующем снижается вплоть до коллапса. Нарушение сердечного ритма, быстрое развитие острой сердечной недостаточности (одышка, цианоз, отек легких, остановка сердца). Возможно развитие острых тромбозов магистральных сосудов с развертыванием ДВС-синдрома (прогноз неблагоприятный).

Мочевыделительная система: прогрессирующая почечная недостаточность, полиурия, сменяющаяся олигоанурией, нарастание азотемии, интоксикации. При острой ГК возможно развитие почечного тубулярного некроза и тубулярной обструкции.

Нервно-психические проявления: возможно угнетение сознания (депрессия, сонливость, заторможенность, спутанность сознания), либо резкое возбуждение (галлюцинации, бред). Нередко судороги, повышение температуры до 39-40°C. Дальнейшее повышение уровня кальция приводит к

глубокому подавлению функции ЦНС, торможению дыхательного и сосудодвигательного центров с развитием необратимого шока.

Лечение ГК необходимо начинать, когда у пациента возникают симптомы ГК или уровень общего кальция превышает опасную отметку 3,5 ммоль/л.

Диагностика основана на определении уровня кальция.

Повышение общего кальция до 3,0 ммоль/л (12 мг/дл) расценивается как легкая ГК, от 3,0 до 3,5 ммоль/л (12–14 мг/дл) – как умеренная, более 3,5 ммоль/л (>14 мг/дл) – тяжелая ГК, требующая принятия срочных мер по снижению кальция.

Косвенный критерий - изменения ЭКГ: укорочение интервала QT, расширение QRS.

Неотложная помощь при ГиперКК. Пациентов госпитализируют в отделение интенсивной терапии и реанимации. Основные принципы неотложной терапии ГиперКК включают:

- восстановление ОЦК;
- усиление экскреции кальция с мочой;
- снижение поступления кальция из костей (подавление резорбции).
- усиление поступления кальция в кости;
- устранение электролитных нарушений.

Восстановление ОЦК, усиление экскреции кальция с мочой.

1. Внутривенная инфузия 0,9% раствора NaCl со скоростью 10–15 мл/мин. Объем инфузии определяется состоянием сердечно-сосудистой системы и может достигать 2–3 л за первые 2–3 часа. За сутки вводят 4–8 л жидкости, чередуя 0,9% NaCl и 5% глюкозу в соотношении 3:1–4:1. Восстановление ОЦК повышает экскрецию кальция с мочой до 300 мг/сут.

2. Введение петлевых диуретиков, т.к. экскреция кальция с мочой прямо пропорциональна экскреции натрия. Начинают введение после инфузии как минимум 2л жидкости (после устранения гиповолемии). Фуросемид 20–40 мг в/в с интервалами 2–6 часов (суточная доза 80–120 мг).

Комплексное применение петлевых диуретиков, регидратации и хлорида натрия позволяет увеличить экскрецию кальция до 500 – 800 мг/сут. Это повышает риск сердечной декомпенсации, гипокалиемии, гипофосфатемии, гипомагниемии. В связи с этим необходимо мониторировать ЭКГ, уровень электролитов, при необходимости корректировать. Применение форсированного диуреза снижает уровень кальция на 0,25 – 0,5 ммоль/л.

3. Гемодиализ. При тяжелой почечной и сердечной недостаточности, угрожающей жизни ГК показано проведение гемодиализа. Используют бескальциевый диализат. Возможно развитие гипотензии вследствие быстрого снижения уровня кальция, требующее введения жидкости и вазопрессоров.

Снижение поступления кальция из костей.

1. Бисфосфонаты – значительно снижают активность остеокластов, тормозят костную резорбцию: Предпочтительно использовать препараты II и III поколений – памидронат натрия, ибандронат натрия, которые обладают более выраженным и длительно сохраняющимся действием по сравнению с препаратами I поколения, а также дают возможность использования более низких доз, что сокращает длительность инфузии. Продолжительность действия имеет особое значение при ГК опухолевого генеза, когда устранение первопричины состояния не всегда возможно в кратчайшие сроки, если возможно вообще.

Препаратом выбора при паранеопластической ГК является **памидронат натрия** (не зарегистрирован в РБ), который сочетает в себе высокую эффективность и низкую токсичность. Его вводят однократно внутривенно капельно в дозе 15–90 мг на протяжении 4–6 ч. При применении указанных доз препарат эффективно снижает уровень сывороточного кальция и не вызывает дефектов минерализации. Эффективность памидроната в достижении нормокальциемии при паранеопластической гиперкальциемии составляет 40-100%. Одним из способов быстрого и

значительного снижения уровня кальция является комбинирование памидроната и кальцитонина, что более эффективно, чем использование препаратов отдельно.

Ибандроновая кислота используется в дозе 2–6мг, которые необходимо вводить внутривенно капельно на протяжении 2 ч, для приготовления инфузионного раствора препарат разводят в 500 мл 0,9% раствора NaCl или 5% раствора глюкозы. Однократная инфузия 2мг препарата у пациентов с остеолитической ГК, вызванной злокачественным опухолевым ростом, или при гуморальной опухолевой ГК в течение 7 дней приводит к устойчивой (на несколько недель) нормализации уровня кальция в сыворотке крови. При повышении дозы максимально до 6мг клиническая эффективность повышается незначительно. Дозу определяют индивидуально, она зависит от степени тяжести ГК и типа опухоли. У пациентов с умеренной ГК используется однократное введение 2мг, при выраженной ГК – 4мг также однократно. Повторная инфузия возможна через 18–19 дней после введения доз 2–4мг или через 26 дней после дозы 6мг. У пациентов с нормальной функцией почек ибандронат можно вводить внутривенно струйно.

При ГК, вызванной злокачественной опухолью может быть использована **золендроновая кислота (4мг)**, которая вводится внутривенно капельно в течение 15 мин. при условии адекватной гидратации пациента. Повторное введение препарата показано в случае ухудшения состояния после отчетливого эффекта (т.е. достижения концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови 2,7 ммоль/л и ниже) или в случае рефрактерности к первому введению. Повторно вводится в дозе 8 мг в течение 15 мин. Интервал между первым и повторным введением должен быть не менее 1 недели для оценки эффекта. Обычно достигнутый эффект снижения Ca^{2+} в крови сохраняется в течение 30 дней после введения 4 мг и в течение 40 дней после введения 8 мг.

2. Кальцитонин – снижает уровень кальция за счет подавления активности остеокластов и стимуляции остеобластов с усилением костного

захвата кальция, является наиболее быстрым способом купирования острой гиперкальциемии.

Кальцитонин вводят в/в капельно в течение минимум 6 часов в суточной дозе 5–10 ЕД/кг массы тела в 500 мл 0,9% NaCl. Возможно также в/в струйное медленное введение, при котором суточную дозу делят на 2–4 введения в течение дня. Снижает уровень кальция в течение 2–4 часов после введения, длительность действия 6–8 часов. Высоко эффективен при гиперкальциемии, вызванной интоксикацией витамином Д.

3. ГКС. Увеличивают экскрецию кальция с мочой и уменьшают его абсорбцию в кишечнике. Препарат выбора - преднизолон назначается в дозе 40-80 мг в день перорально или 60–120 мг внутримышечно или внутривенно. Эффективен при опухолевой гиперкальциемии, интоксикации витамином Д. Не влияет на гиперкальциемию, вызванную ПТГ.

4. Пликамицин (не зарегистрирован в РФ) – противоопухолевый препарат, подавляет синтез РНК в остеокластах. Пликамицин 15-25 мкг/кг в/в, снижает уровень кальция через 12-24 часа. Продолжительность действия 1 неделя. Повторные курсы с интервалами в 1-3 недели длительно поддерживает нормокальциемию, однако оказывает токсическое действие на костный мозг, печень, почки.

ГиперКК прогностически благоприятен при отсутствии прогрессирующей почечной дисфункции, азотемии и фосфатемии. Основные профилактические меры – своевременная диагностика и адекватное лечение гиперпаратиреоза, онкологических заболеваний, почечной недостаточности. Лицам из групп риска необходимо контролировать поступление кальция – не использовать всасывающиеся антацидные средства, только по назначению врача принимать витамин Д, тиазидные диуретики, препараты магния и лития.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Мохорт, Т.В.* Клиническая эндокринология: учебник / Т.В. Мохорт, З.В. Забаровская, А.П. Шепелькевич. – Минск: Выш.шк., 2015. - 523 с.: ил.
2. *Дедов И.И.* Эндокринология: учебная литература для студентов медицинских вузов. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 432с.
3. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В., А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2017. – с.184
4. Неотложные состояния : учеб.-метод. пособие для студентов учреждения высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 "Лечебное дело" / Е. В. Никитина [и др.]; - Витебск : ВГМУ, 2018. - 360 с.
5. *Рожинская, Л.Я.* Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., Кузнецов С.Н. Часть II. Гиперпаратиреоз. М.; 2009 – С.125.
6. Burch HB, Cooper DS Management of Graves' disease: a review // JAMA. 2015;314:2544–54
7. 2009 American Diabetes Association. From *Diabetes Care*®, Vol. 32, 2009; 1335–1343. Modified by permission of *The American Diabetes Association*
8. Grossman RF, Jossart GH. Hypercalcemic crisis. In: Clark OH, Duh QY, editors. Textbook of endocrine surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997. p. 432-8.
9. Acute hypercalcaemia; Society for Endocrinology, 2013. [https://www.endocrinology.org/policy/docs/13-02_EmergencyGuidance-Acute Hypercalcaemia](https://www.endocrinology.org/policy/docs/13-02_EmergencyGuidance-Acute%20Hypercalcaemia).

Учебное издание

Мохорт Татьяна Вячеславовна

Шепелькевич Алла Петровна

Шишко Елена Ивановна

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Учебно–методическое пособие

Ответственный за выпуск Т.В. Мохорт

Редактор Н.Т. Тишевич

Компьютерная верстка Н.М. Федорцовой