

Диабетический кетоацидоз. Подход к стабилизации «нестабильного» диабетика (часть 1)

 spbveter.info/arh/detail.php

Автор: Смирнова О. О., кандидат биологических наук, ветеринарный врач терапевт. Ветеринарная клиника неврологии, травматологии и интенсивной терапии, г. Санкт-Петербург.

Список сокращений: ГК – глюкоза крови, ДКА – диабетический кетоацидоз, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ОЦК – объем циркулирующей крови, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СЖК – свободные жирные кислоты, СТГ – соматотропный гормон, ХБП – хроническая болезнь почек, Са – кальций, К – калий, Na – натрий, Р – фосфор.

Аннотация

ДКА – это неотложное состояние пациентов, возможное и у собак, и у кошек, и требующее моментальной диагностики и незамедлительного лечения в ОРИТ. ДКА характеризуется гипергликемией, метаболическим ацидозом, потерей электролитов, кетонемией и обезвоживанием [3, 4, 14]. Усиленная выработка кетоновых тел является результатом дефицита инсулина, инсулинорезистентности и повышенной выработки диабетогенных гормонов, преимущественно глюкагона. Данные, полученные после изучения анамнеза и проведения физикального осмотра, могут сильно варьироваться от пациента к пациенту из-за быстро прогрессирующего характера ДКА и того, что в различных клинических случаях проходит разное количество времени между возникновением ДКА и моментом, когда владелец замечает симптомы заболевания [3, 4]. Крайне важная задача врача-терапевта в такой ситуации – вовремя распознать признаки основного заболевания, что станет залогом оказания своевременной и грамотной помощи пациенту.

ДКА. Определение

Сахарный диабет – это болезнь, характеризующаяся абсолютным или относительным недостатком инсулина. При этой патологии дефицит инсулина наряду с аномально высокой секрецией глюкагона ответственен за развитие гипергликемии натошак. При незначительном дефиците инсулина нарушение транспорта глюкозы в ткани вызывает слабую/умеренную степень гипергликемии. При сильном дефиците инсулина отмечено не только отсутствие потребления глюкозы тканями, но и перепродукция глюкозы и избыточная мобилизация запасов жира и белков организма. При явном отсутствии инсулина повышенная поставка жирных кислот в печень ведет также к продукции кетоновых тел, ответственных за клинический статус развития кетоацидоза [4, 17].

ДКА может развиваться у кошек и собак, несмотря на ежедневные инъекции инсулина в ходе лечения СД в том случае, когда не достигается оптимальная цель инсулинотерапии. Пациенты, страдающие ДКА, – это пациенты, больные СД, которых можно отнести к группе нестабильных пациентов-диабетиков [16]. Термин «осложненный сахарный диабет» часто применяют, когда идет речь о развитии кетоацидоза [17].

Патогенез ДКА

Инсулин – это единственный в своем роде анаболический гормон, который осуществляет транспорт глюкозы из крови в клетку. И абсолютный, и относительный дефицит инсулина в случае заболевания СД приводит к неспособности клеток утилизировать глюкозу и, соответственно, к внеклеточной гипергликемии [14].

Сахарный диабет интерпретируется физиологически как состояние голода. Поскольку клетки, несмотря на внеклеточную гипергликемию, находятся в состоянии гипогликемии, при СД с целью получения энергии активируется продукция и использование СЖК. Кетоны могут быть использованы в качестве источника энергии во многих тканях [2]. Дефицит инсулина оказывает стимулирующее действие на липолиз. Это увеличивает доступность СЖК в печени и способствует кетогенезу, ведь для синтеза кетоновых тел (ацетоуксусной кислоты, β -гидроксимасляной кислоты и ацетона) требуется именно активация процесса образования СЖК из триглицеридов, хранящихся в подкожной жировой клетчатке. В печени при этом происходит «сдвиг» обмена веществ от синтеза жиров к их окислению [3, 4, 16].

В ходе метаболизма СЖК образуется ацетоацетилкоэнзим А, он, в свою очередь, преобразуется в ацетилкоэнзим А для использования в цикле Кребса. Если в печени имеется избыток СЖК, то избыток ацетоацетилкоэнзима А также способен метаболизироваться с образованием кетонов (ацетоацетата, ацетона и β -ОН-бутирата) [3, 16]. Эти кетоновые тела и являются субстратами для метаболизма энергии большинством тканей. Образование кетонов в печени связано с производством эквивалентного количества ионов водорода, которое влияет на концентрацию бикарбоната в плазме. Кетоны продолжают накапливаться в крови, буферная система организма становится перегруженной, что приводит к увеличению концентрации ионов водорода, уменьшению бикарбоната сыворотки и развитию метаболического ацидоза [2].

Кетоны относительно медленно метаболизируются печенью, но при этом достаточно быстро экскретируются почками. Тем не менее повышение уровня кетонов в крови в конечном итоге превосходит почечный порог для полной реабсорбции. Их выведение с мочой индуцирует осмотический диурез [2, 3, 16]. Патологическое состояние «кетоз» начинается тогда, когда продукция кетонов превышает потребности организма в энергии и значительную буферную емкость. В результате последующих приступов рвоты, диареи в комбинации с отсутствием приема жидкости ухудшается метаболический ацидоз [2, 16].

Но дефицит инсулина не может быть единственной патофизиологической причиной развития ДКА. Важно отметить, что этот метаболический путь

стимулируется антагонистами инсулина – глюкагоном, кортизолом, СТГ и адреналином – и относительно быстро инактивируется инсулином. Глюкагон считается наиболее «влиятельным» кетогенным гормоном. Глюкагон может непосредственно влиять на печеночный кетогенез. Низкое отношение инсулин-глюкагон имеет прямое влияние на печень, что способствует увеличению производства кетонов. Однако кетогенез может возникнуть и при отсутствии глюкагона. Катехоламины являются также важными модуляторами кетогенеза в первую очередь за счет стимуляции липолиза. Кортизол и СТГ усиливают липолиз в присутствии относительного или абсолютного дефицита инсулина, блокируют действие инсулина в периферических тканях и усиливают стимулирующий эффект адреналина и глюкагона в печени на продукцию глюкозы [2, 3, 4, 16].

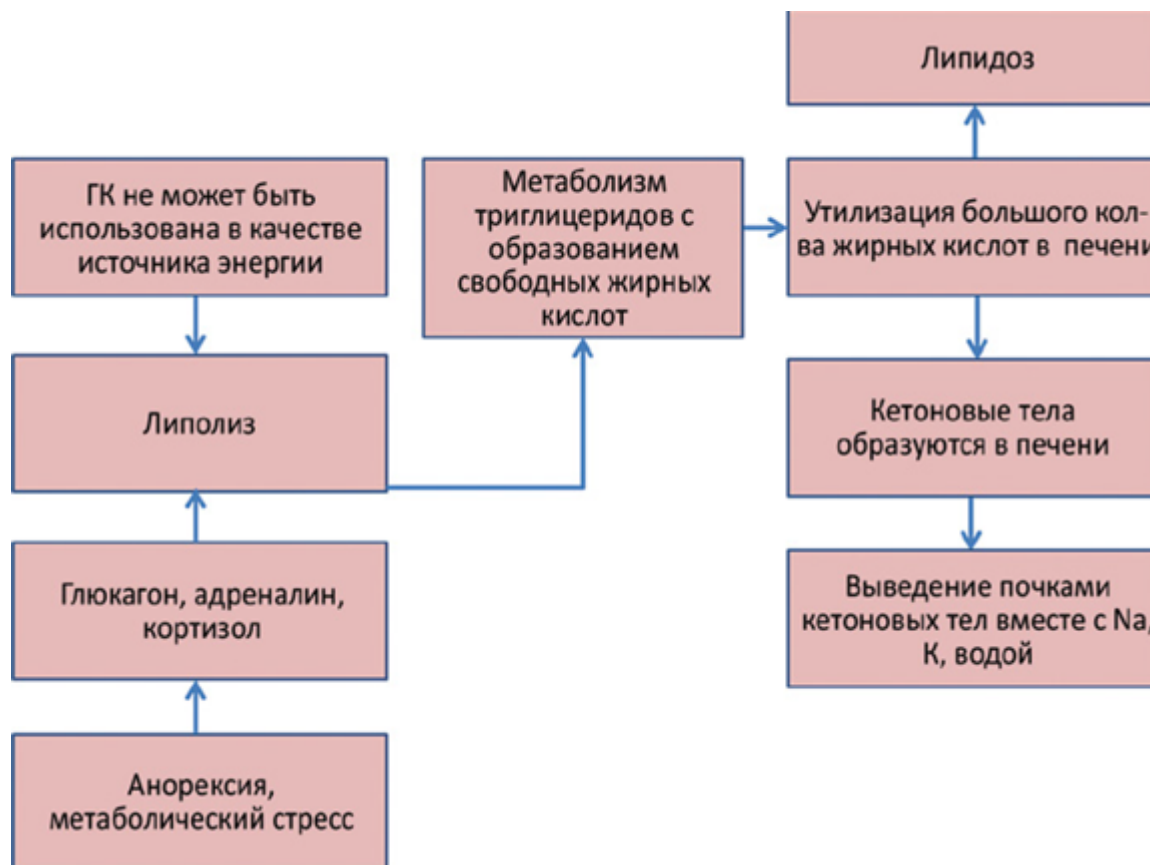
Также в крови таких пациентов отмечается повышение провоспалительных цитокинов (например, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкина-6). Инсулин является достаточно мощным ингибитором и липолиза, и окисления СЖК [2]. Кроме того, стресс-гормоны стимулируют печеночную продукцию глюкозы через активацию гликогенолиза и глюконеогенеза и подавляют инсулин-опосредованное поглощение глюкозы в мышцы [14]. Стимуляция липолиза, кетогенеза и глюконеогенеза, в свою очередь, усугубляет гипергликемию и способствует кетонемии [2, 3].

Сочетание инсулиновой недостаточности и избытка контринсулярных гормонов стимулирует катаболизм белка. Увеличение концентрации аминокислот в плазме ухудшает действие инсулина в мышцах и обеспечивает субстрат для глюконеогенеза [2].

Схематически и кратко патогенез ДКА изображен на рисунке 1. Такой патологический путь может стимулироваться стрессовым состоянием. В качестве такого стресса способно выступать другое заболевание, так как в организме повышается производство контринсулярных гормонов в ответ на широкий спектр заболеваний [2, 16]. Наиболее распространенными патологиями, играющими роль стрессовых состояний, являются панкреатит, пиометра, инфекционные болезни, спонтанный и ятрогенный гиперадренокортицизм, эструс, беременность, акромегалия [14]. Например, инфекция вызывает заметное увеличение секреции кортизола и глюкагона, сердечная недостаточность и травма – глюкагона и катехоламинов, лихорадка индуцирует секрецию глюкагона, СТГ, катехоламинов и кортизола [2].

Способность поддерживать нормальный гомеостаз глюкозы представляет собой баланс между чувствительностью организма к инсулину и количеством инсулина, вырабатываемого бета-клетками или вводимого экзогенно [2]. Антагонисты инсулина сопровождают в основном абсолютный дефицит инсулина. ДКА развивается наиболее часто у собак и кошек с ранее не диагностированным СД. Реже ДКА развивается при лечении инсулином больных диабетом пациентов, которые получают недостаточную дозу инсулина. Особенно это вероятно в сочетании с одновременными инфекционными, воспалительными или гормональными расстройствами. Поэтому у стабильных диабетиков, получающих адекватную инсулинотерапию, с развитием патологий/причин для инсулинорезистентности потребность в инсулине может возрасть, а это ведет к

предрасположенности развития ДКА. Эффект этих гормональных нарушений – провокация инсулиновой недостаточности за счет развития инсулинорезистентности, стимуляции липолиза, ведущего к кетогенезу, и стимуляции глюконеогенеза, усугубляющего гипергликемию. Все эти факторы приводят к возможному возникновению клинических проявлений, связанных с ДКА [2].



Схематическое изображение патогенеза ДКА.

Рис. 1. Схематическое изображение патогенеза ДКА.

Диагностика

Диагностика ДКА чаще всего не представляет сложности. Это осложнение СД следует подозревать у любой собаки или кошки, которые демонстрируют в анамнезе характерные для СД клинические симптомы с последующим значительным ухудшением общего самочувствия [2, 16]. С другой стороны, пациенты в состоянии ДКА нередко поступают в ветеринарную клинику в очень тяжелой степени дегидратации и состоянии оглушения, ступора или комы. К сожалению, в подобных ситуациях не всегда есть достаточное количество времени для сбора полноценного анамнеза. Тем не менее после оказания первой помощи пациенту необходимо тщательно опросить владельца животного о возможных признаках СД. В условиях работы ветеринарной клиники, где есть четкое разделение специализаций врачей, безусловно, возможно совместить оказание первой помощи в условиях ОРИТ со сбором анамнеза жизни и болезни пациента врачом-терапевтом.

Отмечено, что ДКА чаще страдают пожилые коты старше 8 лет и самки собак в возрасте 7–9 лет. ДКА должен подозреваться тогда, когда в анамнезе пациента отмечаются классические для СД признаки. К таким признакам можно отнести полиурию, полидипсию, кахексию на фоне полифагии или нормофагии. Эти симптомы чаще всего проявляются на протяжении нескольких недель или месяцев и прогрессируют до появления признаков летаргии, анорексии и рвоты в течение нескольких дней до обследования. В таком случае жалобы владельцев описывают признаки постепенного ухудшения самочувствия пациента. Однако у некоторых пациентов отмечается острое начало признаков полидипсии, полиурии, рвоты, слабости и угнетения, в том числе – острое развитие катаракты у собак.

Увеличение ГК приводит к увеличению осмоляльности плазмы в результате осмотического диуреза, вызывающего потери воды и солей. Увеличение осмоляльности плазмы заставляет воду поступать из внутриклеточного пространства, что приводит к обезвоживанию и в конечном итоге – к развитию обнибляции и комы. Поэтому при физикальном обследовании часто описывается средняя/тяжелая степень дегидратации, которая сопровождается характерными клиническими находками: потерей тургора кожи, запавшими глазными яблоками, липкими и сухими слизистыми оболочками, нарушением периферического кровоснабжения, тахикардией, коллапсом, тахипноэ. При тяжелом ацидозе, напротив, может быть выявлено медленное, глубокое дыхание – дыхание Куссмауля. Также могут быть обнаружены симптомы осложнений сахарного диабета: диабетическая катаракта у собак, стопохождение в результате периферической нейропатии у кошек, артериальная гипертензия у обоих видов животных. Пальпация брюшной полости нередко выявляет гепатомегалию. Иногда анамнез и данные осмотра могут свидетельствовать о перенесенной недавно сопутствующей болезни, ставшей стрессовым «провокатором» активации контринсулярных гормонов. Например, характерными симптомами может проявляться акромегалия у кошек: увеличением длины нижней челюсти, увеличением в размерах лап, расширением межзубных пространств. Такие симптомы, как рвота и боли в животе, являются распространенными из-за часто встречающегося сопутствующего панкреатита.

Нервно-мышечная слабость у таких пациентов может быть обусловлена электролитными нарушениями: гипернатриемией, гиперкалиемией или гипокалиемией в зависимости от того, какое нарушение концентрации калия характерно для данного пациента. Пациента с гипернатриемией клинически характеризует мышечная слабость, тремор, кома, мышечная ригидность, судороги. Клинические признаки пациентов, страдающих нарушением концентрации калия в крови, ранее подробно рассматривались в статье «Изменения концентрации калия: гипер- и гипокалиемия» («Ветеринарный Петербург» № 5/2014).

Таким образом, обычно вначале развиваются классические клинические признаки диабета (например, полиурия, полидипсия, полифагия, потеря веса), за которыми по мере прогрессирования кетонемии и метаболического ацидоза следуют системные признаки заболевания (летаргия, анорексия, рвота, а иногда и сильный запах ацетона при дыхании). Первичное заболевание, которое способствует развитию ДКА (например, панкреатит, инфекция, акромегалия), также вносит свой

вклад в наблюдаемую клиническую картину. Промежуток времени между возникновением диабета и последующим развитием ДКА непредсказуем и колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев. Но как только развивается кетоацидоз, тяжелое течение болезни становится очевидным в ближайшие несколько дней.

Лабораторная диагностика

Для разработки подходящего протокола лечения необходимо проведение группы чрезвычайно важных исследований, включая:

- Общий анализ мочи,
- Определение гематокрита,
- Определение уровня общего белка в сыворотке крови,
- Определение уровня ГК,
- Определение общего уровня CO_2 в венозной крови или исследование кислотно-щелочного равновесия в артериальной крови,
- Исследование уровня мочевины или креатинина в крови,
- Исследование электролитного баланса в крови (Na, K, Ca, PO_4).

Результаты рутинных лабораторных исследований обычно демонстрируют характерные изменения. При исследовании биохимического профиля сыворотки крови, помимо гипергликемии, нередко обнаруживают гиперхолестеролемию, повышенные концентрации ферментов печени (АЛТ, АСТ), гипофосфатемию, гипокалиемию. Содержание натрия у таких пациентов обычно пониженное/нормальное. У 25–30% кошек отмечают иктеричность сыворотки. Чрезмерное выведение жидкости и электролитов через почки в сочетании с обезвоживанием из-за рвоты приводит к сокращению объема жидкости в организме (включая осмотиты), недостаточному кровоснабжению тканей и развитию преренальной азотемии. Иногда также характерны изменения, связанные с сопутствующим панкреатитом.

Такие изменения, как гиперпротеинемия и преренальная азотемия, обычно свидетельствуют о развитии гемоконцентрации. Прогрессирующая потеря электролитов и воды приводит к дальнейшему сокращению ОЦК, гипоперфузии тканей, снижению СКФ, и ухудшению преренальной азотемии и обезвоживанию. При понижении СКФ теряется способность к выделению глюкозы и, в меньшей степени, ионов водорода. Глюкоза и кетоны затем накапливаются в сосудистом пространстве в более быстром темпе. В результате увеличивается гипергликемия, усиливается ацетонемический синдром и ухудшается метаболический ацидоз. Признаки гемоконцентрации крайне важно интерпретировать правильно, так как это способно повлиять на прогностический критерий. Преренальная азотемия, сопровождающаяся повышением уровня мочевины и креатинина, – купируемое состояние при правильном ведении инфузионной терапии, в отличие от ренальной азотемии, которая может свидетельствовать, например, о наличии диабетической нефропатии у кошек и о сопутствующей ХБП. В этом случае крайне важной задачей инфузионной терапии является восстановление почечного кровотока.

Важно также отметить, что электролитные нарушения являются очень частым

осложнением ДКА. Поскольку и гипер-, и гипокалиемия способны представлять угрозу жизни пациента, крайне желательно иметь возможность определять концентрацию калия в клинических условиях быстро. Не менее актуален этот вопрос и при проведении инсулинотерапии, поскольку использование инсулинотерапии при реанимации пациента в состоянии ДКА является одной из самых распространенных причин для развития клинически значимой гипокалиемии.

Весомая роль отведена также экспресс-оценке кислотности и газов крови. Анализ газов крови при кетоацидозе продемонстрирует снижение рН, снижение концентрации бикарбоната и нормальное (иногда пониженное) значение pCO_2 . Обычно у пациентов с ДКА $pH < 7.3$, $HCO_3^- < 15$ мЭкв/л, $TCO_2 < 12$ мЭкв/л.

К сожалению, у автора статьи нет возможности определять концентрацию кетонов в крови. Тем не менее стоит упомянуть, что определение кетонов в крови возможно, в том числе – с использованием экспресс-методик. Кетоз можно обнаружить не только при кетоацидозе, но и при достаточно стабильном (без осложнений) СД.

Такой диабетик достаточно хорошо себя чувствует, у него обычно сохраняется аппетит, нет симптомов, демонстрирующих ухудшение общего самочувствия.

Лечение пациента-диабетика с кетозом без ацидоза сходно с лечением обычного животного-диабетика. Конечно, в таких случаях будет необходим более тщательный контроль, чем при отсутствии кетоза. В рамках данной статьи мы остановимся только на диагностике и лечении кетоацидоза и подходу к подобным пациентам.

Концентрация кетонов в моче гораздо выше, чем в плазме. Стандартными лабораторными тест-полосками определяется только наличие ацетоацетата и ацетона. Для проведения данного лабораторного теста свежесобранную мочу необходимо предоставить в стерильном контейнере. Совместно с кетонурией при ДКА должна быть диагностирована глюкозурия. Коммерческие мультифункциональные тест-полоски достаточно чувствительны и довольно точны при выявлении кетонурии и глюкозурии. Считается, что степень кетонурии хуже оценивается у мелких домашних животных при использовании коммерческих медицинских мультифункциональных тест-полосок, предназначенных для людей. Это связано с видовыми различиями относительных количеств каждого из продуцируемых кетонов.

β -оксибутират формируется из эфира ацетоуксусной кислоты в присутствии ионов водорода. Чем ниже кислотность крови, тем больше формируется β -гидроксибутирата. Повсеместно используемый стандартный тест не определяет β -гидроксибутират, который считается кетоном, выделяемым на ранних стадиях сахарного диабета. Таблетированные ацетатные реагенты для мочи и крови Acetest (Bayer) считаются более чувствительным методом. Если кетонурия не диагностирована, но все еще подозревается диагноз «ДКА», необходимо провести либо анализ крови на наличие ацетоуксусной кислоты или ацетона при помощи тест-таблеток Acetest, либо на наличие β -гидроксибутирата, используя настольный или ручной иммунохимический/биохимический анализатор.

С одной стороны, с лабораторной точки зрения диагноз «ДКА» обычно достаточно легко подтвердить путем выявления стойкой гипергликемии, глюкозурии и кетонурии. С другой стороны, необходимо помнить, что, помимо кетоза и

кетонацидоза, к кетонурии также способны привести и другие патологические и физиологические состояния. Обычно кетоновые тела в моче не присутствуют. Их наличие в моче является результатом повышенного жирового/липидного обмена и сниженного потребления организмом углеводов в качестве источника энергии. К источникам этих нарушений относятся голодание, диета с ограниченным содержанием углеводов, лактация, беременность, лихорадка, почечная глюкозурия, болезнь накопления гликогена. Кроме прочего, на уровень кетонных тел оказывают влияние лекарственные препараты: к ложному повышению кетонов способно привести применение стрептозотоцина, аспирина. Основные патофизиологические нарушения при ДКА, связанные с гипергликемией, гиперкетонемией, инсулиновой недостаточностью, описаны в таблице № 1.

	Гипергликемия	Гиперкетонемия	Инсулиновая недостаточность
Патофизиологический эффект	Осмотический диурез	Осмотический диурез	Потеря электролитов и жидкости
Потеря	Натрий	Натрий	Натрий
	Калий	Калий	Вода
	Вода	Вода	Фосфат
	Кальций	Кальций	
	Фосфат	Фосфат	
Последствие	Внутриклеточная дегидратация	Метаболический ацидоз	Отрицательный азотистый баланс

Патологические состояния

Таблица №1

Результаты гематологического исследования менее специфичны, чем биохимического. Основные находки, выявляемые в ходе этой диагностики, – это признаки дегидратации: повышение гематокрита, количества эритроцитов и гемоглобина. Также может быть обнаружена стрессовая лейкограмма, которая является весьма неспецифической находкой. Особенно это изменение характерно при наличии сопутствующих заболеваний воспалительного характера: панкреатита, инфекционных патологий. При этом будут отмечены лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. При обнаружении в анализе мочи признаков пиурии и бактериурии такой образец мочи, полученный методом цистоцентеза, следует отправить на культуральное исследование.

Из визуальной диагностики большинству пациентов показаны обзорные рентгенограммы и ультрасонография брюшной полости. Эти методы в первую очередь могут помочь провести дифференциальную диагностику, а во-вторых, – обнаружить сопутствующие или осложняющие диабет патологии. Их необходимость определяется данными анамнеза, результатами физического осмотра и природой сопутствующих заболеваний. Считается, что приблизительно у 70% собак с ДКА будут присутствовать сопутствующие заболевания. Безусловно, данные исследования будут актуальны тогда, когда пациент при ДКА стабилизирован достаточно для использования этих методов. Вряд ли целесообразно до оказания первичной помощи пациенту в состоянии средней/тяжелой дегидратации пытаться идентифицировать сопутствующую патологию или

причинное состояние, которое могло поспособствовать развитию ДКА. В ходе дополнительной диагностики при наличии подозрений на воспалительные заболевания мочеобразовательной и мочевыделительной системы полезным будет проведение общего анализа и бактериологического исследования мочи.

Таким образом, типичные результаты исследований включают в себя тяжелую гипергликемию, метаболический ацидоз, гиперосмолярность, гипонатриемию, гипокалиемию, гипохлоремию, преренальную азотемию, повышенную активность ферментов печени, гиперхолестеринемию и инфекцию мочевыводящих путей. Постановка диагноза «СД» требует наличия соответствующих клинических признаков и подтверждения устойчивой гипергликемии натощак, а также глюкозурии. Наличие сопутствующей кетонурии или кетонемии позволяет поставить диагноз «диабетический кетоз» (ДК), в то время как наличие метаболического ацидоза позволяет поставить диагноз «ДКА». В этих отличиях заключаются определяющие критерии дифференциальной диагностики.

Продолжение в следующем номере

Автор: Смирнова О. О.

Рубрика: Эндокринология

Контакты журнала

Тел: +7-960-272-75-98

tatyana.albul@yandex.ru

По всем вопросам приобретения книг обращайтесь:

+7(812).509-61-41

book@vetneurology.ru

Технический отдел:

+7(950) 001-33-14.

cdoba-tan@ya.ru



vetpeterburg

Подпишись на новости

Вы можете подписаться на нашу новостную рассылку.

Для этого нужно заполнить форму, указав ваш почтовый e-mail.

Рассылка осуществляется не более 5-6 раз в год.

Администрация сайта никогда ни при каких обстоятельствах не разглашает и не передает другим лицам данные о пользователях сайта.

Покупка бумажной версии

Чтобы приобрести бумажную версию журнала необходимо оформить заказ и оплатить его онлайн.

Доставка выполняется Почтой России.

Стоимость экземпляра журнала указана с учетом доставки.

По вопросам рассылки в другие страны обращайтесь к заместителю главного редактора: tatyana.albul@yandex.ru.

Предзаказ

Доставка для клиник

Для ветеринарных клиник г. Санкт-Петербурга и Лен. области.

Доставка производится курьером на адрес клиники в количестве одного экземпляра.

Для оформления доставки необходимо заполнить форму. Подписка на доставку оформляется один раз и действует до тех пор, пока представитель вашей организации не подаст заявку на отмену доставки.

Оформить доставку

© Издательство Санкт-Петербургское ветеринарное общество | [Политика конфиденциальности](#) | [Правила использования](#) | [Договор оферта](#)

