

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский  
университет»

Кафедра дерматовенерологии с курсом эндокринологии

Л.В. НИКОНОВА  
С.В. ТИШКОВСКИЙ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.  
ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Методическое пособие для студентов лечебного и  
медико-психологического факультетов

4-е издание

Гродно  
ГрГМУ  
2010

УДК 616.379-008.64-07-08(07)

ББК 54.15

Н63

Рекомендовано Центральным научно-методическим советом УО «ГрГМУ»  
(протокол № 3 от 4 февраля 2005 г.).

Авторы: зав. курсом эндокринологии, доц., канд. мед. наук Л.В. Никонова;  
ассист., канд. мед. наук С.В. Тишковский.

Рецензент: зав. каф. госпитальной терапии, доц., д-р мед. наук В.М. Пырочкин.

**Никонова Л.В.**

**Н63**

Диагностика и лечение коматозных состояний у больных сахарным диабетом. Гипогликемический синдром : метод. пособие для студентов лечебного и медико-психологического факультетов / Л.В. Никонова, С.В. Тишковский. – 4-е изд. – Гродно : ГрГМУ, 2010. – 36 с.

ISBN 978-985-496-599-4

Методическое пособие разработано на основе программы по эндокринологии для студентов лечебного факультета высших медицинских учебных учреждений.

В предлагаемом методическом пособии изложены вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения гипергликемической кетоацидотической, гипергликемической неацидотической гиперосмолярной, некетонемической гиперлактацемической комы. Также в данном пособии представлены гипогликемический синдром, его патогенез, клиника, диагностика и лечение. Авторы выражают уверенность, что методическое пособие окажет помощь студентам в освоении эндокринологии.

УДК 616.379-008.64-07-08(07)

ББК 54.15

ISBN 978-985-496-599-4

© Никонова Л.В., Тишковский С.В., 2005

© УО «ГрГМУ», 2010

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сахарный диабет (СД) неизлечим. Это пожизненное заболевание, не приводящее, однако, при современном уровне медицины, к неизбежной инвалидности или скорой смерти. Более того, в наше время больной СД может жить нормально, соблюдая определенный режим питания, принимая лекарства и контролируя сахар крови с помощью тест-полосок и глюкометров.

Контроль диабета особенно важен для детей и молодых людей. По медицинским прогнозам к 2015-2020 гг. сахарный диабет – возможно! – научатся полностью излечивать. Значит, молодые люди имеют шанс исцелиться в тридцать или сорок лет, и наша главная задача – помочь им дожить до такого возраста без осложнений.

Являясь пожизненным заболеванием с многообразными и тяжелыми осложнениями, СД уже на ранних этапах своего развития характеризуется значительными гормональными, обменными расстройствами, иммунологическими сдвигами, выраженными нарушениями функции внутренних органов и систем организма.

В настоящее время мы продолжаем встречаться со случаями коматозных состояний у больных СД. Диабетическая кома является причиной смерти 1-2% больных. Поэтому диагностика и лечение ком при СД 1 и 2 типа весьма актуальны. Сюда же можно отнести и гипогликемическую кому, которая однако является дефектом лечения СД (абсолютная или относительная передозировка инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами), в то время, как остальные комы являются результатом отсутствия или недостатка лечения СД. Возможны случаи гипогликемической комы у больных и без СД.

Количество литературных данных, в которых авторы описывают диагностику и лечение диабетических ком, многочисленно. Порою к описанию механизма возникновения этих состояний авторы подходят однобоко, некоторые рассчитывают на высококвалифицированных профессионалов, другие – на студентов медуниверситетов младших курсов.

Нам в данном методическом пособии хотелось представить этиопатогенез, диагностику и лечение диабетических ком в ракурсе клинической медицины, максимально приближенной к практике.

Тем самым мы предлагаем студентам медуниверситетов 4 и 6 курсов обобщенный методический материал, составленный на основе

данных литературы известных эндокринологов Беларуси, а также других стран мира.

Мы надеемся, что наше методическое пособие окажется полезным в подготовке по предмету эндокринология студентов лечебного и медико-психологического факультетов. Это пособие отражает ключевые моменты этиопатогенеза, диагностики и лечения гипергликемической кетоацидотической, гипергликемической неацидотической гиперосмолярной, некетонемической гиперлактацемической комы.

Гипогликемический синдром включен в пособие неслучайно. Студенты должны знать, что гипогликемическая кома является результатом не только дефективного лечения СД, но и результатом многих других заболеваний. Лечение гипогликемической комы в корне отличается от лечения диабетических ком, что является очень важным для жизни больного.

## **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

В последние годы отмечается значительный рост эндокринных заболеваний, особенно СД, которым страдает более 3% населения. Распространенность и неблагоприятные медико-социальные последствия СД ставят это заболевание в ряд первоочередных проблем медицинской науки и практики.

Тяжелым осложнением СД являются коматозные состояния. Несвоевременность их диагностики, запоздалое или неадекватное лечение может привести к летальному исходу. С позиции сегодняшнего дня представляется актуальным анализ клинических и этиопатогенетических аспектов коматозных состояний у больных СД [6, 9].

**При сахарном диабете могут встречаться следующие виды ком:**

- 1. Гипергликемическая кетоацидотическая кома.**
- 2. Гипергликемическая неацидотическая гиперосмолярная кома.**
- 3. Некетонемическая гиперлактацемическая кома.**
- 4. Гипогликемическая кома.**

### **ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КЕТОАЦИДОТИЧЕСКАЯ КОМА**

Эта кома является грозным осложнением сахарного диабета, следствием абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности и резкого снижения утилизации глюкозы тканями организма. Чаще всего она развивается у больных СД 1 типа, характеризующегося, как правило, тяжелым лабильным течением. Необходимо подчеркнуть, что кетоацидоз не возникает спонтанно, а вызывается каким-либо провоцирующим фактором.

**К этим факторам относятся:**

- а) недостаточное введение инсулина больному (неправильный расчет дозы или неравномерное ее распределение в течение суток);
- б) смена препарата инсулина без предварительного определения чувствительности больного к новому препарату;
- в) нарушение техники введения инсулина (использование неисправного шприца или многократные инъекции в одно и то же место);
- г) временное прекращение инсулинотерапии по каким-либо причинам;

д) увеличение потребности в инсулине в связи с беременностью, интеркуррентным инфекционным или другим заболеванием, отравлением, хирургическим вмешательством или травмой, длительным и неконтролируемым назначением кортикостероидов, диуретиков и даже нервным или физическим перенапряжением.

Эти стрессовые экзогенные факторы чаще всего вызывают коматозное состояние у больных с несвоевременно распознанным диабетом.

Ведущими факторами развития диабета являются недостаток инсулина (относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность) и гиперсекреция глюкагона. При этом первичным, т.е. пусковым фактором, как правило, является инсулиновая недостаточность. При отсутствии инсулина блокируется проникновение глюкозы в мышцы и жировую ткань. Внутриклеточное снижение глюкозы "включает" механизмы (гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз, протеолиз), которые осуществляют компенсаторное увеличение уровня глюкозы у здорового человека до нормогликемии, а у страдающих диабетом – до неконтролируемой гипергликемии.

Процессы, посредством которых увеличивается концентрация глюкозы в крови, регулируются контринсулярными гормонами (глюкагон, катехоламины, АКТГ, глюкокортикоиды, СТГ, тироидные гормоны). Содержание глюкагона в сыворотке крови при диабетическом кетоацидозе повышено и наблюдается тесная корреляция между его повышением в крови и увеличением концентрации глюкозы и кетокилот. Контринсулярные гормоны, в особенности глюкагон, повышают глюконеогенез, гликогенолиз, липолиз и продукцию в печени кетоновых тел.

Скорость глюконеогенеза определяется двумя моментами: а) количеством субстратов, необходимых для образования глюкозы; б) активностью ферментов, осуществляющих процессы образования глюкозы из углеводов. Наблюдаемое при диабетическом кетоацидозе повышение секреции контринсулярных гормонов ведет к усиленной мобилизации неогликогенных субстратов (аминокислоты, глицерин, лактат, пируват). Одновременно происходит увеличение активности ферментов глюконеогенеза, контролирующих процесс образования глюкозы из пирувата (пируваткарбоксилаза, фруктоза-1,6-дифосфатаза и глюкозо-6-фосфатаза). В результате глюконеогенеза и гликогенолиза при диабетическом кетоацидозе резко возрастает выделение печенью глюкозы, достигая 1000 г в день, что в 3 раза пре-

вышает количество глюкозы, выделяемой печенью при голодании.

Повышенная продукция глюкозы печенью, с одной стороны, и снижение периферической утилизации глюкозы (в связи с недостатком инсулина) – с другой, приводит к развитию высокой гипергликемии. Однако глюкоза без инсулина не проникает через клеточные мембраны, поэтому при декомпенсации диабета наблюдается энергетическое голодание клеток ("голод среди изобилия"), а это, в свою очередь, вызывает включение резервных механизмов энергообеспечения. Основным таким механизмом является липолиз, настолько усиливающийся при диабетическом кетоацидозе, что концентрация триглицеридов, фосфолипидов, холестерина и НЭЖК нередко увеличивается на 50%. Массивное поступление липидов в печень сопровождается ее жировой инфильтрацией и увеличением размеров. Жирные кислоты являются источником энергии преимущественно для мышц, а глюкоза – для мозга. Липолиз и протеолиз стимулируются глюкокортикоидами, катехоламинами, СТГ и глюкагоном. Жирные кислоты метаболизируются в печени до ацетил-КоА, который полностью окисляется до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  в цикле Кребса или используется для синтеза жирных кислот в процессах липогенеза. При нормальных условиях только небольшая его часть превращается в ацетоацетил-КоА, ацетоуксусную кислоту и в  $\beta$ -гидроксимасляную кислоту. Ацетоуксусная кислота в свою очередь превращается в ацетон. При диабете и особенно при кетоацидотической коме усиленный распад жиров и повышение их поступления в печень приводят к образованию избытка ацетил-КоА и усиленному кетогенезу.

Гиперлипидемия – не единственный фактор повышения кетогенной активности печени. Другим источником кетогенных субстратов является глюконеогенез, которому предшествует усиленный распад белка, обусловленный гормональным дисбалансом (не только недостаток инсулина, но и гиперсекреция АКТГ и глюкокортикоидов). При этом развивается и аминокислотный дисбаланс, так как в плазме крови повышается концентрация кетогенных аминокислот (лейцин, изолейцин, валин) при относительном снижении уровня глюкогенных аминокислот (глицин, серин, аланин, глутамин). Наступающая при декомпенсации диабета активация обмена веществ (преимущественно катаболических процессов) тоже способствует кетогенезу, так как сопровождается повышенным образованием ацетил-КоА, являющегося ключевым субстратом углеводного, белкового и жирового обмена. Избыток ацетил-КоА тормозит цитратный цикл и усиленно метабо-

лизирует в ацетоуксусную кислоту. Усиление кетогенеза в какой-то мере связано также с тем, что при декомпенсации диабета происходит истощение гликогеновых запасов печени (активация гликогенолиза), в то время как между содержанием гликогена в печени и ее кетогенной активностью существует реципроктная взаимосвязь [5, 6, 9].

Таким образом, массивное поступление в печень кетогенных субстратов (липидов и аминокислот) и другие перечисленные факторы способствуют нарастанию кетогенеза при декомпенсации диабета. В связи с дефицитом инсулина метаболизм кетогенных субстратов, который в норме протекает с минимальным образованием кетоновых тел, переключается на менее энергоемкий путь усиленного кетогенеза. Цикл Кребса и процесс ресинтеза жирных кислот не в состоянии поглотить избыточно образующийся ацетил-КоА, тем более что цитратный цикл, как уже отмечалось, тормозится этим избытком. В норме цитрат образуется путем конденсации оксалацетата и ацетил-КоА с участием фермента цитратсинтетазы, активность которой при декомпенсации диабета снижена, в частности, из-за ингибирующего влияния АТФ, в избытке образующегося при окислении жирных кислот. Уменьшено и образование оксалацетата, так как в результате усиленного окисления НЭЖК и повышенного глюконеогенеза нарастает соотношение  $NADH/NAD^+$ . Это ведет к недостаточному образованию цитрата и накоплению ацетил-КоА. Далее ацетил-КоА превращается в  $\beta$ -ксимасляную, ацетоуксусную кислоту, а из нее образуется ацетон. Эти три соединения и называются кетоновыми телами.

Концентрация кетоновых тел в крови здоровых людей не превышает 100 мкмоль/л, а в моче обнаруживаются только следы кетоновых тел. При декомпенсации диабета в результате перечисленных нарушений в печени образуется огромное количество кетоновых тел (до 1000 мкмоль в сутки), что намного превышает возможности их утилизации и выведения мышцами и почками. Накопление кетоновых тел в крови приводит к кетозу, а затем к кетоацидозу.

У больных диабетом в процессе развития кетоацидоза отмечается снижение в крови концентрации иммунореактивного инсулина и С-пептида. Предполагают, что это вызвано усиленным связыванием инсулина рецепторами клеточных мембран, а также наблюдаемым при кетоацидозе снижением секреторной реакции клеток на стимуляцию.

Параллельно кетоацидозу при декомпенсации диабета развивается другой неблагоприятный патологический процесс – нарушение



водно-электролитного обмена. Пусковым моментом водно-электролитных нарушений является гипергликемия, сопровождающаяся повышением осмотического давления в сосудистом русле. Для сохранения изоосмолярности сред начинается компенсаторное перемещение жидкости из клеток и внеклеточного пространства в сосудистое русло. Так как гипергликемия превысила почечный порог, развивается глюкозурия и как следствие ее – полиурия. Последняя препятствует обратному всасыванию воды в почечных канальцах. Этот так называемый осмотический диурез ведет к массивной потере не только воды, но и электролитов, прежде всего ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ .

Восстановление изоосмолярности между тремя пространствами происходит не за счет снижения гиперосмолярности в сосудистом русле, а за счет клеточной дегидратации и повышения внутриклеточного осмотического давления. В результате развиваются тяжелая клеточная дегидратация и дефицит внутриклеточных ионов (прежде всего  $\text{H}^+$ ), затем возникают общая дегидратация, гиповолемия с последующим снижением тканевой и почечной перфузии. Ухудшение тканевой перфузии еще больше затрудняет нарушение периферического действия инсулина и "подстегивает" кетогенез. Снижение почечной перфузии, кроме дальнейшего роста азотемии, обусловленной повышенным распадом белков, влечет за собой уменьшение связывания и выделения ионов  $\text{H}^+$ , а также снижение синтеза бикарбоната почками, что резко утяжеляет ацидоз и нарушения водно-электролитного обмена. При этом развивается дефицит фосфора, кальция, магния и других макро- и микроэлементов. С клинической точки зрения наибольшее значение имеет недостаток фосфора в связи с его важной ролью в синтезе макроэргических связей, а также и кальция, участвующего в осуществлении глюкозотропного действия инсулина. Можно сказать, что механизм потери клетками всех этих ионов существенно не отличается от рассмотренного выше механизма потери ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ .

Нарушения водно-электролитного обмена при тяжелом диабетическом кетоацидозе развиваются достаточно быстро. Когда кома достигает развернутой клинической картины, дефицит жидкости составляет от 4 до 8 л, калия – 300-1000 ммоль, натрия – 400-500 ммоль, хлоридов – 350 ммоль, кальция и фосфора – 50-100 ммоль, магния – 25-50 ммоль. Дефицит оснований достигает 300-500 ммоль. Таким образом, в патогенезе диабетического кетоацидоза ведущими факто-

рами являются недостаток инсулина и избыток глюкагона или других контринсулярных гормонов.

Вследствие сниженной утилизации углеводов и кетонемии **развиваются:**

- а) гипергликемия;
- б) гиперлипидемия;
- в) метаболический ацидоз;
- г) глюкозурия с осмотическим диурезом;
- д) клеточная дегидратация и потеря внутриклеточных ионов;
- е) общая дегидратация и потеря электролитов.

Рвота, часто сопровождающая диабетический кетоацидоз, усиливает дегидратацию и электролитный дисбаланс. При диабете, особенно при диабетическом кетоацидозе, в крови увеличивается концентрация гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), который обладает большим сродством к кислороду. Наряду с этим при диабетической коме в эритроцитах уменьшается содержание 2,3-дифосфоглицерата, что ведет к ухудшению диссоциации оксигемоглобина и кислородному голоданию тканей.

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

### **Клиническая картина**

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

- 1) стадия умеренного кетоацидоза;
- 2) стадия прекомы, или декомпенсированного кетоацидоза;
- 3) стадия комы.

В стадии умеренного кетоацидоза больного беспокоят общая слабость, повышенная утомляемость, вялость, сонливость, шум в ушах, снижение аппетита, тошнота, неопределенные боли в животе, жажда и учащенный диурез. В выдыхаемом воздухе определяется запах ацетона. В моче при этом обнаруживают кетоновые тела и умеренную глюкозурию, а в крови – высокую гликемию более 19,4 ммоль/л, кетонемиию более 5,2 ммоль/л и некоторое снижение щелочного резерва (рН не ниже 7,3).

При декомпенсированном кетоацидозе полностью исчезает аппетит, постоянная тошнота сопровождается рвотой, усиливаются общая слабость, безучастность к окружающему, ухудшается зрение, появляются одышка, неприятные ощущения или боли в области сердца и в животе, частые позывы на мочеиспускание, появляется жажда. Прекоматозное состояние может продолжаться от нескольких часов до нескольких дней. Сознание при этом сохранено, больной правильно ориентирован во времени и пространстве, однако на вопросы отвечает с опозданием, односложно, монотонно, невнятным голосом. Кожа сухая, шершавая, холодная. Губы сухие, потрескавшиеся, покрыты запекшимися корками, иногда цианотичные. Язык малинового цвета, с сохраняющимися по краям отпечатками зубов, сухой, обложенный грязновато-коричневым налетом.

Если срочно не проводятся необходимые терапевтические мероприятия, больной становится все более безучастным к окружающему, на вопросы отвечает со все большим запаздыванием или совсем не реагирует и постепенно погружается в глубокую кому. Наблюдается глубокое, шумное дыхание Куссмауля с резким запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, выраженная артериальная гипотония (особенно диастолическая), частый, малого наполнения и напряжения, как правило, ритмичный пульс, задержка мочи, живот несколько втянут и ограниченно участвует в акте дыхания. Ослабленные до этого сухожильные рефлексы постепенно исчезают, но ещё некоторое время сохраняются зрачковый и глотательный рефлексы. Температура тела чаще всего понижена, даже при тяжелых сопутствующих инфекционных заболеваниях она повышается незначительно.

В некоторых случаях диабетическая кома может протекать с преобладанием признаков нарушения функции желудочно-кишечного тракта, проявляющихся болью в эпигастральной области, напряжением мышц и другими симптомами острого живота – абдоминальная форма или сердечно-сосудистой системы – коллаптоидная форма. У лиц среднего и пожилого возраста кетоацидотическая кома чаще протекает с преобладанием явлений дегидратации и, как правило, для компенсации диабета в этих случаях необходима большая суточная доза инсулина около 100 ЕД. Кожа у таких больных огрубевшая, шершавая, местами потрескавшаяся, пепельно-матовой окраски, взятая в складку не расправляется. Черты лица заострены, глазные впадины глубокие, веки полузакрываются, происходит так называемая мумификация лица. Больной даже при еще сохраняющемся сознании

не в состоянии контактировать с окружающими из-за исключительной сухости слизистых оболочек полости рта, горла и языка и резко выраженной астении. Грудь впалая, межреберные пространства глубоко западающие и усиленно участвуют в акте дыхания, живот втянут.

Следует, однако, указать, что преобладание какого-либо синдрома редко бывает преобладающим. Кроме того, начавшись с одного синдрома, чаще всего с желудочно-кишечного, диабетический кетоацидоз нередко проявляется другим: обычно дегидратическим или коллаптоидным.

Данные лабораторных исследований при кетоацидотической коме: гипергликемия от 19,4 до 33,3 ммоль/л; глюкозурия и ацетонурия (однако при резком нарушении функции почек глюкозурия может быть небольшой или отсутствовать) пируватемия и лактацидемия может несколько превышать норму (при норме 0,07-0,14 и 0,4-1,4 ммоль/л); липидемия выше 6 г/л (600 мг%), холестеринемия выше 10,3 ммоль/л; кетонемия выше в 10-100 нормы, протеинемия около 90 г/л (отражает в основном степень сгущения крови): содержание остаточного азота и мочевины в крови обычно увеличивается незначительно, превышая 35,7 ммоль/л; уровень натрия снижается до 120 ммоль/л; щелочной резерв крови составляет 5-10 об. %  $\text{CO}_2$  при норме до 75 об. %; гипокалиемия.

Характерной особенностью диабетической комы, отличающей ее от многих других и прежде всего от гипогликемической комы, является постепенное развитие, обычно на протяжении нескольких суток. В ранней продромальной стадии такие симптомы, как головная боль, тошнота, апатия или, наоборот, повышенная психическая возбудимость, отражают нарушение функции ЦНС и обычно наряду с жаждой, полидипсией и полиурией свидетельствуют о развивающейся декомпенсации диабета. С углублением комы нарушения функции ЦНС постепенно прогрессируют.

Патогенез расстройств сознания и других психоневрологических симптомов диабетической комы до конца не ясен. Эти нарушения принято связывать со следующими **факторами**:

- 1) токсическим действием на мозг избытка кетоновых тел;
- 2) ацидозом спинномозговой жидкости;
- 3) дегидратацией клеток мозга;
- 4) гиперосмолярностью внутриклеточного пространства в ЦНС;
- 5) гипоксией ЦНС вследствие снижения 2,3-дифосфоглицерата;
- 6) снижением содержания аминокислоты в ЦНС [1, 6].

## **ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКАЯ НЕАЦИДОТИЧЕСКАЯ ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ КОМА**

Гиперосмолярная кома встречается чаще у лиц, страдающих СД 2 типа, получающих только диетотерапию или сахароснижающие пероральные препараты. Способствуют развитию гиперосмолярной комы различные воспалительные заболевания, такие как пневмония, пиелонефрит, цистит, острый панкреатит, ожоги, инфаркт миокарда, охлаждение, невозможность утолить жажду чаще у одиноких престарелых больных, прикованных к постели. Гиперосмолярная кома развивается более медленно, чем кетоацидотическая кома, от 5 до 14 дней, и характеризуется резкой дегидратацией, возникновением обратимых очаговых неврологических нарушений, нарастающим расстройством сознания.

Отсутствие кетоацидоза при гиперосмолярной коме связано с тем, что, с одной стороны, при данной патологии выявляется остаточная секреция инсулина, которая недостаточна для того, чтобы ликвидировать гипергликемию, но вполне достаточна, чтобы ингибировать липолиз, а с другой – чувствительность к инсулину периферических тканей отличается от таковой при кетоацидозе.

Высокая дегидратация, характерная для гиперосмолярной комы, также снижает кетогенез. Кроме того, гиперосмолярность угнетает как липолиз и высвобождение НЭЖК из жировой ткани, так и высвобождение инсулина из поджелудочной железы в ответ на гипергликемию. Содержание гормона роста и кортизола в сыворотке крови больных при гиперосмолярной коме значительно ниже, чем при диабетической коме [2, 7].

### **Клиническая картина гиперосмолярной комы**

Такие симптомы, как жажда, полидипсия и полиурия, присущи как кетоацидозу, так и гиперосмолярной коме, поскольку обусловлены одними и теми же патогенетическими механизмами – гипергликемией и осмотическим диурезом. Но их последствие, т.е. дегидратация, как уже отмечалось, при гиперосмолярной коме выражено значительно сильнее. Из-за предшествовавшего снижения функции почек, у больных с гиперосмолярной комой чаще и раньше развивается олигурия и азотемия. В сравнении с кетоацидозом при гиперосмолярной коме отмечается повышенная склонность к различным гемостоазационным нарушениям, особенно к таким, как диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (ДВС-синдром), артери-

альные и венозные тромбозы. Гиперосмолярный синдром может сопровождаться высокой лихорадкой, которая является следствием инфекции, ожога или обширных травм.

Диагноз гиперосмолярной комы основывается на сочетании коматозного состояния и резкой дегидратации организма, а также наличия признаков очагового поражения нервной системы (парезы и расстройства чувствительности, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексy, нистагм). Содержание глюкозы в крови от 38,9 до 55 ммоль/л и выше. Кетоацидоз отсутствует, содержание бикарбонатов в сыворотке крови незначительно снижено до 20 ммоль/л. Уровень натрия в сыворотке крови может колебаться от 100 до 280 ммоль/л. Осмолярность сыворотки выше 350 ммоль/л. Концентрация НЭЖК, гормона роста, кортизола незначительно превышает норму [2, 6, 10].

## **НЕКЕТОНЕМИЧЕСКАЯ ГИПЕРЛАКТАЦЕДЕМИЧЕСКАЯ КОМА**

Встречается при диабете значительно реже, чем кетоацидоз и гиперосмолярная кома. При лактацидозе содержание молочной кислоты поднимается выше 2 ммоль/л, при норме 0,4-1,4 ммоль/л, а рН крови обычно ниже 7,3. В норме соотношение концентрации лактата и пирувата в сыворотке крови составляет около 10:1, при лактацидозе эти взаимоотношения изменяются в сторону увеличения лактата. Лактацидоз может сочетаться с кетоацидозом или гиперосмолярной комой. Иногда он развивается на фоне приема бигуанидов у больных с сердечной и почечной недостаточностью, заболеваниями печени, легких, а также при шоке, кровопотере, сепсисе.

Известно, что печень способна метаболизировать около 3400 ммоль молочной кислоты в сутки. Но при перечисленных выше состояниях, сопровождающихся значительной тканевой гипоксией, образование молочной кислоты превалирует над процессами ее утилизации. Развитию лактацидоза способствует также парентеральное введение жидкостей, содержащих фруктозу, сорбит или ксилит.

### **Клиническая картина**

Наряду с угнетением сознания ведущим симптомом лактацидоза является сердечно-сосудистая недостаточность (частый пульс, артериальная гипотония и шок). Кожа бледная, иногда с цианотичным оттенком. Ацидоз вызывает нарушение возбудимости и сократимости

миокарда, а также парез периферических сосудов, в результате чего развивается коллапс. Вследствие ацидоза у больных шумное дыхание Куссмауля [5, 8].

Лактацидоз необходимо дифференцировать от кетоацидоза, почечного ацидоза, интоксикации салицилатами, отравления метанолом или этиленгликолем. Определение уровня кетоновых тел, креатинина, остаточного азота, фосфатов в крови помогает правильной диагностике кетоацидоза и ацидоза, вызванного недостаточностью почек. При интоксикации вначале может быть дыхательный алкалоз, затем развивается ацидоз с увеличением концентрации лактата, пирувата и ацетоуксусной кислоты.

При лактацидозе определяется снижение концентрации гидрокарбонатных ионов ( $\text{HCO}_3^-$ ) до 10 ммоль/л и ниже, при норме о 20-24 ммоль/л. Специфическим для лактацидоза признаком является подъем уровня молочной кислоты выше 2 ммоль/л при норме 0,4-1,4 ммоль/л).

## ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКИХ КОМ

Общая схема лечения диабетической комы включает: а) ликвидацию инсулиновой недостаточности и нормализацию углеводного обмена; б) оптимально быструю регидратацию организма; в) восстановление нормального вне- и внутриклеточного электролитного состава; г) восстановление запасов глюкозы (гликогена) в организме; д) восстановление нормального кислотно-основного равновесия (КОР); е) диагностику и лечение заболеваний или патологических состояний, вызвавших диабетическую кому; ж) проведение комплекса лечебных мероприятий, направленных на восстановление и поддержание функций внутренних органов (сердца, почек, легких и др.).

Уже на догоспитальном этапе медицинской помощи при диабетической коме необходимо проведение мероприятий по устранению дегидратации, гиповолемии и нарушений гемоциркуляции. Инфузионная терапия должна быть внутривенной и достаточно энергичной, так как подкожная инфузия в связи с тяжелыми нарушениями микроциркуляции неэффективна. Для переливания используется изотонический раствор хлорида натрия или раствор Рингера-Локка.

Для борьбы с коллапсом при диабетической коме не следует применять катехоламины и другие симпатотонические препараты. Противопоказание связано не только с тем, что катехоламины являются контринсулярыми гормонами, но и с тем, что у больных диабе-

том их стимулирующее влияние на секрецию глюкагона выражено значительно сильнее, чем у здоровых лиц.

Как только больной доставлен в лечебное учреждение, перед началом лечения ему производят катетеризацию мочевого пузыря и срочное определение в моче уровня глюкозы и кетоновых тел (при возможности также белка и эритроцитов), форсированное промывание желудка бикарбонатным раствором, венесекцию и установление постояннодействующего венного микрокатетера, определяют в крови содержание глюкозы [3, 6].

Инсулинотерапия кетоацидотической комы начинается одновременно с регидратацией нередко еще на догоспитальном этапе. В настоящее время во всех странах мира, в том числе и в нашей стране, для этих целей применяются "физиологические", дозы инсулина. Показано, что уровень инсулина в крови 10-20 мЕД/мл ингибирует липолиз, глюконеогенез и гликогенолиз, а концентрация 120-180 мЕД/мл ингибируют 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. Наибольшее распространение получили две модификации инсулинотерапии.

1. Внутримышечное введение небольших доз инсулина. Больному вводят 20 ЕД простого инсулина внутримышечно, лучше в дельтовидную мышцу плеча 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. Если в течение 2 ч при внутримышечном введении инсулина гликемия не снижается, то необходимо перейти на инфузионный метод введения инсулина. По нашему мнению, внутривенное капельное введение инсулина предпочтительнее, тем более, что в этот период больному проводят внутривенную инфузию жидкости с целью регидратации организма.

2. Постоянная внутривенная инфузия инсулина проводится следующим образом: простой инсулин разводят в 0,9% растворе хлорида натрия.

Перед началом инфузии рекомендуется одномоментно внутривенно ввести 10 ЕД инсулина. Необходимая доза инсулина для постоянного введения в течение часа составляет 0,05-0,1 ЕД/кг.

Для простоты контроля дозы вводимого инсулина готовят раствор путем разведения 50 ЕД инсулина в 500 мл 0,9% раствора хло-



рида натрия. Перед началом инфузии 50 мл данного раствора инсулина пропускают через инфузионную систему, и первые 50 мл раствора из системы переливания рекомендуется удалить. Указанного количества раствора достаточно для достижения полной сорбции инсулина на стенках трубок системы переливания; после этого можно не сомневаться в том, что инфузируемая доза инсулина будет попадать в организм больного. Приготовленный раствор инсулина вливают капельно со скоростью 60-100 мл/ч, т.е. 6-10 ЕД инсулина в час. Нельзя указанную дозу инсулина вводить струйно (одномоментно, например, в трубку системы переливания, расположенную ниже капельницы) каждый час, так как период полураспада инсулина в организме составляет 5-7 мин. Помимо этой простой процедуры раствор инсулина можно вводить с помощью отечественного дозатора лекарственных веществ (ДЛВ-1), который позволяет строго и точно контролировать необходимую скорость инфузии инсулина.

Скорость инфузии и соответственно дозы инсулина регулируются в зависимости от динамики содержания глюкозы в сыворотке крови больного, которое контролируется каждый час. Оптимальная скорость снижения содержания глюкозы в крови составляет 3,89-5,55 ммоль/ч. После того как содержание глюкозы в крови снизится до 11-13 ммоль/л, скорость инфузии инсулина уменьшается на 2-4 ЕД/ч с таким расчетом, чтобы этот показатель оставался в пределах 8,33-11,1 ммоль/л до нормализации рН крови; затем инсулин вводят подкожно по 12 ЕД каждые 4 ч или 4-6 ЕД каждые 2 ч.

Контроль гликемии, газов и электролитов крови, а также глюкозурии и кетонурии осуществляется каждый час. Если к концу первого часа инфузии уровень не снизится на 10% от исходного, необходимо повторить одномоментное введение 10 ЕД инсулина и продолжить внутривенную инфузию с той же скоростью или увеличить скорость инфузии инсулина до 12-15 ЕД/ч.

Для больных, находящихся в кетоацидотической коме, протекающей в сочетании с инфекционными заболеваниями, доза инфузируемого инсулина составляет 12 ЕД/ч. Если через 2 ч от начала инфузионной терапии гликемия и рН крови практически не изменились по сравнению с исходными цифрами, необходимо удвоить дозу инфузируемого инсулина до тех пор, пока не будет достигнуто желаемое снижение уровня глюкозы в крови.

Независимо от метода инсулинотерапии после снижения гипергликемии до 11-13 ммоль/л вместо 0,9% раствора хлорида натрия

начинают внутривенную инфузию 5% раствора глюкозы, которая необходима для восстановления запасов гликогена в организме и предупреждения гипогликемии.

После того как больной начал принимать пищу и жидкость через рот, переходят на подкожное введение необходимых доз инсулина с таким расчетом, чтобы на 2-3-е сутки в случае ликвидации причины, вызвавшей состояние кетоацидоза, больной получал бы обычные для этого больного дозы инсулина.

Одно из главных преимуществ инфузионной инсулинотерапии малыми дозами состоит в том, что инсулин не депонируется в тканях, что обычно происходит при его подкожном введении. Если в процессе инфузионной инсулинотерапии осуществляется адекватный контроль за содержанием глюкозы в сыворотке крови, гипогликемия не развивается. Благодаря применению инфузионной инсулинотерапии малыми дозами летальность при диабетическом кетоацидозе снизилась вдвое, а при гиперосмолярной коме – в несколько раз [4, 10, 7].

### **Восстановление дефицита воды и электролитов**

В зависимости от патогенетической разновидности диабетической комы и от особенностей конкретного случая инфузионная терапия и меры по коррекции электролитных и кислотно-щелочных нарушений могут существенно различаться. Вариации касаются объема, скорости трансфузии, состава вливаемых растворов, момента, когда следует начать введение препаратов калия и т.д.

При диабетической коме дефицит внутри- и внеклеточной жидкости у больных составляет 10-15% массы тела, а при гиперосмолярной коме может достигать 25 %, т.е. соответственно 6-8 и 10-12 л. Восстановить его очень быстро невозможно, так как гипергидратация, а точнее слишком быстрая регидратация, вместе с быстрым снижением гликемии может привести к острой левожелудочковой недостаточности, отеку легких и мозга. Поэтому в течение первого часа можно ввести не более 1 л жидкости. Следующий литр нужно вливать в течение 2 ч, третий литр – уже в последующие 3 ч. В дальнейшем по мере восстановления гемодинамических показателей скорость инфузии снижается. Более интенсивная внутривенная инфузия жидкости допустима только под непрерывным контролем за центральным венозным давлением (ЦВД) с помощью постоянного центрального венозного катетера, особенно у больных с сопутствующей сердечной недостаточностью, а также при инфаркте миокарда.

При резком падении артериального давления (ниже 80 мм рт.ст.) рекомендуется немедленное переливание цельной крови (или плазмы), а затем инфузия 0,9 % раствора хлорида натрия со скоростью 1 л в первые 30 мин и еще 1 л за последующий час.

При кетоацидотической коме для регидратации обычно применяют изотонический раствор хлорида натрия. В результате его введения а также инсулинотерапии происходит снижение гликемии и осмотического давления плазмы, что служит профилактикой отека мозга. Однако, когда гипернатриемия достигает 155 ммоль/л, целесообразнее применять для этих целей гипотонический (0,45%) раствор хлорида натрия. Массивное переливание гипотонического раствора может способствовать развитию отека мозга.

Следует помнить еще об одном осложнении массивной внутривенной инфузии гипотонических растворов – внутрисосудистом гемолизе, поэтому не рекомендуется использовать раствор хлорида натрия концентрацией меньше 0,45%. При обоих видах комы после снижения гликемии до 11-13 ммоль/л раствор хлорида натрия заменяют 5% раствором глюкозы, скорость инфузии которого зависит от гемодинамического статуса на данный момент.

Следует проводить коррекцию электролитных нарушений, главным образом дефицита ионов  $K^+$ . Тяжесть и даже фатальный характер осложнений, связанных с недостатком калия, к которым прежде всего относятся нарушение внутрисердечной проводимости с блокадой сердца, слабость или паралич межреберных мышц с асфиксией, атония желудочно-кишечного тракта с паралитической непроходимостью кишечника, диктуют необходимость срочного устранения этого недостатка.

Дефицит калия при диабетическом кетоацидозе или гиперосмолярном синдроме составляет от 22,4 до 75 г (1 г хлорида калия равен 13,4 ммоль). В то же время в крови больного исходный уровень калия до начала лечения очень редко бывает сниженным или нормальным. Обычно он повышен. Регидратация, уменьшение гипергликемии и ацидоза способствуют быстрому возврату ионов  $K^+$  в клетки, в связи с чем их концентрации в крови начинает быстро снижаться. Если даже взять за основу минимальной дефицит  $K^+$ , равный 22,4 г, то для возмещения этого дефицита потребуется перелить не менее 75 г, так как значительное количество (до 70%) вводимого калия в первые сутки теряется с мочой.

Для успешного лечения диабетической комы достаточно под-

держивать калиемию в нормальных пределах – 4-5 ммоль/л. Именно этот показатель служит индикатором как для момента начала, так и для интенсивности внутривенной инфузии раствора хлорида калия. Если уровень калия в сыворотке крови выше 5 ммоль/л, скорость его инфузии составляет 0,6 г/ч, если уровень калия ниже 4 ммоль/л, то скорость внутривенной инфузии его увеличивают до 1-1,5 г/ч. К сожалению, чаще, несмотря на заместительную инфузионную калиевую терапию со скоростью 15-20 ммоль/ч., в процессе лечения диабетической комы развивается не гипер-, а гипокалиемия, т.е. уровень калия в крови опускается ниже 4 ммоль/л. В этом случае скорость инфузии раствора хлорида калия увеличивают до 3-3,7 г.

В большинстве случаев диабетической комы необходимость введения препаратов калия возникает спустя 20-30 минут после начала регидратации и инсулинотерапии. Но основным критерием времени начала инфузионной калиевой терапии являются исследование исходного уровня калия и результаты последующих (каждые 1-2 ч) определений калиемии. Если концентрация калия 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, поскольку и та и другая вызывают быстрое снижение калиемии. Особенно быстро гипокалиемия развивается в ходе бикарбонатной терапии кето- и лактацидоза, поэтому, даже если в момент начала инфузии бикарбоната имеется гиперкалиемия, целесообразно к каждому 100 мл 8,5% раствора бикарбоната натрия добавлять 1-1,5 г калия.

Показательно, что инфузионная инсулинотерапия малыми дозами при условии своевременного начала заместителей калиевой терапии со скоростью 1-1,5 г/ч почти никогда не сопровождается развитием гипокалиемии, причем в первые сутки редко возникает необходимость возмещения более 15 г калия. Это обстоятельство важно с практической точки зрения, так как быстрая трансфузия высококонцентрированных растворов хлорида калия постоянно вызывает резкую боль в вене, в которую вливается раствор. Желательно как можно раньше перейти на прием калия внутрь, что является надежной профилактикой его передозировки. Разумеется, при тяжелом дефиците калия, даже если больной в сознании и отсутствует парез желудочно-кишечного тракта, прием внутрь будет недостаточным и не сможет адекватно компенсировать дефицит. Однако, если есть возможность, часть калиевого дефицита нужно стремиться восполнить

перорально, в том числе с помощью богатых калием пищевых продуктов (апельсиновый сок, мясной бульон). Если к концу 1-х – началу 2-х суток лечения диабетической комы с помощью приема внутрь препаратов калия и богатой им диеты удастся стабильно поддерживать концентрацию калия крови в нормальных пределах, полное устранение дефицита калия можно осуществлять постепенно в течение нескольких дней.

### **Коррекция кислотно-основных нарушений**

Выше указывалось, что многие клинические проявления диабетической комы – следствие наличия ацидоза, поэтому устранение его при этом состоянии является важной задачей лечения. Следует учитывать, что адекватная терапия кетоацидоза ликвидирует условия, при которых отмечается гиперпродукция кетоновых тел и лактата, а при сохраненной функции почек канальцевая эндогенная продукция гидрокарбонатных ионов быстро приводит к восполнению дефицита оснований и к устранению ацидоза [2, 5]. Однако, если рН артериальной крови снижается до 7,0 и ниже, а концентрация гидрокарбоната натрия в сыворотке крови становится меньше 10 ммоль/л (при норме 20-24 ммоль/л), что представляет угрозу для жизни больного, необходима парентеральная инфузия раствора гидрокарбоната натрия. Применяя его, следует помнить, что гидрокарбонат натрия нельзя вводить струйно, так как может наступить смерть вследствие быстрой гипокалиемии. Если рН крови достигает 7,0, то в течение часа вводят 80-100 ммоль гидрокарбоната натрия (80-100 мл 4,5% раствора или 40-50 мл 8,5% раствора). Для предупреждения возможной гипокалиемии на каждые 100 мл 8,5% раствора гидрокарбоната натрия дополнительно вводят 1,4-1,5 г калия. Кроме того, слишком быстрая коррекция ацидоза вызывает гипоксию тканей, так как нарушает диссоциацию оксигемоглобина, подавляя активность эритроцитарного субстрата 2,3-дифосфоглицерата, уровень которого при диабете и без того снижен. Показанием к введению раствора бикарбоната натрия служит снижение рН крови ниже 7,0 и уменьшение содержания бикарбонатов в крови (5 ммоль/л и ниже при норме 20-24 ммоль/л). Формула для расчета объема вводимого бикарбоната натрия: количество (в мл) 4 % бикарбоната натрия =  $0,2 \times \text{BE} \times \text{M}$  тела (кг). BE – дефицит оснований, M – масса тела, 0,2 – расчёт внеклеточного пространства организма.

Сопровождающий диабетическую кому дефицит неорганиче-

ского и органического фосфора усугубляется в процессе инсулинотерапии. Восполнение недостатка фосфора (главным образом неорганического) – очень важная и срочная задача, так как ионы фосфата участвуют в процессах утилизации глюкозы, образования макроэргических связей и в транспорте кислорода к тканям. Дефицит неорганического и органического фосфора при диабетической коме ведет к снижению содержания в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата, который восстанавливается только на 5-й день после успешного лечения комы. В то же время недостаток этого субстрата снижает диссоциацию оксигемоглобина и ухудшает снабжение тканей кислородом. Поэтому заместительную терапию фосфорсодержащими препаратами нужно начинать в ранней стадии лечения диабетической комы, одновременно с калиевой терапией. С этой целью можно использовать комплексный препарат моно- или бифосфат калия.

Восстановление запасов глюкозы в организме является заключительным этапом лечения диабетической комы. Как указано выше, при снижении гликемии до 11-13 ммоль/л одновременно с резким уменьшением дозы инсулина приступают к внутривенной инфузии 5% раствора глюкозы. Инсулинотерапию в дальнейшем проводят лишь в комплексе с введением глюкозы. До тех пор пока гликемия остается выше 10-11 ммоль/л, на каждые 100 мл 5% раствора глюкозы добавляют 2-3 ЕД инсулина, а при гликемии ниже 10 ммоль/л – не более 1 ЕД. Вливание изотонического раствора глюкозы производят со скоростью 500 мл за 4-6 ч; при этом количество введенной глюкозы за сутки должно составить 100-150 г. При соответствующем лабораторном контроле этот режим комплексной глюкозоинсулиновой терапии позволяет поддерживать стабильную концентрацию глюкозы в крови на уровне 9-10 ммоль/л в течение длительного времени. Продолжается и заместительная калиевая терапия по схеме, приведенной ранее.

В комплексном лечении диабетической комы одновременно с патогенетической терапией нужно осуществлять мероприятия, направленные на устранение тех факторов, которые вызвали декомпенсацию диабета, а также возникших уже в процессе декомпенсации, но усугубляющих ее. Это прежде всего антибиотикотерапия инфекционных островоспалительных заболеваний, лечение шока, гемотрансфузия при анемии, оксигенотерапия и управляемая ИВЛ при гипоксии. Олигурия служит показанием к внутривенному введению 50-100 мг фуросемида. Перитонеальный диализ или гемодиализ проводится

больным, у которых гиперосмолярная кома сопровождается нарастающей почечной недостаточностью. В связи с выраженной склонностью к коагулопатиям всем больным с кетоацидотической и гиперосмолярной комой назначается профилактическая гепаринотерапия: до 5000 ЕД гепарина 4 раза в день сначала внутривенно, затем внутримышечно под контролем показателей свертываемости крови.

Упорная рвота, как правило, сопровождающая диабетический кетоацидоз, опасна не только тем, что она усугубляет нарушение водноэлектролитного обмена, но и угрозой аспирации рвотных масс. Поэтому в начале лечения недостаточно ограничиться промыванием желудка, а лучше через нос ввести постоянный желудочный зонд.

**Основные принципы лечения гиперосмолярной комы те же, что и при кетоацидотической коме.** В связи с тем, что при гиперосмолярной коме отсутствует ацидоз, отпадает необходимость инфузии щелочных растворов. Наличие гиперосмолярности требует применения для регидратации организма не изотонического раствора, а 0,45% раствора хлорида натрия. Общее количество жидкости, вводимое путем внутривенной инфузии, больше, чем при кетоацидозе, так как дегидратация организма при гиперосмолярной коме значительно выше, чем при диабетической. Считается, что за первые 24 ч больному, находящемуся в состоянии гиперосмолярной комы, необходимо ввести около 8 л жидкости и лишь незначительному числу больных – несколько больше, до 10 л. Режим введения жидкости должен быть таким, чтобы за первые 2-3 ч лечения было введено около 3 л жидкости, в дальнейшем скорость инфузии снижается. В период внутривенного введения жидкости необходим контроль за центральным венозным давлением.

У больных с выраженной недостаточностью функции почек, проявляющейся повышением содержания мочевины, остаточного азота и креатинина в сыворотке крови, инфузия жидкости с повышенной скоростью приводит к отеку легких. В течение 2 и 3 ч лечения скорость инфузии раствора хлорида натрия составляет 1 л/ч, а далее 500-750 мл/ч.

Больным с рвотой и признаками паралитической непроходимости кишечника необходимо поставить назогастральный зонд [4, 9].

Инсулинотерапия проводится небольшими дозами инсулина. На фоне инфузии 0,45% раствора хлорида натрия вводят внутривенно одномоментно 10-15 ЕД инсулина, в дальнейшем его вводят со скоростью 6-10 ЕД/ч. При снижении содержания глюкозы в сыворотке

крови до 13,9 ммоль/л скорость инфузии инсулина снижают до 1-3 ЕД/ч. Чувствительность к инсулину выше при гиперосмолярной коме, чем при кетоацидотической, поэтому общие дозы инсулина, необходимые для выведения больного из комы, обычно ниже. Учитывая, что гиперосмолярная кома чаще встречается у лиц пожилого возраста при наличии у них сердечно-сосудистой недостаточности различной степени, необходим постоянный мониторинг за деятельностью сердца.

Прогноз при гиперосмолярной коме значительно хуже, чем при кетоацидотической. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении гиперосмолярной комы, летальность остается высокой и составляет 15-60%.

Особенности патогенеза **лактацидоза**, в том числе диабетического, определяют специфику его терапии. Поскольку тяжесть и прогноз лактацидоза четко коррелирует с содержанием лактата в сыворотке крови, успех лечения зависит от эффективности мер, направленных на устранение причин лактацидоза. Поэтому для ликвидации молочнокислого ацидоза патогенетическая и симптоматическая терапия должна быть направлена на борьбу с шоком, анемией, гипоксией [7].

Именно поэтому актуальна проблема ранней диагностики лактацидоза, так как в развернутой стадии этот синдром практически некурабелен. Это обусловлено, с одной стороны тем, что лактацидоз снижает способность тканей метаболизировать или выводить лактат, а с другой – развивается своеобразный реверсивный эффект, т.е. в органах, которые обычно утилизируют лактат, в частности в печени, происходит синтез молочной кислоты. Возникает своеобразный порочный круг и в такой ситуации возможность компенсации ацидоза с помощью инфузии растворов соды становится проблематичной, так как развивается щелочная резистентность. Порочный круг может быть разорван лишь мерами, направленными на устранение причин лактацидоза.

При лактацидозе типа А (шок, левожелудочковая недостаточность, тяжелая анемия) терапия должна быть направлена на улучшение тканевой перфузии, на борьбу с шоком, анемией, гипоксией. Проводят оксигенотерапию, восстанавливают объем внутрисосудистой жидкости переливанием растворов электролитов, коллоидных растворов, плазмы или цельной крови и ее компонентов; вводят вазодилататоры (нитропруссид натрия и др.). Применение вазоконстрик-



торов может усугубить тяжелое состояние больного и усилить лактацидоз вследствие снижения перфузии тканей на периферии. При лактацидозе типа Б (сахарный диабет, почечная или печеночная недостаточность, передозировка салицилатов, алкогольная интоксикация, врожденные нарушения обмена глюкозы и др.) следует проводить в первую очередь терапию перечисленных заболеваний и состояний, послуживших причиной лактацидоза.

Проводится интенсивная терапия, направленная на коррекцию ацидоза, с помощью растворов бикарбоната натрия 1-2 л 2,5%-раствора со скоростью 340 мл/ч. В тех случаях, когда длительная инфузия бикарбоната натрия противопоказана (сердечно-сосудистая недостаточность), а также в критической ситуации, когда установить и быстро устранить причину лактацидоза не удастся, коррекция ацидоза осуществляется посредством перитонеального диализа или гемодиализа безлактатным диализатом.

При резко выраженном ацидозе рекомендуется внутривенное одномоментное введение 45-50 мл 8,5% раствора бикарбоната натрия. Далее в течение первых 3-4 ч надо ввести до 180-200 мл 8,5% бикарбоната натрия. Во время инфузии необходимо осуществлять контроль за ЭКГ, содержанием калия, кальция и газов крови, измерять центральное венозное давление.

При сердечно-сосудистой недостаточности или инфаркте миокарда, когда применение бикарбоната натрия противопоказано, для борьбы с ацидозом используют трисамин. Трисамин проникает в клетки организма быстрее, чем бикарбонат, и поэтому имеет преимущество перед бикарбонатом натрия, особенно в первые часы лечения резко выраженного ацидоза, когда рН крови ниже 6,9. Трисамин снижает концентрацию водородных ионов и повышает щелочной резерв крови. Больному с массой тела более 60 кг препарат вводят внутривенно в виде 3,66 % раствора из расчета около 500 мл раствора в час, т.е. около 120 капель в минуту. Максимальная доза препарата не должна превышать 1,5 г на 1 кг массы тела в сутки. Необходимо знать, что быстрое введение трисамина может вызвать угнетение дыхательного центра, снижение содержания глюкозы в крови, ионов натрия и калия.

Метиленовый синий также связывает ионы водорода, отнимая их у окисленного кофермента NADH и конвертируя его в NAD<sup>+</sup>, что проявляется снижением образования лактата и преобразованием его в пируват. Вводят метиленовый синий внутривенно в виде 1% раствора

из расчета 1-5 мг на 1 кг массы тела. Эффект наступает через 2-6 ч и продолжается до 14 ч.

Имеются сообщения об успешном лечении лактацидоза дихлор-ацетатом, который активирует пируватдегидрогеназу, вследствие чего увеличивается превращение лактата в пируват.

Прогноз при лактацидозе плохой и смертность составляет около 70-80%. Однако при лактацидозе, развившемся вследствие приема бигуанидов, смертность ниже и составляет около 40-50%.

Прогноз зависит от степени выраженности ацидоза и концентрации лактата в крови. При содержании его в крови более 4 ммоль/л смертность повышается до 90-98%. Чем успешнее и интенсивнее осуществляется алкализация организма, тем лучше прогноз.

## ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Гипогликемический синдром – это неоднородный по природе и клиническим проявлениям симптомокомплекс, обусловленный снижением концентрации глюкозы в крови.

Гипогликемический синдром характеризуется снижением циркулирующего уровня глюкозы в крови не менее чем на 0,3 ммоль/л от нижней границы нормы (3,33 ммоль/л), что сопровождается типичными клиническими проявлениями.

Гипогликемический синдром может развиваться вследствие воздействия ряда эндогенных и экзогенных **факторов**:

1. Передозировка инсулина.
2. Ограничение приема пищи.
3. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта и печени.
4. Хроническая алкогольная интоксикация.
5. Инсулинпродуцирующие опухоли.
6. Эндокринные нарушения, такие как: недостаточность передней доли гипофиза, коры надпочечников, гипотиреоз и другие причины.

### Экзогенная гипогликемия

Основной патогенетической разновидностью экзогенной гипогликемии является **гипогликемический синдром**, возникающий как осложнение терапии сахарного диабета инсулином или пероральными сахароснижающими средствами. Причина такого осложнения наиболее часто состоит в неадекватном подборе и распределении дозы сахароснижающего препарата в течении суток. В результате про-

исходит несоответствие между приемами пищи и максимальным сахароснижающим эффектом данных препаратов. Примером такого неадекватного подбора и распределения дозы вводимого гипогликемического средства может служить синдром Сомоджи, который развивается в результате смещения максимального сахароснижающего эффекта вводимого инсулина на ночные часы. Возникающая во сне гипогликемия часто остается незамеченной. Такая нераспознанная "ночная" гипогликемия обязательно сопровождается активизацией секреции ряда контринсулярных гормонов, действие которых приводит к тому, что спустя 3-4 часа от начала "ночной" гипогликемии концентрация глюкозы в крови значительно возрастает. Подобная гипергликемия часто ошибочно оценивается как результат недостаточной дозы инсулина или сахароснижающих таблеток, и эту дозу опять увеличивают, что несомненно усугубляет "ночную" гипогликемию и ведет к резким колебаниям уровня глюкозы в крови в течение суток. Таким образом, этот синдром может быть вызван неадекватной терапией любыми препаратами инсулина или сахароснижающих таблеток, а также нерациональным диетическим режимом. Наиболее тяжелой и опасной формой ятрогенной гипогликемии является гипогликемическая кома. Наряду с этими причинами в генезе гипогликемических состояний у больных СД играют роль такие факторы, как физическая активность больного, длительность заболевания, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний [5, 9].

Другой разновидностью экзогенной гипогликемии является **алиментарная гипогликемия**. Длительное многодневное ограничение приема пищи или голодание может привести к понижению уровня глюкозы в крови менее 3,33 ммоль/л. Такое снижение гликемии объясняется истощением нервных и эндокринных механизмов глюконеогенеза, в частности, ослаблением глюконеогенетических функций межучного мозга и гипофиза.

Нередко гипогликемический симптомокомплекс развивается вследствие нарушения функции желудочно-кишечного тракта и печени. Как известно, углеводы пищи (поли- и дисахариды) в ЖКТ превращаются в моносахариды. Распад углеводов до моносахаридов обеспечивается следующими ферментами: амилазой, мальтазой, инвертазой, лактазой тонкого кишечника и амилазой поджелудочной железы. Углеводы, не "переработанные" в тонком кишечнике, подвергаются расщеплению в толстом кишечнике энзимами, находящимися здесь бактерий. Нарушение функций ферментативных систем при

инфекциях, интоксикациях, повреждениях слизистой оболочки кишечника, оперативных вмешательствах и других патологических состояниях ЖКТ приводят к уменьшению образования из углеводов глюкозы и нарушению всасывания ее стенками кишечника. Нередко развитие гипогликемического синдрома связывают с дефицитом гликогена, что является результатом гепатоцеллюлярной патологии или сердечно-сосудистой недостаточности.

При некоторых патологических состояниях образование гликогена в печени, его расщепление и превращение в глюкозу значительно ослабляются. Гипогликемические состояния могут возникнуть в результате повреждения печени бактериями, вирусами, развития цирроза печени, жировой инфильтрации, злокачественных новообразований, а также при хронической алкогольной интоксикации. Механизм алкогольной гипогликемии определяется метаболизмом этанола в печени и истощением запасов гликогена. Этанол окисляется главным образом с помощью цитоплазматического фермента алкогольдегидрогеназы. В результате этой реакции образуется ацетальдегид и происходит восстановление  $\text{NAD}^+$  в  $\text{NADH}$ . При метаболизме больших количеств этанола образуется избыток  $\text{NADH}$  и соотношение  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  в клетках печени резко увеличивается. Накопление  $\text{NADH}$  способствует восстановлению пирувата в лактат. Поскольку образование глюкозы из главных предшественников глюконеогенеза лактата и аланина в качестве первого этапа требует их превращения в пируват, восстановление пирувата с образованием лактата тормозит глюконеогенез. Кроме того, увеличение соотношения  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  в печени уменьшает вклад в глюконеогенез глицерина.

### **Гипогликемии органической природы**

Среди эндокринных опухолей поджелудочной железы инсулинома встречается чаще других. При этом заболевании резко увеличивается образование и выделение инсулина –  $\beta$ -клетками. Существуют разногласия по поводу сравнительной частоты доброкачественных и злокачественных –  $\beta$ -клеточных опухолей. Принято считать, что это соотношение приблизительно равно 9:1, т.е. около 10% инсулином являются злокачественными. Диагностика и гистологическая дифференциация островковых опухолей очень трудна, т.к. часто встречается внекапсулярная инвазия или внепанкреатическая локализация инсулином (в стенке желудка, 12-перстной кишки, дивертикула Миккеля, подвздошной кишки, желчного пузыря, в малом сальнике). Неза-

висимо от локализации инсулиномы секретируют и выделяют в кровь большое количество инсулина, что ведет к снижению уровня глюкозы в крови и развитию клинической картины гипогликемического синдрома. С инсулиномой часто сочетаются и другие панкреатические опухоли (глюкогонома, соматостатинома, випома – опухоль, секретирующая вазоактивный интестинальный пептид (VIP), карцинома), что объясняет развитие гипогликемии у этих больных. Однако известно, что випома и карцинома могут секретировать не один, а два гормона, в том числе и инсулин, что может приводить к гипогликемии [8, 9].

**Клинические симптомы гипогликемии** разделяются на адренергические (связанные с активацией симпато-адреналовой системы) и нейрогликопенические, обусловленные энергетическим голоданием мозговых клеток. К наиболее характерным субъективным адренергическим симптомам относятся неосознанное беспокойство и чувство страха, легкая оглушенность, эмоциональное возбуждение по типу эйфории или повышенной раздражительности, озноб, чувство внутренней дрожи, снижение зрения и диплопия. Среди объективных адренергических симптомов самыми постоянными являются усиленное потоотделение, учащенное сердцебиение, повышение артериального давления, гиперемия или бледность кожных покровов, расширение зрачков, тремор рук. Как правило, гипогликемическое состояние сопровождается симптомами возбуждения парасимпатической нервной системы, такими, как чувство голода, усиленное слюноотечение, тошнота, боли в животе.

Нейрогликопенические проявления гипогликемии еще более разнообразны: от легких нарушений эмоциональной и поведенческой сферы до тяжелых необратимых расстройств сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности. Широкий спектр психоневрологических симптомов, сопровождающих энергетическое голодание клеток головного мозга, связан с неодинаковой чувствительностью различных структур ЦНС к низкому уровню глюкозы в крови. Кора и диэнцефальные структуры наиболее чувствительны к гликопении, поэтому уже при легкой гипогликемии и даже на фоне физиологического минимума (около 3 ммоль/л) появляется головокружение, раздражительность и беспокойство, нарушение памяти, сонливость, апатия, оглушенность, кратковременные обморочные состояния, неадекватность речи и поступков. Сюда же следует отнести некоторые из перечисленных ранее адренергических симптомов, которые связаны с

дисфункцией вегетативных центров гипоталамуса – тремор, гипергидроз, желудочно-кишечный дискомфорт, парестезии.

При глубокой и длительной гипогликемии нарушается функция филогенетически более древних образований мозга (палеокортекс, некоторые отделы спинного мозга). Клинически их дисфункция проявляется патологическими глазными симптомами (анизокория, нистагм, страбизм, вялая реакция зрачков на свет), угнетением сухожильных и брюшных рефлексов, снижением тонуса мышц, менингеальными симптомами, гиперкинезами (тризм, тонические или клонические судороги, напоминающие эпилептический припадок). При очень глубокой гипогликемии может наступить депрессивная фаза нейрогликемии, характеризующаяся глубокой комой и угнетением сердечно-сосудистой и дыхательной функций. Продолжительная и выраженная гипогликемия часто сопровождается развитием внеклеточного отека мозга. Исходя из вышеизложенного выделяют следующие клинические стадии гипогликемии:

**1 стадия.** Патогенетически обусловлена гипоксией клеток высших отделов центральной нервной системы, преимущественно коры головного мозга. Клинические признаки этой стадии весьма многообразны. Они характеризуются возбуждением или подавленностью, чувством беспокойства, изменением настроения, головной болью. При объективном исследовании можно отметить влажность кожных покровов, тахикардию. К сожалению, не все больные при этом испытывают чувство голода, в связи с чем не расценивают свое состояние как проявление гипогликемической реакции.

**2 стадия.** Патогенетическую основу ее составляет поражение субкортикально-диэнцефальной области. Клиническая симптоматика характеризуется неадекватным поведением, манерностью, двигательным возбуждением, тремором, обильной потливостью, гиперемией лица, выраженной тахикардией и артериальной гипертензией.

**3 стадия.** Гипогликемия обусловлена нарушением функциональной активности головного мозга и характеризуется резким повышением тонуса мышц, развитием тонико-клонических судорог, напоминающих эпилептический припадок, появлением симптома Бабинского, расширением зрачков. Сохраняется выраженная влажность кожных покровов, тахикардия и повышенное артериальное давление.

**4 стадия** (собственно кома). Данная стадия проявляется нарушением функций, регулируемых верхними отделами продолговатого мозга. Клиническая симптоматика гипогликемической комы сопро-

вождается отсутствием сознания. Сухожильные и периостальные рефлексы повышены. Тонус глазных яблок также повышен, зрачки расширены. Кожные покровы влажные, температура тела нормальная или слегка повышена. Дыхание обычное, запах ацетона как правило отсутствует. Тоны сердца могут быть усилены, пульс учащен, артериальное давление повышенное или нормальное.

**5 стадия.** Эта стадия патогенетически связана с нарастающим гипергидрозом и вовлечением в процесс регулирующих функций нижней части продолговатого мозга. Клиника отражает прогрессирование коматозного состояния. При этом наблюдается арефлексия, тонус мышц снижается, прекращается обильное потоотделение, может быть нарушение дыхания центрального генеза, артериальное давление падает, нарушается ритм сердца.

Следует подчеркнуть, что нередко наблюдаются и атипичные гипогликемические состояния, патогенетической основой которых является поражение лимбико-ретикулярной области. В таких случаях клинические признаки гипогликемии характеризуются тошнотой, рвотой, брадикардией, а нарушения психики проявляются эйфорией.

Опасным для жизни состоянием, сопровождающим гипогликемию, является отек головного мозга. Развитие отека мозга обусловлено несколькими факторами: поздней диагностикой, ошибочным введением инсулина или передозировкой гипертонического (40% раствора) глюкозы. Клиника отека мозга характеризуется менингеальными симптомами, рвотой, повышением температуры, нарушением дыхания и ритма сердца.

Последствия гипогликемических состояний можно разделить на ближайшие и отдаленные. Первые развиваются через несколько часов после гипогликемической реакции. К ним относятся геми-парезы и гемиплегии, афазия, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения. Отдаленные последствия развиваются через несколько дней, недель или месяцев после гипогликемического состояния. Они проявляются энцефалопатией, прогрессирующей при повторяющихся гипогликемических реакциях, эпилепсией, паркинсонизмом.

### **Лечение гипогликемии**

При легкой форме гипогликемического синдрома достаточно накормить больного пищей, богатой углеводами, дать сладкий чай, сахар, конфеты.

При развитии тяжелого гипогликемического синдрома или гипогликемической комы в большинстве случаев достаточно ввести внутривенно 40-80 мл 40% раствора глюкозы. Иногда требуется повторное введение такой дозы, и только изредка возникает необходимость в длительной внутривенной инфузии 10-20% раствора глюкозы. Острый гипогликемический синдром можно прервать внутривенным введением 0,3-0,5 мл 0,1% раствора гидрохлористого адреналина или 1 мг глюкогона.

Используя такой способ экстренной терапии гипогликемической комы, нужно помнить, что быстрый гипергликемизирующий эффект адреналина и тем более, глюкогона связан с их гликогенолитическим действием. А так как запасы гликогена при некоторых формах гипогликемического синдрома истощаются, введение адреналина или глюкогона в соответствующих случаях не дает эффекта.

Если гипогликемическая кома возникла на фоне передозировки сульфонилмочевинными сахароснижающими препаратами, то для ее купирования с самого начала следует проводить длительную внутривенную капельную инфузию 5-10-20% раствора глюкозы или, что наиболее правильно, начинать такую инфузию сразу после выведения больного из гипогликемической комы струйным введением 40% раствора глюкозы.

Принимая во внимание возможность рецидива гипогликемии и опасность тяжелых состояний, развивающихся, как правило, исподволь, больные с любой патогенетической разновидностью гипогликемического синдрома подлежат госпитализации в эндокринологическое отделение. В отделении проводят определение уровня глюкозы в крови лабораторным методом, а также срочную регистрацию ЭКГ и ЭЭГ. Для консультации приглашают невропатолога и окулиста.

Первые 8-12 часов до стабилизации уровня гликемии осуществляется режим интенсивного наблюдения с определением уровня сахара в крови каждый час.

Иногда, не смотря на достигнутую в результате экстренных и последующих мероприятий нормализацию и стабилизацию гликемии, сознание не восстанавливается. В этом случае следует заподозрить отек головного мозга или внутричерепное кровоизлияние. Диагноз уточняют путем тщательного неврологического обследования, включая люмбальную пункцию, а также с помощью прямой офтальмоскопии, позволяющей оценить состояние сосков зрительных нервов. При отеке мозга немедленно назначают осмотические диуретики и корти-



костероиды: маннитол 100-120 г внутривенно капельно (10-20% раствор) и дексаметазон – по 2 мг внутривенно каждые 6 ч.

Алгоритм экстренной терапии гипогликемической комы приведен в таблице.

### Алгоритм ургентной терапии гипогликемической комы

Основная терапия	Дополнительная терапия	Диагностические мероприятия
<p>1. Внутривенно струйно ввести 40% 40-80 мл раствора глюкозы.</p> <p>2. Если венопункция исключена, то внутримышечно вводят 1 мг р-ра глюкагона или подкожно 0,5-1,0 мл 0,1% р-ра адреналина</p>	<p>1. При полной потере сознания, особенно при судорогах, принять меры к предупреждению травм, аспирации зубных протезов, асфиксии.</p> <p>2. После восстановления сознания срочная госпитализация, для стационарных больных перевод в палату интенсивной терапии.</p>	<p>1. Определить концентрацию глюкозы крови экспресс-методом (декстростикс, гемоглюкотест).</p>
<p>1. Если сознание не восстановилось, то повторно внутривенно струйно 40-80 мл 40% р-ра глюкозы.</p> <p>2. После струйного введения 40% глюкозы, начинают внутривенно капельное введение 10% р-ра глюкозы.</p>	<p>5-15 мин.</p> <p>1. При сильной головной боли вводят внутримышечно 2 мл 50% р-ра анальгина.</p> <p>2. При сильной тошноте и рвоте вводят внутримышечно 2 мл церукала.</p>	<p>1. Определить глюкозу в крови лабораторным методом.</p> <p>2. Регистрация ЭКГ и ЭЭГ.</p> <p>3. Консультация невропатолога, окулиста для исключения инсульта и отека головного мозга.</p>
<p>1. Если уровень гликемии 3 ммоль/л, но сознание не восстановилось, имеются неврологические и офтальмологические признаки отека мозга: вводят внутривенно капельно 100-200 г маннитола (10-20% р-р) и по 2 мг дексаметазона внутривенно струйно каждые 4-6 часа.</p>	<p>15-30 мин.</p>	<p>1. При отсутствии данных, свидетельствующих об отеке головного мозга, инсульте и кардиогенном шоке, если гликемия не ниже 3 ммоль/л, следует заподозрить психогению (истерия, реактивный психоз). Срочная консультация психиатра.</p>

## Используемая литература

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М., 1998. – С. 470-477.
2. Демидова И.Ю. Гиперосмолярная некетоацидотическая кома // Анестезиология и реанимация. – 1997. – № 4. – С. 66-69.
3. Козюк Г.В. Доврачебная помощь больным сахарным диабетом в состоянии кетоацидоза и гипергликемии //Мед. знания. – 2002. – № 6. – С. 7-10.
4. Курек В.В. Интенсивная терапия диабетического кетоацидоза у детей // Мед. новости. – 1999. – № 8. – С. 44-48.
5. Окорочков А.Н., Сапего Л.Г., Степанец С.А. Неотложные состояния в эндокринологии: Практ. руководство. – Витебск, 1997. – С. 3-13.
6. Актуальные проблемы неотложных диабетических состояний в современных условиях. – / Л.А.Руюткина, З.Г.Бондарева, Н.Н. Ярошно и др. – // Клиническая медицина. – 1997. – № 9. – С. 56-59.
7. Руюткина Л.А., Бондарева З.Г.Варианты гиперосмолярного синдрома у больных СД в ургентной терапевтической клинике // Клиническая медицина.- 1998. – № 9. – С. 37-42.
8. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. – М., 2002. – С. 244-249.
9. Тишковский В.Г., Мартинчик А.П. Дифференциальная диагностика и лечение диабетических ком: Метод. Пособие. – Гродно, 1993. – 31 с.
- 10.Фасс Б. Диабетический кетоацидоз и гиперосмалярная кома. Эндокринология. – М., 1999. – С. 803-819.
- 11.Холодова Е.А. Справочник по клинической эндокринологии. – Минск: Беларусь, 2004. – 541 с.

## Содержание

Введение .....	3
Диагностика и лечение коматозных состояний у больных сахарным диабетом. Гипогликемический синдром .....	5
Гипергликемическая кетоацидотическая кома .....	5
Гипергликемическая неацидотическая гиперосмолярная кома.....	13
Некетонемическая гиперлактацемическая кома.....	14
Лечение диабетических ком.....	15
Гипогликемический синдром.....	26
Используемая литература.....	34

Учебное издание

**Никонова** Лола Васильевна  
**Тишковский** Сергей Владимирович

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.  
ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Методическое пособие  
4-е издание

Ответственный за выпуск В.А.Снежицкий

Компьютерная верстка А.В.Яроцкая  
Корректор Л.С.Засельская

Подписано в печать 18.02.2010. Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Таймс. Ризография.  
Усл. печ. л. 2,1. Уч.-изд. л. 1,8. Тираж **200** экз. Заказ **41 п.**

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет».  
ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.