

Интенсивная терапия гипергликемической кетоацидотической комы у больных сахарным диабетом

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
Современные представления о патогенезе метаболических нарушений при гипергликемической кетоацидотической коме	6
Клиническая картина гипергликемической кетоацидотической комы и объективная оценка тяжести состояния больных	12
Окислительный стресс и окислительная модификация макромолекул, система антиоксидантной защиты	15
Современные представления о принципах терапии гипергликемической кетоацидотической комы	22
Приложения	36
Список литературы	38

Список сокращений

2,3-ДФГ	– 2,3- дифосфоглицерат
АОС	– антиоксидантная система
АФК	– активные формы кислорода
ВЭБ	– водно-электролитный баланс
ГКАК	– гипергликемическая кетоацидотическая кома
ГЭК	– гидроксипропилированный крахмал
ДК	– диеновые конъюгаты
КОД	– коллоидно-онкотическое давление
КОС	– кислотно-основное состояние
МДА	– малоновый диальдегид
НЭЖК	– неэстерифицированные жирные кислоты
ОМ	– окислительная модификация (макромолекул)
ОФР	– озонированный физиологический раствор
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ПОН	– полиорганная недостаточность
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
СД	– сахарный диабет
СРО	– свободнорадикальное окисление
СТГ	– соматотропный гормон
ЦТК	– цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)
$p\text{CO}_2$	– парциальное давление углекислого газа

Введение.

Сахарный диабет и его острые осложнения – гипергликемические комы представляют собой серьезную проблему практической медицины, требующую особого внимания. Летальность при сахарном диабете связана с особенностями патогенеза самого заболевания, присоединением интеркуррентной патологии (как правило воспалительного генеза), а также несвоевременностью и неадекватностью проводимой интенсивной терапии.

Наиболее тяжелым острым осложнением сахарного диабета является гипергликемическая кетоацидотическая кома (ГКАК). Возникновение данного критического состояния у больных сахарным диабетом обусловлено абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, тяжелой гипоксией тканей, гиперкетонемией, обезвоживанием, метаболическими нарушениями, развитием полиорганной недостаточности.

Не вызывает сомнения, что для обоснования и проведения интенсивной патогенетической терапии больных с ГКАК необходимы знания сущности патологического процесса, тяжести и прогноза заболевания, возможности профилактики предполагаемых осложнений.

Неудовлетворительные результаты различных программ интенсивной терапии ГКАК обусловлены целым рядом причин как тактического, так и стратегического плана. В настоящее время отсутствует дифференцированный подход к интенсивной терапии указанных состояний в зависимости от тяжести состояния больных, не разработаны оптимальные соотношения качественного и количественного состава инфузионных сред, не определена зависимость этих соотношений от выраженности органических нарушений. Не уделяется должного внимания проблемам коррекции метаболических нарушений у больных с ГКАК, не изучена возможность использования комплексной антиоксидантной терапии, в т.ч. с применением малых дозировок медицинского озона, в зависимости от тяжести состояния больного и характера патологического процесса, вызвавшего декомпенсацию сахарного диабета. В практической деятельности это зачастую снижает эффективность лечебных мероприятий, приводя к тяжёлым осложнениям с необратимыми последствиями.

Современные представления о патогенезе метаболических нарушений при гипергликемической кетоацидотической коме.

Гипергликемическая кетоацидотическая кома (ГКАК) – частое осложнение сахарного диабета, являющееся острым патологическим состоянием, представляющим непосредственную угрозу жизни больного, требующим экстренной квалифицированной медицинской помощи, характеризующееся тканевой гипоксией, синдромом эндогенной интоксикации, водно-электролитным дисбалансом, метаболическими расстройствами, нарушениями кислотно-основного равновесия, полиорганной дисфункцией.

ГКАК встречается у 1–6% госпитализированных по поводу СД больных. По данным различных авторов, летальность при ГКАК колеблется от 8 до 45% и обусловлена с одной стороны развитием осложнений, связанных с патогенезом собственно СД, с другой – присоединением интеркуррентной патологии, несвоевременностью и неадекватностью терапии. ГКАК – основная причина летальности у больных сахарным диабетом молодого возраста.

Причинами декомпенсации течения СД и развития ГКАК являются:

- нарушение микроциркуляции и/или несоблюдение правил использования гипогликемических препаратов;
- развитие острого или обострение хронического инфекционного процесса;
- различный уровень декомпенсации сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- увеличение потребности в инсулине в связи с беременностью, отравлением, хирургическим вмешательством или травмой.

В основе патогенеза ГКАК лежит абсолютная или относительная инсулиновая недостаточность, резкая активация контринсулярных гормональных влияний и истощение пула гликогена в печени. ГКАК как правило развивается при СД I типа, однако, достаточно часто встречается и при СД II типа.

Глюконеогенез в сочетании со снижением периферической утилизации глюкозы, в связи с дефицитом эндогенного или экзогенного инсулина, является важнейшей причиной быстро нарастающей гипергликемии. Дефицит инсулина ведет к резкому замедлению потребления глюкозы инсулинозависимыми тканями организма. Снижение уровня глюкозы во внутриклеточном секторе активирует процессы гликогенолиза, глюконеогенеза, липолиза и

протеолиза, опосредованные через усиление секреции контринсулярных гормонов (глюкагона, катехоламинов, АКТГ, глюкокортикоидов, СТГ, T_3 , T_4).

Развитие ацидоза у больных с ГКАК с одной стороны обусловлено циркуляторной гипоксией, ишемией тканей, активацией анаэробного гликолиза и накоплением недоокисленных продуктов; с другой – липолизом, поступлением НЭЖК в кровь и кетогенезом. Глюкоза без инсулина не проникает через клеточные мембраны, поэтому при декомпенсации диабета наблюдается энергетическое голодание клеток («голод среди изобилия»), что в свою очередь вызывает включение резервных механизмов энергообеспечения: липолиза и митохондриального β -окисления жирных кислот. При диабетическом кетоацидозе липолиз усиливается настолько, что кровь и печень буквально «затоплены» НЭЖК. В условиях внутриклеточного дефицита глюкозы, утилизация образующегося в результате β -окисления НЭЖК ацетил-КоА в цикле Кребса оказывается невозможной; единственным доступным метаболическим путем является синтез кетоновых тел и холестерина. Жирные кислоты являются источником энергии преимущественно для мышц, а кетоновые тела – для мозга. Повышенное образование в печени кетоновых тел превышает способность организма к их утилизации или экскреции. Накапливающиеся в тканях кетоновые тела и НЭЖК, легко диссоциирующие с образованием H^+ , помимо прямого токсического действия, способствуют быстрому истощению щелочных резервов крови, нарастают явления метаболического ацидоза. Компенсаторная гипервентиляция приводит к уменьшению pCO_2 в артериальной крови. Вследствие повышенных уровней лактата, ацетоацетата и β -гидроксibuтирата плазмы возрастает анионная разница.

Гиперлипидемия – не единственный фактор повышения кетогенной активности печени. Другим источником кетогенных субстратов является глюконеогенез, которому предшествует усиленный распад белка, обусловленный активацией контринсулярных гормонов. При этом развивается аминокислотный дисбаланс: в плазме крови повышается концентрация кетогенных аминокислот (лейцин, изолейцин, валин) при относительном снижении уровня глюконеогенных аминокислот (глицин, серин, аланин, глутамин). Развивающийся при декомпенсации СД синдром гиперкатаболизма также способствует кетогенезу, поскольку сопровождается повышенным образованием ацетил-КоА.

Значительное повышение осмолярности плазмы вследствие гипергликемии приводит к перераспределению жидкости из внутриклеточного сектора во внеклеточный, осмодиурезу, развитию клеточной, а затем ассоциированной дегидратации. В связи с превышением почечного порога реабсорбции глюкозы, развивается глюкозурия. Высокое осмотическое давление первичной мочи препятствует обратному всасыванию воды в почечных канальцах (осмотический диурез), из организма «вымываются» электролиты (падает концентрация Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), нарастает дефицит ОЦК. Восстановление изоосмолярности между тремя пространствами происходит не за счет снижения гиперосмолярности в сосудистом русле, а за счет клеточной дегидратации и повышения внутриклеточного осмотического давления. *Основной де-*

терминантой осмолярности плазмы в условиях ГКАК становится уровень гликемии, т.е. имеет место сочетание гиперосмолярного синдрома, обусловленного гипергликемией, и гипотонической дегидратации в результате высоких электролитных потерь.

Гипомагниемия развивается у больных ГКАК в 25-38% случаев вследствие осмотических почечных потерь, пониженной всасываемости Mg^{2+} в кишечнике и его перераспределения из плазмы в эритроциты на фоне дефицита инсулина. Магний вовлечен в процессы секреции, связывания и активации инсулина. Он является активатором более чем 300 ферментов в организме человека и основным кофактором большинства ферментов углеводного обмена. Установлено, что при СД нормальное содержание магния повышает чувствительность тканей к инсулину. Напротив, гипомагниемия способствует усилению инсулинорезистентности. Помимо этого, выявлено, что клеточный захват Mg^{2+} , который обычно стимулируется инсулином, при СД оказывается ослабленным. В целом эти процессы образуют «порочный круг», в котором низкий уровень содержания магния формирует резистентность к инсулину, а та в свою очередь ослабляет захват магния в тканях. Гипомагниемия является существенным фактором в формировании диабетического поражения органов. Так, потеря магния при СД сочетается с различными сердечно-сосудистыми нарушениями: аритмиями, ангиоспазмом, гипертонией, повышением тромбоцитарной активности.

Вследствие прогрессивного нарастания дефицита ОЦК, снижается почечная перфузия. Уже на ранней стадии этого процесса, когда угроза олигурии, азотемии, уремии и других почечных осложнений еще не совсем актуальна, из-за нарушения функции почек уменьшается связывание и выделение ими ионов водорода, снижается синтез гидрокарбоната в почечных канальцах, что усугубляет нарушения КОС и водно-электролитного баланса. Появляющаяся в результате токсического воздействия на ЦНС рвота усиливает дегидратацию и электролитный дисбаланс. Нарушения метаболизма усугубляются развитием тяжелой гипоксии.

Гипоксия, являющаяся одним из базисных патологических состояний, сопровождает течение ГКАК. Биохимическим эквивалентом гипоксии считают изменение концентрации субстратов основных метаболических путей клеток и снижение энергопродукции в них. Интенсивность этих нарушений может быть различной и определяется характером заболевания, однако общим механизмом энергодефицитных состояний является недостаточность акцепторов электронов дыхательной цепи, из-за чего НАДН и убихинон не могут окисляться повторно. В результате накопления восстановленного НАД блокируется ЦТК, резко снижаются активность пируватдегидрогеназы, скорость β -окисления жирных кислот и работа транспортных систем. Таким образом, энергия от биотрансформации аминокислот, НЭЖК и углеводов не может быть получена, единственным ее источником становится анаэробный гликолиз. Гликолиз должен осуществляться любой ценой, обязательным условием катаболизма глюкозы является окисление НАДН, которое может быть осуществлено только за счет трансформации пирувата в лактат.

Наиболее значимыми патохимическими последствиями гипоксии являются:

- снижение скорости окислительного фосфорилирования;
- несостоятельность альтернативных путей образования АТФ;
- сдвиг равновесия НАДН/НАД⁺ влево;
- изменение поляризации мембран клеток;
- внутриклеточный ацидоз;
- нарушение кальциевого гомеостаза клетки, эксайтотоксические эффекты;
- окислительный стресс;
- накопление молекул средней и низкой молекулярной массы (эндогенная интоксикация);
- нарушение транскрипционных процессов, в результате которых могут активироваться проапоптозные белки, снижение скорости химических синтезов в целом, что сопровождается дезорганизацией каркасной и матричной функций биологических мембран.

В условиях ацидоза и тканевой гипоксии происходит превращение НАД-зависимой ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу – фермент, интенсивно продуцирующий в качестве побочного продукта при образовании мочевой кислоты супероксидный анион-радикал кислорода. Энергетический «голод» клетки не позволяет адекватно функционировать антиоксидантным системам организма, т.к. в условиях гипоксии и дефицита инсулина не функционирует пентозофосфатный путь катаболизма глюкозы – основной поставщик необходимого для регенерации глутатиона восстановленного НАДФ. Помимо этого, выраженный синдром гиперкатаболизма способствует падению концентрации ферментативных компонентов АОС, а метаболический ацидоз резко снижает их активность.

Уровень гликолизированного гемоглобина отражает степень компенсации СД, является показателем, дающим возможность прогноза критических патологических состояний. Известно, что фракция гликолизированного гемоглобина, обладающего бóльшим сродством к кислороду, составляющая у здоровых людей 4–6% от общего гемоглобина, на фоне кетоацидоза и гипергликемии увеличивается до 16–19%. Наряду с этим при диабетической коме в эритроцитах уменьшается содержание 2,3-дифосфоглицерата, что ведет к ухудшению диссоциации оксигемоглобина и кислородному голоданию тканей.

Поражение ЦНС при ГКАК имеет сложный генез. *С патофизиологических позиций, ГКАК не является результатом неувоения мозгом глюкозы, а представляет собой следствие глубоких расстройств гомеостаза, прежде всего, нарушений ВЭБ, характеризующихся отеком и набуханием клеток мозга в результате нарушения осмоляльных взаимоотношений между нейронами, нейроглией и сосудистым пространством на фоне общей критической дегидратации организма.* По мнению большинства авторов, ведущую роль играют гиперкетонемия и ацидоз. Некоторые исследователи полагают,

что внутриклеточная дегидратация и нарушения метаболизма оказывают на клетки мозга токсическое влияние, сопровождающееся угнетением сознания и развитием комы. *Однако, наибольшее значение в генезе комы при СД имеет кислородное голодание мозга, связанное с расстройством общего и мозгового кровообращения с нарушением утилизации кислорода.* Возможно, поражение ЦНС определяется и непосредственным воздействием гипергликемии на церебральные структуры. Бесспорно, значительную роль в повреждении нервных клеток играют накапливающиеся продукты СРО.

Гиперкатаболизм и поступление в кровоток продуктов распада тканей, бактериальных токсинов, биологически активных веществ запускают механизмы образования эндогенных патологических факторов. Быстро наступает декомпенсация СД, развивается синдром полиорганной недостаточности, проявляющийся в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, острой сердечно-сосудистой недостаточности, острой печеночной недостаточности, острой почечной недостаточности (часто на фоне предшествовавшей нефропатии) и т.д.

Длительное неконтролируемое воздействие глюкозы на различные структуры клеток, тканей и органов на фоне СД получило определение *глюкозотоксичности*, которая на клинической стадии проявляется нарушением функций практически всех органов и систем, усугубляя полиорганную недостаточность.



Рис. 1. Патогенез ГКАК

С патофизиологической точки зрения целесообразно выделить **три стадии в развитии ГКАК**:

- **первая** (начальная) стадия характеризуется умеренной клеточной дегидратацией, метаболическим ацидозом, развитием гиперкалиемии, связанной с повышением проницаемости клеточных мембран;
- **вторая** стадия (клеточная дегидратация) характеризуется значительным повышением осмолярности, электролитными потерями, кетонемией и кетонурией, нарастанием мозговой симптоматики;
- **третья** стадия (ассоциированная дегидратация) характеризуется сочетанием клеточной и внеклеточной дегидратации; выраженность клинико-биохимических проявлений патологического процесса максимальна.

Клиническая картина гипергликемической кетоацидотической комы и объективная оценка тяжести состояния больных.

Развивается ГКАК как правило медленно, в течение нескольких дней или недель. При острых инфекционных заболеваниях, инфаркте миокарда, тяжелых интоксикациях диабетический кетоацидоз может развиваться значительно быстрее, в течение нескольких часов.

С клинической точки зрения можно выделить три последовательно развивающиеся и сменяющие друг друга (при отсутствии адекватной терапии) стадии диабетического кетоацидоза:

- стадия умеренного кетоацидоза;
- стадия прекомы, или декомпенсированного кетоацидоза;
- стадия диабетической комы.

Необходимо отметить, что данная классификация не совпадает с принятыми в курсе реаниматологии критериями оценки степени угнетения сознания (оглушение – сопор – кома I – кома II – кома III).

Больных, находящихся в стадии умеренного кетоацидоза, беспокоят общая слабость, шум в ушах, снижение аппетита, тошнота, нелокализованный абдоминальный болевой синдром, чувство жажды, полиурия. В выдыхаемом воздухе определяется запах ацетона. В моче при этом обнаруживают кетоновые тела и умеренную глюкозурию, а в крови – высокую гликемию, кетонемию и некоторое снижение щелочного резерва.

При декомпенсированном кетоацидозе полностью исчезает аппетит, постоянная тошнота сопровождается рвотой, усиливается общая слабость, ухудшается зрение, появляются одышка, неприятные ощущения или боли в области сердца и в животе, частые позывы на мочеиспускание, становится неукротимой жажда. Сознание сохранено, больной правильно ориентирован во времени и пространстве, заторможен (оглушение). Отмечается выраженная сухость кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Язык малинового цвета, сухой, с сохраняющимися по краям отпечатками зубов, обложен грязновато-коричневым налетом. Прекоматозное состояние может продолжаться от нескольких часов до нескольких дней.

Если в этот период срочно не проводятся необходимые терапевтические мероприятия, больной постепенно погружается в диабетическую кому (сопор – кома I–III). Наблюдается глубокое, шумное и резкое дыхание (типа Куссмауля) с резким запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, выраженная артериальная гипотензия, частый, малого наполнения и напряжения пульс, олигурия, несколько втянутый и ограниченно участвующий в акте дыхания живот. Ослабленные до этого сухожильные рефлексы постепенно полностью исчезают. Отмечается тенденция к гипотермии.

ГКАК может протекать в виде желудочно-кишечной (абдоминальной), сердечно-сосудистой (коллаптоидной), почечной (нефротической), псевдомозговой (энцефалопатической), дегидратационной форм или их сочетания в

зависимости от преобладающего органного поражения. Преобладание того или иного синдрома редко бывает постоянным.

В качестве примера можно привести вариант развития абдоминальной формы ГКАК, при которой возникают перитонеальные симптомы с развитием клинической картины «острого живота». Причиной возникновения данной формы является эндотоксикоз, обусловленный нарушениями углеводного и жирового обмена. Быстрое увеличение размеров печени в результате жировой инфильтрации, сопровождающееся растяжением глиссоновой капсулы, спазм сосудов и мелкие кровоизлияния в брюшину на фоне нарушения микроциркуляции, раздражение солнечного сплетения, парез желудка и кишечника обуславливают картину псевдоперитонита.

В лабораторной диагностике ГКАК основное значение имеют следующие симптомы: гипергликемия, глюкозурия, метаболический ацидоз, наличие ацетона в плазме и моче, осмолярность плазмы выше 300 мосм/л, повышение уровня гематокрита и гемоглобина (если не было анемии или кровотечения), лейкоцитоз.

Объективная оценка тяжести состояния больных. Существует точка зрения, что диабетическая кома представляет собой проходящее нарушение сознания, вызванное тяжелыми метаболическими нарушениями, развивающимися при декомпенсации СД. Вместе с тем, не всегда отмечается корреляционная взаимосвязь между выраженностью обменно-метаболических расстройств и психо-неврологическими изменениями, в том числе, степенью утраты сознания.

В настоящее время тяжесть состояния больных, находящихся в критической стадии многих заболеваний, не представляется возможным адекватно оценить без использования универсальных шкал прогноза и риска летального исхода, основанных на оценке функциональных нарушений (APACHE, SAPS), а также шкал оценки дисфункции/недостаточности органных систем (SOFA, LODS, MODS).

Основной целью использования объективных шкал оценки тяжести состояния больных (APACHE, SAPS) является получение ориентировочного прогноза и выяснение степени риска летального исхода. Интегральная оценка функциональных нарушений позволяет распределить больных по различным группам тяжести состояния и получить вероятный прогноз заболевания, способствуя оптимизации лечебной тактики. Необходимо отметить, что указанные шкалы предназначены для сравнительного группового анализа и не могут использоваться для индивидуальной прогностической оценки.

Целью использования шкал оценки органного повреждения (SOFA, LODS, MODS) является индивидуализированное описание органной дисфункции и её эволюции у конкретного больного. Эти системы, в частности SOFA, позволяют не только обеспечить определенное распределение больных, но и оценить эффективность проводимого лечения.

Для обоснования стратегии и тактики проведения интенсивной патогенетической терапии при кетоацидотической коме у больных СД необходимо знание сущности патологического процесса, степени тяжести и возможных

перспектив исхода заболевания, вероятного риска развития осложнений и возможностей их профилактики, современных приемов и способов оказания лечебной помощи.

При выборе тактики интенсивной терапии у больных с ГКАК следует предварительно объективизировать тяжесть состояния больных. Проведённые нами ранее исследования показали, что для этой цели наиболее целесообразно использование шкалы SAPS (приложение 1). Следует отметить, что оценка тяжести состояния по шкале SAPS в диапазоне от 10 до 29 баллов, позволила выделить и сформировать четыре основные группы пациентов с ГКАК, исключив из анализа группы с нулевой (до 10 баллов) и 100% летальностью (30 баллов):

- в **первой** группе больных с ГКАК (10–14 баллов SAPS) тяжесть состояния обусловлена проявлениями острого эндотоксикоза и водно-электролитными нарушениями; дефицит ОЦК составляет 25 мл/кг, что соответствует I стадии развития ГКАК (умеренная клеточная дегидратация);

- во **второй** группе больных с ГКАК (15–19 баллов SAPS) тяжесть состояния также обусловлена проявлениями острого эндотоксикоза и водно-электролитными нарушениями, а дефицит ОЦК составляет уже 30 мл/кг, что соответствует II стадии развития ГКАК (выраженная клеточная дегидратация);

- в **третьей** группе (20–24 балла SAPS) дефицит ОЦК усугубляется острым или обострением хронического воспалительного процесса, составляя 35 мл/кг, что соответствует III стадии развития ГКАК (ассоциированная дегидратация);

- в **четвёртой** группе (25–29 баллов SAPS) тяжесть состояния определяет декомпенсация сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Дефицит ОЦК составляет в среднем 27 мл/кг, соответствуя II стадии развития ГКАК (выраженная клеточная дегидратация).

Окислительный стресс и окислительная модификация макромолекул, система антиоксидантной защиты.

Аэробные организмы нуждаются в кислороде для своей жизнедеятельности. Однако, повышение концентрации кислорода в среде выше уровня, характерного для атмосферного воздуха, является для них токсическим. Токсические эффекты кислорода определяются не им самим, а разнообразными кислородными радикалами, которые образуются в клетках как в результате нормальных метаболических реакций, так и вследствие нарушения их снабжения кислородом.

Окислительный стресс и окислительная модификация макромолекул. Состояние тканей, которое характеризуется избыточным уровнем в них радикалов кислорода, называется окислительным стрессом. В нормальных условиях подавляющее количество молекулярного кислорода потребляется в клетке митохондриальным ферментом цитохромоксидазой, которая, присоединяя к O₂ четыре электрона, катализирует образование двух молекул воды. Кроме полного восстановления молекулы O₂ всегда происходит и неполное – одно-трехэлектронное восстановление с последовательным образованием различных АФК. Это супероксидный анион-радикал кислорода O₂^{•-}, перекись водорода H₂O₂, и наиболее активный радикал – гидроксил HO[•]:



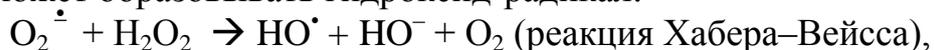
Донорами электрона могут быть металлы переменной валентности (Fe²⁺, Cu⁺) или убихиноны, а для второй и третьей реакций – также и O₂^{•-}. В нормальных условиях величина «утечки» составляет не более 2–5% от общего потребления кислорода.

Термин "АФК" шире, чем "свободные радикалы кислорода" (O₂^{•-}, HO[•]), так как кроме последних включает также молекулы H₂O₂, синглетный кислород ¹O₂, озон O₃ и гипохлорит HOCl. АФК генерируются во всех частях клетки. Наибольший вклад вносит дыхательная цепь митохондрий, особенно при низкой концентрации АДФ. Важна роль и системы цитохрома P-450, локализованной в эндоплазматической сети. АФК часто возникают не только спонтанно, но и ферментативно (НАДФН-оксидаза «дыхательного взрыва» в плазматической мембране и ксантинооксидаза в гиалоплазме).

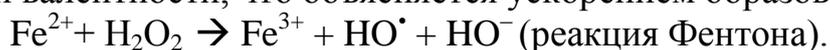
Супероксидный анион-радикал кислорода сам по себе обладает малой реакционной способностью. Кроме того, в клетках имеется фермент супероксиддисмутаза (СОД) которая быстро превращает радикал в молекулу перекиси водорода H₂O₂. В водной среде O₂^{•-} может нейтрализоваться и спонтанно, что сопровождается появлением синглетного кислорода.

При нормальном течении метаболических процессов кислородные радикалы не накапливаются в клетках. Однако их содержание может увеличиваться, если повышается скорость образования свободных радикалов или снижается способность клетки к их нейтрализации. В этих условиях супероксидный анион-радикал претерпевает превращения, приводящие к образованию других высокореакционных радикалов, которые могут причинить прямой вред клетке.

Так пероксид водорода при взаимодействии с супероксидным анион-радикалом может образовывать гидроксид-радикал:



который из всех АФК является наиболее сильным окислителем. В обычных условиях образование гидроксид-радикала протекает достаточно слабо, однако токсичность пероксида водорода резко возрастает в присутствии металлов переменной валентности, что объясняется ускорением образования HO[•]:



Известна миелопероксидазная реакция, в ходе которой H_2O_2 ферментативно превращается в гипохлорит-анион (OCl^-), который также является мощным окислителем. Он опасен для клетки как сам по себе, так и тем, что в присутствии ионов металлов переменной валентности может превращаться в гидроксид-радикал.

Еще одним важным радикальным соединением является оксид азота $NO\cdot$. Он образуется специальным ферментом, NO-синтазой, содержащейся в фагоцитах, нейронах и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов. NO-радикал относительно стабилен (время жизни составляет несколько секунд) и способен проникать через клеточные мембраны. Его рассматривают как сигнальную молекулу (вторичный мессенджер). В гладких мышцах он играет роль расслабляющего фактора – вызывает вазодилатацию и улучшает кровоснабжение тканей. Супероксидный анион-радикал кислорода, напротив, выступает как сосудосуживающий фактор, поскольку связывает NO-радикал с образованием пероксинитрита:

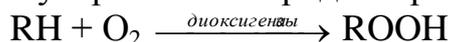


Таким образом, $O_2^{\cdot -}$ контролирует концентрацию NO-радикала, а соотношение концентраций двух радикальных соединений – $NO\cdot$ и $O_2^{\cdot -}$ управляет тонусом сосудов. Пероксинитрит отличается высокой реакционной способностью: при закислении среды он высвобождает гидроксид-радикал, окисляет SH-группы белков, а образующийся при этом NO^{2-} осуществляет нитрование тирозиновых остатков белков, тем самым модифицируя их свойства.

Патологические последствия возникают при чрезмерном накоплении АФК, пероксидов и их вторичных продуктов.

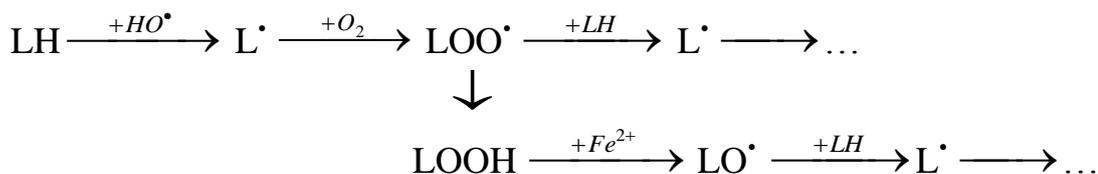
Факторы, вызывающие окислительный стресс, различны, но все они в конечном счете вызывают окислительную модификацию макромолекул. Прежде всего, это избыток O_2 , особенно при гипербарической оксигенации и реперфузии. Значительная выраженность воспаления с активацией клеточного иммунитета также неизбежно приводит к накоплению АФК. К другим факторам относят избыток Fe^{2+} и Cu^+ , ионизирующие и ультрафиолетовое излучения, курение, гипервитаминозы D и A, некоторые ксенобиотики. Для последних наиболее важными процессами являются окисление в пероксисомах, митохондриях или в микросомах с образованием H_2O_2 .

АФК вызывают образование органических гидропероксидов (ROOH) ДНК, белков, липидов, малых молекул. Возможно ферментативное образование ROOH в реакции с молекулярным кислородом при участии диоксигеназ:



ROOH по своей структуре и химической активности подобны H_2O_2 , при последующем метаболизме они переходят в спирты, альдегиды, эпоксиды и другие окисленные соединения. Образование ROOH называют перекисным окислением (пероксидацией), а всю совокупность описанных реакций именуют окислительной модификацией (ОМ) молекул.

В липидах (в основном в остатках полиненасыщенных жирных кислот) АФК вызывают цепные реакции с накоплением липидных радикалов L^\cdot , пероксидов LOO^\cdot , гидропероксидов $LOOH$ и алкоксидов LO^\cdot :



Первые три реакции – это инициация и продолжение цепи, а реакция $LOOH$ с металлами переменной валентности создает ее разветвление. Продукты ПОЛ условно подразделяют на промежуточные продукты радикальной природы и молекулярные продукты. К промежуточным продуктам относятся АФК, L^\cdot , LOO^\cdot , LO^\cdot . Молекулярные продукты ПОЛ принято делить на:

- первичные (гидроперекиси, ДК, эндоперекиси), образующиеся на стадии продолжения цепи;
- вторичные (карбонильные продукты: алканали, алкенали, гидроксиалкенали, МДА, ТК);
- конечные (ШО, гептан, пентан, этан, октан, пропан).

Перекисное окисление мембранных липидов приводит к нарушению нормальной упаковки мембранного бислоя и грозит нарушением целостности клеточной мембраны. Этот процесс сопровождает многие патологические (воспалительные, нейродегенеративные, злокачественные) и возрастные изменения в тканях, приводящие к гибели клеток.

Вторичные продукты ПОЛ, в частности МДА, взаимодействуя с аминокислотными группами макромолекул (нуклеиновых кислот, белков, фосфолипидов и т.п.), «сшивает» их между собой, изменяя их структурно-функциональные характеристики и приводя к образованию полимерных флуоресцирующих соединений – шиффовых оснований.

Окисление нуклеиновых кислот может приводить к возникновению мутаций, это объясняет наличие специальных механизмов (апоптоз), включение которых приводит к программируемой клеточной гибели.

ОМ клеточных белков, не только изменяет аминокислотные остатки, но и нарушает третичную структуру, вызывая агрегацию и денатурацию. В результате снижается или исчезает их многообразная функциональная активность, проявляются аутоантигенные свойства. Многие ферменты, содержащие SH-группы, такие, как АТФ-азы или дегидрогеназы, легко окисляются активными формами кислорода. Интересный пример окислительной модификации белков представляет ксантиндегидрогеназа, фермент, превращающий ксантин в мочевую кислоту. Эта реакция может рассматриваться как один из механизмов антиоксидантной защиты клеток, поскольку образующаяся мочевая кислота связывает свободнорадикальные формы кислорода и таким образом выступает как неферментативный компонент системы антиоксидантной защиты. Однако именно этот фермент сам реагирует на окислительный стресс – в результате его атаки АФК происходит окисление SH-

групп и превращение ксантиндегидрогеназы в ксантинооксидазу. Характер катализируемой реакции изменяется, и одновременно с мочевой кислотой начинает образовываться $O_2^{\cdot -}$. В результате этого в клетках происходит дополнительное увеличение концентрации свободных радикалов.

Важным источником свободнорадикальных соединений являются нейромедиаторы. При нарушении целостности клеточной мембраны они высвобождаются и самопроизвольно окисляются с образованием супероксидного анион-радикала кислорода и гидропероксида. Процесс возбуждения в нейронах обычно сопровождается генерацией радикальных форм кислорода, и избыточное высвобождение этих медиаторов приводит к повышению уровня кислородных радикалов и токсическим эффектам. По этой причине возбуждающие медиаторы относят к эксайтотоксическим соединениям (от английских терминов "excitation" – возбуждение и "toxicity" – токсичность).

После восстановления кровообращения появляющийся в тканях кислород подвергается одноэлектронному восстановлению взаимодействуя с промежуточными компонентами дыхательной цепи, убихинонами, которые обладают к нему более высоким сродством. Феномен повышенной генерации АФК при смене гипоксии на усиленную реоксигенацию получил название синдрома реперфузии или кислородного парадокса.

Фактором, усиливающим окислительный стресс, является закисление среды. В норме ионы железа связаны со специальным белком трансферрином и не могут участвовать в генерации гидроксид-радикала. При закислении среды способность трансферрина связывать железо резко снижается.

Свободные радикалы кислорода являются высокореакционными, быстро превращающимися друг в друга веществами. Развивающиеся в условиях окислительного стресса процессы образования и превращения свободных радикалов могут оказаться губительными для клетки. *Необходимо отметить, что оксидативный стресс возникает не только при избыточности АФК и процессов ОМ макромолекул, но и при абсолютной/относительной недостаточности АОС.* В клетках, не справившихся с задачей защиты от СРО и тем самым поставивших под удар свой генетический аппарат, активируются механизмы, приводящие к программируемой клеточной гибели (апоптозу).

Система антиоксидантной защиты. Защита тканей от окислительного стресса достигается двумя принципиально различными механизмами:

1) снижением образования $O_2^{\cdot -}$ путем более быстрого использования O_2 дыхательной цепью посредством разобщения дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях и, как следствие, уменьшения электрохимического градиента $\Delta\mu H$;

2) функционированием антиоксидантной системы (АОС), задачей которой является предохранение тканей от избыточного образования свободнорадикальных молекул. В составе АОС выделяют ферментативную и неферментную подсистемы.

Ферментативные антиоксиданты характеризуются высокой специфичностью действия, направленного против определенных форм АФК, кле-

точной и органной локализацией, а также использованием в качестве катализаторов металлов переменной валентности (Cu, Zn, Mn, Fe, Se). К этой группе антиоксидантов относятся такие ферменты как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза и глутатионредуктаза.

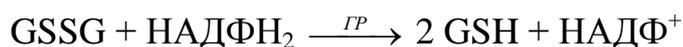
Супероксиддисмутаза (СОД) имеет несколько изоферментных форм, отличающихся строением активного центра. Медь-цинковая форма (Cu,Zn-СОД) содержится в цитозоле и межмембранном пространстве митохондрий, марганцевая форма (Mn-СОД) локализована в митохондриях. СОД является преимущественно внутриклеточным ферментом и в межклеточных жидкостях быстро, в течение 5–10 минут, разрушается. СОД превращает супероксидный анион-радикал кислорода в перекись водорода, данная реакция является лимитирующим звеном всего процесса СРО. Широкое участие супероксидных радикалов в ферментативных реакциях синтеза простагландинов и метаболизма ксенобиотиков, а также клеточной пролиферации и экспрессии определенных генов позволяет рассматривать СОД как фермент, выполняющий не только защитную, но и регуляторные функции.

Каталаза – гемсодержащий фермент, локализованный преимущественно в пероксисомах. По структуре каталаза является тетрамером, содержащим по одной прочно связанной гемовой простетической группе на субъединицу. Каталаза, синергист СОД, препятствует накоплению перекиси водорода. Между активностью каталазы и СОД обнаружена высокодостоверная корреляция. Фермент катализирует двухэлектронное восстановление перекиси водорода до воды и этим исключает образование из перекиси активных радикальных инициаторов СРО. Каталаза относится к ферментам, которые длительно сохраняют свою высокую активность. В то же время, ввиду высокой молекулярной массы каталаза плохо проникает внутрь клеток и во внеклеточных жидкостях быстро теряет свою активность в результате действия протеолитических ферментов. Максимальное содержание фермента обнаружено в эритроцитах.

Глутатионпероксидаза (ГП) аналогично каталазе восстанавливает перекись водорода до воды и разлагает гидроперекиси липидов. Фермент имеет две изоформы: селен-содержащую (ГП-1) и селен-несодержащую (ГП-2). ГП-1 участвует в восстановлении перекиси водорода, в меньшей степени в восстановлении гидроперекисей липидов. ГП-2 участвует исключительно в восстановлении органических перекисей, вследствие чего ее называют липопероксидазой. Более 70% ГП локализуется в цитозоле, 25–30% – в матриксе митохондрий. Сродство ГП к перекиси водорода выше, чем у каталазы, поэтому энзим более эффективно работает при низких концентрациях H_2O_2 . В то же время, в защите клеток от окислительного стресса, вызванного высокими концентрациями перекиси, ключевая роль принадлежит каталазе.

Глутатионтрансфераза (ГТ) использует восстановленный глутатион для конъюгации с гидрофобными соединениями и восстановления органических пероксидов. ГТ локализована преимущественно в цитозоле клеток.

Глутатионредуктаза (ГР) катализирует восстановление окисленного глутатиона в НАДФН-зависимой реакции:



Восстановленный глутатион является донором электронов и активным центром обеих ГП, и его присутствие в клетке является обязательным условием реактивации фермента. Отсутствие в клетке достаточного содержания НАДФН может быть лимитирующим фактором восстановления перекиси водорода и гидроперекисей липидов.

Таким образом, ферментативные антиоксиданты являются средством внутриклеточной защиты (во внеклеточном секторе обнаруживаются их следовые концентрации).

АФК, мигрируя из клетки в межклеточное пространство, способствуют развитию радикальных окислительных процессов во всех водных и липидных фазах организма. В этих условиях антиокислительную защиту осуществляют неферментативные антиоксиданты, в зависимости от механизма действия подразделяемые на:

- антирадикальные ингибиторы (взаимодействуют с органическими радикалами);
- антиокислители (взаимодействуют с органическими перекисями);
- «ловушки» гидроксильных радикалов (многоатомные спирты и полисахариды);
- комплексообразователи (связывают ионы металлов переменной валентности).

Неферментативные антиоксиданты представлены жирорастворимыми и водорастворимыми соединениями. К жирорастворимым относятся ретинолы, токоферолы, витамин К, убихиноны, стероидные гормоны и холестерин; к водорастворимым – молекулы со свободными SH-связями (глутатион, цистеин, метионин), аскорбат, ураты, билирубин и др. Гидрофобные антиоксиданты являются мембранопротекторами, а гидрофильные находятся в водной фазе клетки и защищают вещества гиалоплазмы и матрикса митохондрий. При нормальных условиях неферментативные антиоксиданты находятся в тканях в значительно более высоких концентрациях, нежели АФК.

Токоферолы (витамины группы E) – соединения, синтезирующиеся в растениях и попадающие в организм животных и человека с пищей. Наличие боковой цепи у природных токоферолов затрудняет их трансмембранный перенос. Главным действующим началом, обеспечивающим токоферолам способность тормозить радикальные процессы окисления, является гидроксильная группа, присоединенная к ароматическому ядру. Благодаря наличию в структуре ароматического кольца обобщенной системы p-электронов происходит смещение отрицательного заряда на кислород, результатом чего становится достаточно легкий отрыв атома водорода от гидроксила. Такие соединения выступают перехватчиками перекисных и алкоксильных радикалов. Наибольшую антиоксидантную активность проявляет α-токоферол.

Убихинон (коэнзим Q), сходный по строению и свойствам с α-токоферолом, – главный антиоксидант в митохондриях клеток эукариот и тромбоцитах человека. Убихинон эффективно ингибирует супероксидный

анион-радикал, гидроксильный радикал, перекисный и алкоксильные радикалы, перехватывает радикалы токоферола.

Аскорбат может выступать в качестве донора и акцептора водорода благодаря наличию в молекулярной структуре двух енольных групп. Отмечается высокая способность аскорбата ингибировать СРО в водной фазе, путем обезвреживания гипохлорит-аниона, гидроксильного радикала, перекисного и алкоксильного радикалов, восстановления радикалов токоферола. В присутствии ионов металлов переменной валентности аскорбат проявляет прооксидантные свойства.

Мочевая кислота, относящаяся к енольным антиоксидантам, способна ингибировать синглетный кислород, гидроксильный радикал, кроме того, ее аминогруппы эффективно связывают ионы железа, образуя стабильные комплексы. Ввиду высокого содержания мочевой кислоты в сыворотке крови, некоторые исследователи считают, что на нее приходится 35-65% защиты липопротеидов от окисления.

Важную роль в антиоксидантной защите организма играют легкоокисляющиеся олигопептиды, в состав которых входят SH-содержащие аминокислоты. Особое место среди них занимает *глутатион* – трипептид, состоящий из остатков цистеина, глутаминовой кислоты и глицина. Глутатион присутствует в организме в окисленной (GSSG) и восстановленной (GSH) формах. В норме количество GSH почти в 100 раз больше, чем GSSG. Основной антиоксидантный эффект глутатиона реализуется за счет его участия в работе ферментативных антиоксидантов.

Церулоплазмин (ЦП) – главный медь-содержащий белок внеклеточных жидкостей млекопитающих, связывающий 96% сывороточной меди. В сыворотке крови ЦП совместно с трансферрином образуют антиоксидантную систему, регулирующую концентрацию восстановленных ионов железа. Fe^{2+} окисляется церулоплазмином в Fe^{3+} и образует прочный комплекс с трансферрином. ЦП является наиболее сильным сывороточным ингибитором образования гипогалоидов в миелопероксидазной реакции и, по-видимому, выполняет ведущую роль в защите клеток при лейкоцит-индуцированном окислительном стрессе. ЦП может взаимодействовать с гидроксильным радикалом и супероксидным анион-радикалом, обладая СОД-подобной активностью. Помимо ЦП хелатными свойствами обладают ферритин, гемосидерин, трансферрин, альбумин.

Современные представления о принципах терапии гипергликемической кетоацидотической комы.

Высокая частота встречаемости, тяжесть течения и сложность терапии свидетельствуют о несомненной актуальности проблемы диагностики и лечения диабетических ком как проявления критической декомпенсации углеводного обмена. Наличие выраженных нарушений углеводного обмена утяжеляет состояние больных, видоизменяет привычную клиническую симпто-

матику интеркуррентных заболеваний и зачастую является причиной многих диагностических и лечебных ошибок.

Гипергликемия определяет развитие целого спектра сопутствующих патологических процессов и является для них пусковым фактором, поэтому адекватность инсулинотерапии остается важнейшим вопросом патогенетической коррекции критических состояний при СД. Необходимой является также нормализация метаболических и дисциркуляторных нарушений, отмечающихся при ГКАК. Как известно, длительная компенсация углеводного обмена в рамках нормогликемии существенно уменьшает частоту осложнений СД.

Основными мероприятиями при проведении интенсивной терапии ГКАК являются:

- устранение инсулиновой недостаточности и нормализация углеводного обмена (инсулинотерапия);
- коррекция водно-электролитных нарушений;
- восстановление нормального кислотно-основного состояния (коррекция кетоацидоза);
- метаболическая коррекция, нормализация микроциркуляции, тканевой перфузии и оксигенации;
- выявление и устранение заболеваний или патологических состояний, вызывавших декомпенсацию СД;
- купирование явлений мультиорганной дисфункции.

Устранение инсулиновой недостаточности и нормализация углеводного обмена. Инсулинотерапия ГКАК начинается одновременно с регидратационной терапией. Уровень инсулина в крови 10–20 мЕД/мл ингибирует липолиз, глюконеогенез и гликогенолиз, а концентрация 120–180 мЕД/мл ингибирует кетогенез. Введение инсулина со скоростью 5–10 ЕД/ч создает его концентрацию в крови, необходимую для подавления не только липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза, но и кетогенеза. В связи с этим терапия ГКАК малыми дозами инсулина в настоящее время считается более физиологичной.

Наибольшее распространение получили две модификации инсулинотерапии малыми дозами.

1. *Постоянная внутривенная инфузия малых доз инсулина.*

Осуществляется внутривенное капельное или микроструйное введение простого инсулина. Перед началом инфузии рекомендуется одномоментно внутривенно ввести 5-10 ЕД инсулина. Необходимая доза инсулина для постоянной инфузии в течение часа составляет в среднем 0,05-0,1 ЕД/кг. В первые сутки уровень гликемии снижают до 13-14 ммоль/л. Оптимальная скорость снижения гликемии 4-5 ммоль/л в час. При отсутствии эффекта в течение двух часов скорость введения удваивают. Быстрое снижение гликемии требует дополнительного введения глюкозы. В первые 3-4 часа отмечается инсулинорезистентность, обусловленная кетоацидозом, в результате чего уро-

вень гликемии снижается медленно. В дальнейшем при снижении гликемии необходимо уменьшение дозы инсулина с переходом на подкожное введение.

2. Внутримышечное введение малых доз инсулина.

Больному вводят 20 ЕД простого инсулина внутримышечно (при шоке – 10 ЕД внутривенно), а затем каждый час по 5-10 ЕД внутримышечно с одновременным контролем гликемии, глюкозурии и кетонурии. После снижения гликемии до 11-13 ммоль/л переходят на подкожное введение инсулина.

Отрицательным моментом внутримышечной программы инсулинотерапии является замедленное поступление гормона в кровоток из места инъекции на фоне исходных нарушений микроциркуляции. В последующем, по мере восстановления тканевой перфузии, происходит неуправляемая резорбция инсулина, приводящая к резкому снижению уровня гликемии. Внутримышечное введение инсулина применимо только при невозможности обеспечения адекватной внутривенной инсулинотерапии.

Коррекция водно-электролитных нарушений. Опасность ухудшения состояния больного в процессе проведения терапии ГКАК требует тщательного и рационального выбора стартовых инфузионных растворов и определения последующей тактики нормализации осмолярности крови к 12-му часу лечения. Такой подход существенно ускоряет выведение больных из коматозного состояния и сводит к минимуму опасность наиболее грозного осложнения терапии – отека головного мозга, как следствия неадекватной инсулинотерапии и быстрой регидратации.

В настоящее время предложено немало методик проведения регидратационной терапии при ГКАК. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» регламентирует проведение регидратационной терапии ГКАК следующим образом:

- 0,9% раствор хлорида натрия (при уровне Na плазмы < 150 мэкв/л);
- 0,45% раствор хлорида натрия (при уровне Na плазмы > 150 мэкв/л);
- при гликемии ниже 14 ммоль/л – 5-10% раствор глюкозы (предпочтительно 10%), возможно вместе с физ. раствором;
- коллоидные плазмозаменители (при гиповолемии – систолическое АД ниже 80 мм рт. ст. или центральное венозное давление ниже 4 мм.вод.ст.);
- скорость регидратации: 1-й час – 1000 мл физ. раствора; 2-й и 3-й час – по 500 мл физ.раствора; последующие часы – по 300 – 500 мл физ.раствора;
- скорость регидратации корректируется в зависимости от показателя центрального венозного давления или по правилу: объем вводимой за час жидкости может превышать часовой диурез не более, чем на 500 – 1000 мл.

Восстановление электролитного баланса, прежде всего дефицита калия, является важным компонентом комплексного лечения ГКАК. Дефицит калия при ГКАК составляет от 300 до 1000 ммоль. В то же время исходный уровень калия в крови больного до начала лечения обычно повышен. Регидратация,

уменьшение гипергликемии и ацидоза способствуют быстрому возврату ионов K^+ в клетки, в связи с чем их концентрации в крови начинают резко снижаться, помимо этого значительное количество (до 70%) вводимого калия в первые сутки теряется с мочой. Для успешного лечения диабетической комы достаточно поддерживать калиемию в нормальных пределах (4-5 ммоль/л). Основным критерием времени начала инфузионной калиевой терапии являются исследование исходного уровня K^+ и результаты последующих (каждые 1-2 ч) определений калиемии. Если концентрация K^+ в крови больного при поступлении в клинику окажется нормальной, а тем более пониженной, внутривенную инфузию хлорида калия следует начинать одновременно с инфузионной и инсулиновой терапией. В большинстве случаев ГКАК необходимость введения препаратов калия возникает спустя 1-2 часа после начала регидратации и инсулинотерапии. Доза раствора KCl , вводимого внутривенно капельно, зависит от концентрации калия в плазме: если уровень калия в сыворотке крови выше 5 ммоль/л, скорость его инфузии составляет 8 ммоль/ч, если уровень калия ниже 4 ммоль/л, то скорость внутривенной инфузии его увеличивают до 15-20 ммоль/ч. Достаточно часто, несмотря на заместительную инфузионную калиевую терапию со скоростью 15-20 ммоль/ч, в процессе лечения диабетической комы развивается гипокалиемия, в этом случае скорость инфузии раствора хлорида калия увеличивают до 40-50 ммоль/ч. По достижении уровня калия в плазме 6 ммоль/л введение раствора KCl следует прекратить.

В настоящее время клиническое определение уровня плазменного магния технически трудноосуществимо. Несмотря на то, что 99% магния содержится интрацеллюлярно, уровень плазменного Mg^{2+} является наиболее точным показателем его общего содержания в организме. На фоне ГКАК яркие симптомы дефицита магния (тетания, судороги, сердечные аритмии) могут маскироваться проявлениями других метаболических нарушений. В соответствии с существующими стандартами суточная потребность в магнии для взрослых должна составлять 300-400 мг (в пересчете на $MgSO_4$ – 2 г сухого вещества). Учитывая значительный исходный дефицит Mg^{2+} в организме на фоне ГКАК, в первые сутки терапии целесообразно его введение со скоростью 2-4 ммоль/час (возможно сочетание с вышеописанной коррекцией гипокалиемии).

Как правило, больные не нуждаются в дополнительной коррекции гипофосфатемии. Вопрос о необходимости введения фосфата калия возникает лишь в том случае, если уровень фосфора в плазме снижается ниже 1 мг%.

Восстановление нормального кислотно-основного состояния. Восстановление КОС начинается буквально с первых минут лечения кетоацидоза, благодаря инфузионной терапии и введению инсулина. Ликвидация дефицита жидкости способствует восстановлению физиологических буферных систем, в частности, способности почек реабсорбировать бикарбонаты. Этиологическим лечением метаболического ацидоза при кетоацидотической коме является инсулинотерапия.

Единого мнения о целесообразности применения бикарбоната натрия с целью коррекции ацидоза при ГАК в современной научной литературе нет. Ряд авторов считает, что:

а) кетоацидоз имеет тенденцию к самоликвидации при подавлении жирового катаболизма инсулином;

б) необходимость в лечении кетоацидоза бикарбонатом натрия вообще не возникает;

в) введение раствора бикарбоната натрия при $pH \geq 7,0$ противопоказано.

Другие авторы, полагая, что введение бикарбоната натрия при кетоацидотической коме противопоказано, считают необходимым использование его 2% раствора в случае снижения pH ниже 7,0 в объеме 100-150 мл. Во всех остальных случаях раствор бикарбоната натрия применяется для промывания ЖКТ.

Третья группа авторов считает необходимым использование 4% раствора гидрокарбоната натрия в объеме 2,5-4 мл/кг. В процессе коррекции КЩС необходимо следить за тем, чтобы скорость увеличения pH не превышала 0,1 за 2 часа.

Даже значительный периферический метаболический ацидоз далеко не всегда сопровождается столь же выраженным ацидозом ЦНС, благодаря наличию ряда защитно-приспособительных механизмов. У больных с диабетическим кетоацидозом до начала терапии pH спинномозговой жидкости обычно в пределах нормы. Попытки коррекции ацидоза плазмы с помощью внутривенного введения бикарбоната натрия могут привести к быстрому развитию ацидоза ЦНС и резкому ухудшению состояния больного.

С учетом описанных побочных явлений в Федеральных стандартах лечения СД регламентированы жесткие критерии назначения бикарбоната натрия при диабетическом кетоацидозе. Показания к его введению строго ограничены значением pH крови менее 7,0 или уровнем стандартного бикарбоната менее 5 ммоль/л. Без определения параметров КЩС введение бикарбоната натрия противопоказано. Целесообразно на каждые 100 ммоль раствора бикарбоната вводить дополнительно 13-20 ммоль калия.

Коррекция метаболических нарушений. В настоящее время в научных разработках не уделяется должного внимания проблемам коррекции метаболических нарушений при ГКАК, не изучена возможность использования комплексной антиоксидантной терапии, в т.ч. с применением малых дозировок медицинского озона, в зависимости от тяжести состояния больного и характера патологического процесса, вызвавшего декомпенсацию сахарного диабета.

Коррекция метаболических нарушений при ГКАК подразумевает нормализацию микроциркуляции, тканевого обмена, купирование явлений гипоксии и окислительного стресса.

В настоящее время в арсенале врача появились лекарственные препараты, способствующие восстановлению нормального тканевого метаболизма и предотвращению прогрессирования процессов свободнорадикального окисления и окислительной модификации макромолекул. *Обязательным услови-*

ем их применения при ГКАК является проведение адекватной инсулинотерапии и коррекции нарушений водно-электролитного баланса.

Реамберин – инфузионный препарат, представляющий собой сбалансированный изотонический раствор на основе янтарной кислоты (сукцината). Показания к применению – гипоксические состояния различного генеза, в т.ч. патогенетически связанные с ГКАК. Основной фармакологический эффект препарата обусловлен способностью ускорять оборот дикарбоновой части цикла Кребса (сукцинат – фумарат – малат), снижая тем самым концентрации лактата, пирувата и цитрата, накапливающихся в клетках при гипоксии, повышая кругооборот ЦТК и увеличивая внутриклеточный фонд макроэргических соединений. Восстановление энергетического потенциала клетки, вследствие реактивации аэробного гликолиза, приводит к увеличению потребления кислорода тканями, улучшению тканевого дыхания, усилению отдачи эритроцитами кислорода на уровне микроциркуляторного русла, нормализации кислотно-щелочного баланса и газового состава крови, утилизации жирных кислот и глюкозы клетками. Параллельно происходит активация пентозофосфатного пути окисления глюкозы и, как следствие, повышение пула естественных антиоксидантов.

Цитофлавин – комплексный препарат, в состав которого входят известные лекарственные вещества, широко применяемые при различных заболеваниях в изолированном виде: рибоксин 200 мг, янтарная кислота 1000 мг, рибофлавин 20 мг, никотинамид 100 мг. Фармакологические эффекты препарата представлены суммой эффектов входящих в него компонентов. Метаболическая роль янтарной кислоты рассмотрена выше. Рибоксин – агонист пуриnergических рецепторов, которые являются частью лиганд-контролируемых ионных каналов. При возбуждении пуриnergических рецепторов возникает гиперполяризация клеточной мембраны. Метаболотропный компонент в действии этих рецепторов приводит к образованию дополнительного количества энергии независимо от гликолитического пути. Рибофлавин и никотинамид – компоненты окислительно-восстановительных коферментов, обеспечивающих сохранение и поддержание множества обменных реакций, участвующих в переносе протонов из цикла Кребса (в т.ч. на митохондриальный каскад окислительного фосфорилирования), принимающих участие в восстановлении пула глутатиона. Таким образом, цитофлавин способен оказывать противогипоксическое, антиоксидантное и цитопротекторное действие.

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) относится к группе синтетических антигипоксантов (производных 3-оксипиридина) с ноотропными, анксиолитическими свойствами и антиоксидантным действием. Ключевыми звеньями механизма действия мексидола являются: улучшение энергетического обмена клетки, активация энергосинтезирующих функций митохондрий, влияние на содержание биогенных аминов и улучшение синаптической передачи; ингибирование свободнорадикального окисления липидов мембран, связывание перекисных радикалов липидов, первичных и гидроксильных радикалов пептидов; стабилизация биологических мембран, в част-

ности, мембраны эритроцитов и тромбоцитов; повышение активности антиоксидантных ферментов, ответственных за образование и расходование активных форм кислорода, в частности, СОД; ингибирование синтеза тромбосана, лейкотриенов и усиление синтеза простаглицина, что приводит к модулирующему эффекту в отношении антитромбогенных свойств эндотелия сосудистой стенки при нарушениях в системе гемореологии; гиполипидемическое действие, а именно: уменьшение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, снижение соотношения холестерин/фосфолипиды; модификация функциональной активности эритроцитов, повышение их способности к утилизации глюкозы, в частности при СД; ингибирование свободнорадикальных процессов в микросомах печени путем связывания с цитохромом Р-450, и тем самым, уменьшения проявлений эндотоксикоза на уровне отдельного органа и организма в целом. Таким образом, препарат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов, в т.ч. к кислородозависимым патологическим состояниям.

α-Липоевая (тиоктовая) кислота (берлитион, тиоктацид) – дисульфидное производное октановой кислоты. В организме α-липоевая кислота в качестве кофермента входит в окислительно-восстановительную систему, которая участвует в переносе ацильных групп в составе мультиферментных систем. Основное значение имеет ее участие в окислительном декарбонировании α-кетокислот (пировиноградной и кетоглутаровой), протекающем в матриксе митохондрий в процессе энергообразования. α-Липоевая кислота способствует ликвидации метаболического ацидоза, облегчая превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим ее декарбонированием. Антиоксидантный эффект α-липоевой кислоты обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы свободных радикалов и Fe³⁺. α-Липоевая кислота не только обладает самостоятельным антиоксидантным потенциалом, но и усиливает работу других антиоксидантных систем организма, в частности – систем глутатиона и убихинона. α-Липоевая кислота оказывает на трансмембранный транспорт глюкозы действие, сходное с действием инсулина, активизируя на определенных этапах сигнальный каскад этого гормона.

Клинико-биохимические аспекты озонотерапии. Озон (O₃) – аллотропная форма кислорода, газ с резким характерным запахом, который является более сильным окислителем, чем молекулярный кислород. Медицинский озон – это смесь чистого озона и чистого кислорода, свободных от оксидов азота, а также других нетоксических примесей. Биологическая активность озона – это результат динамического равновесия, которое поддерживается прооксидантными свойствами производных озона с одной стороны и компонентами антиоксидантной системы – с другой. Низкие дозы озона (до 40 мкг/кг) не проявляют токсического действия, т.к. свободные радикалы нейтрализуются антиоксидантной системой, тогда как высокие приводят к развитию окислительного стресса.

Ввиду высокой реакционной способности озона и плотной упаковки липидов и белков в биомембранах, именно плазматические мембраны выступают в роли основной мишени биологического действия озона на клетку при *внутривеном* пути его введения (в виде озонированного физиологического раствора). Озон проявляет высокую реакционную способность, но полярная структура молекулы не позволяет ему проникнуть через клеточную мембрану, поэтому внутриклеточные реакции озона исключены.

Основными продуктами, образующимися при взаимодействии озона с ненасыщенными жирными кислотами являются гидропероксиды (озониды), отличающиеся от аутогенных своей короткоцепочечностью и гидрофильностью. Гидропероксиды проникают во внутриклеточное пространство, оказывая влияние на обмен веществ, т.е. по сути являются посредниками в реализации воздействия озона на клетку.

Озон обладает способностью *активировать липидный обмен* путем как непосредственного взаимодействия с липидами в кровеносном русле, так и через стимуляцию АОС. В результате снижается токсичность липопротеидных комплексов, уменьшается количество атерогенных фракций, общего холестерина, триглицеридов.

Противогипоксический эффект – один из наиболее мощных системных эффектов озонотерапии. Он реализуется по двум направлениям: через улучшение кислородного транспорта и за счет положительного влияния на процессы утилизации кислорода. Уменьшение степени тканевой гипоксии связано с *активацией кислородозависимых реакций*, к которым относится аэробный гликолиз, цикл трикарбоновых кислот. Вследствие этого улучшается энергетический обмен тканей, восстанавливается активность ферментов дыхательной цепи, повышается сопряженность процессов окисления и фосфорилирования.

Наиболее полно изучено влияние озона на биохимические процессы в эритроцитах. Цепи ненасыщенных жирных кислот в клеточной мембране подвергаются озонолизу с образованием короткоцепочечных гидропероксидов. Структура эритроцитарных мембран становится более эластичной, обеспечивая хорошую подвижность и пластичность эритроцитов относительно друг друга и эндотелия, что *улучшает гемореологические показатели*. Образовавшиеся в мембране озониды проникают в клетку, влияя на ее метаболизм. Накопление пероксидов во внутриклеточном пространстве предотвращается восстановленным глутатионом. Результатом окисления сульфгидрильных групп является накопление окисленной формы глутатиона и сдвиг соотношения восстановленной и окисленной фракций. Донором протонов для восстановления окисленного глутатиона является НАДФН₂, образующийся вследствие приведенного в действие с целью поддержания динамического тиолдисульфидного равновесия ($GSH/GSSG = 100/1$) пентозо-фосфатного шунта (ПФС). В свою очередь, ПФС способствует усилению утилизации глюкозы эритроцитами, что *значительно снижает уровень гликемии* (особенно наглядно у больных сахарным диабетом).

Кроме этого, в эритроцитах активируется процесс образования 2,3-ДФГ, который в высоких концентрациях по аллостерическому принципу облегчает отдачу кислорода оксигемоглобином и, таким образом, *улучшает кислородное обеспечение тканей*.

Активация метаболических процессов способствует накоплению в эритроцитах макроэргических соединений. В результате восстанавливается активность K^+ - Na^+ -АТФ-азы, нормализуется концентрация внутри- и внеклеточных катионов, восстанавливается потенциал покоя клетки, ее заряд и агрегационные свойства, определяющие гемореологию.

Уменьшая вязкость и свертываемость крови, озон *способствует улучшению микроциркуляции и транскапиллярного обмена*. Система коагуляционного гомеостаза умеренно сдвигается в сторону снижения свертывающей способности крови, предотвращая тем самым внутрисосудистое тромбообразование. Активация системы фибринолиза является одним из ведущих механизмов реваскуляризации и восстановления кровотока в органах и тканях.

В механизмах противогипоксического действия озона определенную роль играет *вазодилатация*, касающаяся в первую очередь артериол и посткапиллярных венул. При внутривенном введении озона активируется фермент NO-синтаза, в результате чего образуется эндотелиальный релаксирующий фактор (NO[•]).

Важным последствием озонотерапии является *дезинтоксикационный эффект* вследствие воздействия на ряд недоокисленных продуктов метаболизма. Это происходит через оптимизацию митохондриальной функции клеток РЭС и усиление почечной фильтрации.

При многих заболеваниях отмечается *аналгетический эффект* озонотерапии, что может быть связано с:

- противовоспалительным действием озона, обусловленным его модулирующим влиянием на простагландиновый обмен;
- увеличением тканевой оксигенации, усиливающей метаболизм и элиминацию продуктов, вызывающих активацию болевых рецепторов;
- усиленным высвобождением в тканях кислорода и восстановлением катион-анионного соотношения в измененной клеточной мембране (т.е. электрофизиологически озон действует как истинный антагонист боли);
- уменьшением боли вследствие ингибирования катаболических ферментов.

В основу патогенетической комплексной озонотерапии может быть положена коррекция антиоксидантной защиты как ключевого механизма, контролирующего метаболические перестройки организма, способствующего восстановлению гомеостаза. Интенсивность и направленность процесса СРО определяется концентрацией озона. В низких концентрациях озон оказывает *модулирующее воздействие на окислительно-восстановительный потенциал* организма. Озон способен восстанавливать пул окисленных эндогенных антиоксидантов, активировать ферментативное звено АОС.

При озонотерапии наблюдается *коррекция всех нарушенных стадий фагоцитоза*. Прежде всего имеет место сокращение времени адгезии; выражена активация стадии «респираторного взрыва», обусловленная образованием пероксидов. Одним из возможных вариантов активации фагоцитоза является повышение синтеза фагоцитстимулирующего фактора.

Продукты секреции макрофагов рассматриваются как самостоятельные гуморальные факторы резистентности – цитокины. Это белковые или полипептидные продукты активированных клеток иммунной системы, служащие связующим звеном между иммунной и другими системами организма. Озон в терапевтических дозировках (25–40 мкг/кг) может воздействовать на одноядерные клетки периферической крови человека в качестве индуктора цитокинового каскада. После воздействия озона на кровь происходит резкое повышение концентрации АФК в цитоплазме, которые могут выступать в качестве вторичных мессенджеров при активации NF- κ B – ядерного фактора транскрипции. Активация NF- κ B и его перемещение в ядро приводит к экспрессии генных локусов многих цитокинов, острофазовых белков, эритропоэтинов, факторов адгезии. Поскольку спектр биологического действия цитокинов крайне широк, становятся объяснимыми многогранные эффекты метаболической модуляции, которые наблюдаются на фоне озонотерапии.

Необходимо отметить, что все описанные эффекты системной озонотерапии проявляются при низких (14–20 мкг/кг) и среднетерапевтических (20–40 мкг/кг) дозах активного вещества. Напротив, при применении в высоких дозах (более 50 мкг/кг) озон оказывает прооксидантное, иммуносупрессивное и прокоагулянтное действие.

Таким образом, качественно изменяя метаболизм кислорода и энергетических субстратов, озон определяет ориентацию обменных процессов, гормонально-вегетативного и иммунного статуса организма. Повышая энергетическую эффективность окислительных процессов в организме, озон способствует интеграции гомеостатических реакций разных уровней, что в конечном итоге способствует восстановлению нарушенной саморегуляции организма.

Положительный результат, достигаемый использованием медикаментозной коррекции метаболических нарушений, состоит в том, что у больных с ГКАК в более короткие сроки восстанавливается сознание, купируются явления гипоксии, происходит нормализация тканевого обмена, кислотно-основного состояния и восстановление баланса прооксидантной и антиоксидантной систем.

Приложение 1

Упрощенная система оценки тяжести состояния и прогноза
(Simplified Acute Physiology Score – SAPS, J.R. Le Gall et al., 1984)

Показатели	Баллы								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Возраст					<45	46-55	56-65	66-75	>75
ЧСС	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<40
АД _{сис}	>190		150-189		80-149		55-79		<55
T тела	>41	39.0-40.9		38.5-38.9	36.0-38.4	34.0-35.9	32.0-33.9	30.0-31.9	<30.0
ЧДД	50>	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
ИВЛ/ПДКВ								да	
Мочевыделение (л/сут)			>5.00	3.50-4.99	0.70-3.49		0.50-0.69	0.20-0.49	<0.2
Мочевина крови (ммоль/л)	>55.0	36.0-54.9	29.0-35.9	7.50-28.9	3.50-7.40	<3.50			
Лейкоцитоз ($10^3/\text{мм}^3$)	>40.0		20.0-39.9	15.0-19.9	3.0-14.9		1.0-2.9		<1.0
Глюкоза крови (ммоль/л)	>44.5	27.8-44.4		14.0-27.7	3.9-13.9		2.8-3.8	1.6-2.7	<1.6
Калий плазмы (ммоль/л)	>7.0	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3.0-3.4	2.5-2.9		<2.5
Натрий плазмы (ммоль/л)	>180	161-179	156-160	151-155	130-150		120-129	110-119	<110
НСО ₃ плазмы (ммоль/л)		>40.0		30.0-39.9	20.0-29.9	10.0-19.9		5.0-9.9	<5.0
Шкала Glasgow					13-15	10-12	7-9	4-6	3

Приложение 2

Шкала комы Glasgow

Баллы	Открытие глаз	Двигательная реакция	Речь
1	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

2	На болевой стимул	Тоническое разгибание на болевой раздражитель	Нечленораздельные звуки
3	На обращенную речь	Тоническое сгибание на болевой раздражитель	Непонятные слова
4	Произвольное	Нецеленаправленная на болевой раздражитель	Спутанная
5		Целенаправленная на болевой раздражитель	Ориентированность полная
6		Выполняет команды	