

Спешни състояния и периоперативни проблеми при ендокринните болести

Ръководство за специализиращи по ендокринология
и болести на обмяната, вътрешни болести, спешна
или обща медицина, анестезиология и
реаниматология, за общопрактикуващи лекари и
студенти по медицина

Михаил Боянов

2009

Рецензенти:

Проф. д-р Боян Лозанов, дмн

Доц. д-р Цветалина Танкова, дм

Предговор

Съвременното състояние на здравеопазването у нас се характеризира с невинаги оптимална връзка между звената за извънболнична и болнична здравна помощ. Компрометирането на тази връзка води до зачестяване на обострянията на хроничните заболявания, както и до откриване на значими заболявания в стадия на техните усложнения. Декомпенсацията на ендокринните заболявания поради недобра лечебна стратегия или ненавременен диагностициране продължава да бъде значим медико-социален и здравноосигурителен проблем. Захарният диабет със своите остри усложнения остава на първо място по честота на спешните състояния и поставя редица диагностични и терапевтични проблеми, които трябва да бъдат познани задълбочено от общопрактикуващите лекари и специалистите от първичната и болничната здравна мрежа.

Последните издания на българските учебници по вътрешна медицина не навлизат в достатъчно подробности относно състоянията на ендокринна спешност поради широкия обхват на разглежданите нозологични единици. От друга страна, българските специализирани учебници по ендокринология разглеждат спешността наравно с останалите въпроси от етиопатогенезата, клиничната картина и терапията и така тя се загубва в изобилието от информация.

С други думи, нужно е българско ръководство по ендокринна спешност, което да предаде същността на лечебно-диагностичната стратегия в един по-сбит вид. В настоящото ръководство е направен опит да се отразят вярно съвременните международни тенденции в поведението при изостряне на ендокринните страдания, като едновременно с това се отчитат и особеностите на медицинската практика у нас. Отразени са протоколите за добра клинична практика, утвърдени в Клиниката по ендокринология на УМБАЛ „Александровска”.

Представеното ръководство е замислено да послужи на студентите – медици, специализиращите лекари и специалистите в областта на спешната помощ, интензивното лечение, вътрешните болести и ендокринологията в техния ежедневен допир с животозастрашаващите усложнения на ендокринните заболявания.

Създаването на настоящото ръководство не би било възможно без увличащия пример на моите учители по клинична медицина:

- **Проф. д-р Никола Алексиев, дмн**, пулмолог; бивш ръководител на Клиниката по спешна и интензивна терапия (КСИТ) на Специализираната белодробна болница „Св. София” (тогава НИББ), по-

късно и ръководител на Клиниката по вътрешни болести на II градска болница в София

- **проф. Д-р Михаил Протич, дмн**, ендокринолог, бивш ръководител на Клиниката по ендокринология при УМБАЛ „Александровска“;
- **проф. д-р Драгомир Коев, дм, и проф. д-р Боян Лозанов, дмн**, видни български ендокринолози, бивши директори на Университетската специализирана болница по ендокринология „Акад. Ив. Пенчев“, редактори на двете издания на български учебник по клинична ендокринология от 1994 год. и 2000 год.
- д-р **Пламен Попиванов**, Началник отделение по костни метаболитни заболявания и клинични проучвания при УМБАЛ „Александровска“

София, април 2009

Авторът

Д-р Михаил Боянов е роден през 1965 год. Завършва висшето си образование по медицина в МУ – София, през 1993 год. Работи 1 година като ординатор – терапевт в III градска болница в София, а от 1994 год. досега работи в Клиниката по ендокринология на УМБАЛ „Александровска“ – последователно като ординатор, асистент и доцент. Специализира в Грац (Австрия), Кьолн (Германия) и Париж (Франция). Има защитени специалности по вътрешни болести (1998 год.) и ендокринология и болести на обмяната (2000 год.). Хабилитира се през 2007 год. Има защитени две дисертации – през 1999 (за „доктор по медицина“) и 2009 г. (за „доктор на медицинските науки“) – и двете посветени на рентгеновата остеодензитометрия.

Д-р Михаил Боянов има 110 публикации в български и чуждестранни издания. Автор е на две монографии и участва в написването на 4 учебника. Председател е на Българското научно дружество по клинична дензитометрия, член е на престижни български и международни ендокринологични организации.

Съдържание

Спешни състояния при нарушения в глюкозната хомеостаза

Диабетна кетоацидоза, хиперосмоларна (некетонна кома) и лактатна ацидоза

Хипогликемии

Захарен диабет и оперативни интервенции

Захарен диабет и бременност

Спешни състояния при дисфункция на щитовидната жлеза

Хипотиреоидна (микседемна) прекома и кома

Тиреотоксична криза

Особени форми на тиреотоксикоза

Периоперативни проблеми при дисфункция на щитовидната жлеза

Щитовидна жлеза и бременност

Спешни състояния при заболявания на надбъбреците

Хипокортицизъм. Адисонова криза

Периоперативно поведение при хипокортицизъм

Тежък алдостеронов дефицит с хиперкалиемия

Феохромоцитом и катехоламинова хипертонична криза

Спешни състояния при нарушения в калциево-фосфорната обмяна

Хиперкалциемични състояния

Хипокалциемични състояния

Хипомагнезиемия, хипо- и хиперфосфатемия

Хипопитуитаризъм и хипофизна кома

Нарушения на водно-солевата обмяна

Хипонатриемия. Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон

Хипернатриемия. Безвкусен диабет

Карциноидни тумори и асоциирани проблеми

Препоръчвана литература

Спешни състояния, свързани със захарен диабет

Диабетна кетоацидоза

Диабетната кетоацидоза е тежко остро метаболитно усложнение на захарния диабет, при което абсолютният недостиг на инсулин води до хипергликемия, осмотична диуреза, дехидратация и образуване на кетонни тела с последваща метаболитна ацидоза.

Честота. Диабетната кетоацидоза (ДКА) е типично за нелекувания и захарен диабет тип 1 остро усложнение, застрашаващо живота. Класическата ДКА се развива най-често при захарен диабет тип 1. При възраст на диабетно болния под 15 години рискът от настъпването на ДКА е около 10 пъти по-голям, отколкото, ако възрастта му е над 40 години. С увеличаване продължителността на живот на диабетиците от тип 2 честотата на ДКА сред тях зачестява.

У нас преди 20 години това усложнение ежегодно се е срещало при около 8% от диабетно болните, а днес – при около 2%. 20-30% от болните с кетоацидоза са новооткрити диабетици. ДКА може да се развие при всеки диабетик, включително и при такива с тип 2 захарен диабет.

Причини за ДКА

Основните причини за настъпване на диабетна кетоацидоза са подредени по честота, както следва:

- 1. Неразпознат, новооткрит или неадекватно лекуван захарен диабет.*
- 2. Сериозни пропуски при инсулинолечението – самоволно спиране на инсулинолечението или грешки в дозировката и приложението – до 1/3 от случаите. Особен случай са автоматичните инсулинови инжектори (помпи), при които е възможно запушване на катетрите или механична повреда, останала незабелязана от пациента и довела до ДКА.*
- 3. Вметната инфекция, обострена хронична инфекция, фебрилитет или друго тежко стресово състояние (миокарден инфаркт, инсулт) – до 1/3 от случаите. Подобни вметнати състояния повишават рязко контраинсуларните хормонални нива и обикновено налагат корекции в терапията. Ако такива не се направят, е възможно да се изяви абсолютен инсулинов недостиг с последваща ДКА.*

4. Грешки в диетата (вкл. алкохолна злоупотреба) – до 15% от случаите. Подобни хранителни отклонения се срещат типично около различните национални празници или в почивните дни. Съчетанието диабетна/алкохолна кетоацидоза изисква особено терапевтично поведение.

5. Спиране на пероралните антидиабетни средства – до 15%. Това спиране може да стане по решение на пациента (опит за лечение с хомеопатия, билки и други) или при грешка на лекаря.

6. Прием на медикаменти, влошаващи метаболитния контрол, напр. кортизонови производни, тиреоидни хормони и други – до 3%.

7. Други редки причини (напр. антитела срещу инсулиновия рецептор и др.) – <1%.

Не бива да се забравя, че *острият некротизиращ панкреатит* може да доведе до ДКА и захарният диабет да бъде причината, довела пациента със силни коремни болки при лекаря.

Изясняването на причината за острата метаболитна декомпенсация на диабета следва да започне още при първия контакт с пациента или неговите близки (при безсъзнателно състояние). Нерядко лечението на ДКА остава напълно неуспешно, ако не се отстрани подлежащата причина. Ето два илюстративни примера от нашата практика:

- Диабетик тип 1 е прекарал наскоро инфекция на долните дихателни пътища, но продължава да се чувства много интоксикаран и не може да се справи с персистиращата хипергликемия и кетонурия. Поликлиничният лекар не го преглежда подробно; в клинични условия се открива белодробен абсцес.
- Бременна диабетичка тип 1 след тежка ДКА, но с персистираща кетонурия (2+ ацетон в урината), лека метаболитна ацидоза, при неособено високи нива на гликемията (около 10-12 mmol/l). При прегледа се установява оточност на долните крайници, с доплер-ехография се доказва венозна тромбоза и начален ДИК синдром.

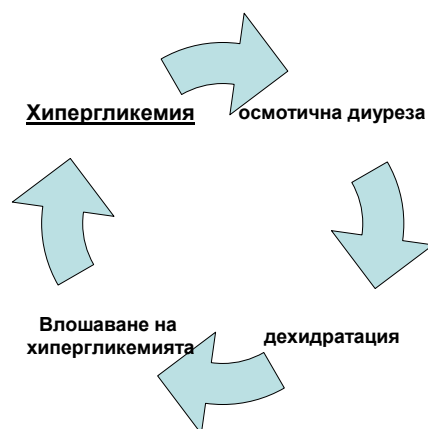
Патогенеза

Абсолютният инсулинов дефицит се съпровожда с намалено използване на глюкозата от периферните тъкани и повишена глюконеогенеза в черния дроб. От друга страна, се повишава нивото на контраинсуларните, стресови хормони – СТХ, глюкагон и кортизол. Развива се и инсулинова резистентност. Успоредно с хипергликемията тъканите „гладуват”. Гликолизата е потисната; в черния дроб спада образуването на малонил-коензим А, активира се карнитинпалмитоилтрансфераза 1 на външната митохондриална мембрана и започва пренос на мастни киселини. Много малка част от тях обаче се

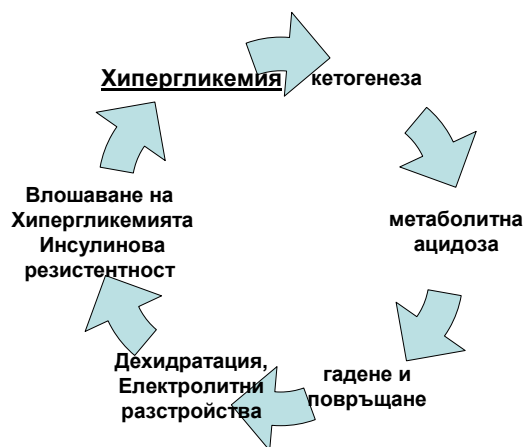
оxygenяват до ацил-коензим А. Така в черния дроб започва производството на кетотела, които се превръщат в основен енергичен субстрат за периферните тъкани. Налице са протеолиза и липолиза. ДКА е *тежко катаболно състояние*.

Двете основни патогенетични звена при кетоацидоза се обуславят от недостига на инсулин и могат да се представят схематично по следния начин:

Първа верига при ДКА (присъства и при хиперосмоларна кома)



Втора верига (типична само за ДКА, но не и за хиперосмоларна кома)



Първата патофизиологична верига се наблюдава при всяка по-тежка хипергликемия, докато втората (кетогенезата) се наблюдава основно при по-млади пациенти и такива с тип 1 захарен диабет. Черният дроб на възрастните (> 60 год.) трудно произвежда кетотела и затова за тях е типична острата хипергликемия с последващи хиперосмоларни отклонения (до кома) без поява на кетотела. Именно кетогенезата и причинената от нея ацидоза отличават ДКА от хиперосмоларната кома. Липсата на кетотела обуславя по-слабите електролитни и алкално-киселинни разстройства при хиперосмоларната кома.

Физиологичната адаптация към острия метаболитен срив включва участие на:

- *белия дроб*: хипервентилация за постигане на респираторна алкалоза, която се проявява клинично като тахипнея до степен на Кусмаулово дишане;
- *стомашно-чревния тракт*: полидипсия, полифагия и повръщане, които представляват опит на организма да изхвърли ненужните кетотела и кисели еквиваленти;
- *бъбречни механизми* – глюкозурия, кетонурия, отделяне на H^+ и други.

Диабетната кетоацидоза се характеризира с *големи загуби на течности и електролити*: вода (5-10 l), натриеви йони (400-700 mmol), хлориди (300-600 mmol), калий (над 300-700 mmol), магнезий (30-60 mmol), калций (50-100 mmol), фосфати и основи (300-500 mmol). В резултат на хиповолемията компенсаторно се развива синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен синдром, с което се прави опит за преференциално задържане на вода в организма. Това е причината на фона на тежката дехидратация и хемоконцентрация при ДКА да се среща хипонатриемия (*хипотонична дехидратация*).

Класификация по тежест

Класификацията на диабетната кетоацидоза (ДКА) по тежест включва:

- *химична* кетонемия – при запазено общо състояние в урината на болния се откриват кетотела;
- *клинична* кетоацидоза – налице е субективна и обективна симптоматика;
- *диабетна прекома* – ДКА, довела до сопор;
- *диабетна кома*.

От патофизиологична гледна точка в зависимост от степента на ацидозата (нивата на стандартните бикарбонати, SB) тя бива:

- *лека* – при стандартни бикарбонати (SB) 21-28 mmol/l;
- *средно тежка* – при SB 11-20 mmol/l;
- *тежка* – при SB < 10 mmol/l.

Клинична картина

Разгънатата клинична картина на ДКА се развива *бавно* – за поне 2-3 дни. Единствено при рязко спиране на инсулинолечението (тежък абсолютен инсулинов недостиг) ДКА може да настъпи в рамките на 24-36 часа.

Появяват се обща отпадналост, слабост; засилват се съхненето на устата, жаждата и честото уриниране. Болните предпочитат да си почиват, а по-нататък – и да лежат. Апетитът се загубва, появяват се гадене и повръщане, а при по-млади хора – и коремни болки. Стомашно-чревната симптоматика говори за напреднала ДКА. При нелекувани болни се появяват и промени в съзнанието – сънливост, негативизъм до сопор и накрая – кома. Типичната клинична картина на диабетната кетоацидоза включва следните два вида симптоми:

Симптоми на хипергликемията



Дехидратация
Тахикардия
Хипотония
Замъгляване (загуба на съзнание)

Симптоми на ацидозата



Кусмаулово дишане
Ацетонов дъх
Коремни болки
Повръщане

При **прегледа** в началото прави впечатление засилената диабетна рубеоза, признаците на дехидратация – сухо лице и лигавици, мек и малък пулс, меки очни ябълки, хипотония с тахикардия. Дишането е учестено и дълбоко, налице е ацетонов дъх (Кусмаулово дишане). При настъпила кома болните са в прострация с отпуснати мускули, отслабени до липсващи сухожилни рефлексии, със слабо реагиращи на светлина зеници.

Симптомите и признаците на ДКА са обобщени в табл. 1.

Табл. 1. Симптоми и признаци на ДКА

Симптоми на ДКА	Клинични признаци при ДКА
-----------------	---------------------------

Обща слабост	Топла и суха кожа
Жажда и често обилно уриниране	Тахикардия
Безапетитие, коремни болки	Дехидратация – понижен тургор
Гадене и повръщане	Хипотония
Зрителни смущения	Малък и мек пулс
Сънливост, неориентираност	Хипервентилация с ацетонов дъх
	Нарушено съзнание, прекома, кома

Не бива да се забравя, че на този фон могат да се открият евентуално *симптоми на отключващото събитие* – интеркурентно заболяване, операция, миокарден инфаркт (включително тихи форми) и други.

При ДКА са налице признаци от стомашно-чревния тракт (гадене, повръщане, силни коремни болки), които често налагат *изключване на остър корем*. Вероятността да се касае за такова усложнение може да се степенува по следния начин:

- Ако пациентът е на възраст < 30 год. и рН е < 7.1, коремните болки могат да се отдадат на ацидозата. Младият организъм е много чувствителен към ацидозата и притежава силни компенсаторни механизми (елиминационен гастрит и ентероколит).
- Ако пациентът е на възраст > 30 год. и рН е > 7.1, коремните болки не биха могли да се отдадат само на ацидозата и следва да се търси и консултация с хирургична насоченост.

Диагноза на ДКА

Правилно поставената диагноза ДКА изисква при налична хипергликемия едновременно да се потвърдят лабораторно **двете основни нарушения**:

- **кетогенеза** – например с доказване на кетотела в урината с Ketostix или в серума с приспособени за това глюкомери и специални лентички;
- **метаболитна ацидоза** – доказана с изследване на алкално-киселинно равновесие, по възможност от артериален източник.

Твърде често в практиката диагнозата ДКА се подозира само въз основа на измерване на кръвната захар. Необходимо е обаче да се докаже **съчетанието от хипергликемия + кетогенеза, довела до метаболитна ацидоза**.

В амбулаторни условия първите две изследвания обикновено са на серумната гликемия (**кръвна захар**) и за **ацетонурия** (уринен тест). Някои по-съвременни апарати за измерване на плазмена глюкоза позволяват измерване на **серумното ниво на бета-хидроксимаслената киселина** (със специално пригодени лентички). Тя е специфично кетотяло и с този тест се подобрява

чувствителността при откриване на ранните форми на химическа кетоза без изявена ДКА.

*Стойностите на кръвната захар сами по себе си не могат да аргументират диагнозата ДКА. При някои болни ДКА се развива едва при кръвна захар над 25-30 mmol/l, а при други – още при стойности около 20 mmol/l. Тъй като алкално-киселинното равновесие се изследва само в специализирани лаборатории, общопрактикуващият лекар би могъл да предполага ДКА според **стойностите на кръвната захар и полуколичественото изследване на кетонурията** с Ketostix, както е показано в табл. 2.*

Табл. 2. Определяне на вероятността да се касае за ДКА въз основа на измерване на кръвна захар и ацетонурия

Кр. захар		Брой плюсове при изследване на ацетонурията	Диагноза ДКА
> 18-20 mmol/l	И	ацетонурия > ++	Вероятна
15 – 20 mmol/l	ИЛИ	ацетонурия ≥ ++	Възможна
< 15 mmol/l	И	ацетонурия = +, следи или -	Необоснована

Уринните лентички определят кетонурията, като я отчитат полуколичествено в няколко степени: – (отр.), следи, +, ++, +++, +++++. Трябва да се има предвид, че използваните тест-лентички за отчитане на кетонурията *измерват основно ацетона* и в по-малка степен – ацетоцетната киселина; но не и бета-хидроксимаслената киселина. Когато последната преобладава (при алкохолна или лактатна ацидоза) тест-лентичките дават по-ниски от истинските резултати. Обратно, в началото на лечението на ДКА спада първа бета-хидроксимаслената киселина, което не се отчита от лентичките и високите стойности на кетонурията се задържат по-продължително време. Ето защо все по-голямо приложение намират тестовете за измерване на бета-хидроксимаслената киселина в серума при използване на стандартен глюкомер и специални тест-лентички.

В *болнична обстановка* освен кръвната захар и степента на ацетонурия (измерени първоначално от общопрактикуващия лекар или в спешното звено) се отчитат и следните биохимични показатели (**лабораторен минимум при ДКА**):

- *Левкоцити* – за търсене на евентуална инфекция (при ДКА поради стреса за организма левкоцитозата може да достигне $10-13 \times 10^9$). Стойности $> 13-15 \times 10^9$ говорят за съществуващо възпаление.

■ *Хемоглобин, еритроцити* – за изключване на анемия и оценка на хемоконцентрацията.

■ *Хематокрит* – за оценка степента на дехидратацията (серумният натрий не е достатъчно показателен поради неадекватна секреция на АДХ).

■ Серумни електролити (*натрий, калий, хлориди, евентуално фосфати*) – за обективизиране на диселектролитемията и проследяване на лечението ѝ.

■ Серумен *креатинин* – за изключване на бъбречна недостатъчност (предстоят инфузии).

■ *Чернодробни ензими, креатинкиназа* (евентуално *тропонин*) – за изключване на остър коронарен инцидент (честа „тиха“ исхемия при захарен диабет).

■ Евентуално *серумна амилаза* – при ДКА стойността ѝ може да надхвърли горната граница на нормата с 10-20% поради засягане и на слюнчените жлези (повръщане и т.н.).

■ *Алкално-киселинно равновесие* (АКР) – особено важни са рН, стандартните бикарбонати (SB) и излишъкът на бази (BE). В условия на спешност е позволено да се изследва и АКР от венозна кръв (в нея по-силно променени са кръвните газове), но се предпочита артериализирана капилярна кръв (убожда се върхчето на пръста след енергично разтриване).

Кръвната захар, електролитите и особено калиемията, както и АКР се следят поне на 3 часа до стабилизиране на състоянието.

Типична за ДКА е **хипокалиемията** (тя е и втреклетъчна заради обменянето на калиеви срещу водородни йони като компенсират ацидозата механизъм) в условията на декомпенсирана метаболитна ацидоза: рН < 7,37; SB < 25 mEq/l, BE > 12,5l. За потвърждаване ендогенния характер на ацидозата е полезно определянето на т.нар. **анионна дупка** = (Na+K) – (Cl+HCO₃). В норма тя е между -12 и +12 mEq. Кусмауловото дишане компенсира метаболитната ацидоза с дихателна алкалоза и **pCO₂ е много ниско** – под 3-4 kPa (<36 mm Hg), а pO₂ и сатурацията са високи (в норма). Понякога на фона на дехидратацията има и **хипонатриемия** (хипотонична дехидратация) – в резултат на повръщанията и компенсаторната ексцесивна секреция на антидиуретичен хормон. По-рядко се наблюдава **хипомагнезиемия или хипофосфатемия**. Търсят се активно данни за инфекция. Не се разчита само на повишената температура и левкоцитозата, а при съмнение се провежда рентгенография на бял дроб и сърце, уринни посеви и други.

Рентгенографията на бял дроб и сърце (за изключване на белодробен процес) и **електрокардиограмата** (за изключване на коронарен инцидент)

влизат в минимума инструментални изследвания при приемането на болен с ДКА.

Диференциална диагноза

Най-често диференциална диагноза се прави с *хипогликемичната кома*. Основните разлики между двете състояния са показани в табл. 3.

Табл. 3. Основни различия между диабетна хипергликемична и хипогликемична кома

	ДКА	Хипогликемия
Начало	Постепенно – за 2-3 дни	Внезапно – минути
Дехидратация	Да, силна	Не
Кусмаулово дишане	Да	Не
Ацетонов дъх	Да	Не
Гърчове	Рядко	Да, често
Повлияване от глюкоза i.v.	Не	Да

При невъзможност за ориентация и измерване на кръвна захар или кетонурия емпирично се прилагат 40-60 ml 40% Glucosa като при хипогликемична кома.

Диференциална диагноза на метаболитната ацидоза се прави с отравяния (етанол, метанол, НСПВС, барбитурати), с лактатацидоза (измерване на лактати в кръвта), с ХБН (уремия) и рабдомиолиза.

Диференциалната диагноза на коматозното състояние е много широка и включва диселектролитемии, шок, хипертонична енцефалопатия, мозъчен инсулт и други. Спонтанна кетонурия се наблюдава и при гладуване.

Диференциалната диагноза на коремната болка включва и остър корем. Объркването на ДКА с остър корем и последваща операция могат да доведат до фатален изход. При възраст под 30 год. и $pH < 7,1$ се приема, че причината за коремните болки е само ДКА. При възраст над 40 год. и $pH > 7,1$ трябва да се търси и коремна патология.

Лечение на ДКА

ДКА се лекува в *интензивно отделение или специализирано ендокринологично звено*. Болният е под непрекъснато наблюдение на жизнените параметри и ако до 3-ия час не отдели спонтанно урина, се катетеризира.

В табл. 4 са представени основните компоненти на лечението. Три от тях са **задължителни: инфузионни разтвори, инсулин, калиев хлорид**, а четвъртата се прилага **при нужда – натриев бикарбонат**. Тези лечебни средства се прилагат независимо едно от друго, а количеството им се определя от биохимичните параметри – кръвна захар, калиемия, серумно рН. Те се изследват ежечасно или поне на 3 часа и терапията се преоценява.

Задължителни компоненти на лечението на ДКА

1. Инфузионни разтвори

Важните въпроси са два: **колко и какъв разтвор** ще се влива?

Количеството на влениите течности се определя клинично според степента на дехидратацията. Възможно е определяне и по формула в зависимост от хематокрита и/или плазмения осмолалитет (виж Хиперосмоларна некетонна кома). Обикновено нуждите възлизат на **4-8 литра за първите 24 часа**. Едно просто правило в интензивната медицина гласи, че ако на даден пациент ще се вливат по-малко от 2 l течности, те могат да се приложат и *per os*. След поставянето на венозен път за **1-ия час се влива около 1 l разтвори, а в следващите 4-6 часа – около 250-500 ml на час**. След това може да се продължи и с по 500 ml на всеки 3-4 часа. Повишено внимание се изисква при ограничена бъбречна функция (следене на диурезата, евнтуално търсене на признаци за белодробен застои). Обикновено пациентите не отделят урина в първите 2-3 часа в случаите на по-тежка дехидратация, но липсата на диуреза след 6-ия час и влени поне 3 литра изисква преоценка на състоянието.

Видът на прилаганите разтвори зависи само от нивото на кръвната захар (виж табл.та). **Високата гликемия** налага вливане на **чист физиологичен разтвор**. Той се явява хипоосмоларен и коригира осмолалитета. При спадане на кръвната захар **под 13 mmol/l се включва 5%-ен глюкозен серум**, а под **10 mmol/l – 5%-ен глюкозен разтвор**. Стойности под 6 mmol/l са опасни за хипогликемия и налагат включване на 10%-ен разтвор.

2. Инсулин

При ДКА **инсулинът се прилага само венозно** – той е само бързодействащ човешки или аналогов инсулин. За **понижаване** на кръвната захар е достатъчно да се прилагат **4-8 UI/час**, а за поддържане на **постоянно ниво – 2-4 UI/час**. При кръвна захар над 33 mmol/l преди инфузията може да се започне с болусно приложение на 8-16 UI бързодействащ инсулин. **Прицелната стойност на кръвната захар е 10-12 mmol/l**. Целта е кръвната захар да спада

средно с 1-2 mmol/l на час, т.е. в никакъв случай **да не се надвишава спад > 5 mmol/l час**. Бързото спадане на серумната глюкоза превръща кръвта в хипоосмоларна спрямо мозъчните клетки и може да настъпи мозъчен оток (промени в съзнанието и т.н.). Разгърнатият мозъчен оток изисква лечение с глюкокортикоиди (дексаметазон) и обикновено се повлиява бавно (> 1 денонощие).

Към *подкожно приложение на инсулин* се преминава поне 6 часа след като кетонурията стане отрицателна и кръвната захар е под 12 mmol/l, и то при условие че пациентът може да приема достатъчно храна и течности през устата. Инфузиите се изключват едва 20-30 мин след първата подкожна апликация на инсулин, тъй като полуживотът на венозно приложения инсулин е под 10 минути. Грешка на изкуството е по време на лечението да се спират инфузиите и инсулинолечението за повече от 5-10 минути (например за ходене до тоалетна, тютюнопушене и други).

3. Калиеви разтвори

Прилага се обикновено калиев хлорид. **1 ml 10%-ен разтвор съдържа 2 mEq калий (2 mmol)**. Количеството вливан калий **зависи от изходното ниво на калиемията, бъбречната функция** и евентуалното приложение на бикарбонати (виж табл.та). До получаването на данните за серумния креатинин и калий се разрешава вливане на максимално 20 ml калий. Обикновено в първата инфузия се поставят 5-10 ml 10 %-ен калиев разтвор (за 1 час). След това дозирането се извършва, както е показано в табл. 4.

Важно е **калиевата инфузия да бъде бавна** – максимално разрешената скорост е 20 ml (= 40 mEq) на час. Трябва да се има предвид, че калият дразни венозната стена и причинява болка. В хода на инфузията не бива да се добавя допълнително количество KCl в банката.

При приложение на натриев бикарбонат дозата на калия би трябвало да се повиши с 5-10 ml 10%-ен KCl на всеки 50 ml 8,6%-ен NaHCO₃.

4. Натриев бикарбонат (8.6 %-ен разтвор)

Тези разтвори се прилагат **само ако артериалното рН спадне под 6.9**. В миналото натриев бикарбонат се прилагаше и при по-високо рН, ако ексцесът на бази (BE) надхвърля -15 mmol/l. Днес се счита, че това може да повиши опасността от прекалено бърза корекция на ацидозата, тъй като инсулинолечението само по себе си подобрява алкално-киселинното равновесие и така може да се създадат условия за алкалоза.

Други мерки

При повишен тромботичен риск (затлъстяване, подлежаща сърдечно-съдова патология, венозна стаза в долните крайници или малкия таз) се прилагат профилактични дози хепарин. При инфекция се прилагат венозни антибиотици. При тежка хипомагнезиемия е възможно да се влее венозно магнезиев препарат, а при хипокалциемия – калциев глюконат. В някои страни се практикува и корекция на фосфатемията с вливане на фосфатен разтвор (но не и у нас). За корекция на хипонатриемията обикновено са достатъчни вливанията на натрий-съдържащи разтвори (физиологичен, глюкозен серум).

Табл. 4. Задължителни лечебни действия при ДКА

1. Заместване на водните загуби	
Количество	по ½ – 1 l на час в началото до 6-8 l в първото денонощие
Вид (зависи от кр. захар)*	К.З. > 13 mmol/l – Serum Physiologicum К.З. 10-13 mmol/l – Serum Glucosae К.З. 6-10 mmol/l – 5% или 10% Glucosa К.З. < 6 mmol/l – 10% Glucosa
2. Корекция на инсулиновия дефицит	
Прицелна стойност на кръвната захар – 10-12 mmol/l	4-8 Е инсулин** на час за понижаване на кръвната захар и 2-4 Е/час за поддържане на едно и също ниво
3. Корекция на хипокалиемията***	
сер. К > 5.5 mmol/l	- не се коригира
сер. К 4.5 -5.5 mmol/l	- по 10 mmol К на час
сер. К 3.0-4.5 mmol/l	- по 20 mmol К на час
сер. К < 3.0 mmol/l	- 30-40 mmol К на час
4. Корекция на ацидозата	
(само при pH < 6.9)	Формула на Astrup ml 8,6 %-ен р-р на NaHCO ₃ = 0,3 x kg x BE / 2****

*При кръвна захар под 13 mmol/l някои предпочитат използването на схемата глюкоза-инсулин-калий (ГИК) = 500 ml 10% Glucosa + 24 Е бързодействащ инсулин + 20 mmol К; за 4-6 часа.

** ползва се **само бързодействащ (човешки или аналогов) инсулин !!**

***1 ml 10%-ен разтвор на KCl = 2 mmol К. Калий не бива да се влива, преди да е започнато инсулинолечение и рехидратация; или при липса на диуреза до 3-ия час (внимание – ОБН!). Калиевата инфузия следва да се спре, ако серумният калий надхвърли 5.0 mmol/l или часовата диуреза спадне под 40 ml.

****според някои автори дозата не се разделя на 2, а на 3 и тогава формулата изглежда така: ml 8,6 %-ен р-р на NaHCO₃ = kg x BE / 10. Това е количеството, което прилагаме и ние в практиката. На 3-4-ия час се прави преоценка и се влива още една подобна доза, ако pH продължава да бъде под 7.1.

Забележки:

1. *Инсулинът и калият могат да се поставят в банката с рехидратиращите разтвори. Натриевият бикарбонат се прилага отделно, през втори венозен път в различна банка с малко физиологичен серум за разреждане. В никакъв случай не бива натриевият бикарбонат да се смесва с инсулина и калиевия разтвор (действието им взаимно се неутрализира).*

2. *Инсулинолечението подобрява АКР и влошава хипокалиемията. Алкализиращото лечение също влошава хипокалиемията.*

Когато болните са в съзнание и състоянието им не е тежко, корекцията на водно-електролитното равновесие може да се постигне и с перорален прием на голям обем течности (напр. шипков чай) с добавка на калий. Друга възможност е прием на големи количества айрян с добавен към него калиев хлорид (от ампулна форма).

Усложнения на ДКА

1. *Тромбоза (например мезентериална) вследствие на хемоконцентрацията; рядко – ДИК синдром.*

2. *Мозъчен оток или трайна мозъчна увреда до настъпване на смърт*

3. *Усложнения от прекалено интензивно лечение и бърза корекция на нарушенията – хипогликемия, хиперкалиемия, метаболитна алкалоза, мозъчен оток (той се лекува с дексаметазон, манитол и хипервентилация), мозъчна хипоксия (при загуба на фосфати) и диселектролитна енцефалопатия (промени в съзнанието при прекалено бърза корекция).*

Прогноза

Смъртността при тежка ДКА е 5%. Необходимо е проследяване на болните от личния лекар в последващите 1-2 месеца, както и обучение за самоконтрол и поведение при опасност от декомпенсация.

Задачи на доболничното здравно звено

Общопрактикуващият лекар и спешното звено имат за задача да осигурят стабилност на жизнените функции до хоспитализацията. Те са длъжни да измерят поне кръвна захар и кетонурия и да започнат корекцията на водно-електролитния дисбаланс и инсулиновия дефицит. Подходящо е например включването на банка с физиологичен разтвор с 8 Е бързодействащ инсулин в нея и 5-10 ml 10%-ен разтвор на KCl, която да изтече за около 1 час – до постъпването в болничното звено. При съмнение за тежка ацидоза могат да

се дадат 20-40 ml 8,6%-ен разтвор NaHCO_3 per os или i.v. през втори венозен път за 1 час. При кръвна захар над 33 mmol/l преди инфузията може да се започне с болусно приложение на 8 E бързодействащ (кристален) инсулин.

За клиничната практика

Алгоритъм за поведение при ДКА (по В. Христов и З. Каменов)

ПРОТОКОЛ

за диагностика, проследяване и лечение на диабетна кетоацидоза

1. ЛАБОРАТОРНИ ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ

- кръвна глюкоза > 13,75 mmol/L
- арт. рН < 7,3 kPa
- SB < 15 mEq/L
- кетонурия > +

2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

- анамнеза, соматичен статус, неврологичен статус, ЕКГ, Rö графия – pulmo et cor
- по преценка – консултации с невролог, офталмолог, хирург
- ПКК, АКР (КГА), кр. захар, кетонурия, K⁺, Na⁺, Cl⁻, креатинин, КК, МВ, АСАТ, амилаза, билирубин.
- При индикации – урокултура, хемокултура и т.н.

3. В ИЗ се описват анамнезата, статусът, диференциалнодиагностичният и лечебният план; В КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ЛИСТ – общите изследвания, а в РЕАНИМАЦИОННИЯ ЛИСТ – изследванията, с които се диагностицира и проследява кетоацидозата.

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ НАСОКИ

- При развитието на кетоацидоза в общия случай има следните водно-електролитни дефицити: вода 100 ml/kg телесно тегло; натрий – 7-10 mEq/kg телесно тегло; калий – 3-5 mEq/kg телесно тегло; хлор – 3-5 mEq/kg телесно тегло; PO₄ – 1-1,5 mmol/kg телесно тегло
- Патологичният подход в лечението на диабетната кетоацидоза изисква тяхната адекватна и своевременна субституция.

5. ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

- Лечението се провежда само с бързодействащ инсулин i.v., по изключение в същата доза i.m. в m. deltoideus.
- Започва се с бързодействащ инсулин i.v. болус от: 0,15 U/kg т.т. (около 10 U)
- Продължава се с i.v. инфузия от 0,1 U/kg/h (около 4-6 U/h)
- Ако за първия час от лечението кръвната захар не спадне с 2,75-3 mmol/L, дозата на инсулина трябва да се удвои.
- Цел на инсулинотерапията е поддържането на кръвната захар между 8,5-11 mmol/L
- При спадане на кръвната захар под 14 mmol/L е необходимо да се замени вливането на физиологичен разтвор с 5% serum glucosae/5% glucosa в дози около 150 ml/h (или 1 банка за 3 часа) с 0,1 U/kg/h (около 4-6 U/h инсулин)
- При преминаване на интензифициран подкожен инсулинов режим инфузията с инсулин да се спре 30 мин! след първата подкожна инжекция.

6. ОБЕМ-ЗАМЕСТВАЩА ТЕРАПИЯ

- Съобразява се със сърдечно-съдовата система, бъбречната функция и степента на дехидратация
- През първия час се вливат 1000 ml 0,9% NaCl
- Следващите часове се вливат по 500-1000 ml/h до възстановяване на водния дефицит.
- След това се провежда i.v. поддържаща инфузия с около 150 ml/h (или 1 банка за 3 часа)
 - при кръвна захар над 14 mmol/L – с 0,9% NaCl
 - при кръвна захар под 14 mmol/L – с 5% serum glucosae или 5% glucosa

7. ЛЕЧЕНИЕ С КАЛИЕВ ХЛОРИД

- Цел на лечението е поддържането на серумния калий между 4 и 5 mmol/L
- Да се имат предвид бъбречната функция и електрокардиограмата
- Ако серумният K е над 5,5 mEq/L, да не се влива KCl.
- Ако серумният K е под 3,3 mEq/L, да се влива 40 mEq KCl/h i.v. gtt a gtt.
- При серумен K между 3,3 и 5,5 mEq/L да се вливат по 20 mEq KCl на всеки литър i.v. инфузия.

8. ЛЕЧЕНИЕ С БИКАРБОНАТИ

- При рН над 7 не се вливат бикарбонати
- При рН под 7 се вливат 40 mmol/h бикарбонати, разтворени в 9% NaCl или в 5% глюкоза, напр. 100 mmol NaHCO₃ се разтваря в 400 ml 5% глюкоза и се инфузира по 200 ml/h до покачване на рН над 7.

Хиперосмоларна (некетонна) кома

Тя се среща при по-възрастните пациенти. При тях поради възрастните промени в черния дроб и частично запазена инсулинова секреция хипергликемията не се съпровожда от усилена кетогенеза и липсва ацидоза. Този тип нарушение се открива по-трудно, а се среща и при пациенти на перорална терапия с антидиабетни средства. За разлика от ДКА е **необходимо по-дълго време**, за да се достигне до хиперосмоларна прекома или кома. ДКА може да се развие за 2-3 дни, докато хиперосмоларна прекома или кома – за около 1 седмица. За появата ѝ допринасят обезводняването или приемът на високоосмоларни разтвори (например сладки концентрирани сокове). Хиперосмоларната некетонна прекома или кома могат да бъдат и първата клинична изява на протичал безсимптомно дотогава захарен диабет тип 2.

Сред **ускоряващите причини** са новопоявила се *инфекция* (основно белодробна или урогенитална), остър коронарен или мозъчносъдов *инцидент*, травми, изгаряния и други. Редица лекарства могат да станат причина за постепенното развитие на опасна хипергликемия – бета-блокери, диуретици, кортикостероиди. *Тиазидните диуретици* едновременно повлияват инсулиновата резистентност и бъбречната екскреция на глюкоза и намаляват ефективния плазмен обем.

Хипергликемията води до глюкозурия и осмотична диуреза със спадане на ефективния плазмен обем, последваща редуция на гломерулната филтрация и задълбочаване на хипергликемията. Стойностите на кръвната захар може да достигнат екстремни нива (от порядъка > 40 mmol/l), каквито не са типични за ДКА.

Смъртността при това усложнение е **висока – 10-20%**, за разлика от < 5% при ДКА. Тя нараства с възрастта на пациентъ.

Клинико-лабораторна характеристика

Основните компоненти на хиперосмоларната кома са:

1. Висока хипергликемия – **кръвна захар над 33 mmol/l**.
2. Тежка **дехидратация** и **хиперосмоларитет (> 330 mosmol/l)**.
3. **Липса на метаболитна ацидоза** (стандартните бикарбонати са над 18 mmol/l).
4. **Вълнообразни промени в съзнанието до кома**. Възможни са халюцинации или гърчове (до 25% от случаите).

5. Наличие на множество **отключващи фактори**, например прием на бримкови диуретици, прием на концентрирани захарни разтвори, инфекции и др.

Плазменият осмолалитет се изчислява по **формулата**:

осмолалитет (mosmol/kg) = 2 (Na + K) + урея + кр. захар

В тези случаи *не е достатъчно* изчисляването само на ефективния плазмен осмолалитет = 2 x Na, тъй като хиперосмоларността е за сметка на хипергликемията. В този случай уравнението изглежда така:

Ефективен осмолалитет (mosmol/kg) = 2 x Na + кр. захар (норма 275-295)

При ефективен осмолалитет < 320 mosmol/kg не се касае за хиперосмоларно некетонно състояние и тогава за комата или прекомата трябва да се търсят други причини (мозъчносъдов инцидент или други). При стойности > 340 mosmol/kg пациентите обикновено са коматозни.

Хиперосмоларната кома не се характеризира с промяна в анионната дупка. Ако такава е налице, следва да се изключи друга възможна причина – например лактатна ацидоза, метаболитна ацидоза при ХБН и други.

Хиперосмоларната кома трябва активно да се търси при по-възрастни пациенти с нарушения в съзнанието, които са дехидратирани и нямат тахипнея. Често е възможно поставяне на **погрешна диагноза мозъчносъдов инцидент**. Отграничаването от мозъчна исхемия понякога е трудно, тъй като в резултат на тежката дехидратация е възможна хипоперфузия на мозъчната тъкан. За **доказване на хиперосмоларната кома е достатъчно изследване на кръвната захар, уреята, електролитите и АКР**.

Наложителна е хоспитализация. Принципите на лечение са същите като при ДКА, с тази разлика, че не се налага приложение на алкализиращи разтвори.

От изключително значение за успеха на лечението е **достатъчната хидратация**. Предполагаемият дефицит на вода се изчислява по следната формула:

Дефицит на вода в литри = (295 – плазмен осмолалитет) / 295 x 0.6 x телесно тегло (в kg)

В някои ръководства се препоръчва при много висок осмоларитет ($> 340 \text{ mosmol/kg}$) лечението да започне с вливане на 0.45 %-ен разтвор на натриев хлорид. У нас това не се прилага, а до кръвна захар над 12-13 mmol/l се прилага **физиологичен разтвор**. Той се явява хипоосмоларен спрямо серума на пациента и освен това осигурява по-плавна корекция на хиперосмоларитета.

Поради високите стойности на кръвната захар може да се започне с 8-12 IU бързодействащ инсулин, въведен като венозен болус. Тъй като няма кетоацидоза, която влошава инсулиновата чувствителност *per se*, **след първоначален период от 2-4 часа кръвната захар може да започне да спада бързо** (по-бързо отколкото при тежка ДКА). Ето защо тя се контролира често с цел избягване на хипогликемия или прекалено бързо понижаване с последващ мозъчен оток. Освен това в отсъствие на адекватна хидратация инсулинолечението може да доведе до хипотония и колапс.

Липсата на кетоацидоза обуславя и **по-лесното преодоляване на хипокалиемията**. Не се налага приложение на алкализирани разтвори.

Сред **възможните усложнения на хиперосмоларната кома** са:

- тромбоемболични инциденти – вискозитетът и коагулобилитетът на хиперосмоларната кръв са повишени и е наложително приложение на профилактични дози **антикоагулант** (например 1000 IU/час хепарин, или 0.3 mg/ден нискомолекулен хепарин).
- Мозъчен оток – проявява се с главоболие, евентуално обърканост и гърчове. Лечението включва манитол, дексаметазон (по няколко mg на денонощие) и фуросемид.

Лактатна ацидоза

Това е най-смъртоносното остро усложнение при захарен диабет – със смъртност до 50%. Обикновено възниква в условията на дехидратация и анаеробна гликолиза (тежка исхемия или хипоперфузия, екстремна физическа активност). В миналото е била наблюдавана при лечение с фенформин и буформин, но съвременният бигванид – метформинът, не повишава риска от лактацидоза. Той се повишава единствено когато метформин се прилага извън безопасните показания, например при серумен креатинин $> 150 \mu\text{g/l}$, или нива на чернодробните трансминази ASAT и ALAT $> 100 \text{ IU/l}$. При класическа ДКА до 15% от пациентите могат да имат и повишени нива на лактатите в кръвта в резултат на хипоперфузията на черния дроб и действието на контраинсуларните хормони.

За лактацидоза би трябвало да се мисли, когато общото състояние на диабетика се влоши, налице са хипотония, хипервентилация, доказва се метаболитна ацидоза, но няма хипергликемия, нито съществена кетонемия/кетонурия или друга известна причина за ацидозата. Анионната дупка обикновено е увеличена.

Диагнозата се поставя при изследване на нивото на лактатите в кръвта. Съществуват съвременни апарати (подобни на глюкомери) за самоконтрол на нивото на лактатите.

Лечението на лактацидозата обичайно включва **рехидратация, инсулинолечение, ниски дози калий и алкализирани разтвори (натриев бикарбонат)**. Препоръчва се извършването на **хемодиализа** по спешност в по-тежките случаи.

Алкохолна кетоацидоза

Тя може да се отключи при съчетание на гладуване (намален прием на храна) с алкохолна консумация. Произвеждат се алдехиди и кетонни тела. Повишава се съотношението бета-хидроксипропанат/ацетоацетат. Пациентите обикновено са с повръщане, промени в съзнанието и ацидоза. Изключително важно е снемане на анамнеза и/или измерване на нивото на етанола в кръвта. Алкохолната ацидоза отговаря много добре на глюкозна инфузия.

Хипогликемии

По определение, за да се приеме наличието на хипогликемия, е необходимо на *фона на насочващи симптоми (адренергични или невроглюкопенични)* да се измери $KZ < 2.8 \text{ mmol/l}$. Някои автори предлагат за разграничителна граница 3.0 mmol/l . При *типична симптоматика без измерване на кръвна захар* хипогликемията се приема за *възможна*, но недоказана. Хипогликемията се приема за *тежка*, ако налага *намеса на трето лице и/или парентерален внос* на въглехидрати или глюкагон. Възможно е и безсимптомно протичане на хипогликемия с ниски нива на кръвната захар ($< 2.8 \text{ mmol/l}$).

Етиология

Най-често хипогликемия се наблюдава в практиката **при диабетици**. При инсулинолечение тя може да се причини от *свърхдозирание на инсулина*, прекомерна двигателна активност или неадекватен прием на въглехидрати. Среща се и при пациенти на *лечение със СУП*, особено при такива в по-

напреднала възраст, или със съпровождащо чернодробно или бъбречно увреждане, както и при приемащи медикаменти, които потенцират действието на пероралните антидиабетни средства (като аспирин, варфарин или фибрати).

Хипогликемията е сравнително често усложнение на лечението при захарен диабет. Приблизително 30% от по-младите пациенти с тип 1 диабет са имали поне една хипогликемична кома през живота си, като годишно честотата на тежките хипогликемии е близо 10%. Смъртност вследствие на хипогликемична кома се среща при около 3-4% от общата смъртност, свързана с диабета. Напоследък с по-широката употреба на аналогови инсулини има значителна редукция на хипогликемичните инциденти.

По своята същност хипогликемиите биват **органични и функционални**, възникващи **на гладно или след нахранване**. Хипогликемията на гладно може да бъде симптом на самостоятелно заболяване, докато тази след нахранване обикновено е вторична при друго основно заболяване. В табл. 5 са изброени най-честите причини за двата вида хипогликемии.

Табл. 5. Най-чести причини за хипогликемии в гладно и нахранено състояние

На гладно		След нахранване
С хиперинсулинемия	Без хиперинсулинемия	
Свръхдоза инсулин	Чернодробна	Дъмпинг-синдром
Свръхдоза СУП	недостатъчност	Функционална
Инсулином	ХБН	хипогликемия
Антитела срещу	Анорексия	ЗД тип 2
инсулиновия рецептор	Хипокортицизъм	Употреба на алкохол
	Употреба на алкохол	
	Салицилати, бета-блокери (главно при диабетици)	

Клинични прояви

При спадане на плазмената глюкоза под даден индивидуален праг, но средно $< 3.3 \text{ mmol/L}$ отговорът на организма е активиране на контрарегулаторните механизми по пътя на *адренергичната система* с цел корекция на гликемията. Ако кръвната захар продължи да спада, липсата на ефективно глюкозно ниво в централната нервна система довежда до т.нар. *невроглюкопения*. Следователно клиничните прояви при хипогликемия се реализират в **две** последователни **фази** – *адренергична и невроглюкопенична* (табл. 6). Адренергичната фаза трае средно 5-10 минути, след което се преминава в невроглюкопеничната.

Табл. 6. Основни клинични изяви на хипогликемията

Адренергична фаза	Невроглюкопенична фаза
<ul style="list-style-type: none"> • тахикардия • палпитации • тремор • неспокойствие • изпотяване 	<ul style="list-style-type: none"> • чувство на глад • примаяване • главоболие • смущения в поведението • замъглено съзнание • гърчове • кома

Трябва да се има предвид, че реакциите на хората по време на невроглюкопеничната фаза са твърде индивидуални и непредсказуеми – плач, смях, скандално поведение, агресия и други. По принцип и особено при диабетици с тежка невропатия и нарушен адренергичен отговор към хипогликемия (нарушен усет) всяко абнормно поведение може да бъде изява на настъпила, но неосъзнавана тежка хипогликемия.

Диагноза на хипогликемията

Сигурната диагноза на хипогликемията изисква **измерване на кръвната захар по време на клинична симптоматика**, извършено от *квалифицирано медицинско лице*. За да се приеме наличието на хипогликемия, е необходимо на фона на насочващи симптоми да се измери КЗ < 2.8 mmol/l (евентуално с невроглюкопенични симптоми). Първите симптоми на хипогликемията се изявяват още при КЗ < 3.3 – 3.5 mmol/l и тогава са предимно адренергични. Адренергичната симптоматика (сърцебиене, треперене, изпотяване и т.н.) без невроглюкопенични симптоми (промени в поведението и съзнанието) и без измерени нива на кръвна захар не могат да бъдат ползвани за поставяне на диагноза хипогликемия, тъй като такива симптоми могат да се наблюдават и при класически панически атаки.

Диференциална диагноза на хипогликемията

Обикновено при болен с тежка хипогликемия или хипогликемична кома е налице анамнеза (по документи или от близките) за *наличен и лекуван захарен диабет*. Възможно е да се намерят анамнестични или физикални белези за *други предразполагащи заболявания* – чернодробна цироза, бъбречна недостатъчност и други.

По принцип при хипогликемична кома при пациент диабетик трябва да се прави **диференциална диагноза с хипергликемична кома**. Обикновено

хипергликемичната кома при диабетици е под формата на класическа диабетна кетоацидоза и тогава ацетоновият дъх, Кусмауловото дишане и тежката дехидратация биха насочили към диагнозата. При хипогликемична кома пациентът е добре хидратиран, дишането може и да е забавено. В миналото се е проверявало с натиск върху очните ябълки индиректно вътреочното налягане – очните ябълки са меки при ДКА и твърди при хипогликемия.

В табл. 3 са изброени основните различия между двата вида кома.

Решаващо за диференциалната диагноза на двата вида диабетна кома, разбира се, е измерването на кръвната захар. *При невъзможност за осъществяване на такова измерване, комата се третира като хипогликемична, т.е. се влива струйно венозно концентриран глюкозен разтвор.* Идеята на това поведение е „*primum non nocere*”. В случай, че се касае за ДКА, малкото количество вляна глюкоза няма да повлияе съществено състоянието на болния, но при хипогликемия тя може да спаси живота му.

Когато няма данни за наличен диабет, се налага да се прави широката *диференциална диагноза на неясните коми* – психични, неврологични, интернистични и други заболявания. Има и психично болни, които си прилагат инсулин без нужда.

В редица случаи, когато е налице само адренергична симптоматика, следва да се изключи и евентуално **паническо разстройство**. Тъй като при диабетици по-често се срещат депресивни и тревожно-напрегнати разстройства, това също трябва да се има предвид при оценка на симптомите.

Диагностика при съмнение за инсулином

Инсулиномът е изключително рядко заболяване. За търсене на инсулином задължителен е **тестът с гладуване (в болнична обстановка)**. В случай, че се появят симптоми, насочващи към хипогликемия, се определят нивата на КЗ и С-пептида (и/или имунореактивния инсулин, IRI) по време на клиничните оплаквания. При доказване на *КЗ < 2.5 mmol/l* **тестът може да се прекрати**. За патогномонично при органична хиперинсулинемия се смята съчетанието от ниска КЗ (< 2.5 mmol/l) и висок имунореактивен инсулин (IRI > 5 UI/l) или С-пептид (≥ 200 pmol/l).

При наличие на инсулином тестът се позитивира при 75% от пациентите още на 24-ия час, а при 90-95% – на 48-ия час.

Ако е сигурно, че пациентът не си прилага екзогенен инсулин, може да се измерват нивата на IRI. Когато има съмнение за такава злоупотреба, е уместно да се измерят и нивата на С-пептида. *Нисък С-пептид при висок серумен IRI предполага инсулинова интоксикация.* Злоупотребата със СУП води до повишаване и на двете концентрации.

Лечебни мерки

Лечебните мерки при хипогликемия се различават в зависимост от това дали е налице изразена невроглюкопения. Ако болните са в съзнание и адекватни, може да се опита лечение per os. Ако болните са неадекватни или с нарушено съзнание, пероралното лечение може да доведе до задавяне и аспирация и поради това е противопоказано.

При лека хипогликемия адекватните пациенти в съзнание могат да приемат **храна през устата**:

- бързоразграждащ се въглехидрат, например захар или мед – 1 заравнена супена лъжица, или съдържащи захар напитки.
- Бавноразграждащ се въглехидрат, например половин баничка или сандвич с черен хляб. Това се прави, тъй като бързо резорбируемите въглехидрати повишават рязко кръвната захар, но не поддържат дълготрайно гликемията. Действието им се изчерпва за около 15-20 мин.

На пациенти, които са с **нарушено съзнание**, се прилага интравенозно лечение:

- **20-40%-ен глюкозен разтвор под формата на болус 40-50 ml.** Обикновено след 1-2 минути настъпва рязка промяна в състоянието на пациента в посока подобрене на симптомите. Спират евентуално наличните гърчове, болните отварят очи и постепенно съзнанието им се прояснява. В този период са възможни парадоксални реакции – смях, плач и други. Ако се прецени, че хипогликемията е била тежка и пролонгирана, или е налице необходимост от хоспитализация, пациентите се оставят на *10-20%-на глюкозна инфузия* с цел поддържане на кръвната захар между 6 и 10 mmol/l (100-200 ml на час).
- В случай, че не е налице глюкозен разтвор или венозен път, като алтернатива се прилага **мускулно (или венозно) 1 mg глюкагон** (готови спринцовки). Действието му настъпва след няколко минути (5-10 мин) Трябва да се има предвид, че ако хипогликемията е свързана с ексцесивен прием на алкохол, се блокира действието на глюкагона върху гликогенолизата и той може да се окаже неефективен. При пациенти с изчерпани гликогенови резерви в черния дроб (Адисонова болест, чернодробна цироза, анорексия) глюкагонът е слабоефективен.

Обикновено *глюкагонът* се пази за приложение от близките на пациента в случай на нужда.

- В случай, че хипогликемичната кома не се повлияе от 200 ml 20%-на глюкоза (= 100 ml 40%-ен разтвор) е **уместно струйно венозно** да се направят и **20-40 mg Methylprednisolone (Urbason)** с цел стимулиране на глюконеогенезата.

Пациенти, които имат тежка хипогликемия на фона на СУП (особено глибенкламид), трябва да се хоспитализират, тъй като тези препарати имат продължителен полуживот, което налага продължителна венозна инфузия на глюкоза. Хипогликемията, дължаща се на бързодействащ инсулин, обикновено не налага хоспитализация след овладяването ѝ. **Хипогликемичната кома обаче е спешно състояние и болните се хоспитализират поне за 24 часа.**

За клиничната практика

- ◀ Анамнеза за лекуван захарен диабет + кома или адренергични/невроглюкопенични симптоми = хипогликемия.
- ◀ Да се измери кръвната захар. Ако е под 3.0 mmol/l = хипогликемия.
- ◀ Прилагат се i.v. 40-50 ml 20 или 40%-на глюкоза на болус.
- ◀ В случай на нужда – трайна венозна глюкозна инфузия и транспортиране. Допълнителни средства – глюкагон, глюкокортикоиди.

Захарен диабет и оперативни интервенции

Захарният диабет е най-честото ендокринно заболяване, което предшества или съпътства хирургичните проблеми. Хирургичните интервенции влияят върху въглехидратния метаболизъм чрез психическия стрес, промяната в храненето (гладуване, парентерално хранене), анестетиците, оперативната травма и необходимостта от прием на различни лекарства (например стероиди). Хирургичната интервенция при пациенти със захарен диабет може да доведе до трите вида остри усложнения: хипогликемия, хипергликемия с последващи некетонна прекома или кома (основно при тип 2 диабет) или диабетна кетоацидоза (основно при тип 1 диабет).

Ето защо захарният диабет налага внимателна предоперативна подготовка, както и внимателно проследяване и лечение в пред- и постоперативния период.

Предоперативна подготовка

Основното изискване е **да се поддържа добър гликемичен контрол** преди операцията. Кръвната захар сутрин на гладно преди операцията следва да бъде **между 5 и 8 mmol/l, и да не надхвърля 10-11 mmol/l**. Над тези стойности нараства вероятността както за метаболитни отклонения, така и за хирургични усложнения.

При захарен диабет тип 1 най-подходящ предоперативно е интензифицираният инсулинов режим. В деня преди операцията се провежда стандартното инсулиново лечение. Тъй като в редица случаи се препоръчва пропускане на последната вечеря, се поставя само дългодействащ или интермедиерен инсулин в 22 ч.

При захарен диабет тип 2 определящо значение за агресивността на метаболитната корекция има **големината на планираната интервенция**. При *големи оперативни намеси* (с отваряне на телесни кухини, очаквана кръвозагуба и т.н.) в предоперативния период задължително се преминава на *интензифициран инсулинов режим*, дори и ако предшестващото лечение е било с перорални средства. Изключение може да се направи само при монотерапия с ниска доза метформин (до 1 грам дневно). При пациенти със захарен диабет тип 2 на перорална терапия с добър гликемичен контрол, на които предстои *малка оперативна или инвазивна интервенция* (смяна на очна леща, коронарография или други), се препоръчва *да продължат лечението си per os* до вечерта преди операцията. Лечението с метформин обаче трябва да се преустанови 48-72 часа преди операцията! Уместно е последната доза на сулфанилурийния препарат да е на сутринта в деня преди операцията (вечерта преди операцията да не се приема СУП!). Същото се отнася за тиазолидиндионите. Акарбоза не се препоръчва в последните 1-2 дни предоперативно заради повишеното газообразуване. При пациенти със захарен диабет тип 2 с лош гликемичен контрол, на които предстои голяма оперативна интервенция, е необходимо да се започне предоперативно инсулиново лечение (за предпочитане – интензифициран режим).

Периоперативни рискове, свързани със захарния диабет

Анестезиологът и отговорният интернист трябва да познават давността и типа на диабета, провежданото дотогава лечение, настоящия метаболитен контрол, наличието на микро- и макросъдови усложнения, както и на органни увреждания. Това им позволява да извършат правилна оценка на оперативния риск.

Следователно предоперативно е необходимо да се снемат подробна **анамнеза и статус**, насочени към наличието на мозъчносъдова, сърдечно-съдова, включително исхемична болест, на артериална хипертония и

периферна съдова болест, препролиферативна или пролиферативна ретинопатия, на ограничена бъбречна функция, на автономна или периферна невропатия, или на съществуващи инфекции.

Лабораторният минимум включва кръвна картина със СУЕ, серумна глюкоза и електролити (калий!), креатинин (+ урея), общ белтък, билирубин и чернодробни ензими, креатинкиназа с МВ-фракция, обикновена урина. По възможност се изследва и гликиран хемоглобин (HbA1c) и алкално-киселинно равновесие. Задължително се прави актуална електрокардиограма, защото исхемичните промени при диабетици могат да протичат безсимптомно! В редица случаи се изследват и хормони на щитовидната жлеза.

Значение на диабетните усложнения за периперативния риск

Сърдечно-съдова патология. При диабетниците е повишен рискът от *периперативен миокарден инфаркт*, като пикът на трансмуралните инциденти е около 48-72-ия следоперативен час. Това налага ЕКГ мониториране до 4-ия следоперативен ден, както и ефективна периперативна бета-блокада. Коронарен инцидент следва да се предполага и търси при всяко необяснимо дестабилизиране на хемодинамиката (хипотония), на сърдечния ритъм (тахикардии и др.), на дишането (хипоксемия). Лечението на МИ отговаря на стандартното с тази разлика, че не се прилагат тромболитици (заради оперативната рана!).

Хипертоничната болест следва да се контролира предоперативно. При лечение с диуретици е възможно намаление на циркулиращия обем (склонност и към тромбози!), което следва да се коригира. Артериалното налягане следоперативно обикновено е лабилно и следва да се поддържа до стойности с над 20 % от обичайните.

Бъбречна недостатъчност. С цел бъбречна протекция периперативно може да се прилагат допамин (ниски дози – 5 µg/kg/min), манитол или фуросемид. Необходимо е *съобразяване на дозировката* на всички прилагани лекарства с бъбречната функция.

Периферна невропатия. Тя предразполага диабетниците към по-лесно нараняване на периферните нерви (парестезии и дизестезии!). Необходимо е внимателно нагласяване позата на пациента. *Избягва се приложението на адреналин* в локалните анестетици.

Автономна невропатия. Най-сериозните рискове, които тя крие периперативно, е да се развие *безболкова миокардна исхемия* или *аспирация на стомашно съдържимо* вследствие гастропарезата. Допълнително има хемодинамична нестабилност, постурална хипотония и други. Затова предоперативно следва да се оценят вариабилността на сърдечната честота

при вдишване и издишване или след 10 клякания (или проба на Валсалва), както и наличието на ортостатична хипотония (спад на систолното налягане с $> 20 \text{ mm Hg}$, а на диастолното – с $> 10 \text{ mm Hg}$ в първите 2-3 минути след изправяне). Като профилактика на аспирацията може да се приложи метоклопрамид.

Синдром на нееластичните стави. Смята се, че се касае за гликиране на протеини и колаген в ставния апарат на темпоромандибуларната, атлантоокципиталната и шийни вертебрални стави, с което се *затруднява интубацията*. Невъзможността за пълно прилепване на дланите и пръстите при отворени ръце с разперени пръсти може да насочи към такава възможност. Този синдром се наблюдава основно при тип 1 диабет.

Поведение в деня на операцията

Диабетикът би следвало да бъде **първият заплануван за деня пациент**, с оглед избягване на метаболитна декомпенсация. Операцията може да започне ако серумната гликемия не надхвърля $10\text{-}11 \text{ mmol/l}$. Над тези стойности дори и бърза корекция на гликемията не може да осигури достатъчна тъканна корекция, още повече че се очаква допълнителен стрес за организма от самата операция. Изключение правят оперативните намеси по витални индикации, когато се допуска по-бързо понижаване на кръвната захар (с венозен инсулин и инфузии) и започване на операцията при спадането ѝ под $11\text{-}12 \text{ mmol/l}$.

Подборът на **вида анестезия следва да бъде индивидуализиран**. Общата анестезия увеличава вероятността от хипотермия и незабелязана хипогликемия (да се следи кръвната захар на всеки 30-60 мин интраоперативно!). Местната анестезия пък може по-лесно да увреди периферните нерви. Следоперативно следва да се осигури подходящо обезболяване с оглед намаляване на постоперативния стрес.

Обемът и видът на хирургичната интервенция следва да отчитат, че при диабетичите **зарастването на раните е забавено и е повишена склонността към инфектиране**. Необходимо е да се работи по щадящ тъканите начин, защото размачкването или разтеглянето им е най-честа причина за инфекция. Следва да се спазва стерилност и да се приложи евентуална антибиотична профилактика.

Няма единен протокол за инфузионно лечение по време на операция или след нея.

В редица случаи като инфузионни течности за заместване на кръвозагуби, уринни загуби или *perspiratio insensibilis* се предпочитат несъдържащите глюкоза разтвори. Глюкоза се прилага само за профилактика на хипогликемия или на катаболизма на протеините при гладуване.

Други школи предлагат **стандартизиран разтвор, наречен ГИК (глюкоза, инсулин, калий)** = 500 ml 10%-на глюкоза с разтворени в нея 10 ml 10% KCl и 16 до 24 IU бързодействащ инсулин. 16 IU обикновено поддържат нивото на кръвната захар или то леко се повишава, 24 IU го понижават леко или го задържат в зависимост и от инсулиновата чувствителност на пациента. 1 такава банка може да се влива на всеки 5-6 часа. Тези вливания продължават до първото хранене на пациента, след което се заменят с предшестващия подкожен инсулинов режим или се възстановява пероралната терапия, уточнена преди операцията.

Следва да се има предвид, че по време на самата операция и в първите 1-2 дни след нея, както и в периоди на хемодинамична нестабилност, *не може да се разчита на равномерна резорбция на подкожно приложения инсулин* – наложително е венозното му въвеждане – за предпочитане в банките с инфузиите.

Контрол на кръвната захар следва да се осъществява на всеки 2-4 часа. Целта е гликемията да се поддържа между 6-10 mmol/l.

Инсулинолечение в интензивните отделения

Уместно е да се извършва скрининг за хипергликемия при пациентите в ИО. При това следва да се разграничават новодиагностициран захарен диабет от стресова хипергликемия. За разграничаването им е уместно да се изследва HbA1c. При стресова хипергликемия в резултат на операция, инфаркт, инсулт и др. HbA1c обикновено е в нормата. Тя обикновено отзвучава спонтанно, но е алармиращ сигнал за подлежаща инсулинова резистентност – и следователно се проследява. Стресовата хипергликемия може да бъде изява и на недиагностициран захарен диабет или на нарушена гликемия на гладно или нарушен въглехидратен толеранс. Затова след решаването на острия здравен проблем е препоръчително **да се проведе и перорално обременяване с глюкоза.**

Ако нивата на кръвната захар надвишават 12.0 mmol/l, се включва инсулинова инфузия със скорост 2-4 IU/час (виж и раздел Хипергликемични състояния). Ако те са между 6 и 12 mmol/l, се включва инсулинова инфузия със скорост 1-2 IU/час. Целта е гликемията да се колебае около 5.0-6.0 mmol/l. Тя се контролира на всеки 4 часа и в случай на нужда инсулиновата доза се коригира.

Инсулиновата чувствителност при пациентите в ИО се подобрява с течение на времето и състоянието им. Оттук следва, че при пациенти, при които вече е постигната нормогликемия, нуждите от инсулин намаляват.

Поведение при промяна или преустановяване на калорийния внос

За да се избегне колебанието на КЗ и опасността от хипогликемия, винаги паралелно с инсулинолечението трябва да се извършват венозни вливания на глюкозосъдържащи разтвори.

Ако се прекъсне храненето чрез сонда, дозата на инсулина трябва пропорционално да се намали, за да се избегне хипогликемия. Ако при пациенти на заместително хранене чрез сонда последното се прекратява двукратно дневно за период от над 2 часа, се запазва само ниска базална поддържаща доза на инсулина (0.5 IU/час).

Когато пациентите се транспортират за изследване или се преместват в операционна зала, парентералното хранене се прекратява. Инсулиновата инфузия може да бъде запазена само ако инсулинът е разтворен в съответен глюкозен разтвор, като се намали скоростта на инфузията. При подобни ситуации трябва да се контролира КЗ и да се осигури адекватно гликемично ниво преди транспортирането.

Редукция на инсулиновата доза се налага и когато при пациентите се извършва екстубация или се вземе решение за нормално хранване през устата. Тогава храненето по венозен път или чрез сонда се намалява с цел възвръщане на апетита. При тези пациенти от ключово значение е и намаляването на инсулиновата доза.

Подготовка за превеждане в обикновено отделение

Ако пациентът е с нормогликемия при лечение с инсулин в доза < 2 IU/h, инсулиновата инфузия може да бъде спряна и да се премине към подкожно лечение. Нивото на КЗ преди изписване от ИО трябва да бъде < 11,1 mmol/l. В случай на новооткрита хипергликемия най-вероятно е пациентът да е имал предшестващ диабет, поради което трябва да се наблюдава от ендокринолог.

Захарен диабет и бременност

Захарният диабет поставя редица проблеми по време на бременността. Обикновено се касае за захарен диабет тип 1, което прави много вероятни острите метаболитни отклонения. Не трябва да се забравя, че **задължително условие за планиране и осъществяване на бременност е постигане на прицелна стойност на гликирания хемоглобин под 7.0 %**.

Захарният диабет поставя редица **рискове** както за майката, така и за плода. Големите конгенитални малформации са водещата причина за смъртността и болестността сред децата на майки с диабет тип 1 и тип 2. Малформациите и макрозомията са по-чести при жени, които през първите 6-8 седмици на бременността си са имали висока гликемия. Появата им може да се

профилактира с добра компенсация на диабета преди настъпването на бременността и с корекция на прилаганите медикаменти.

Контрацепцията/грижите преди настъпване на бременността са основният път за редукция на острите усложнения на диабета по време на бременността. Основните препоръки са свързани с подходяща контрацепция до момента на достигане на адекватен метаболитен контрол.

Ако има желание за бременност, се започва заместване с фолиева киселина 400 дневно; спират се оралните антидиабетни средства при тип 2 захарен диабет (препоръчва се интензифицирано инсулиново лечение); провежда се интензивен самоконтрол на диетата и гликемията; спират се статините; оптимизира се гликемичният контрол. **Прицелни стойности на кръвната захар при самоконтрола на бременните са: препрандиална КЗ – 3.5-5.5 mmol/l; постпрандиална КЗ – 5.0-7.5 mmol/l.** Необходимо е проследяване и нормализиране (< 130/80 mmHg) на кръвното налягане. ACE инхибиторите и АРБ се спират преди настъпването на бременността и се заменят с метилдопа. Извършват се внимателна оценка на състоянието на ретината и лечение при необходимост; преглед на провежданото обучение за самоконтрол и евентуално повторение при необходимост; настояване за спиране на тютюнопушенето.

Жените, които развиват диабет по време на бременност и се връщат към нормата след раждане (гестационен диабет), са с повишен риск от развитие на захарен диабет тип 2 по-късно през живота си.

Диагноза на диабета по време на бременност (гестационен диабет) се поставя при плазмена глюкоза на гладно > 7.0 mmol/l или случайна плазмена глюкоза > 11.1 mmol/l. При венозна плазмена глюкоза > 6.0 mmol/l в хода на бременността се провежда се OGTT (със 75 g глюкоза). Счита се, че е налице захарен диабет, ако плазмената глюкоза на гладно или на 120-ата минута при OGTT е > 7.0 mmol/l (СЗО, 1999 год.).

С висок риск от развитие на гестационен диабет са жени със:

1. значително затлъстяване;
2. анамнеза за гестационен диабет при предшестваща бременност;
3. глюкозурия;
4. фамилна анамнеза за диабет;

Ако при първото изследване при жени с риск да развият гестационен диабет не се установят данни за гестационен диабет, то изследването се повтаря между 24-ата и 28-ата седмица от бременността.

Скринингът за гестационен диабет е много важен, защото скритата хипергликемия може да премина в остро хипергликемично усложнение на захарния диабет.

Грижите по време на бременността включват:

1. *Екипен подход* – диабетолог, диабетна медицинска сестра, диетолог, акушер-гинеколог, акушерка и неонатолог;

2. Непрекъснатата подкрепа за поддържане на *добър кръвноразхарен контрол*:

- чести прегледи – на всяка 1-2 седмици;
- подходяща програма за обучение за интегриране на пациентката в грижите за заболяването ѝ;

- редовен самоконтрол на кръвната захар с надежден глюкомер;
- прицелните стойности на кръвната захар трябва да бъдат колкото е възможно по-близки до нормалните, като се избягва хипогликемия;

- **кръвна захар на гладно: 3.5-5.5 mmol/l;**

- **постпрандиално: 5.0-7.5 mmol/l;**

- **HbA1c да бъде близо до горната граница на нормата;**

- прием на храна:

- телесното тегло се контролира строго, но при адекватен хранителен прием и за майката и за плода;

- препоръчва се чест хранителен прием, с което може да се подобри кръвноразхареният контрол;

- **златен стандарт е интензифицираното инсулиново лечение;** дневните инсулинови нужди се колебаят около **0.7 UI/kg тегло/денонощие през първия триместър, около 0.8 UI/kg тегло/денонощие през втория и 0.9 UI/kg тегло/денонощие през третия триместър.** Около родоразрешението дневната инсулинова нужда може да достигне 1.0 UI/kg тегло/денонощие. Предпочитан инсулин е човешкият, от аналоговите се допускат само Insulin Lispro (Humalog®), Insulin (Novorapid®) и евентуално – Insulin Detemir (Levemir®).

- задължително е инсулиново лечение, ако при захарен диабет тип 2 гликемичният контрол остава над прицелните стойности.

3. *Преглед на очите всеки триместър*; Проследява се за поява на други усложнения – нефропатия, невропатия, хипертония;

4. Осигурява се *редовен акушерски контрол*:

- ултразвуково изследване – започва се рано и се повтаря редовно за търсене на фетални малформации;

- мониториране на фетуса в късните етапи;

- чести антенатални прегледи;

5. Осигуряването на *нормално и безопасно родоразрешение* изисква:

- раждане **в термина**, ако няма акушерски или диабетен риск;
- нормално раждане **по естествен път**, ако няма акушерски или диабетен риск;
 - осигуряване на оптимални **неонатални грижи**, евентуално на специализирани неонатални интензивни грижи;
 - неонатологът трябва да е известен за очакваното раждане;
 - поддържане на добър кръвнозахарен контрол по време на и след раждането;
 - венозна инфузия на глюкоза и инсулин, ако е необходимо и при чест контрол на гликемията;
 - бързо възстановяване на инсулиновите нужди от преди бременността след раждането;
 - прекратяване на инсулиновото лечение след раждането, ако то е започнато по време на бременността (и не се подозира тип 1 диабет);
 - ако диабетът е бил изявен преди бременността, се дават съвети за контрол на кръвната захар в периода след раждането;
 - ако диабетът е диагностициран по време на бременността:
 - се потвърждава постигането на ремисия в постнаталното проследяване;
 - съветва се пациентката, респ. личния лекар за нуждата от редовен контрол на съдовите рискови фактори през следващите години от живота.

Вечерта преди родоразрешението бременната получава стандартната си доза интермедиерен или базален инсулин. **В деня на индукцията** на раждането не трябва да се прилага подкожен инсулин. Инсулиновите нужди до родоразрешението са доста високи и не е нужно да се вливат глюкозни разтвори. Когато се постигнат ефективни контракции, инсулиновите нужди спадат практически до нула. Използват се глюкозно-инсулинови смеси, като целта е поддържане на нормогликемия по време на раждането (4.5-6.0 mmol/l).

В случаите на планирано **цезарево сечение** се прилагат следните правила:

- **Вечерта** бременната получава стандартната си доза интермедиерен или базален инсулин.
- **На сутринта** се прилага сходна доза интермедиерен или базален инсулин.
- Целта е гликемия между 4.5 и 6.0 mmol/l; евентуално се прилагат глюкозно-инсулинови смеси или постоянна инсулинова инфузия.

6. След родоразрешението инсулиновите нужди падат почти до нулата (за около 2-3 денонощия).

Внимание относно **повишен риск от хипогликемия при кърмене**: може да се наложи допълнително намаляване на инсулиновите дози. Ако не се кърми, средната дневна доза е около 0.6 UI/kg тегло/денонощие.

Спешни състояния при дисфункция на щитовидната жлеза

Хипотиреоидна (микседемна) прекома и кома

Микседемната кома е най-тежкото усложнение на хипотиреоидизма и се асоциира с много висока смъртност. Актуалността на нейното изучаване се предопределя от факта, че до 5-7 % от лицата над 60-годишна възраст могат да имат клинично изявен или латентен хипотиреоидизъм (около 7.5 % от жените и до 3 % от мъжете).

Хипотиреоидизмът може да премине в хипотиреоидна (микседемна) кома. Особено застрашени са пациенти с **недиагностициран или недобре лекуван хипотиреоидизъм**. Практиката е показала, че в течение на времето много пациенти самоволно спират заместителното лечение с левотироксин и постепенно изпадат в хипотиреоидизъм. Друг често срещан вариант е проведена тиреоидектомия без назначени контролни изследвания и заместително лечение. Макар и рядко е възможно отделни пациенти да останат на високи дози тиреостатично лечение дълго време (поради нехайство от страна на пациента или лекарска небрежност). При тежък хипотиреоидизъм пациентите развиват и апатия; те често не търсят лекаря сами, а той бива информиран от техни близки, забелязали промяната.

Ускоряващите настъпването на комата фактори са:

- *хипотермия* (излагане на студ);
- *мозъчносъдови инциденти*;
- *инфаркт на миокарда, изострена сърдечна недостатъчност*;
- *различни инфекции, изгаряния и травми*;
- *лекарства*: амиодарон, анестетици, барбитурати, седативни средства, бета-блокери, фенотиазини, фенитоин, наркотици;
- *метаболитни отклонения*: хипогликемия, ацидоза, хиповентилация, хиперкалциемия.

При това се развиват опасни за живота хиповентилация и хиперкапния, които трябва да бъдат коригирани посредством механично обдишване.

От **анамнезата** (от болния, от близки или по документи) обикновено се откриват данни за предшестваш прием на левотироксин или пък за заболяване или преживяна операция на щитовидната жлеза. В 5% от случаите е възможно да се касае за хипотиреоидизъм с хипоталамо-хипофизна генеза или пък за съчетание от първичен и вторичен хипотиреоидизъм. Възможно е да се намерят данни за депресивност, сънливост и летаргичност преди изявата на прекомата или комата, за задебеляване на гласа, влошаване на слуха, поява на безапетитие или тежък запек.

От **физикалния преглед** водеща е общата отпуснатост на пациентите, стигаща до кома с арефлексия. Правят впечатление студената суха и лющеща се кожа, брадикардията (< 55 удара в минута), хипотонията, повърхностното и забавено дишане, хипотермията (аксиларна температура под 35°C), евентуално лека обща оточност, хипо- до арефлексията.

Хипотермията е най-важният и задължителен белег, насочващ към диагнозата. Трябва да се има предвид, че стандартните термометри не отчитат температури под 35°C. Необходими са специални електронни термометри за измерване на по-ниски температури. При отсъствие на специален термометър със стандартния се измерва ректална температура, която следва да е с 0.5 до 1.0°C по-висока от аксиларната.

Палпацията на щитовидната жлеза е важна, защото при огледа може да се открият оперативни белези на шията, а самата жлеза да не може да се палпира. **Сърдечният статус** също е много важен и може да включва брадикардия, кардиомегалия (включително и поради възможен перикарден излив), отслабени тонове (↓ контрактилитет), както и разнообразни неспецифични ЕКГ аномалии: удължаване на QT-интервала и евентуално полиморфна тахикардия (torsades de pointes). Налице е хипотония до колапс с понижен вътресъдов обем. **Белодробният статус** включва хиповентилация, а евентуалното наличие на плеврален излив или асцит допълнително понижава дихателния обем. От страна на отделителната система е налице тежък запек до илеус, ретенция на урина с атония на пикочния мехур. **Неврологичният статус** може да включва и фокални или генерализирани гърчове (до 25% от болните) вследствие на хипонатриемията, хипогликемията и мозъчната хипоксия. Търсят се активно *признаци на инфекция* или друг ускоряващ комата фактор.

От **общите изследвания** правят впечатление:

- *ниско ниво на кръвната захар* (понижени метаболизъм и глюконеогенеза);
- *понижен серумен натрий* (хипоосмоларна хипонатриемия в резултат от понижен бъбречен клирънс на свободна вода и неадекватна секреция на АДХ);
- *силно повишена креатинкиназа* при нормална МВ-фракция;
- *повишена лактатдехидрогеназа* (поради нестабилност на клетъчните мембрани);
- *хиперлипидемия с водеща хиперхолестеролемия*, анемия и лека левкопения;
- *тежка хиперкапния при умерена хипоксемия*.

Задължително е да се отдели серум за експресно изследване на **TSH, fT4**, евентуално и за тиреоидни антитела. При интерпретацията им следва да се има предвид, че стойностите на TSH невинаги са екстремно повишени. В някои случаи те дори са близки до нормата и може да се наблюдава леко понижение на fT4 и много нисък fT3 – състояние, което имитира euthyroid sick syndrome.

Лечение

Хипотиреоидната кома е **спешно състояние** и се лекува в интензивни отделения.

Механична вентилация

Механичната вентилация не следва да се отлага в случаите на тежка хиперкапния с хипоксемия. Обикновено тя се провежда за 24-48 часа, но в отделни случаи се налага поддържането ѝ за по-продължителен период (особено в случаите с подлежаща белодробна болест, например ХОББ).

Повлияване на хипотермията

Пациентите *не бива да се затоплят бързо или изкуствено*, тъй като това ще доведе до спад в артериалното налягане поради отваряне на съдовото русло в условия на тежка хипоциркуляция. Единият начин за затопляне е чрез увиване в одеяла (пасивно външно затопляне). Другият начин е минимално инвазивното централно затопляне – чрез предварително затопляне на вливаните течности до 40-45°C или чрез обдишване с овлажнен кислород с температура 40°C.

Повлияване на хипонатриемията, хипогликемията и хипотонията

Провежда се инфузионно лечение, като предпочитани са глюкозно-солевите разтвори, например **Serum glucosae 5%** – около 2-3 литра през първия ден. В първите дни се добавят и дву- или трикратно **по 20 mg Methylprednisolone** (Urbason) в инфузиите, тъй като е възможно хипотиреоидизмът да е маскирал и съществуваща надбъбречна недостатъчност. Друга причина е, че рязкото нормализиране на периферните нивата на щитовидните хормони увеличава

разграждането на ендогенния кортизол и може да провокира надбъбречна недостатъчност. При хипогликемия се предпочита 10 или 20%-ен глюкозен разтвор.

Заместително лечение с щитовидни хормони

Съществуват схеми за лечение на хипотиреоидната кома само с тетраiodтиронин (T4), само с триiodтиронин (T3) или и двете в съчетание. В повечето страни е прието лечението да става **само с левотироксин**.

Хипотиреоидната кома е единственото изключение, при което дозата на левотироксина при хипотиреоидизъм не се повишава постепенно. При това животозастрашаващо състояние незабавно се прилагат **500 µg Levothyroxin i.v.**, а през следващите 2-3 дни се продължава интравенозното приложение на 100 µg Levothyroxin дневно. При наличие на препарат, съдържащ триiodтиронин (T3), той се ползва с предимство – дозировката е 100 µg/12 часа. След настъпване на подобрене (обикновено след 8-10 дни) може да се премине към перорален прием. Следва да се отчита обстоятелството, че тежкия хипотиреоидизъм индуцира неврогенна орофарингеална дисфагия и е в първите 1-2 дни е възможно затруднено гълтане и риск от аспириране.

Ако липсва левотироксин за интравенозно приложение, какъвто е случаят у нас, през стомашна сонда (за промивки, а не за хранене!) се въвеждат стрити таблетки.

Други мерки

Лекува се евентуална инфекция (подозира се при олевяване).

Протичане и прогноза

Хипотиреоидната кома води до смъртност > 50% дори при адекватно лечение. След излизане от нея и компенсиране на хипотиреоидизма не съществува ограничение на продължителността на живота или физическия капацитет.

Поведение в спешното приемно звено

При съмнение за хипотиреоидна прекома и кома се взема кръв за общи изследвания (серумен натрий, кръвна захар, кръвногазов анализ!, TSH, fT4, fT3), болният се увива в одеяло (за да не губи топлина), започва се инфузия с 500 ml **Serum glucosae 5%** с добавени в банката **20-40 mg Methylprednisolone**.

При нужда се провежда и механична вентилация (с амбу или след интубация). Болният се транспортира до отделение за интензивно лечение.

За клиничната практика

Табл. 7. Клинична картина и лечение на микседемната кома

Водещи симптоми	Лечение	Общи мероприятия
⇒Хиповентилация ⇒Хиперкапния ⇒Брадикардия ⇒Хипотония ⇒Перикарден излив ⇒Липса на Т-вълни и нисък волтаж в ЕКГ записа ⇒Хипо- до арефлексия ⇒Запек (до илеус) ⇒Хипотермия (до 32°C) ⇒Хипонатриемия (от разреждане) ⇒Склонност към хипогликемии	1-ви ден: 500 µg Levothyroxin i.v. Алтернативно: трийодтиронин 100 µg/12 часа От 2-рия ден: 100 µg Levothyroxin i.v. за 1-2 седмици След това: преминаване към перорално лечение (per os или със сонда)	Интубация, обдишване, бронхиален тоалет, стабилизиране на кръвообращението, предпазване от загуба на топлина (но не и активно затопляне! поради опасност от вазодилатация и срыв на хемодинамиката); В началото приложение и на Methylprednisolone 20-40 mg i.v. дневно за профилактика на изострянето на евентуална латентна надбъбречна недостатъчност

Оперативни намеси на фона на тежък хипотиреоидизъм или микседемна кома

Предпочита се всички оперативни намеси да се извършват на фона на еутиреоидизъм, документиран с нормални нива на TSH, fT4 – това понижава болестността и смъртността. Изключение прави байпас-операцията при исхемична болест на сърцето, при която пълната заместителна доза левотироксин може да изостри коронарната болест. В този случай първо се оперира (възстановява се коронарният кръвоток) и след това се наглася дозата на левотироксина. Освен това при хирургично болни в лошо общо състояние често се среща така нареченият euthyroid sick syndrome, при който водещи са ниските нива на fT3 при долногранични fT4 и TSH, и обикновено не се налага заместително лечение или пък то се провежда с много ниски дози левотироксин (до 25 µg дневно).

Неспешните намеси следва да се отложат до излизане от микседемната кома. Ако оперативната намеса е животоспасяваща и спешна, тя се провежда; като се избягват медикаменти, потискащи дихателната и сърдечната дейност и се провежда строго мониториране на белодробната и сърдечната функция. Принципите на лечение са същите като при неусложнена хипотиреоидна кома.

За клиничната практика

Водещи белези при хипотиреоидна прекома и кома: хипотермия, брадикардия, хипотония, хипогликемия, хипонатриемия.

Хормонална констелация: висок TSH, нисък fT4.

Принципи на лечението: пасивно затопляне, механична вентилация, инфузии с глюкозно-солеви разтвори и глюкокортикоид, левотироксин или T3.

Тиреотоксична криза

Тиреотоксичната криза представлява опасно за живота влошаване на тиреотоксикозата. Тя може да настъпи както при автономните, така и при аутоимунните заболявания на щитовидната жлеза. **Отключващи фактори** могат да бъдат недостатъчната тиреостатична терапия или други заболявания, най-често такива с фебрилитет и възпаление, оперативни намеси и други. У нас все още се срещат случаи на нелекувана тежка тиреотоксикоза, както и проведени оперативни намеси на фона на неадекватно лекувана тиреотоксикоза или на латентен хипертиреоидизъм. Най-честата причина в развитите страни обаче е приложението на йод-съдържащи препарати (например за рентгено-контрастни изследвания) при неразпознатата свръхфункция на щитовидната жлеза.

От **анамнезата** (от болния, от близки или по документи) обикновено се откриват данни за предшестваш хипертиреоидизъм (при Базедова болест или налични възли) или пък за преживяна операция на щитовидната жлеза. Когато се сменя анамнезата или по-късно се търси причината за тиреотоксикозата, следва да се има предвид и възможната ѝ етиология:

Табл. 8. Причини за тиреотоксикоза

С хипертиреоидизъм

Без

хипертиреоидизъм

Базедова болест	Thyrotoxicosis factitia
Токсична мултинодозна гуша	(екзогенен прием на
Токсичен единичен възел	щитовидни
Автоимунен тиреоидит (Хашитоксикоза)	хормони)
Йод-индуциран (вкл. от амиодарон)	Подостър
Редки причини: struma ovarii, метастази от тиреоиден	тиреоидит
карцином, трофобластни тумори, TSH-оми, хипофизна	
нечувствителност към щитовидните хормони	

При *прегледа* са типични адинамията до прострация с тремор и хипертермия (до 39-40°C), екстремната тахикардия с чести ритъмни нарушения, евентуалното повръщане с дехидратация. Обикновено болните са кахексични или с нисък индекс на телесна маса поради хиперметаболизма. Налице е тежка миопатия с тежка мускулна слабост. Насочващи към *щитовидна патология белези са екзофталмът* (или признаци на тиреоид-асоциирана офталмопатия), *увеличената щитовидна жлеза* (дифузна или възлеста гуша). Появата на повръщане, свив на артериалното налягане и диселектролитемия говорят за изчерпване на кортизоловите резерви и поява и на надбъбречна недостатъчност, която влошава прогнозата.

От клинична гледна точка се описват **3 степени на тежест** на тиреотоксичната криза:

⇒ I стадий: **тахикардия над 150 удара в мин, ритъмни нарушения, хипертермия, адинамия, дехидратация, засилен тремор**, общо неспокойствие;

⇒ II стадий: симптоми, характерни за I стадий, **плюс нарушено съзнание** – сомнолентност, ступор, дезориентация за време и място;

⇒ III стадий: симптоми като при I стадий плюс пълна загуба на съзнание (кома).

Напредналата възраст влошава прогнозата на всички стадии, поради което те се подразделят на 2 групи: *група А (под 50-годишна възраст) и група В (над тази възраст)*.

Особено важно е да се знае, че **тиреотоксичната криза е клинична диагноза!** Тя се поставя въз основа на описаната по-горе клинична симптоматика. Тежестта ѝ не корелира със серумните нива на тиреоидните хормони, но във всички случаи те са извън референтните граници.

От *общите изследвания* прави впечатление ниското ниво на серумните липиди, евентуалната хемоконцентрация (дехидратация), хипонатриемия с хиперкалиемия и метаболитна ацидоза (добавена и надбъбречна недостатъчност), повишени нива на ALAT и ASAT, но няма сигурни насочващи изследвания. Задължително е да се отдели и серум за изследване на TSH, fT4, но *лечението започва без изчакване на хормоналните резултати*. Препоръчва се изследване на кръвна захар и евентуално гликиран хемоглобин при съмнение за съчетание със захарен диабет.

Лечение.

Тиреотоксичната криза е **животозастрашаваща ситуация!** Тя се лекува по правилата на интензивната медицина (виж табл. 9) като освен тиреостатичното лечение особено внимание се отделя на общите мероприятия.

Табл. 9. Лечение на тиреотоксичната криза

Медикаментозно лечение на първи избор:

1. Глюкокортикоиди (животоспасяващи, с бързо действие) – тиреотоксикозата изразходва наличния в организма кортизол):

- първоначално **1 mg Methylprednisolon/kg телесно тегло i.v.**, след това – същата доза в 24-часова инфузия

2. Йодни препарати (блокират секрецията на тиреоидни хормони и йодната помпа):

- Класическо средство са **ампулите Endojodin** – съдържат 200 mg елементарен йод, който се прилага i.v. ежедневно за 3-5 дни. Понастоящем не са налични у нас.
- Резервно средство са йод-съдържащите рентгеноконтрастни вещества – прилага се например 1-2 g **натриев хипоидат** i.v. или per os след уточняване на бъбречната функция (не се прилагат при бъбречна недостатъчност).
- 5 %-ен воден разтвор на калиев йодид в калиев йодат (**Луголов разтвор**) – по 30-40 капки дневно per os за 3-4 дни.
- Или Amiodarone 1200 mg i.v. в първите 24 часа

3. Тиреостатик (с дълъг латентен период на действие):

- **Methimazol или Thiamazol (Favistan® ампули):** първоначално 80 mg i.v., а след това – до 240 mg/24 ч. (6x40 mg) i.v. (у нас не са регистрирани), или
- **Methimazol (Methizol®, Thyrozol® таблетки) per os** – 50-60 mg в първия ден и 40 mg в следващите дни (евентуално стрити на прах и въведени през стомашна сонда) или **Propylthiouracil 600 mg/24 часа** (при липса на чернодробно заболяване).

Допълнително медикаментозно лечение:

- **4. бета-блокери:** например **1-5 mg Propranolol** (Obsidan® ампули 5 ml, 5 mg, разтворени във физиологичен разтвор до 20-50 ml) **бавно венозно (за 2-3 минути). Целта е сърдечната честота да се понижи до около 120-130 удара в минута.**

- **5. бензодиазепини,** например **Diazepam amp. 10 mg (в 10-20 ml физиологичен разтвор бавно i.v.)** – на всеки **6-8 часа в първите 2 денонощия.**

- Продължителна инфузия с **хепарин** за профилактика на тромбози; целта е парциалното тромбoplastиново време да се удължи 1½ до 2 пъти от нормалното (INR 2-3.5).

Други важни мероприятия:

- Заместително лечение с **водни и електролитни разтвори (4-6 l за 24 ч)** – предпочитани са глюкозно-солевите разтвори, например **Serum glucosae 5%**

- Парентерално хранене

- Лечение на хипертермията с физикални средства (например с банки с лед)

- Антибактериално лечение при всяко съмнение за бактериална инфекция

- Общи мерки (профилактика на декубитуса, трахеален тоалет)

Забележки:

1. **Включването на бета-блокери** към лечението да става предпазливо, тъй като тахикардията е необходима за поддържане на висок минутен обем. При това се ползват само **неселективни блокери, напр. Propranolol**, тъй като именно извънсърдечните действия са целта на лечението. Практична е схемата, при която през 10 минути се влива по 1 mg Obsidan бавно i.v. до достигане на обща доза 5 mg или на сърдечна честота около 120-130 за минута. Бета-блокер може да се прилага само след оглед на актуалната електрокардиограма и изключване на други абсолютни противопоказания за приложението им.

2. В някои страни при липса на венозен тиреостатик се прилага инфузия с 0.63%-ен разтвор на **литиев хлорид** под контрол на серумните литиеви нива (терапевтични нива – 0.6-0.8 mval/l). Той е с бавно настъпващо действие

3. В извънредно критични случаи за отстраняване на циркулиращите щитовидни хормони може да се приложи **плазмафереза с последваща резекция на жлезата по спешност (тотална аблация)**.

Преминаване към перорално лечение

След преминаване към перорален тиреостатик (след първите 2-3 дни) се прилагат високи дози – 8-10 таблетки дневно за срок от поне 3 седмици. Контролира се броят на левкоцитите през 7-10 дни. В първите 7-10 дни след овладяване на тиреотоксичната криза е уместно да се прилагат per os 20-30 mg Prednisolon (или Prednison) дневно, а след това – в бързо намаляваща доза до спиране в края на третата седмица. Бета-блокерът се приема per os обикновено до овладяване на хипертиреоидизма и тахикардията – поне 30-45 дни. Бензодиазепини рядко са необходими след края на първия месец. Лечението с 5% Луголов разтвор се продължава 10-12 дни. Алтернативно следва да продължи лечението с Amiodarone per os.

Прогноза и протичане

Смъртността при разгърнатата тиреотоксична криза е надхвърляла 50%, днес се колебае около 15-20%! Ето защо на всяка цена трябва да се предотврати настъпването ѝ посредством своевременна диагноза на хипертиреоидизма, последователно лечение и преди всичко – чрез избягване приложението на йод-съдържащи препарати при наличен хипертиреоидизъм.

Поведение в спешното приемно звено

При съмнение за тиреотоксична прекома и кома се взема *кръв за общи изследвания* (кръвна картина, серумен натрий и калий, кръвна захар, ензими, креатинин, кръвногазов анализ!, TSH, fT4, fT3). Важна е квалифицираната оценка на *елктрокардиограмата*. Без изчакване се започва инфузия с 500 ml **Serum glucosae 5 %** с добавени в банката **20-40 mg Methylprednisolone**. При нужда се прилагат 1-5 mg Propranolol бавно венозно, както и 5-10 mg Diazepam бавно i.v. или i.m. Болният се транспортира до отделение за интензивно лечение.

Периодична тиреотоксична парализа

Това е рядко усложнение на тиреотоксикозата, което представлява терминално изостряне на вече описаната тиреотоксична миопатия. Сред хора от бялата раса почти не се среща. Дължи се на тежката хипокалиемия в резултат на бета-адренергичната активност (стимулиране на различни АТФ-ази), особено в съчетание с обилен прием на въглехидрати или готварска сол, или с тежка физическа активност. Обикновено се появява пареза на долните крайници, но може да бъдат засегнати и ръцете. Хипокалиемията може да доведе до аритмия. Смята се, че депата на калий в организма не са сериозно намалени, просто е налице преливане на калий към извънклетъчното пространство. Затова се предпочита оралното заместване с 2 g калиев препарат на всеки 2-3 часа; приложение на бета-блокери (за блокиране и на АТФ-зите) и разбира се, анти tireoидно средство. Избягват се бета-миметиците или глюкозните разтвори (влошават вътреклетъчната хипокалиемия).

Амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза

Особеното при този вид тиреотоксикоза е, че изявата ѝ не зависи от продължителността и дозировката на амиодарона. Освен това може да се касае за тиреотоксикоза с хипертиреоидизъм (по автоимунен механизъм) или без хипертиреоидизъм (по типа на подостър тиреоидит). Диференциална диагноза може да се направи посредством изследване на анти tireoидни антитела и интерлевкин-6. Ако е възможно, амиодаронът се спира – макар че ефектът му върху щитовидната жлеза може да персистира още няколко месеца. Особеното в лечението на този вид тиреотоксикоза е, че се поддава трудно на тиреостатично лечение, необходими са високи дози бета-блокери, а в

случаите на подозирана форма по типа на подостър тиреоидит много добър ефект има гликокортикоидното лечение.

За клиничната практика

► **Насочващи** към тиреотоксична криза са тахикардия, ритъмни нарушения, хипертермия, адинамия, дехидратация, засилен тремор, общо неспокойствие, екзофталам, налична гуша.

► Тиреотоксичната криза е диагноза, която се поставя въз основа на клинични, не хормонални данни! Тя е животозастрашаваща ситуация.

► **Лечението** през първите часове включва:

- Serum glucosae 5 % – 4-6 l за 24 часа
- Methylprednisolone – 1 mg/kg телесно тегло i.v.
- 1-2 amp. Favistan i.v. или 10-20 таблетки тиреостатик per os
- калиев йодид или йод-съдържащ разтвор (per os или i.v.)
- евентуално Propranolol 1-5 mg i.v. или i.m.
- евентуално 10-20 mg Diazepam i.m. или бавно i.v.
- други симптоматични средства

Периоперативни проблеми при дисфункция на щитовидната жлеза

В редица случаи се налагат оперативни намеси на фона на предшестващо заболяване на щитовидната жлеза.

Плановите интервенции (извън щитовидната жлеза) следва да се предприемат само **след констатиране на нормална щитовидна функция** (нормални нива на TSH, fT4). В случай на дистиреоза интервенцията следва да се отложи до постигане на еутиреоидизъм.

Спешните и неотложни интервенции (извън щитовидната жлеза) също е желателно да стават **на фона на нормална щитовидна функция, но при наличие на хипертиреоидизъм се прилагат йодни препарати i.v.**

Периоперативни проблеми при хипертиреоидизъм

Предоперативната подготовка изисква задължителна оценка на органните функции, важни за успешното протичане на операцията – мозък, сърце, бял и

черен дроб, бъбрек. В табл. 10 са обобщени системните ефекти на щитовидните хормони, които водят до повишаване на хирургичния риск.

Табл. 10. Системни ефекти на щитовидните хормони, които водят до повишаване на хирургичния риск

Органна система	Ефекти на щитовидните хормони
Сърдечно-съдова	↑ сърдечен ударен обем, ↑ периферно съдово съпротивление, левокамерна хипертрофия, тиреотоксична кардиомиопатия, риск от предсърдно мъждене или коронарна исхемия, застойна сърдечна недостатъчност, тромбоемболизъм
Бял дроб	Слабост на дихателната мускулатура, понижен витален капацитет и белодробна разтегливост
Кръвотворна	Анемия, неутропения, тромбоцитопения, ↑ фактор VIII, понижени коагулационни фактори (vit. К зависими)
Метаболизъм и ендокринна система	Хиперкалциемия, хипергликемия, хиперкапния (от хиперметаболизма), ↑ β-рецептори, повишено очистване на лекарствата, ↑ разграждане на кортизола
Стомашно-чревни	Диария, понижена стомашно-чревна абсорбция на лекарствата, хипокалиемия
Чернодробни	Хроничен хепатит, цироза (5% честота, нараства до 20 % след тиреостатично лечение)

Оперативните интервенции върху щитовидната жлеза следва да се извършват на **фона на еутиреоидно състояние**. Когато се отстранява *единичен възел или добре отграничени възли*, операцията може да се извърши *веднага след достигане на еутиреоидизъм*, тъй като операторът прави разрези в нормално функциониращ тиреоиден паренхим. В случаите на токсична мултинодозна струма или *Базедова болест* е уместно оперативната намеса да се извърши *3 до 6 месеца след достигане на еутиреоидизъм* и продължаващо тиреостатично лечение. Това е така, защото оперативният разрез преминава през автономно или аутоимунно стимулирана тъкан и клетките съдържат големи количества складиращи хормони (опасност от следоперативна тиреотоксикоза). Освен това в редица случаи е налице и повишено кръвоснабдяване на жлезата, което създава риск от кървене и усложнения. Важно е и осигуряването на ефективна бета-блокада. В случай на

тревожност, седирането намалява риска от изостряне на тиреотоксикозата, стига да не влияе на проходимостта на дихателните пътища.

Предоперативно (и при други провеждани операции) следва да се контролират кръвната картина, кръвосъсирването, серумните калций и кръвна захар, чернодробните ензими, креатининът и алкално-киселинното равновесие, fT3, fT4.

Изключително важна е **оценката на проходимостта на дихателните пътища**. Тя може да е понижена от самата гуша (изкривяване на трахеята, трахеомалация), но и вследствие притискане на рекурентния нерв. При съмнение за преминаване на гушата ретроклавикуларно или към предния медиастинум предоперативно е необходимо да се осъществи КТ изследване, за да се планират подходящият разрез и достъп. В някои случаи се налага фиброоптична интубация преди индукцията на анестезията.

Лекарства, които повишават симпатикотонуса (кетамин, адреналин) или имат холинолитично действие (атропин), са противопоказани. Натриевият тиопентал е подходящ, тъй като се твърди, че има и частично антитиреоидно действие. Подбират се миорелаксанти без ефекти върху сърдечно-съдовата система.

Поддържането на анестезията има за цел да профилактира появата на тиреотоксична криза. Препоръчван заради своите адренолитични свойства е изофлуранът. Дозата на миорелаксантите следва да се съобразява с евентуалната мускулна слабост (редуцира се!).

Следоперативно е важно да се контролира и поддържа *проходимостта на дихателните пътища*. Тя може да се влоши при наличие на хематом, трахеомалация, пареза на рекурентния или френичния нерв, тежка хипокалциемия. Появата на *стридор* е патогномоничен белег. Налице е и опасност от пневмоторакс.

Следят се и нивата на серумния калций – общ и йонизиран, тъй като е възможно да се развие и хипопаратиреоидизъм.

В късния следоперативен период (след 1 месец) и до края на 12-ия месец се контролират серумните нива на TSH, fT4, Ca, P (на всеки 3 месеца).

Следоперативната тиреотоксична криза се представя с хипертермия, тахикардия, слабост и различна степен на нарушение на съзнанието. В диференциалнодиагностичен план се мисли и за *злокачествена хипертермия, злокачествен отговор към невролептиците, или наличен феохромоцитом*. Лечението следва описаните в раздел Тиреотоксична криза общи правила.

Латентният хипертиреоидизъм предоперативно се характеризира с повишена чувствителност към бета-миметици и холинолитици (поради променен синтез на рецептори), а те се прилагат често по време на оперативни интервенции. Налице е склонност към синусова тахикардия и електрическа нестабилност на сърцето, а оперативната намеса може да отключи тежка ритъмно-проводна симптоматика. При това приложението на адреналин или атропин е противопоказано. От друга страна, горнограничните нива на периферните тиреоидни хормони в циркулацията в условията и на периоперативна дехидратация могат да доведат до изостряне на тиреотоксичната симптоматика и дори до тиреотоксична криза. В *случай на витални показания оперативната намеса може да се проведе, като се осигури предварително адекватна бета-блокада*, например с Propranolol или Metoprolol i.v.

Периоперативни проблеми при хипотиреоидизъм

Предоперативната подготовка изисква задължителна оценка на органните функции, тъй като микседемът засяга всички органи и тъкани. В табл. 11 са набелязани някои от значимите за хирургичния риск ефекти на микседема.

Табл. 11. Значими за хирургичния риск ефекти на микседема

Органна система	Ефекти на микседема
Сърдечно-съдова	↓ сърдечен ударен обем, брадикардия, удължен QT-интервал, отрицателни T-вълни, перикарден излив, застойна сърдечна недостатъчност
Бял дроб	Слабост на дихателната мускулатура, понижен витален капацитет с хиповентилация, понижен отговор към хипоксемия и хиперкапния
ЦНС	Повишена чувствителност към седативи, променено съзнание
Метаболизъм и ендокринна система	Хипогликемия, хиперкапния (от хиповентилацията), хипонатриемия, хипотермия, дефицит на кортизол

Смята се, че **лекият до умерен хипотиреоидизъм не повишават значимо хирургичния риск**. Латентният хипотиреоидизъм е по-безопасен от гледна точка на налагаща се спешна оперативна намеса. Важно е да се отчита склонността на подобни болни към хипогликемия, хипонатриемия, хиповентилация, брадикардия и проводни нарушения.

Латентният хипотиреоидизъм не е абсолютно противопоказание за тиреоидна резекция.

Предоперативната подготовка следва да осигури корекция на *вътресъдовия обем, на кортизолемията, на анемията*. Следва да се има предвид, че при изявен хипотиреоидизъм е *повишена склонността към аспирация на стомашно съдържимо*.

Интраоперативно проблеми за *проходимостта на дихателните пътища* могат да създадат макрогლოსията, отпуснатите и оточни ретроларингеални тъкани или наднорменото тегло. По време на анестезията следва да се следи вентилацията (склонност към хиповентилация) и при нужда тя да се осигурява механично. Седативи да се прилагат много внимателно! Натриевият тиопентал не е препарат на първи избор заради антитиреоидните си свойства и ефекти върху системното съдово съпротивление. Газовите анестетици могат да потиснат сърдечния контрактилитет и да предизвикат вазодилатация със свиване на артериалното налягане. Следят се и мускулният тонус и телесната температура (склонност към парализи и хипотермия).

Постоперативно са възможни хипотермия, продължаваща зависимост от механична вентилация, задържане ефекта на опиоидните аналгетици и други.

Изключително важно е след парциална или субтотална тиреоидектомия функцията на оставащия паренхим да се оцени 1 месец след операцията (TSH, fT4) и при нужда да се стартира заместително лечение с левотироксин. След тотална тиреоидектомия веднага се започва заместителното лечение с левотироксин в пълна доза или поне $\frac{1}{2}$ до $\frac{2}{3}$ от нея.

Болести на щитовидната жлеза и бременност

Когато се налага оценка на щитовидната функция по време на бременност трябва да се познават някои **физиологични промени в жлезата**:

- Необходим е достатъчен прием на йод (*бременността има струмигенен ефект*).
- *Повишен е тироксин-свързващият глобулин* – при част от жените може да се развие преходна хипотироксинемия (долногранични свободни фракции на T3 и T4, най-ниски около 20-30 гестационна седмица; с повишен обратен T3).
- *Човешкият хорионгонадотропин* симулира действието на ТСХ и между 8-а и 14-а гестационна седмица може да доведе при 20% от жените до транзиторна гестационна тиреотоксикоза с хиперемезис гравидарум. В този период стойностите на ТСХ са долногранични.

- *Плацентата съдържа мощни дейодинази.*

Хипотиреозидизъм и бременност

Клиничният хипотиреозидизъм по време на бременност води до повишена честота на артериална хипертония, прееклампсия, анемия, спонтанни аборти, камерни дисфункции, следродови кръвоизливи при майката, смърт на плода или новороденото, ниско тегло на новороденото и евентуално недоразвитие на мозъка. Най-честа причина е неразпознатият аутоимунен тиреоидит.

Субклиничният хипотиреозидизъм по време на бременност може да доведе до нарушаване когнитивната функция на новороденото и да повиши риска от смърт на плода. Високият титър на тиреоидните антитела представлява самостоятелен рисков фактор за спонтанни аборти.

Ето защо **при рисковите жени е уместно да се проконтролират TSH, fT4 и евентуално титрите на антителата към края на първия триместър** на бременността, а при отклонения да се проведе и ехография на щитовидната жлеза. Високорискови жени са тези с фамилна или предшестваща анамнеза за аутоимунни тиреоидни заболявания, провеждани резекция или радиойодлечение на щитовидната жлеза.

Терапевтичното поведение изисква при TSH над горна граница на нормата да се провежда заместващо лечение с Levothyroxine. Целта е поддържане на долногранични стойности на TSH (0,4-0.5 UI/L). Необходимо е **проследяване на TSH на всеки 6 седмици по време на бременността** и адаптиране на дозата Levothyroxine след раждането. По време на бременността нуждите от левотироксин могат да нараснат с 20 до 100% спрямо предшестващите.

В случаите на **новооткрит еутиреоиден тиреоидит на Хашимото** (повишен титър на anti-TPO) с TSH над 2.5 UI/l и нормално ниво на fT4 е уместно да се стартира нискодозирано заместително лечение с Levothyroxine, като целта е TSH да се понижи под 2.5 UI/l.

Хипертиреоидизъм по време на бременност

Бременността затруднява диагностицирането на хипертиреоидизма поради частично припокриване на клиничната картина (сърцебиене, потене и други) и циклични промени в нивата на щитовидните хормони (например начално понижаване на TSH, евентуално около долна референтна граница). В случай на основателно съмнение се изследват TSH, fT4, тиреоидни антитела (anti-TPO, anti-TSH-R), провежда се ехография за определяне образа на отклоненията (огнищни или дифузни). В редки случаи се налага провеждане на TRH тест. По време на бременност най-чести са аутоимунните тиреоидни

заболявания, като е възможна частична ремисия (титърът на антителата е най-нисък през третото тримесечие) с последващо изостряне след родоразрешението. Нелекуваният хипертиреоидизъм по време на бременност предопределя повишена честота на абортите, раждане на деца с ниско тегло, повишена неонатална смъртност и малформации.

В случай на нужда от тиреостатичното лечение средство на избор е **Propylthiouracil**, тъй като се смята, че най-малко преминава през плацентарната бариера. Той може да бъде заменен с друг тионамид в случай на непоносимост. Ползва се **най-малката възможна доза**, която да поддържа тиреоидната функция в горните граници на нормата (TSH около долна, а fT4 – около горна референтна граница). Бета-блокери са относително противопоказани. Необходимо е изследване на anti-TPO, anti-TSH-R на майката за оценка на опасността от транзиторна промяна в тиреоидната функция на новороденото (антителата могат да преминават през плацентарната бариера). Затова е необходимо изследване на тиреоидната функция на новороденото. При родилката се налага проследяване на **хормоналния статус след раждането** с евентуална преоценка на терапевтичното поведение. Обикновено това става на 4-6 седмица след родоразрешението.

Спешни състояния при заболявания на надбъбреците

Хипокортицизъм. Адисонова криза

Адисоновата криза е опасно за живота усложнение на първичния или вторичен хипокортицизъм, изискващо бързо поставяне на диагноза и незабавно лечение.

Адисонова криза вследствие на хипокортицизъм днес се среща рядко. Самата Адисонова болест не е честа – в около 50-100 души на 1 милион население. Обикновено се касае за диагностициран вече хипокортицизъм, но при неспазване на заместителното лечение от страна на болния или пък за насложен значим инцидент – тежка инфекция, хирургичен проблем и други. В практиката, болните често спират рязко дълготрайно провеждана имunosупресивна терапия с глюкокортикоиди (във високи дози) и изпадат във вторичен (хипоталамо-хипофизен) хипокортицизъм. По-рядко се касае за недиагностициран първичен хипокортицизъм. Нелекуваната Адисонова болест може да протече безсимптомно дълго време, като най-изразена е лесната уморяемост при минимални усилия. Надбъбречна недостатъчност може да се

развие незабелязано за болния и след оперативни намеси в областта на хипофизата – вторичен хипокортицизъм. Интеркурентни инфекции или оперативна намеса могат да изострят надбъбречната недостатъчност с развитие на Адисонова криза и опасност за живота. Причини могат да станат и метастази в надбъбреците (например от карцином на простатата или млечната жлеза).

Патофизиология

Основната изява на Адисоновата криза е циркулаторен шок. За поддържане на сърдечно-съдова стабилност е необходимо съчетаното действие на глюкокортикоидите, минералкортикоидите и на адренергичните субстанции от надбъбрека. Глюкокортикоидите усилват действието на катехоламините върху съдовата стена и така поддържат хемодинамиката и съдовия тонус. Липсата на глюкокортикоиди води до колапс на кръвообращението, понижен синтез на катехоламини, десенситизация на съдовата стена към действието на катехоламините с последваща вазодилатация и нарушен миокарден контрактилитет. Налице са и намалени гликогенови резерви и склонност към хипогликемии. На фиг. 1 са показани факторите, допринасящи за настъпването на шок при Адисонова криза.

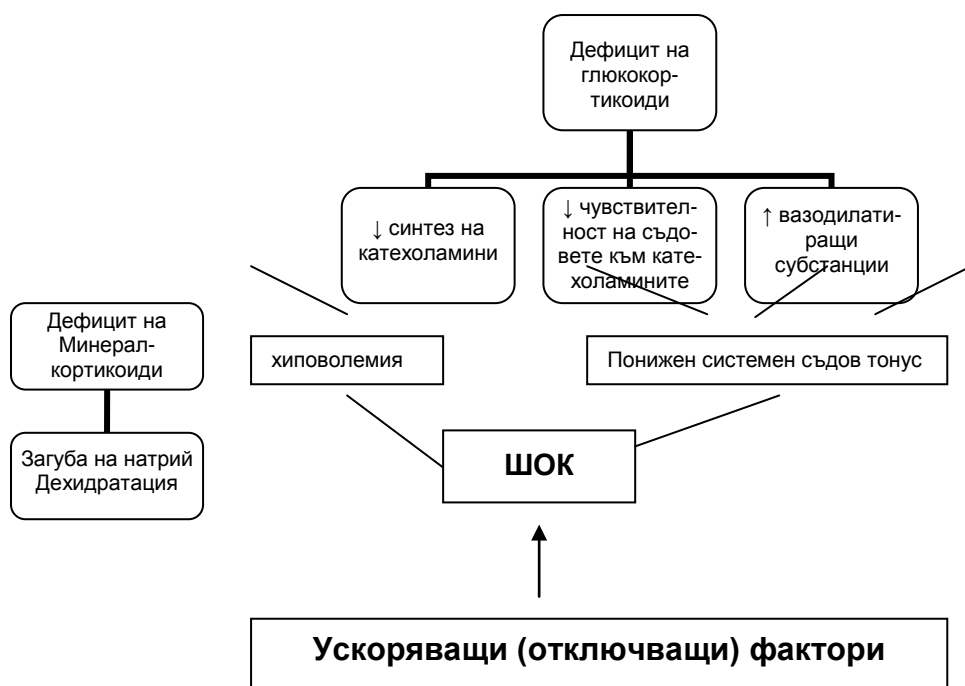
В редица случаи е налице и едновременна липса на алдостерон. Загубата на натрий води до понижаване на ефективния съдов обем, а в бъбрека липсва така важният за резорбцията на вода осмотичен градиент. Така още повече се засилва загубата на течности. От друга страна, глюкокортикоидите са нужни за поддържане на ефективна гломерулна филтрация и тяхната липса довежда до редуция на креатининовия клирънс.

Високото ниво на калия е в основата на астенодинамията и кардиомиопатията (включително ритъмни нарушения).

Безапетието се обяснява с въздействието на глюкокортикоидите върху ендоканабиноидната система.

При Адисонова криза се благоприятства появата на възпаление, тъй като глюкокортикоидите регулират движението на левкоцитите, действията на цитокините и експресията на адхезионните молекули. Ето защо такива болни често се оплакват от артралгии, миалгии до степен на пълна отпуснатост.

Фиг. 1. Фактори, обуславящи настъпването на шок при Адисонова криза



Възможни Евентуален сепсис **б** Хиповолемия, напр., при гастроентерит, повръщане **т** Сърдечна недостатъчност

Познаване на признаци и симптоми на заболяването е от голямо значение за своевременното поставяне на заместително лечение. Клиницистът следва да търси признаци и белези на заболявания, които могат да причиняват надбъбречна недостатъчност или да са асоциирани с нея в рамките на аутоимунен плуригландуларен синдром, АПС (като тип 1 захарен диабет, аутоимунни тиреоидни заболявания, пернициозна анемия, витилиго и други). Днес водещата причина (в 50-70%) е *аутоимунният адреналит*. 50% от болните с аутоимунен адреналит обаче имат и други асоциирани аутоимунни болести, като изброените по-горе. В табл. 12 са представени най-честите причини за надбъбречна недостатъчност.

Табл. 12. Най-чести причини за надбъбречна недостатъчност

<i>Първичен хипокортицизъм</i>	
Съдови причини	Надбъбречен инфаркт или хеморагия (антикоагуланти)
Инфилтративен процес	Лимфоми, грануломатози, саркоидоза
Метастази	Най-често карцином на простата, млечна жлеза
Автоимунен процес	Автоимунен адреналит, полигландуларен синдром
Инфекция	Туберкулоза, менингококов сепсис, HIV
Травма	Коремна или гръбна травма
Лекарства	Ketoconazole (особено при болни с HIV)
Вродени дефекти	Адренолевкодистрофия, ензимни дефекти
<i>Вторичен хипокортицизъм</i>	
Съдови причини	Инфаркт на хипофизата
Инфилтративен процес	Грануломатози, хистиоцитоза, хемохроматоза
Автоимунен процес	Лимфоцитарен хипофизит
Инфекция	Туберкулоза и гъбични инфекции
Травма	Черепномозъчна травма
Лекарства	Спиране на лечение с глюкокортикоиди
Неоплазми	Аденом на хипофизата, метастази
Пострадиационен	След облъчване на хипофизата
Критично (шоково) състояние	Относителен недостиг на глюкокортикоиди

Клинична картина

Болният със съмнение за Адисонова криза обикновено се представя с **типичната тетрада**:

- *астенодинамия* (до прострация и кома);
- *хипотония* (до степен на шок);
- *меланодермия* (само при първичен хипокортицизъм, отсъства при вторичен);
- *хиперкалиемия* (само при първичен хипокортицизъм, отсъства при вторичен).

Налице са *гадене, повръщане, тежка дехидратация*, олигурия. Водеща е картината на **циркулаторен шок**. **Диагнозата Адисонова криза е клинична диагноза!**

Анамнестичните данни (от болния, близките или документацията) насочват към предшестващи **симптоми, характерни за хипокортицизма**. Те са подредени в по-честота табл. 13.

Табл. 13. Симптоми на хипокортицизма

Симптом	Честота в %
Слабост и лесна уморяемост	100
Отслабване на телло (умерено)	100
Хипотония	90
Хиперпигментация (сгъвните линии, места на триене)	90
Стомашни оплаквания (гадене, болки, повръщане)	80
Психични промени (апатия)	60
Безапетитие	50
Световъртеж, склонност към колапс	40
Признаци на хипогонадизъм	30
Мускулни болки	15
Повишен апетит за готварска сол	15

В **анамнезата** на преден план е *астенодинамичният синдром*, който за разлика от депресивните състояния е по-изразен привечер, а не сутрин. Пациентите съобщават за *безапетитие, епизоди на гадене* и последващо отслабване на телло. Налице е и склонност към *колаптични състояния*. Особено опасно е изострянето на стомашно-чревните оплаквания, които могат да доведат до погрешно поставяне на диагноза остър хирургичен корем с последваща лапаротомия и висок риск за смъртен изход.

При **прегледа** прави впечатление *меланодермията* – по сгъвните линии на ръцете и краката, по венците и по корена на езика, по оперативните белези (получени след изявата на хипокортицизма), по местата на триене на кожата. Установява се трайна или ортостатична *хипотония до степен на шок*. При вторичен хипокортицизъм липсва меланодермия (бял Адисон). Налично вителиго може да замъгли оценката на кожните промени.

От **общите изследвания** важни са *електролитите*, кръвната картина, СУЕ, серумната гликемия, креатининът, кръвногазовият анализ. Насочващи са: *хиперкалиемията, хипонатриемията, метаболитната хиперхлоремична ацидоза, хипогликемията, хемоконцентрацията*. При вторична (хипоталамо-хипофизна) надбъбречна недостатъчност липсват изразена хиперкалиемия и метаболитна ацидоза. Серумният креатинин може да е повишен като израз на

намалена гломерулна филтрация – преренална бъбречна недостатъчност вследствие дехидратацията и липсата на кортизол. Рядко е налице и хиперкалциемия.

Адисоновата криза е клинична диагноза. При съмнение за такава **лечението започва веднага**, без изчакване на хормонални резултати. Изходно обаче е уместно да се вземе кръв за **изследване на плазмен кортизол и евентуално на АКТХ**. Съществуват и бързи тестове за изследване на свободен кортизол в 24-часова урина или на слюнчен кортизол. Нива на *кортизола около и под долната граница (< 100 pmol/l)* са в подкрепа на *диагнозата*, особено ако се установи и повишение на АКТХ. При първичен хипокортицизъм нивата на АКТХ са неколкостратно повишени, докато при вторичен АКТХ е понижено. Нива на *кортизола > 500 pmol/l* **изключват диагнозата Адисонова криза**. Под тези стойности при критично болни лица може емпирично да се приложи глюкокортикоидно лечение в умерени дози.

При клиничната преценка на хормоналните резултати трябва да се има предвид, че *приемът на естроген-съдържащи контрацептиви може да маскира хипокортицизма*. Това е така, защото се увеличават изкуствено кортизол-свързващият глобулин и циркулиращият в кръвообращението кортизол.

В някои страни след вземане на кръв за хормонални изследвания заместителното лечение започва с венозно вливане на 2 mg **дексаметазон** (а не на преднизолон или хидрокортизон), тъй като той не интерферира с измерванията на плазмения кортизол. Това позволява веднага да се проведе **бърз синактенов тест** – струйно i.v. се поставят 250 µg Synacten (синтетичен АКТХ) и плазменият кортизол се отчита отново на 30-а минута и в края на 1-вия час. Липсата на поне двукратно повишение или поне до стойности над горната граница на нормата подкрепят наличието на първичен хипокортицизъм. Нормалният отговор на синактеновия тест изключва първичния, но не и вторичния хипокортицизъм.

Анамнестичните данни, физикалният статус и биохимичните изследвания в някои случаи позволяват да се направи първоначална преценка за диференциална диагноза между първичен и вторичен (третичен) хипокортицизъм, както е показано на табл. 14.

Табл. 14. Различия между първичния и вторичния/третичния хипокортицизъм

	Първичен	Вторичен
Дефицит на глюкокортикоиди	+	+
Дефицит на минералкортикоиди	+	–
Хиперпигментация	+	–
Понижено либидо	+	+ / ++
Други прояви на хипопитуитаризъм	–	+
Хипогликемия, хиперкалиемия	+ / –	+
Опасност от Адисонова криза	+++	+

Лечение на остра надбъбречнокорова недостатъчност и Адисонова криза

Това е животозастрашаващо състояние, налагащо спешна хоспитализация и незабавно интензивно лечение. *Първоначалните мерки* включват корекция на хипотонията, електролитните нарушения и кортизоловия дефицит. Хиперкалиемията и метаболитната ацидоза обикновено се коригират след рехидратацията и възстановяване на кортизоловия дефицит и рядко налагат специфично лечение.

1. Инфузионно лечение с **водносолеви разтвори** – 2-4 l 0.9% разтвор на NaCl и/или глюкоза в първите 2-3 дни. Предпочитан разтвор е Serum glucosae 5%.
2. **Глюкокортикоиди**. Класическият кортизол под формата на hydrocortison hemisuccinate (Sopolcort, Асеполкорт Н amp. 100 mg) понастоящем не присъства на нашия пазар. Затова се прилага **Methylprednisolone (Urbasone, amp. 20, 40, 250 mg)**. Започва се със струйно i.v. приложение на 40-100 mg, а след това във всяка банка глюкозно-солев разтвор се поставят 20-40 mg (средно на всеки 6 часа). Полуживотът на интравенозно приложения Methylprednisolone е сравнително кратък, така че еднократно или двукратно приложение не осигурява стабилни терапевтични нива.
3. При необходимост – тежка хипотония с хиперкалиемия – се прибавя **минералкортикоид**. В миналото е бил наличен дезоксикортикостеронацетат (DOCA) за мускулно приложение, но днес е налице само таблетна форма с 0.1 mg fludrocortisone (Florineff®, Cortineff®, Apitonin H®). В първите 2-3 дни се прилага по 2 таблетки дневно. Действието на таблетките обаче настъпва бавно и в редица случаи в началните часове тежката хипотония налага включване на

инфузия с **допамин**. Препоръчват се и вливания **на хипертоничен разтвор на NaCl** – 10 ml 10%-ен разтвор i.v. 2-3 пъти дневно.

След успешно 48-часово инфузионно лечение болният може да бъде преведен във вътрешно отделение и да се премине на перорална терапия. Тя включва добра рехидратация, прием на достатъчно сол и въглехидрати, приложение на дехидрокортизон (Prednisone) или Prednisolone – сутрин 3-4 таблетки, следобед (около 16 ч) – 2 таблетки, за около 1 седмица с последващо намаляване на дозата до постигане на средна заместителна доза 7.5 mg дневно. В случай на диселектролитемия и продължаваща хипотония и ортостаза се продължава и лечението с Fludrocortisone – обикновено $\frac{1}{4}$ или $\frac{1}{2}$ таблетка дневно сутрин.

След първоначалните животоспасяващи мерки се търси причината за възникване на Адисоновата криза и се започва целенасочено лечение. В случай на инфекция или сепсис се започва антибиотично лечение.

Поведение в спешното звено

При съмнение за Адисонова криза е уместно *да се вземе кръв за изследване* на кръвна картина, СУЕ, кръвна захар, електролити, креатинин, алкално-киселинно равновесие, чернодробни ензими. Отделя се серум за изследване на кортизоловите нива. Прави се *ЕКГ със запис на ритъма*. Евентуално се налага рентгенография на бял дроб и сърце или ехография на коремни органи.

Лечението започва незабавно с **1 банка 500 ml Serum glucosae 5%, в която се поставят 40 mg Methylprednisolone (Urbason) или 2-4 mg Dexamethasone**. Болният се транспортира до интензивно отделение.

За клиничната практика

- ▶ От клиничната картина – типична тетрада: астеноадинамия, хипотония до степен на шок, меланодермия и хиперкалиемия (последните две отсъстват при вторичен хипокортицизъм).
- ▶ От изследванията – хиперкалиемия, хипонатриемия, метаболитната хиперхлоремична ацидоза, хипогликемия, хемоконцентрация.
- ▶ Лечение по спешност (без изчакване на хормонални резултати):
 - водносолеви разтвори – 2-4 l/ден в първите 2-3 дни;
 - Methylprednisolone – струйно i.v. приложение на 40-100 mg, а след това във всяка банка глюкозно-солев разтвор се поставят 20-40 mg (средно на всеки 6 часа);
 - При необходимост – минералкортикоид.

Поведение при вметнати заболявания или оперативни намеси на фона на хипокортицизъм

Вметнатите заболявания при пациенти с Адисонова болест налагат повишаване на ежедневната заместителна доза глюкокортикоид. Фебрилитетът изисква удвояване на дозата на всеки градус по Целзий, както е показано в табл. 15.

Табл. 15. Заместителни дози на глюкокортикоида при фебрилитет

Аксиларна температура по Целзий	Dehydrocortison (Prednisone) или Prednisolone*
37.0 °	10-12.5 mg
38.0 °	15-20 mg
39.0 °	20-40 mg
> 39.5 °	40 mg

*5 mg Dehydrocortison (Prednison®) = 5 mg Prednisolone = 4 mg Methylprednisolone (Urbason®) = 0.5 mg Dexamethasone

Вметнатият миокарден инфаркт или мозъчен инсулт също налагат удвояване на дозата в първите 5-7 дни.

Периоперативно поведение при хипокортицизъм

В редица случаи се налага болният с хипокортицизъм да бъде опериран по друг повод. Правилно заместваният хипокортицизъм не е противопоказание за оперативна намеса. Периоперативно и следоперативно се следи за поява на хипотония, намалено пулсово налягане, гадене, повръщане, коремни болки, фебрилитет, летаргия, промени в съзнанието. Основното мероприятие е набавката на глюкокортикоид.

По света предпочитаният препарат е Hydrocortisone (у нас – Sopolcort), тъй като той има и минералкортикоидно действие (виж табл. 16). У нас обаче от известно време Sopolcort не е наличен и се прилага само Methylprednisolone.

Табл. 16. Сравнение на някои характеристики на глюкокортикоидите

Препарат	Глюкокортикоидна активност	Минералкортикоидна активност	Полуживот (часове)
Hydrocortisone	1	1	8-12
Methylprednisolone	4	0.1-0.2	18-36
Dexamethasone	30	0.1	36-54

По време на операцията и след нея трябва да се спазват някои правила. Дневната доза на глюкокортикоида следва да се увеличи 3-5-кратно при малки по обем операции и 5- до 10-кратно – при големи по обем оперативни намеси. Тя се внася парентерално (i.v.) в два или три приема.

Прилаганите в миналото високи дози глюкокортикоиди днес се избягват заради възможни нежелани странични ефекти: забавено оздравяване на раните, катаболизъм на мускулите, влошен глюкозен толеранс, потиснат имунитет. Рядко са наблюдавани перфорации на язви, чернодробна некроза, панкреатити и невропсихични прояви. Големината на дозата зависи от обема на оперативната намеса, като няма строг протокол за действие – виж табл. 17.

Табл. 17. Дозировка на кортикостероида за покриване на хирургични интервенции

Обем на намесата	Доза на Hydrocortisone*
Малък (херниотомия)	25 mg по време на операцията само
Среден (холецистектомия, резекция на черво и други)	50-75 mg в деня на операцията и намаляване за 1-2 дни
Голям (сърдечна или гръдна хирургия)	100-150 mg в деня на операцията и намаляване за 1-2 дни

*20 mg Hydrocortisone = 5 mg Dehydrocortisone = 4 mg Methylprednisolone = 0.5 mg Dexamethasone

У нас по време на оперативните намеси при адисониците е уместно да се влива **Serum glucosae 5% с 20-40 mg Methylprednisolone (Urbason®) i.v.** След големите намеси при адисониците в първите 2-3 дни 2-3 пъти дневно се прилагат инфузии **Serum glucosae 5% с 20 mg Methylprednisolone.** След 3-ия ден при благоприятно развитие на оперативната рана и хирургичното страдание е възможно да се премине към перорален прием на **Dehydrocortison (Prednison®) или Prednisolone – 20 mg сутрин и 5-10 mg в 16 часа.** След 7-ия ден дозата може да се намали на **10 + 5 mg**, а след 14-ия ден – да се премине на стандартна заместителна терапия. Не бива да се забравя и евентуалната нужда от минералкортикоид – **флудрокортизон (Cortineff)**, който може да се прилага в доза $\frac{1}{2}$ – 2 табл. per os през първите 2-3 дни, а след това – в стандартна заместителна доза. При малките оперативни намеси още от 2-3-ия ден се преминава на перорално глюкокортикоидно лечение с по-ниски дози (обикновено до два пъти над стандартната заместителна доза).

Болните трябва да бъдат добре обучени и да носят в себе си специален Адисонов паспорт, както и фабрично *напълнена спринцовка с 4 mg дексаметазон*. В случай на подозрение за започваща надбъбречна криза е уместно профилактичното приложение на еднократна голяма доза глюкокортикоид i.v. Дори и ако е ненужна, тя няма да навреди на болния, а в случай на нужда ще го спаси.

За клиничната практика

Адисоновата криза е клинична диагноза.

Типична е тетрадата астенодинамия, хипотония (до шок), меланодермия и хиперкалиемия.

Лечението включва глюкозно-солеви разтвори и високи дози глюкокортикоид i.v.

Тежък алдостеронов дефицит с хиперкалиемия

Това рядко състояние на алдостеронов дефицит се характеризира с *хиперкалиемия, хипонатриемия, хипотония, метаболитна ацидоза*.

Причините могат да се класифицират по следния начин

1. Първичен хипоалдостеронизъм (от надбъбречен произход, хиперренинов):
 - Първичен хипокортицизъм с дефицит на кортизол и алдостерон;
 - Адреногенитални синдроми със загуба на сол при деца;
 - Ятрогенен – постоперативен и медикаментозен (хепарин, циклоспорин, блокери на стероидния синтез).
2. Вторичен хипоалдостеронизъм (нискоренинов, с увреждане на юкстагломеруларния апарат и macula densa):
 - Захарен диабет с напреднала диабетна нефропатия;
 - Бъбречни заболявания: лупус еритематодес, пиелонефрит, подагра, миелом, амилоидоза;
 - Медикаментозен – при продължително лечение с ACE инхибитори, спиронолактон, инхибитори на простагландиновия синтез.

3. Псевдохипоалдостеронизъм.

При пациенти в критично състояние (сепсис, шок) може да се развие хиперренинемичен хипоалдостеронизъм. Различни цитокини (TNF, IL-1) и междинни продукти увреждат ренин-ангиотензиновата система. Лечението е насочено към овладяване на основното заболяване.

Постоперативният хипоалдостеронизъм настъпва след отстраняване на алдостероном, като тежестта на изява е в обратна зависимост с предоперативната подготовка. Възстановяването на потиснатата

контралатерална жлеза може да продължи и 1-2 год. Затова е необходимо е пациентът поне 1-2 месеца преди операцията да е с нормализирани показатели на калиево-натриевия баланс. Нерядко се налага лечение с ниски дози минералкортикоид за известен период след операцията.

Хиперкалиемията *не крие особени рискове до нива около 6.5 mmol/l*, но са възможни ритъмни нарушения, включително мъждене. Над тези нива е възможен сърдечен арест (в диастола). Освен това е необходимо да се потвърди, че наистина става дума за хиперкалиемия, а не за лабораторна грешка или изкуствено повишени нива на калия вследствие на хемолиза на пробите. В това отношение полезна е електрокардиограмата – налице е висока, тясна Т-вълна и разширен QRS-комплекс.

Спешни мерки при тежка хиперкалиемия (>6.0-6.5 mmol/l)

- **Форсирана диуреза** – в банка с физиологичен серум се поставят 40-100 mg фуросемид и разтворът се влива i.v. за около 1-2 часа. Тези инфузии могат да продължат на всеки 4 часа до спадане на калия под 6.0 mmol/l.
- **Глюкозно-инсулинови смеси** – 8-12 UI бързодействащ инсулин в 500 ml 5-10% глюкоза i.v. за 2 часа. Използва се ефектът на калиево-глюкозния транспортер върху клетъчната мембрана, който се активира от инсулина. Ефектът се проявява след около 15-ата минута, достига максимум около първия час и трае няколко часа.
- **Натриев бикарбонат** – прилага се при опасност от сърдечен арест (тежка хиперкалиемия с ацидоза). I.v. се прилагат 40-80 ml 8.6% разтвор на натриев бикарбонат. Бикарбонатните йони компенсират ацидозата и свързват комплексно калиеви йони.
- **Калциев глюконат** – 10%-ен разтвор на Са глюконат: 1 amp. от 10 ml се прилага i.v. за 2-3 минути под ЕКГ контрол. Така се възстановява изкуствено съотношението калций/калий, което е важно за кардиомиоцитите. Ефектът се проявява още в първите минути, но е краткотраен. Може да се повтори след 5-10 минути, ако персистират сериозни ЕКГ промени.
- **Хемодиализа**

След овладяване на острата хиперкалиемия в редица случаи се налага и хронично лечение, което включва: ограничаване на приема на калий; флудрокортизон 0.05-0.1 (рядко 0.2) mg/ден; бримкови диуретици.

Феохромоцитом и катехоламинова хипертонична криза

Определение и разпространение.

Според определението на СЗО от 2004 год. *феохромоцитомът* представлява *хромафинен тумор* от надбъбречната медула (т.е. интраадренален параганглиом). Екстраадреналните хормофинни тумори се наричат *параганглиоми* и те могат да бъдат от симпатиков произход (секретиращи) или по-рядко – от парасимпатиков (несекретиращи). И двата вида хормофинни тумори могат да бъдат част от картината на генетично обусловени фамилни синдроми, изложени в табл. 18. Познаването им има смисъл, за да се помисли за възможна адренална причина в случаи на тежка хипертонична криза с голяма нестабилност на хемодинамиката.

Табл. 18. Болестни единици, асоциирани с феохромоцитом и параганглиом (MEN = множествена ендокринна неоплазия)

Наименование	Отговорен ген	Асоциирани болестни единици
MEN 2A	RET	Медуларен тиреоиден карцином Хиперпаратиреоидизъм Феохромоцитом, болест на Хирцшпрунг
MEN 2B	RET	Медуларен тиреоиден карцином Хиперпаратиреоидизъм Феохромоцитом, марфаноиден хабитус Стомашно-чревна ганглионевроматоза
Болест на von Hippel-Lindau, VHL	VHL	Ретинни хемангиоми, хемангиобластоми на ЦНС, феохромоцитом, бъбречен карцином, панкреасни кисти и неоплазми, ендолимфатични тумори
PGL-1	SDH-D	Феохромоцитом, параганглиом Гастроинтестинални стромални тумори
PGL-3	SDH-C	Параганглиом Гастроинтестинални стромални тумори
PGL-4	SDH-B	Феохромоцитом, параганглиом Гастроинтестинални стромални тумори Бъбречен карцином
Неврофиброматоза	NF1	Петна "café au lait"; нодули на Lisch, глиом на оптичния нерв, неврофиброми, феохромоцитом
Триада на Carney	Спорадично	Гастроинтестинални стромални тумори, параганглиом, белодробни хондромы,

 езофагеални лейомиоми

Докато туморите, асоциирани с MEN 2 и NF1, секретират едновременно норадреналин и адреналин, то тези при VHL или SDH секретират основно норадреналин. Злокачествените тумори секретират предимно норадреналин и допамин. Класическият интраадренален феохромоцитом секретира основно адреналин.

Хипертонията, дължаща се на хромафинен тумор, е *най-рядката форма на вторична хипертония*. Едва 0,1 % от вторичните (симптоматичните) хипертонии се дължат на феохромоцитом. Подобна е и честотата сред лицата, търсещи спешна помощ по повод хипертонична криза. Феохромоцитом следва да се търси, след като се изчерпят по-вероятните причини, и естествено – при насочваща клинична картина. Жените и мъжете са еднакво засегнати от това заболяване, пикът е около 40-50-годишна възраст. По-често е поразена дясната надбъбречна медула. В България се откриват до 20-30 нови случая годишно.

За да се обясни и познава добре клиничната картина на феохромоцитома, е необходимо да се имат предвид многостранните въздействия върху различните видове адренергични рецептори – виж табл. 19.

Табл. 19. Адренергични рецептори, експресиращи ги тъкани и основни въздействия

Орган	Видове рецептори	Ефекти
Артерии		
Кожа, лигавици	α_1 , α_2	Констрикция
Скелетни мускули и коронарни артерии	α_1 , α_2	Констрикция
Белодробни артерии	β_2	Дилатация
Проводна система в сърцето	α_1	Констрикция
Скелетни мускули	β_2	Дилатация
Трахея и бронхи	β_1 , β_2	Положителен хронотропен и инотропен ефект
Очи		
Ирис	β_2	Повишена сила, гликогенолиза
Цилиарен мускул	β_2	Дилатация
Стомашно-чревен	α_1	Мидриаза (разширена зеница)
	β_2	Релаксация – промяна на фокуса

тракт: мотилитет	$\alpha 1, \alpha 2, \beta 1, \beta 2$	Релаксация
сфинктери	$\alpha 1$	Констрикция
Потни жлези	$\alpha 1$	Потене

Клинична картина. Феохромоцитомите дават богата клинична картина, която е станала причина те да се обозначават като "велики имитатори".

Артериалната хипертония присъства в 90% от случаите на феохромоцитом. В 60% тя е *трайна*, евентуално с *насложени кризи*. Хемодинамично хипертонията е от хиповолемичен тип с вазоконстрикция и не се поддава на стандартното лечение с диуретици и бета-блокери (последните дори я влошават!, тъй като остава да превалира симпатиковият тонус на алфа-рецепторите). Хипертоничните кризи са сходни и постепенно зачестяват. Типично е, че те не се дължат на психичен стрес, а най-често на физикално дразнене на тумора – например при палпация на корема, при рязко повишаване на налягането в коремната кухина (уриниране, дефекация). Типичната за феохромоцитомата *триада симптоми* (триада на Пиер-Франсоа-Плуен) при криза включва *главоболие, потене и сърцебиене*. Симпатиковата стимулация води и до побледняване (а не зачервяване!, както е при част от обикновените хипертонични кризи), настръхване на космите, разтреперване, чувство на студ и страх, коремни и гръдни болки (псевдо-ИБС). Тежки кризи могат да се предизвикат от някои лекарства – например опиати, фенотиазини, симпатикомиметици, бета-блокери, както и от интраартериално приложение на рентгеноконтрастни вещества.

Типичните *симптоми между кризите* са потливост, студенина на крайниците (бърка се с феномен на Рейно), запек, ритъмни сърдечни нарушения (катехоламинова кардиомиопатия!). Половината от болните имат нарушен въглехидратен толеранс или захарен диабет. В резултат на *хиперметаболизма* обикновено се наблюдава отслабване на тегло, но наднорменото тегло само по себе си не изключва диагнозата. Автономната дисрегулация и силно намаленият кръвен обем могат да доведат до прояви на тежка ортостатична хипотония при изправено положение, докато в легнало положение е налице хипертония.

Особените клинични форми включват феохромоцитом на пикочния мехур (обикновено малък тумор, водещ в 50% до хематурия, както и до тежки хипертонични кризи след уриниране), тумори с преобладаваща секреция на адреналин (подчертана тахикардия и хиперметаболизъм без тежка хипертония) и параганглиоми.

Най-честите **причини за смърт** при феохромоцитом включват миокарден инфаркт и мозъчен инсулт, ритъмни нарушения, дисекиращи аневризми и шок по време на анестезия при неразпознатата болест.

В обобщение, **симптомите, насочващи към диагнозата феохромоцитом**, са:

- *хипертония с типичната триада;*
- *лошо контролирана артериална хипертония;*
- *кризисна симптоматика;*
- *необичайни отключващи фактори;*
- *асоциирана хипотония, рефрактерна на вливания;*
- *фамилна анамнеза за сходни симптоми или множествени ендокринни неоплазми; или внезапна смърт в млада възраст.*

Познаването на клиничната картина на феохромоцитомата е много важно, защото лечението на хипертоничната криза се различава съществено от стандартното, което може дори да влоши състоянието.

Варианти на представяне на кризите при феохромоцитом в спешното звено

- **Класически вариант** с хипертонични кризи, траещи средно 15-60 min, но понякога и часове, с типичната триада (главоболие, потене, тахикардия). Триадата на Пиер-Франсоа-Плуен има висока чувствителност и специфичност.
- **Кардиологичен вариант** с миокарден инфаркт, аортна дисекация, аритмия (основно тахиаритмия), остър белодробен оток.
- **Неврологичен вариант** с мозъчен кръвоизлив или инфаркт, субарахноиден кръвоизлив, гърчове или хипертонична ретинопатия. Възможен е и т. нар. „обратим синдром на енцефалопатия на задната черепна ямка” с главоболие, обърканост, гърчове, загуба на зрение и дори поява на левкоцити в ликвора.
- **Психиатричен вариант** с панически атаки, страхова напрегнатост или психоза.
- **Ендокринологичен вариант** – съмнение за тиреотоксикоза или карциноиден синдром.

Физикален преглед. Основните елементи от физикалния преглед, насочващи към феохромоцитом, са представени на табл. 20.

Табл. 20. Основни елементи от физикалния преглед, насочващи към феохромоцитом

Симптоми	Клинична находка
Главоболие	Хипертонични кризи или трайна хипертония, Постурална хипотония
Сърцебиене	Тахикардия, тахиаритмия
Потене	Влажна, бледа кожа
Затруднено дишане	Тахипнея или сърдечна аритмия или исхемия
Гръдна болка	ЕКГ аномалии
Запек със загуба на тегло	Понижени подкожни мастни депа, нисък BMI

Лабораторна находка. При изследване на рутинните показатели може да се установят повишени хематокрит (понижен циркулиращ обем) и брой еритроцити (някои феохромоцитом секретира и еритропоетин), хиперкалциемия (при едновременна секреция на паратхормон или свързани с него протеини). 15-20 % от болните имат холелитиаза.

Изследването на *уринните нива на метанефрини или катехоламини* следва да се извърши *по време на криза* или пък в ден с трайно повишено артериално налягане. В редица случаи се изследват *уринни нива на допамина* и серумни нива на хромогранините. Изследването на **метанефрините в урината** е по-показателно от това на свободните адреналин и норадреналин. Могат да се изследват и плазмени нива на катехоламините, въпреки че тяхната специфичност и чувствителност е по-ниска от тази на уринните метаболити.

При криза може да се направи тест с 1/5 ампула Phentolamine (Regitine®), който се явява и терапевтичен избор. При нормално артериално налягане може да се приложи стимулационен тест с глюкагон, а при трайна хипертония може да се опита и тест с клонидин. *Патогномонично за диагнозата е съчетанието от силно повишени нива на катехоламините или техните метаболити и хипертонична криза.*

Най-показателните **образни изследвания** в условия на спешност са *компютърната томография* (при съмнение за интраадrenalен тумор) или *магнитнорезонансната томография* (при съмнение за параганглиом). След овладяване на спешността могат да се провеждат и радиоизотопни изследвания с белязан метабензилгванидин или соматостатин. Нова образна възможност е позитронно-емисионната томография (PET).

Диференциална диагноза. Най-често се прави с *есенциална хипертония*, особено при т. нар. "*хиперреактори*". Феохромоцитомът може да протича със стенокардна симптоматика или пък да имитира *психоза*, хипоталамичен или

климактеричен синдром, и дори *тиреотоксикоза*. Диференциалната диагноза на хипертоничните кризи включва някои неврологични заболявания, напр. мозъчни тумори; прием на MAO инхибитори, както и rebound-ефект при рязко спиране приема на клонидин.

На **скрининг** за евентуален феохромоцитом подлежат:

- млади хипертоници;
- болни с типичната триада на Пиер-Франсоа-Плуен по време на кризите;
- лица с мултиендокринни неоплазми или положителна семейна анамнеза;
- неясни миокардиопатии;
- пациенти, преживели шок по време на анестезия;
- лица с открити инциденталомии.

Лечение

Дефинитивното лечение на феохромоцитома е *оперативно*, и то с *предпочитания към лапароскопските методики*. Злокачествените форми, неподлежащи на оперативно лечение, се лекуват с патогенетични средства, цитостатици и избирателни радиоизотопи. Оперативното лечение е възможно обаче само в условията на ефективна адренергична блокада – в противен случай може да доведе до смърт на операционната маса!

Адренергична блокада. Решаващо е осигуряването на *алфа-адренергична блокада*, която в хода на лечението се последва и от бета-адренергична блокада.

Алфа-блокери са Phentolamine, Phenoxybenzamine, Doxazosin, Prazosin. Labetalol не се препоръчва поради едновременен блокиращ ефект и върху бета-рецепторите (може да предизвика криза).

Предпочитаният заради своето необратимо и продължително въздействие върху α 1- и α 2-рецепторите е препаратът *Phenoxybenzamine* – в начална доза от 2 пъти дневно по 10 mg до 100 mg дневно per os (у нас не е регистриран). Съществува и *венозна форма за приложение в условия на спешност* (също не е налична у нас), като се вливат 1 mg/kg телесно тегло в 250 ml Glucose 5% в продължение на 2-4 часа. Страничните действия могат да включват хипотония, летаргия и назална конгестия.

В миналото е прилаган у нас неселективният α -блоккер *Phentolamine* (Regitine®) в ампули за венозно приложение. При приложение на цяла ампула се е стигало до тежък срив на артериалното налягане (АН 0/0 mm Hg), поради което се препоръчва титрираното приложение на 1/5 до 1/10 от ампулата на всеки 15 минути до постигане на ефект. В момента Regitine не е наличен у нас.

Сега в България се прилагат *Prasozine* четирикратно дневно по 0,5-2,5 mg на прием или *Doxazosine* (Cardura®) – 2 пъти дневно (предпочитан медикамент

поради по-трайното и плавно действие). Като първа дозировка се предпочитат по-ниските милиграми, тъй като е възможно да се появи и тежка хипотония.

Целта на алфа-блокадата е възстановяване на нормалния плазмен обем (контролира се хематокритът). При изразена тахикардия или хиперметаболизъм се прилагат и бета-блокери (*метопролол, пропранолол*), но **само след постигане на алфа-блокада**.

Патогенетичното лечение включва блокери на синтеза на катехоламините. Прилага се препаратът *алфа-метилпаратирозин* (Demser, табл. 250 mg) – четири пъти дневно по 1-2 табл. Той обаче има странични действия и се ползва основно при злокачествени феохромоцитомы.

Артериалната хипертония при феохромоцитом може да се лекува **симптоматично с калциеви антагонисти** (блокират екзоцитозата на катехоламинови гранули) – Nifedipine, Amlodipine, Nicardipine, Verapamil или **АСЕ инхибитори** (повлияват вторичния хипералдостеронизъм, предизвикан от намаления плазмен обем).

Поведение при заплашваща живота катехоламинова хипертонична криза

Цел на лечението е постигане на артериално налягане $\leq 140/90$ mm Hg.

При липса на венозни форми на Phenoxybenzamine или Phentolamine **средство на избор е натриевият нитропрусид**. Прилага се интравенозно в доза 0.5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Действието му настъпва бързо дори и при нечувствителни на алфа-блокери форми. При метаболизирането му се отделят тиоцианати, които ограничават използването му до 72 часа.

Резервни средства са венозните нитрати, магнезиевият сулфат (намалява отделянето на катехоламини от хромафинната тъкан), Urapidil ($\alpha 1$ -антагонист). Urapidil се прилага в инфузия от 10-15 mg h. Опитвани са и 24-часови инфузии със соматостатин.

Тахиаритмиите се овладяват с Lidocaine, Labetalol.

След овладяване на животозастрашаващата симптоматика се продължава с перорални алфа-блокери, калциеви антагонисти, АСЕ инхибитори, вливания и други патогенетични средства.

Необходимо условие за извършване на оперативно лечение е поне за 3 седмици да е поддържана адекватна алфа- и бета-блокада. Допълнително се осъществяват вливания и други патофизиологични мероприятия.

Ако по време на оперативното отстраняване на тумора настъпи хипертонична криза (от изсипване на катехоламини в циркулацията поради

дразнене на тумора) се прилагат *венозните форми за контрол на хипертонията*, описани по-горе.

Периоперативни проблеми при феохромоцитом

Предоперативна подготовка. Задължително е *изключването на органа недостатъчност*. Критични при евентуална операция биха били наличието на катехоламинова кардиомиопатия, понижен вътресъдов обем, вътречерепен кръвоизлив или оток, сърдечна или бъбречна недостатъчност. Вазоконстрикцията вследствие от катехоламините се преодолява с *алфа-блокада*. В случай на спешност заради *бързонастъпващото му действие се предпочита Prazosin*. Действието на Phentolamin понякога може да бъде неутрализирано (отменено) при голямо изсипване на катехоламини. *Възстановяването на съдовия обем* се оценява по стойността на хематокрита и по изчезването на склонността към ортостатична хипотония. Прави се *электрокардиограма* за изключване на аритмия или исхемия. Проследява се *кръвната захар* (склонност към хипергликемии).

Ако ще се провежда двустранна адреналектомия, предоперативно се започва лечение с глюкокортикоиди и евентуално – минералкортикоиди. Необходимо е *добро седирание*, защото тревожността увеличава отделянето на катехоламини. Избягват се медикаменти като Droperidol, Metoclopramide – могат да предизвикат катехоламинова криза.

Интраоперативно поведение. Проблемите, свързани с тумора, могат да се появят в *3 критични периода*: по време на *интубация* (спазъм на мускулатурата и физикално дразнене на тумора), на *отпрепарирание на тумора* (дразнене!) и *превързване на вените*, отвеждащи кръвта от феохромоцитомата (спад на катехоламините, тежка хипотония!). Необходимо е да се поддържат в наличност антихипертензивни медикаменти, като натриев нитропрусид, нитропрепарати и фентоламин (в случай на хипертонична криза!) и на инотропни средства, като допамин, норадреналин или глюкоза (в резултат на хипотония или хипогликемия при отмяна на катехоламините!). Всичко това налага много стриктен и чест контрол на артериалното налягане и гликемията по време на операцията!

Препоръчва се дълбоко седирание, преди да се опита интубация (евентуално се пръска лидокаин интраларингеално). Кетаминът може да повиши симпатиковата активност. Сукцинилхолинът може да повиши постганглионарната симпатикова активност. Следва да се има предвид, че спиналната или епидурална анестезия не предпазват от изсипване на катехоламини в циркулацията.

Следи се вътресъдовият обем!

Следоперативно са възможни хипертония, хипотония или хипогликемия.

Прогноза. Злокачествените феохромоцитомы имат лоша прогноза. 5-годишната преживяемост е под 50 %.

За клиничната практика

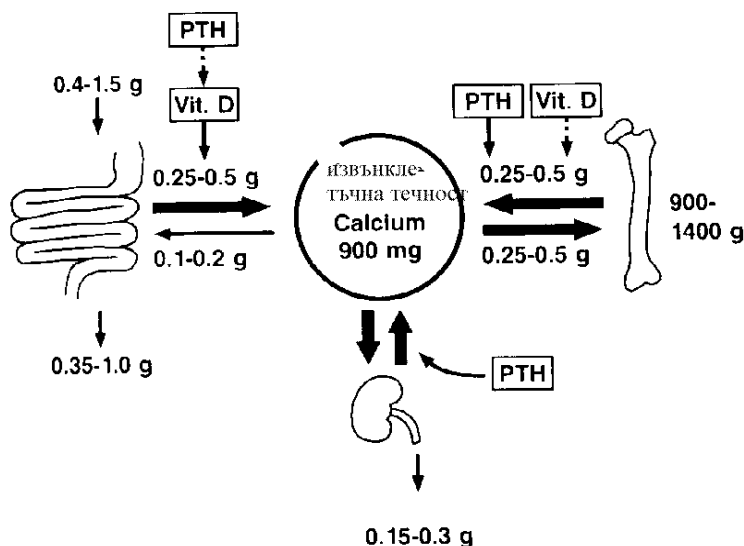
- ▶ Феохромоцитом се подозира при хипертонични кризи с типичната триада: потене, тахикардия, главоболие.
- ▶ Хипертонията при такова съмнение се лекува с перорални алфа-блокери, последвани след 7-10 дни и от бета-блокери. Допълнителни средства – калциеви антагонисти, АСЕ инхибитори.
- ▶ При кризисни състояния се прилага венозно натриев нитропрусид или урапидил (моноксидин).
- ▶ Дефинитивното лечение е отстраняване на хромафинния тумор след медикаментозна стабилизация.

Спешни състояния при нарушения в калциево-фосфорната обмяна

Въведение

Калциевата хомеостаза се поддържа от взаимодействието на извънклетъчната течност, костната система (остеобласт-остеокласт), бъбрека (екскреция и обратна реабсорбция) и червата (резорбция). Само йонизираната фракция на калция в серума подлежи на обратна регулация. Хомеостатичната циркулация на калция се регулира от парашитовидния хормон (ПТХ) и витамин D, както е показано на фигура 2.

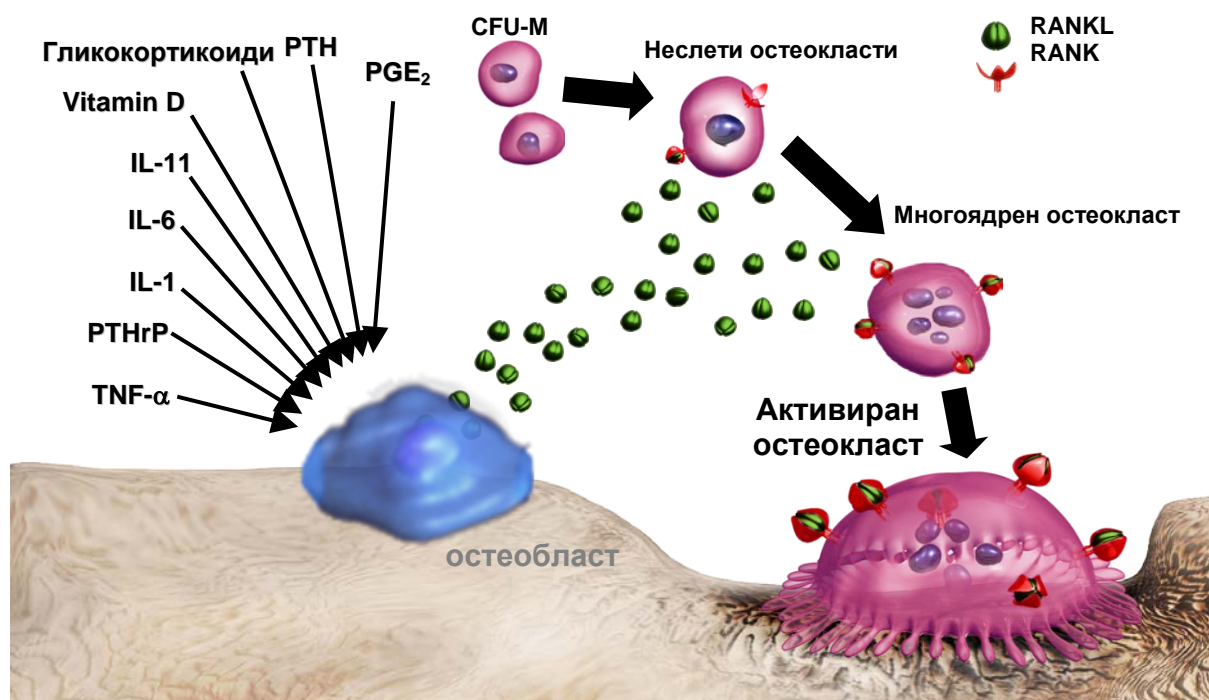
Фиг. 2. Калциева хомеостаза. С храната в червата ежедневно попадат между 400 и 1500 mg елементарен калций. От тях се абсорбират 20 до 50 %, а остатъкът се излъчва с фецеса. Попадналият в извънклетъчната течност калций може да остане в нея или да се пренасочи към костите или бъбрека, където да се излъчи с урината.



Забележка. 1 mmol калций се равнява на 40 mg.

Хиперкалциемия настъпва, когато навлизането на калций в кръвообращението от чревната резорбция или от остеокластната костна резорбция надхвърля отделянето му в урината. *Чревната резорбция на калция сама по себе си рядко може да доведе до хиперкалциемия, тъй като пасивната резорбция е слаба, а активната (с помощта на: мембранните каналчета, наречени Transient Receptor Potential Vanilloid 6, TRPV 6, вътреклетъчния белтък Calbindin-D₉, и калциевите АТФ-ази, PMCA1b) е под контрола на витамин D. Най-честата причина за хиперкалциемия е ексцесивната костна резорбция.* Тя се опосредства от системата RANK – RANK-лиганд – Osteoprotegerin (виж фиг. 3). Хиперкалциемията се причинява от самия ПТХ или отделяни от различни тумори цитокини и свързани с РТН субстанции. Ето защо, **най-често опасните за живота хиперкалциемии се дължат на първичен или третичен хиперпаратиреозидизъм или на малигнени процеси с различна локализация (малигнена хиперкалциемия).** *Бъбречната реабсорбция на калций, макар и 100% функционираща, се оказва недостатъчна да поеме обратно излъчваните при хиперкалциемия големи количества калций в първичния гломерулен филтрат, което обяснява често срещаната хиперкалциурия. Бъбречната екскреция на калций се намалява от тиазидните диуретици. За серумните нива на калция има значение и *равновесната точка калций/ПТХ*, която може да бъде променена при фамилна хиперкалциемична хипокалциурия или при приложение на калцимитетици (Cinacalcet®).*

Фиг. 3. Регулатори на експресията на RANKL



ПТХ представлява ефективна защита на организма срещу хипокалциемия. Затова хипокалциемия настъпва най-често при дефицит на ПТХ или при резистентност към него (хипопаратиреоидизъм или псевдохипопаратиреоидизъм) и витамин D (остеомалация, витамин D-резистентен рахит). Хипомагниезицията потиска секрецията на ПТХ и оттам може да причини и хипокалциемия. Бъбречната недостатъчност посредством променен метаболизъм на витамин D и понижена чревна калциева абсорбция води до хипокалциемия. Лечението с бифосфонати в големи дози, без добавка на витамин D и/или калций, също може да доведе до хипокалциемия. Леко понижение на серумния калций може да се наблюдава при 20-50% от тежко болните в критично състояние (потиснат синтез на ПТХ, витамин D и други), но обикновено не се налага лечение.

Вълнообразни промени в нивата на серумната калциемия могат да се открият например при остра бъбречна недостатъчност, и особено при ОБН в резултат на рабдомиолиза. По време на олигуричната фаза често се наблюдава хипокалциемия, а по време на полиуричната – хиперкалциемия.

В табл. 21 са обобщени най-важните клинични изяви на острата хипер- и хипокалциемия.

Табл. 21. Най-важни клинични изяви на острата хипер- и хипокалциемия

Прояви	Хиперкалциемия	Хипокалциемия
Невро-мускулни	Слабост	↑ възбудимост: парестезии, гърчове (симптоми на Хвостек, Трусо)
Неврологични	Обърканост, депресия, ступор, кома	Напрегнатост, обърканост, психози, гърчове (епилептоподобни)
Стомашно-чревни	Безапетитие, гадене и повръщане	Дисфагия, коремни болки, жлъчни кризи
Бъбречни	Полиурия, полидипсия	-
ЕКГ	Скъсен QT-интервал	Удължен QT-интервал
Сърдечни	Брадикардия, AV блок I ст.	Кардиомиопатия, застойна сърдечна недостатъчност

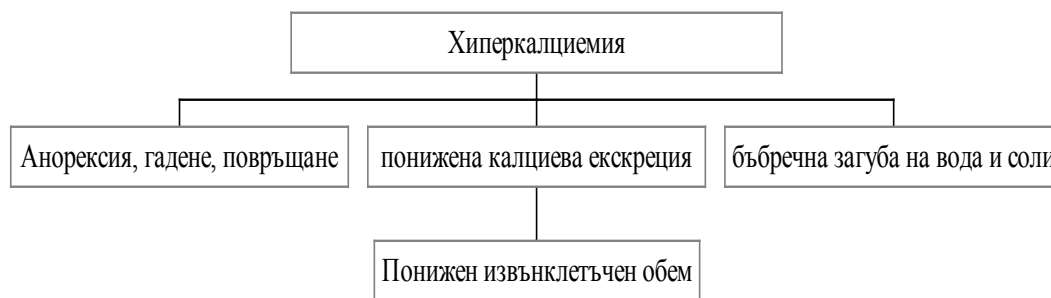
Хиперкалциемични състояния

Хиперкалциемията може да настъпи *остро* или да протича *хронично*. Клиничната картина на хроничната хиперкалциемия е част от симптоматиката при първичен хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ). Хиперкалциемията не дава съществени оплаквания при стойности на общия калций < 3.0 mmol/l.

Острата хиперкалциемия протича с *никтурия и повишена диуреза, анорексия, а по-късно с гадене, последвано от повръщане*. Развиват се миопатия и запек. Може да настъпят тежка *дехидратация и прострация*. Възможни са и *психически отклонения* – от объркване до кома. Опасността идва от страна на сърцето, като стойности на *серумния калций > 3.5-4.0 mmol/l са животозастрашаващи (брадикардия, AV блокове, спиране на сърцето в систола)*. Опасността за сърцето може да се оцени по скъсяването на коригирания QT-интервал от електрокардиограмата. При лекувани с дигиталис пациенти чувствителността на кардиомицитите към калций е още по-висока. Всеизвестна е медицинската мъдрост: „Калций – строфантин : екзитус – амин!“.

Патофизиологията на нарушенията при хиперкалциемия е показана в обобщен вид на фиг. 4.

Фиг. 4. Патофизиологични последици при хиперкалциемия



Хроничната хиперкалциемия дава прояви главно от страна на бъбреците и стомашно-чревния тракт.

Бъбречни увреждания. При хиперкалциемия се отделя ексцесивно количество калций в първичния гломерулен филтрат. Хиперкалциурията уврежда бъбрека и води до *частичен инсипиден диабет* с полиурия и полидипсия (нечувствителност на рецепторите за АДХ). При възрастните пациенти има опасност от обезводняване. Хиперкалциемията сама по себе си предизвиква гадене и повръщане, които увеличават загубата на течности. Хроничната хиперкалциурия води до отлагане на конкременти (най-често калциеви оксалати, по-рядко фосфати). Чести са кораловидните и отливъчните *конкременти*. Двустранната рецидивираща нефролитиаза налага изключване на ПХПТ. Възможно е и развитие на *бъбречна калциноза*, при което основно страдат интерстициумът и бъбречната функция.

Стомашно-чревни оплаквания. Стимулира се *секрецията на гастрин*, поради което болните се оплакват от *киселини*, чувство на *гадене* (рефлукс) и *безапетитие*. Често се наблюдава и *тежък запек* (може да наподобява паралитичен илеус). При 10-15 % от случаите се развива *пептична язва*, понякога множествена, нерядко рецидивираща и кървяща. Описва се и поява на *панкреатит* (остър и рецидивиращ).

Други оплаквания. Налице е *психична симптоматика* – уморяемост, склонност към депресия, тревожна напрегнатост; както и *неврологична симптоматика* – хипорефлексия, парестезии, тремор.

Когато хиперкалциемията е част от картината на ПХПТ, тя се съпровожда и от костни прояви: понижена костна маса (главно на кортикалиса), фрактури, епулиди.

Хиперкалциемия при ПХПТ

Основните симптоми при ПХПТ и тяхната честота са, както следва:

1. *Неспецифични симптоми* в резултат на хиперкалциемичния синдром:
 - бъбречни симптоми (60-70%): полиурия, полидипсия, дехидратация;
 - стомашно-чревни симптоми (20-30%): гадене, повръщане, дехидратация;

- неврологични оплаквания: уморяемост, хипорефлексия, парестезии;
- психична симптоматика: склонност към депресия;

2. Относително по-специфични симптоми:

- нефролитиаза (65%), нефрокалциноза (10%);
- стомашна язва (10-12%), панкреатит (5-7%);
- остеолиза на костите на ръцете и краката, остеокластоми, загуба на компакта.

Диференциалната диагноза на най-честите хиперкалциемични състояния включва:

- ПХПТ.
- Малигнени хиперкалциемии:
 - Ектопична секреция (от карциноми) на ПТХ подобни белтъци и много рядко на ектопичен ПТХ;
 - Лимфопролиферативни заболявания (секреция на интерлевкини, активиращи остеокластите);
 - Остеокластни карциномни метастази.
- Лечение с високи дози тиазидни диуретици (намаляват бъбречния клирънс на калция).
- Саркоидоза (секреция от грануломите на витамин D-подобни вещества).
- Хипервитаминоза D (при предозиране).
- Доброкачествена фамилна хиперкалциемия (дефект на регулиращия секрецията на ПТХ калций-чувствителен рецептор).
- Идиопатична хиперкалциемия при деца (дефект в метаболизма на витамин D).

След плазмоцитома най-честите причини за малигнена хиперкалциемия са плоскоклетъчните карциноми, най-вече на бронхите, млечната жлеза и урогениталния тракт.

Необходими изследвания при хиперкалциемия

При изследването на болни с хиперкалциемия трябва да се отчетат ролята на трите участника в калциевата хомеостаза – тънки черва, бъбрек и кости. **Анамнезата** следва да отчете симптоми, а **прегледът** – белези, насочващи към подлежаща патология. Осъществява се **ЕКГ със запис на ритъма**.

В условията на значима **хиперкалциемия (> 3.0 mmol/l)** по спешност е необходимо да се изследват **кръвна картина и СУЕ** (за изключване на хематологично заболяване или напреднал малигном), **общ белтък и албумин** (евентуално и протеинограма – за изключване на гамопатия), **креатинин** (за

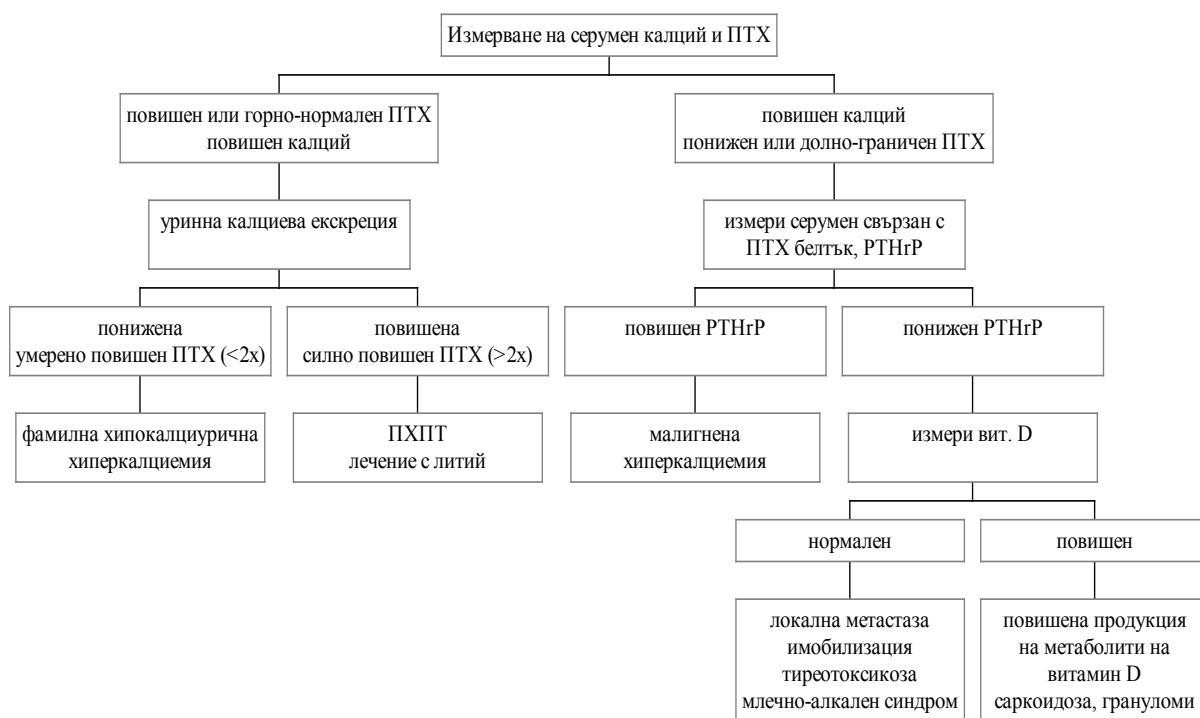
изключване на бъбречна недостатъчност), **калий, натрий, калций, магнезий, фосфати и алкална фосфатаза**. При възможност се отделя серум за изследване на **ПТХ и/или метаболити на витамин D** (обикновено 25-ОН-D).

Едновременното изследване на **серумния калций, фосфати и нива на ПТХ** обикновено е достатъчно за поставяне на диагнозата. При ПХПТ са налице хиперкалциемия, хипофосфатемия и повишени нива на ПТХ. Нормалните или ниски нива на ПТХ насочват към различни от ПХПТ заболявания.

Образната диагностика на парацитовидните жлези обикновено започва с ехография на шийната област.

Алгоритъмът за диференциална диагноза на хиперкалциемиите се прилага в специализираните звена (фиг. 5).

Фиг. 5. Алгоритъм за диференциална диагноза на хиперкалциемиите



Терапевтично поведение при хиперкалциемия > 3.0 mmol/l

Лечението при хиперкалциемия > 3.0 mmol/l с налична клинична симптоматика има следните *цели*:

- достатъчно оводняване;
- повишаване на бъбречната калциева екскреция;
- потискане на остеокластната костна резорбция;
- лечение на първичното заболяване (ако е възможно).

1. Бърза рехидратация

Най-важно е първо да се предприеме *бърза рехидратация на болните* ("разреждане" на калция) с венозни инфузии на **физиологичен разтвор (по 1 l на всеки 4-6 часа)**. Така се подобрява гломерулната филтрация на калция и се намалява тубулната му реабсорбция. Оводняването с 4 литра дневно може да понижи калциемията със средно 0.4-0.6 mmol/l.

2. Диуретици или хемодиализа

След първите 2-3 l се включва и бримков диуретик, например **Furosemid (Furanthril) в доза 10-20 mg i.v. на всеки 6-8 часа**, успоредно с вливането на натриев хлорид (за усиляване на уринната екскреция на калция). Важно условие за успеха на това лечение е *пациентът да е вече достатъчно рехидратиран*. Прилаганите в миналото ударни дози фуросемид (100-200 mg) днес не се препоръчват поради опасност от странични действия. *Хемодиализа се прилага само ако хиперкалциемията не се поддава на лечение с никакви други средства*. Осъществява се с беден на калциеви йони диализат.

3. Потискане на остеокластната костна резорбция

Като терапевтични средства, които потискат остеокластната костна резорбция и нормализират калциемията, се прилагат **калцитонините** (по 100 UI синтетичен калцитонин от съомга на всеки 6 часа i.v.) или **венозните бифосфонати**, например Pamidronate (Aredia) или Ibandronate (**Bonviva®**) или Zolendronate (Acclasta®). В случаите на *лимфопролиферативни или грануломатозни заболявания, както и при надбъбречна недостатъчност* незаменима роля играят и **глюкокортикоидите**.

Pamidronate се прилага i.v. обикновено в доза 30-60 mg, разтворени в 500 ml физиологичен серум за 4 часа. Ibandronate се прилага в готова ампула, която се влива бавно венозно за 5-10 минути. Zolendronate в доза 3 mg се прилага в готова инфузия i.v. за 30-60 мин. Налице са данни, че Zolendronate е може би най-силен от трите медикамента по отношение на калций-понижаващия си ефект. Трябва да се отчита и опасността от остеонекроза на челюстта (да се избягват венозни бифосфонати при скорошни дентални операции и екстракции на зъби или тежки пародонтозни промени с оголване на зъбните алвеоли). Действието на венозните бифосфонати настъпва чак след 1-2 денонощия и трае средно няколко седмици до месеци. Ето защо е уместно *в първите 2-3 денонощия те да се комбинират с бързодействащия, но по-слаб калцитонин от съомга*.

За потискане на остеокластите е ползван и антибиотикът Plусамусин (Mithramycin), който се прилага интравенозно през 2-3 дни. У нас той не е

наличен. Провеждат се международни клинични изпитания с насоченото към системата RANK-RANKL антитяло AMG 162 (Denosumab®).

4. Други мерки

При ритъмни сърдечни нарушения на фона на хиперкалциемия се препоръчва и повишаване на серумния калий до нива на горната граница на нормата (5.0-5.5 mmol/l) с бавни **венозни калиеви инфузии** (по 1 amp. 10 ml 10%-ен разтвор на калиев хлорид на час). В миналото за временно понижаване на йонизирания калций са ползвани бикарбонатните йони – **инфузии на 8.6% натриев бикарбонат**.

Поведение в спешното звено

След доказване на хиперкалциемията като причина за клиничната симптоматика се започва бавна инфузия на **1 банка физиологичен разтвор с разтворени в нея 20-40 mg Furosemid** (за 2-3 часа). При стойности на серумния калций > 4.0 mmol/l може в отделен венозен път да се започне инфузия с 20-40 ml 8.6%-ен разтвор на натриев бикарбонат. Пациентът се транспортира в специализирано ендокринологично или интернистично звено.

За клиничната практика

- ▶ При хиперкалциемия > 3.0 mmol/l **се изследват** кръвна картина и СУЕ, общ белтък и албумин, креатинин, калий, натрий, калций, магнезий, фосфати и алкална фосфатаза. Следи се сърдечен ритъм с ЕКГ.
- ▶ Започва се **оводняване** – по 1 l физиологичен разтвор с бримков **диуретик**, например Furosemid в доза 10-20 mg i.v. на всеки 4-6 часа
- ▶ Прилагат се **антирезорбтивни средства** – по 100 UI синтетичен калцитонин от съомга на всеки 6 часа венозно или венозни бифосфонати, например Pamidronate (Aredia), Ibandronate (Bonviva®) или Zolendronate (Acclasta®).

Хипокалциемични състояния

Основната защита на организма срещу хипокалциемия се осъществява от паращитовидния хормон (ПТХ) и витамин D, така че наличието ѝ често се дължи на нарушеното им действие. Освен това са важни хранителният прием на калций, фосфати и витамин D, състоянието на стомашно-чревния тракт (определя резорбцията им), на черния дроб и бъбреците (определя хидроксилирането на витамин D).

Най-честите **причини за хипокалциемия** са:

1. *Хипопаратиреоидизъм* = липса на ПТХ (хирургичен, идиопатичен, неонатален, фамилен).
2. *Нечувствителност към действието на ПТХ* – псевдохипопаратиреоидизъм, ХБН, лечение с калцитонин и бифосфонати (блокират действието на ПТХ върху костта).
3. *Липса на биологично активен витамин D* с най-тежка форма остеомаляция (дефицит на витамин D, хидроксилазна недостатъчност, ХБН).
4. *Нечувствителност към действието на витамин D* (наследствено, рахит).
5. *Остро настъпило отлагане на калций* – след премахване на парашитовиден аденом (синдром на „жадните“ кости), хиперфосфатемия (при crush-синдром, химиотерапия), остър панкреатит, преливане на цитратна кръв (хелатор), ексцесивна минерализация на костта (остеобластни метастази, начален ефект на заместителното лечение с витамин D).
6. *Други причини*: недохранване, резециран стомах или тънки черва, чернодробна цироза.

Клинична картина.

Хипокалциемията може да протича **остро или хронично**. Клиничната изява зависи от степента на понижението на серумния калций:

- Стойности на серумния калций ≥ 2.0 mmol/l обикновено не водят до клинична изява.
- Стойности между 1.8 и 2.0 mmol/l се характеризират с парестезии, нервно-мускулна свръхвъзбудимост (положителни проби на Хвостек и Трусо).
- Острата тежка хипокалциемия (<1.8 mmol/l) се представя с картината на *тетанични пристъпи* – състояния на спонтанна тонична мускулна контракция. Те започват с чувство на „мравучкане“ по пръстите и около устата. Типично за тези пристъпи е, че се засяга мускулатурата на цялото тяло, включително и на четирите крайника (карпален и педален спазъм, опистотонус), като в тежките случаи може да се получат ларингоспазъм и сърдечни ритъмни нарушения. Едностранното спонтанно развитие на „акушерска ръка“ отхвърля вероятността за истинска тетания. Тетанични прояви могат да се провокират от вметнати състояния, като бременност, инфекции, диуретично лечение и др. Готовността за тетания понякога се възприема от болните като мравучкане (парестезии) или потрепване на отделни мускулни групи.

При наличен тетаничен гърч задължително се изключва хипокалциемия. В *практиката обаче тя се търси най-често при болни с тревожна напрегнатост, повишена възбудимост, чувство за мравучкане и потрепване на мускулни групи*. Тогава в **анамнезата следва да се търси някоя от възможните причини** за хипопаратиреоидизъм или хипокалциемия

Готовността за тетания се доказва при **клиничен преглед** от наличието на положителни **симптоми на Хвостек и Трусо** (Trousseau):

- Положителният симптом на Хвостек се изразява в спазъм на цялата лицева мускулатура (около очите, носа и устната) при почукване върху фациалния нерв и трябва да се разграничава от реакцията на устните при силно разширена рефлексогенна зона на хоботковия рефлекс (например при страхова напрегнатост). Симптомът на Хвостек е полуколичествен, като степен 1 е потрепване на устния ъгъл, степен 2 – допълнително на ноздрите, степен 3 – на орбикуларния мускул, а степен 4 – на половината лице. Първа степен симптом на Хвостек може да се открие при до 20% от здравите лица.
- Симптомът на Трусо е най-чувствителният клиничен белег за евентуална латентна тетания. Поставя се сфигмоманометър на мишницата и балонът се надува до над 10-15 mm Hg над систолното налягане, като се задържа така в продължение на 3 минути. При нива на общия серумен калций под 1,9 mmol/l обикновено се появява реакция още в първите 30-60 секунди („акушерска ръка“). Тестът може да се направи още по-чувствителен, ако в последната минута и половина пациентът се накара да диша дълбоко и често. Предизвиканата при това дихателна алкалоза ангажира под формата на бикарбонати и малкото останал свободен калций, което води до позитивиране на симптома на Трусо. Липсата на реакция до 3-ата минута изключва със сигурност клинично значима хипокалциемия. Симптомът на Трусо може да се позитивизира при 1-4% от здравите лица.
- Латентната тетания може да се търси и в рамките на *електрофизиологично изследване (ЕМГ)* – описва се находка тип „дуплети“ или „триплети“.

Дълготрайният хипопаратиреоидизъм и *хроничната хипокалциемия* водят до развитие на *катаракта, калцификати в базалните ганглии* с последващи психо-неврологични промени (възбудимост, депресия, параноя; хореоатетоза или паркинсонизъм), *коремни болки* („чревна тетания“ при хронична малабсорбция). Характерни са *промените в кожните издатъци*: суха и белеща се кожа, чупливост на ноктите, алопеция. Налице е склонност към аритмии на фона на *удължен QT-интервал*, както и към развитие на *застойна*

сърдечна недостатъчност (намален контрактилитет). При деца са засегнати костният и зъбният растеж. Хроничната хипокалциемия предразполага към епилептични пристъпи от различен вид. Може да се развият едем на папилата, псевдотумор cerebrи и др.

Лабораторни изследвания.

При съмнение за хипокалциемия задължително се изследват *серумните нива на калция и евентуално на йонизирания калций, на фосфатите, магнезия, калия, натрия, хлора, общия белтък, албумина, креатинина, алкалната фосфатаза, както и алкално-киселинното равновесие.*

Изследването на **калциемията** се влияе от техниката на вземане на кръвните проби (например продължителна веностаза). Също така е важно отчитането на вариабилността на самите стойности в различни дни при един и същ индивид. Затова заключения за хиперкалциемични или хипокалциемични състояния е подходящо да се правят само след поне две последователни измервания с промени в една посока. При интерпретацията на резултата трябва да се отчита и **нивото на серумните белтъци**. Около 40% от общия серумен калций е свързан предимно с албумините, 13% са свързани под формата на комплексни йони (лактатни, бикарбонатни); а оставащите 47% са т. нар. свободна или йонизирана фракция. Йонизираният калций се влияе много по-слабо от техниката на венепункция (венозна стаза). При заболявания с намаляване количеството на албумина (напр. нефрозен синдром) е възможно общият серумен калций да се понижи при нормални нива на йонизирания калций. За биологичното действие на калциевия йон е от значение точно свободната фракция, поради което при хипоалбуминемии не се развива хипокалциемия. При някои хиперпротеинемии (напр. при мултиплен миелом), обратно, е възможно понижаване на общия серумен калций при запазена йонизирана фракция. *Причините за несъвпадение между общия серумен калций и свободната му фракция са:*

- промени в концентрацията на албумина;
- наличие на калций-свързващи глобулини;
- преливане на големи количества цитратни продукти;
- инфузия на гадолиний (контрастно вещество за магнитнорезонансна томография, МРТ);
- промени в алкално-киселинното равновесие.

При истинските хипер- и хипокалциемии се променя и нивото на йонизирания калций, поради което се предпочита след изследването на общия серумен калций да се изследва и йонизираната му фракция или ако това е невъможно, да се изследва протеинемията (за предпочитане – нивата на серумния

албумин). Използват се и специални *формули за корекция* на нивата на измерения серумен калций според нивата на албумина (или общия белтък). За всеки 10 g/l общ белтък под нормата към общия калций следва да се добавят 0,2 mmol/l.

При интерпретацията на калциемията следва да се отчита и **алкално-киселинното равновесие**. Метаболитната *ацидоза „маскира“ хипокалциемията*, тъй като ангажира бикарбонатните йони и така освободеният от тях калций повишава йонизираната фракция. Обратно, алкалозата *„демаскира“ хипокалциемията*. Формулата за корекция е общият калций да се намалява приблизително с 0.1 mmol/l за всяко понижение на рН с 0.1 под 7.4.

Едновременно с калциевите нива се измерват и нивата на **серумните фосфати**, които зависят от бъбречната им екскреция (т.е. от бъбречната функция), но и от биологичното действие на ПТХ. В миналото особено значение се е отдавало на т.нар. калциево-фосфатно произведение в (mg/dl)². Повишаването му се е смятало за предупредителен сигнал за опасност от поява на калциево-фосфорни отлагания в меките тъкани. Когато *едновременно са понижени нивата и на калция, и на фосфатите*, най-вероятно не се касае за хипопаратиреоидизъм (при него има хиперфосфатемия), а за *остеомалация* или недостатъчен прием на калций и/или витамин D (недохранване, малабсорбция).

Полезно е едновременното изследване на **серумния магнезий**, тъй като нарушенията в концентрацията на този йон могат да имитират клиничните прояви на калциев дефицит.

Измерването на регулиращите калциево-фосфорния обмен хормони включва измерване на *серумния ПТХ и нивата на витамин D* (25-ОН витамин D и 1,25 (ОН)₂ витамин D). Заедно с оценката на уринната калциево-фосфатна екскреция, то се извършва в специализираните звена след овладяване на остроото състояние.

Диференциална диагноза.

В клиничен план най-често се налага диференциална диагноза на *хипокалциемията и тетаничните пристъпи*. Хипокалциемията може да се дължи и на други причини, като рахит (при деца) или остеомалация (при възрастни). Хипокалциемия е възможна и при синдроми на малабсорбция, при ХБН (намалена абсорбция на калций и смутен метаболизъм на витамин D), в последните месеци на нормална бременност или по време на лактация (повишени нужди). *Нормокалциемичните тетании* могат да се дължат на хипомагнезиемия (напр. при алкохолици или лица с тежка малабсорбция),

хиперкалиемия, алкалоза. Особено важна е диференциалната диагноза между тетания и *хипервентиляционен синдром* (като проява на истерия или панически атаки), водещ до дихателна алкалоза и хипокапния. Отграничаването от хипервентиляционната нормокалциемична тетания е лесно (с кръвногазов анализ). Вземането на кръвна проба се извършва преди започване на лечението. *Тетаноидни мускулни гърчове* се наблюдават при хипогликемии, мозъчни тумори, тежка мускулна преумора, инфекциозни заболявания и някои отравяния.

Синдром на жадните кости. Касае се за преходна хипокалциемия след отстраняване на функциониращ паращитовиден хормон. Причината е, че костният обмен и разграждане, активирани преди това от ПТХ, рязко се потискат и в костите започва бърза минерализация на образуваните резорбционни лакуни. Обикновено хипокалциемията се проявява в първите 24-48 часа след операцията с типичната симптоматика. Лечението включва прием на 1-2 g елементарен калций дневно и евентуално активен метаболит на витамин D (Alfacalcidol, Alpha D3®; Calcitriol, Rocaltrol®) – по 1 µg дневно. В първите 1-2 денонощия калцият може да се влива и парентерално (по 100 ml дневно 10%-ен разтвор на калциев глюконат). Това лечение следва да продължи 2-3 седмици, след което се очаква синдромът на жадните кости да отзвучи. В края на първия месец след операцията следва да се направи преоценка на калциево-фосфорната обмяна и да се измери серумен ПТХ. Персистиращата хипокалциемия при високи фосфати и ниски нива на ПТХ говори в полза на настъпил траен постоперативен хипопаратиреоидизъм, който налага доживотна субституция с калций и активни метаболити на витамин D.

Лечение на хипокалциемиите

Острата хипокалциемия се лекува с вливане на **калциеви соли**. 1 mmol калций се равнява на 40 mg. Трябва да се има предвид, че вливането на 1 g елементарен калций повишава серумените му нива с 0,5-1,0 mmol/l. Такова количество калций се съдържа например в 100 ml 10%-ен разтвор на калциев глюконат (10 амп. от 10 ml 10% Calcium gluconas). Основното изискване е инфузията да се осъществява бавно, за 4-8 часа. По-бързо венозно (за 5-10 мин) може да се въведат първите 1-2 ампули (10-20 ml калциев глюконат) при тежка тетания. При невъзможност за поддържане на постоянна инфузия след 30-60 минути може да се вляят още 1-2 ампули. Прекаленото бързо въвеждане на калция освен до опасност от страна на сърцето (аритмии, особено при дигитализирани болни!), води до увреда на венозната стена с болка, а екстравазацията в меките тъкани причинява некроза. Корекцията на калциемията е желателно да става под *ЕКГ контрол*.

100 ml 10%-ен разтвор на калциев глюконат обикновено повишават общия серумен калций с 0.5-1.0 mmol/l. Целевата стойност за серумния калций е около 2.2-2.3 mmol/l, като следва да се избягва прекалено бързото му нормализиране (например в рамките на 2-3 часа). Венозните инфузии продължават 2-3 дни, след което може да се премине към перорален прием на 1-2 g елементарен калций per os.

В някои страни в самото начало заедно с калциевата инфузия се прилага парентерално и витамин D, но ефектът му не може да се очаква преди първите 2-3 денонощия. Прилага се Calcitriol (Rocaltrol®) – ампули за венозно приложение или vitamin D3 – ампули от 50 000 UI за i.m. приложение.

След овладяване на острата хипокалциемия и установяване на причината ѝ, може да се започне адекватно лечение и да се премине към перорални форми на калций и витамин D.

Хроничната хипокалциемия налага суплементация с калций и активни метаболити на витамин D.

Поведение в спешното звено

След доказване на хипокалциемията като причина за наличната клинична симптоматика се започва бавна инфузия на **1 банка физиологичен разтвор с разтворени в нея 3-4 ампули 10%-ен разтвор на калциев глюконат** (30-40 ml за 2-3 часа). При тежки гърчове или спиране на сърдечната дейност може да се започне с 1 ампула от 10 ml бавно венозно за 1-2 минути с цел първоначална корекция на хипокалциемията.

Пациентът се транспортира в специализирано ендокринологично или интернистично звено.

За клиничната практика

- ▶ При съмнение за хипокалциемия без налична тетания – проби на Хвостек и Трусо.
- ▶ При серумен Ca < 2.0 mmol/l – изследване на йонизиран калций, на фосфатите, магнезия, калия, натрия, хлора, общия белтък, албумина, креатинина, алкалната фосфатаза, както и алкално-киселинното равновесие. Корекция на общия серумен калций спрямо стойността на белтъците и pH.
- ▶ При Ca < 1.9 mmol/l – вливане на калциеви соли, например 100 ml 10%-ен разтвор на калциев глюконат (10 амп. от 10 ml 10% Calcium gluconas) i.v. в рамките на 8-12 часа. Целева стойност за серумния калций е 2.2-2.3 mmol/l.
- ▶ При нужда добави и венозен витамин D (Rocaltrol amp.).

Хипомагнезиемия

Може да настъпи остро, например след паратиреоидектомия или в хода на диабетна кетоацидоза, или пък да бъде хронична, напр. при синдроми на малабсорбция (бременност, алкохолизъм). Проявява се с латентна или клинично изявена тетания, повишена възбудимост на сърдечномускулните клетки и други. Диагностицира се при измерване серумните **нива на магнезия**. Тежките случаи се лекуват парентерално с вливане на магнезиеви разтвори (Cormagnesin 200® – amp. 10 ml, 200 mg/ml), а леките и хроничните случаи – с таблетни форми (Magnerot®, Magnerich® tab. 500 mg).

Хиперфосфатемия

Хиперфосфатемия най-често се развива в рамките на ХБН или хипопаратиреоидизъм, а също и при crush-синдром или масивна клетъчна лиза (химиотерапия). Тя е *животозастрашаваща при стойности на серумните фосфати над 3,2 mmol/l*. Тогава се налагат *форсиране на натриурезата и евентуално глюкозно-инсулинови инфузии (увличат фосфатния йон в клетките)*.

Хипофосфатемия

Клиничната ѝ проява включва мускулна слабост, парестезии, тремор, обърканост. Среща се при хронични диарии, при бърза реминерализация на костите, при спазване на бедна на фосфати диета. В тежките случаи се налага парентерално вливане на фосфати – до 5 mg/kg телесно тегло за 6 часа.

Хипопитуитаризъм и хипофизна кома

Определение.

Хипопитуитаризмът е заболяване, което възниква *в резултат на частична или пълна липса на един или няколко хипофизни хормона*. Хипопитуитаризмът при следродова исхемична некроза на хипофизата е наречен синдром на Sheehan (Шихан). Липсата на действие на соматотропен хормон (СТХ) в детска възраст води до хипофизен нанизъм.

Честота.

Хипопитуитаризмът е рядко заболяване. По света синдромът на Sheehan се среща при 3-10 случая на 100 000 успешни раждания, а хипофизният нанизъм – средно при 1 случай на 100 000 души население.

Класификация.

Хипопитуитаризмът бива:

- *първичен* (от хипофизен произход) и *вторичен* (от хипоталамичен произход);
- *пълен* (панхипопитуитаризъм) и *частичен* (парциален);
- *изявен* (манифестен) и *латентен* (скрит – при намалени функционални резерви);
- *вроден* и *придобит*;
- *остър* и *хроничен*.

Етиология.

Вроденият хипопитуитаризъм често има фамилен характер с автозомно или Х-свързано унаследяване. Най-чест при фамилените форми е селективният дефицит на СТХ. Вроден хипопитуитаризъм с хипоталамичен произход се среща при някои редки синдроми, като напр. синдром на Kalmann-Morsier (липса на гонадотропни клетки и аносмия). Вроденият хипопитуитаризъм рядко води до тежко състояние, налагащо прием по спешност.

Придобитият хипопитуитаризъм се дължи на *механична тъканна увреда, съдови, възпалителни, неопластични и други* причини. Развива се и при внезапно спиране на лечението с кортикостероиди.

Механична увреда се среща най-често след оперативна намеса или след лъчелечение, а също и при притискане на здравата хипофизна тъкан и по-рядко – след черепномозъчна травма.

Съдова е причината при следродовата хипофизна некроза (синдром на Sheehan) в резултат на хеморагичен шок и/или дисеминирано интравазално кръвосъсирване (ДИК), или некроза при хипофизен кръвоизлив в наличен хипофизен аденом. При жени със захарен диабет хипофизна некроза след раждане може да се развие и без тежка хеморагия и се дължи на микроангиопатията.

Възпалителните изменения в хипофизата най-често са хронични – лимфоцитен хипофизит (автоимунен процес, главно при жени); грануломатозни лезии при хистиоцитоза, туберкулоза, саркоидоза и др. Те се срещат рядко.

Най-честата *неопластична причина* са хипофизният аденом, притискащ здравата тъкан, и краниофарингеомът, притискащ хипоталамуса и/или хипофизата. Метастази в хипофизата се срещат при 1-5% от болните с малигном.

Хипопитуитаризъм може да се развие и при 1/3 от пациентите със синдрома на "празната села" ("*empty sella syndrome*") – пролапс на арахноидеята с избутване и компресия на хипофизната тъкан, но без прогресия към тежка недостатъчност и хипофизна кома.

Хипоталамичната стимулация на хипофизната секреция се нарушава най-често при увреда на хипоталамуса и/или прекъсване на хипофизната дръжка от съдови, травматични, неопластични и възпалителни процеси в областта.

Необходима е загуба на поне 3/4 от хипофизната тъкан, за да се изяви клинично хипопитуитаризмът. Най-чувствителна на увреда е гонадотропната секреция – на фоликулостимулиращия (ФСХ) и лутеинизиращия хормон (ЛХ), следват секрецията на СТХ, тиреотропния хормон (ТТХ), а най-стабилна е тази на адренотропния хормон (АКТХ). Обикновено такъв е и *естественят ход при отпадане на хипофизните функции*.

Клинична картина.

При внезапно, бързо отпадане или отстраняване на хипофизата (например при операция) е възможно за няколко дни да се стигне до тежка симптоматика. При бавно разрушаване прогресията на заболяването е в течение на години и то остава често недиагностицирано, а може да се изяви при наличие на преципитиращ фактор.

Клиничната картина е съчетание от два основни синдромокомплекса – на хормоналния дефицит и на етиологичния процес.

А. Клиника на хормоналния дефицит

Класическият външен вид на възрастни хора с *изявен панхипопитуитаризъм* включва бледа, загубила физиологичната си пигментация, т.нар. "алабастрова" кожа (липса на АКТХ), с фини бръчици (липса на СТХ), опадала външна трета на веждите (липса на гонадотропни хормони), разрежено окосмяване по тялото (липса на надбъбречни андрогени), отпусната и редуцирана мускулатура, изразена психическа и физическа астения. При лабораторните изследвания се откриват анемия, склонност към хипогликемии, евент. хипонатриемия. Налице е нисък волтаж в електрокардиограмата.

Най-тежкото усложнение на хипопитуитаризма е *хипофизната (хипопитуитарна) кома*. Отключващ фактор най-често е интеркурентно заболяване – операция, инфекция, тежък стрес или прием на лекарства, потискащи ЦНС. Настъпват бързопрогресираща слабост, апатия, сънливост, загуба на съзнание, хипотермия, брадикардия и хиповентилация с последваща хиперкапния и 100% летален изход при липса на лечение. **Водеща е картината на вторичния хипотиреоидизъм.**

При анамнезата и прегледа се намират поотделно симптоми и клиничко-лабораторни белези за **хормонален дефицит**:

1. Хипогонадизъм. Клиничната картина на хипогонадизма, настъпил преди пубертета, се характеризира с *липса на пубертетни промени*. Когато хипогонадизмът се е развил след приключване на пубертетното развитие, при мъжете са налице: намалено либидо и качество на ерекцията, намален по количество еякулат, стерилитет, разреждане на окосмяването по пубиса и по брадата. Обемът на тестисите е запазен, но те са меки и неболезнени. При жените в репродуктивна възраст освен намалено полово влечение са налице: олигоменорея или вторична аменорея, намалена влагалищна секреция, диспареуния, безплодие, атрофия на млечните жлези, остеопороза и евентуално ранна атеросклероза. И двата пола се оплакват от отпадналост и мускулна слабост.

2. Хипосоматотропизъм. Липсата на СТХ преди завършване на растежа води до *хипофизен нанизъм*, по-чест при момчетата. Придобитата липса на СТХ при възрастните не може със сигурност да се долови клинично. Установяват се загуба на мускулна маса, остеопороза, изтъняване и ранимост на кожата със забавено зарастване на раните. Поради отпадане липолитичния ефект на СТХ нараства относителният дял на интраабдоминалната мастна тъкан с последващо повишаване на LDL холестерола, понижаване на HDL холестерола, хиперинсулинемия и ранна атеросклероза. Повишена е смъртността от ИБС.

3. Вторичен хипотиреоидизъм. Вродената липса на ТСХ е причина за тежък кретенизъм и микседем. При възрастните придобитата липса на ТСХ води до сънливост, брадипсихия, брадилалия, нарушения в паметта и способността за концентрация, чувствителност към студа, суха кожа, брадикардия. Болните се оплакват от запек и повишаване на телесното тегло. За разлика от първичния хипотиреоидизъм липсват оранженикавото оцветяване на дланите (ксантохромия), типичният муцинен оток на кожата и хиперхолестеролемията.

4. Вторична надбъбречна недостатъчност. Наблюдават се безапетитие, гадене и умерено намаление на телесното тегло, астенодинамия главно в следобедните часове (за разлика от неврозата), ортостатична хипотония. Проявява се склонност към хипогликемии, особено след гладуване или прием на алкохол. За разлика от първичната надбъбречна недостатъчност липсва меланодермия ("бял" Адисон; липсва АКТХ), няма хиперкалиемия и хипотонията не е тежка. Не бива да се забравя, че вторична надбъбречна недостатъчност се развива и при рязко спиране на лечение с глюкокортикоиди,

приемани в дози над 7.5 mg дехидрокортизонов еквивалент дневно за повече от 4-6 седмици.

При панхипопитуитаризъм хормоните на задния дял рядко са намалени. Нелекуваният хипопитуитаризъм маскира клиничната изява на безвкусния диабет.

Синдромът на Sheehan обхваща около 25% от случаите на диагностициран хипопитуитаризъм. Родилката не успява да се възстанови от раждането и е много отпаднала, бледа и зиморничава. Липсва лактация, млечните жлези инволюират. Не се възстановява менструацията. Обръснатите косми по пубиса не порастват, разрежда се окосмяването по тялото. В продължение на месеци и години се изявяват и останалите белези на панхипопитуитаризма.

Б. Синдромокомплекс на етиологичния процес

Изявява се с клиничната картина на хипофизен аденом или друг тумор в хипоталамо-хипофизната област, на съдов, възпалителен или друг процес. Особена форма е *остро настъпващият хипопитуитаризъм* при кръвоизлив в наличен аденом. Кръвоизливът се изявява със синдром на остро повишаване на вътречерепното налягане и характерни неврологични и офталмологични признаци – главоболие, повръщане, вратна ригидност (поради менингеално дразнене); офталмоплегия с двойно виждане или битемпорална хемианопсия, хиперпирексия и др. Клиничната изява на хипопитуитаризма може бързо да се задълбочи до степен на хипофизна кома. Решаващо в този случай е образното изследване на хипофизна ямка с КТ или МРТ и откриването на *хеморагията и евентуално подлежащия тумор*.

Диагноза.

При възникване на клинично съмнение за хипопитуитаризъм диагностичният подход включва 4 насоки на изследване:

1) Анамнестични, физикални, лабораторни и рентгенови данни за *хипофизна и/или хипоталамусна увреда* (анамнеза за тежко протекло раждане, невроофталмологични изследвания, КАТ и др.).

2) Доказване *недостатъчност на периферните жлези* – ниски нива на периферните хормони; **насочващи са белезите от клиничния преглед, доказващи са хормоналните изследвания.**

3) Доказване на *вторичния характер на хормоналния дефицит* чрез съчетанието от ниски нива на хипофизните тропни хормони и адекватен отговор на периферните жлези след неколкодневна стимулация с тропни хормони или техни аналози. Това е задача на специализирани ендокринни звена **след извеждане от спешното състояние.**

4) Разграничаване *хипоталамусния или хипофизния произход* на лезията чрез тестове за директна, селективна стимулация на хипофизните резерви с хипоталамични освобождаващи хормони и/или тестове за индиректна стимулация на хипофизата чрез хипоталамуса (тест с инсулинова хипогликемия, с кломифен-цитрат и др.). Това също е задача на специализирани ендокринни звена **след извеждане от спешното състояние**.

В ранните стадии хипофизната недостатъчност може да бъде доказана само с *хормонални тестове за стимулация* на хипофизните резерви. При *разгърнатата клинична картина* е патогномонично съчетанието от *ниски нива на хормоните на периферните жлези и хипофизните тропни хормони*, и се наблюдават и промени в стандартните биохимични показатели (анемия, хипонатриемия и др.).

При всички случаи на хипофизна недостатъчност освен изследването на хипоталамо-хипофизната област се търси щателно **етиологичният фактор (наследственост, неоплазма, грануломатоза и др.)**. Проследяват се *диурезата и осмолалитетът на урината* за изключване на безвкусен диабет.

В условия на спешност при съмнение за хипофизна кома се взема кръв за:

- **общи биохимични изследвания** – насочващи към диагнозата са **анемията, ниската стойност на кръвната захар и хипонатриемията, евентуално респираторната ацидоза от хиповентилационен тип**.

- изследване **изходните нива на периферните хормони** (плазмен кортизол; свободен Т4; тестостерон при мъже или естрадиол – при жени, и се започва **незабавно лечение без изчакване**.

В някои страни се изчаква 1 час с хормоналното лечение и се провежда *комбиниран тест за проверка на хипофизните резерви* – прилагат се i.v. коктейл от рилизинг-хормони (LHRH, TRH, CRH и GHRH) и се отчитат ЛХ, ФСХ, ТСХ, СТХ и АКТХ на 1-вия час след стимулацията.

От **виталните показатели изключително важни са сърдечната и дихателната честота, артериалното налягане и телесната температура**. Те предопределят в голяма степен спешността и обема на прилаганите първоначално лечебни мерки.

Диференциална диагноза.

Тя се прави най-често с *първична недостатъчност на съответните периферни жлези*. Рядка, но най-близка по клинична картина диференциална диагноза на хипопитуитаризма е комбинираната недостатъчност на няколко периферни жлези в т. нар. *полигландуларни аутоимунни синдроми*. Описани са

3 типа съчетания, като сравнително честа причина за развитие на тежко общо състояние е например комбинацията от хипотиреоидизъм и надбъбречна недостатъчност (синдром на Schmidt). Възможни са различни съчетания от Базедова болест, захарен диабет тип 1, Адисонова болест, хипопаратиреоидизъм, пернициозна анемия, витилиго и други аутоимунни заболявания. В клиничен план диференциална диагноза се прави и с *anorexia nervosa*, която се среща най-вече при млади жени и се характеризира с безапетитие, кахексия, вторичен хипогонадизъм (аменорея), при нормални или повишени нива на СТХ, АКТХ и ТСХ. Хипопитуитаризмът може да бъде наподобен от *тежки консумативни заболявания*, неоплазми, колагенози, туберкулоза, малабсорбция, както и от депресивни синдроми, протичащи с анорексия.

Лечение.

Лечението на хипопитуитаризма изисква отстраняване или повлияване на *основния етиологичен фактор* (тумор, хеморагия и т.н.), а ендокринните отпадни явления се лекуват със *субституиращи дози хормони на периферните жлези непрекъснато и контролирано до края на живота*. Жизненоважно е заместителното лечение с Dehydrocortison и Levothyroxin.

Лечение на хипофизната кома.

Спешно се провежда *лечение на надбъбречната недостатъчност и хипотиреоидизма*. Мониторират се основните жизнени функции. Болният се затопля бавно (опасност от хиповолемичен шок!), прилага се асистирано дишане (хиперкапния!) и дозирано кислородолечение. Веднага се вливат *5-10%-ни глюкозно-солеви разтвори и 20-40 mg Methylprednisolone (Urbason)* и се продължава с *20 mg Methylprednisolone (Urbason)* на 6 часа и вливания на глюкоза и физиологичен серум. Кръвната захар се поддържа около 5.0-6.0 mmol/l. Лечението на хипотиреоидизма се започва със *закъснение от няколко часа и с по-ниски дози от тези при първичен хипотиреоидизъм (с 200-300 µg Levothyroxine през стомашна сонда и се продължава с 50-100 µg дневно)*. При тежка хипотония евентуално се добавя DOCA и/или допамин. По-нататък лечението е като при надбъбречна недостатъчност и микседем (виж там). Необходимо е и лечение на провокиращия острата хипофизна недостатъчност фактор (инфекция, кръвоизлив и т.н.). Болните трябва постоянно да носят в себе си удостоверение за заболяването си, което би имало животоспасяващо значение в случай на инцидент или безсъзнателно състояние.

При хипофизна апоплексия предпочитан препарат е Dexamethasone – прилагат се два пъти дневно по 4 mg. Едновременно с това се провеждат хирургични намеси за декомпресия, която има силно положителен ефект върху острата симптоматика.

Поддържащо лечение (след извеждане от състоянието на хипофизна прекома или кома)

Заместителното лечение на *надбъбречната недостатъчност* се провежда с 5-7.5 mg *Dehydrocortison* или *Prednison* средно дневно. 2/3 от дозата се приема рано сутрин, а останалата 1/3 – в ранния следобед. Минералкортикоиди (9-Alpha-Fluorocortison) обикновено не са необходими (за разлика от първичната недостатъчност). Дозата се повишава 2-4 пъти при всички стресови ситуации – инфекции, хирургични намеси, тежко психическо натоварване.

Заместителното лечение на *хипотиреоидизма* с *Levothyroxin* трябва да започне няколко часа след началото на лечението с глюкокортикоиди. Щитовидните хормони засилват разграждането на кортизола и могат да изострят латентна нелекувана надбъбречна недостатъчност. Обичайната начална доза е 25-50 µg сутрин на гладно, като дозата се повишава с 12.5-25 µg през 3-4 седмици до достигане на средна поддържаща доза.

Хипогонадизмът се лекува с периферни полови хормони – тестостерон при мъже и естрадиол и прогестерон или техни аналози – при жени. При желание за деца се налага парентерално лечение с хипофизни хормони, а при хипоталамичен хипогонадизъм е възможно пулсово лечение с LHRH със специални инфузионни помпи.

През последните години експериментално се прилага и заместително лечение със СТХ и при възрастни със завършен растеж (у нас не се прилага заради високата му цена!).

Прогноза и трудоспособност.

Те зависят от тежестта и давността на хипопитуитаризма и възможността за повлияване на етиологичния процес. Хипопитуитаризмът обикновено прогресира бавно. При навременно заместително лечение прогнозата е добра, но трудоспособността е ограничена, а продължителността на живот – скъсена. При усложнения или неправилно лечение може да възникне опасност за живота на болните.

За клиничната практика

- ▶ Водеща е картината на вторичния хипотиреоидизъм и хипокортицизъм.

- ▶ Насочващи към диагнозата са анемията, ниската стойност на кръвната захар и хипонатриемията, евентуално респираторната ацидоза от хиповентиляционен тип.
- ▶ Изследват се плазмен кортизол; свободен T4; тестостерон при мъже или естрадиол – при жени, и се започва незабавно лечение без изчакване на резултати.
- ▶ Следят се витални показатели – сърдечна и дихателна честота, артериално налягане и телесна температура.
- ▶ Болният се затопля бавно (опасност от хиповолемичен шок!), прилага се асистирано дишане и дозирано кислородолечение.
- ▶ 5-10%-ни глюкозно-солеви разтвори и 20-40 mg Methylprednisolone (Urbason) за 4 часа и се продължава с 20 mg Methylprednisolone (Urbason) на всеки 6 часа.
- ▶ 300-400 µg L-Thyroxin през стомашна сонда и се продължава с 50-100 µg дневно.

Нарушения на водно-солевата обмяна

Нарушенията на водно-солевата обмяна са честа находка в условията на спешност. Те трябва да се познават добре, тъй като водят до повишена заболяемост и смъртност.

Основната съставка на извънклетъчната течност (extracellular fluid, ECF) е водата, а основният разтворен йон е натриевият. Намалението на извънклетъчната течност се обозначава общо като хиповолемия (обикновено се отъждествява с дехидратация), а повишението – хиперволемия. В зависимост от съотношението на водната съставка към разтворените йони нарушенията на водно-солевата обмяна могат да бъдат класифицирани като хиперосмоларни (превес на йоните) и хипоосмоларни (превес на водата). В зависимост от нивото на разтворения натрий те могат да бъдат хипернатриемични (хипертонични) или хипонатриемични (хипотонични).

Серумната концентрация на натриевия йон е регулирана основно от системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS), докато водната хомеостаза е под контрола на антидиуретичния хормон (АДХ). Секрецията на АДХ се стимулира от плазмения хипоосмолалитет (фина регулация) или от хиповолемията (по-груба регулация), от гадене, повръщане, холинергични агенти. Тя се потиска от алкохол, опиати, натриуретичните пептиди и други.

Хипонатриемия

По определение **хипонатриемия се наблюдава при серумен натрий ≤ 134 mmol/l**. Подобни стойности могат да се регистрират при до $\frac{1}{4}$ от критично болните в интензивни отделения.

Случаите на хипонатриемия могат да се класифицират като:

- **Остра хипонатриемия** (с давност под 48 часа), която да бъде клинично изявена (1% от случаите на хипонатриемия), или асимптомна (4-5% от случаите на хипонатриемия).
- **Хронична хипонатриемия**, която също да бъде клинично изявена (15-20% от случаите на хипонатриемия), или асимптомна (70-80% от случаите на хипонатриемия), която е и най-честа.

В зависимост от осмолалитета (тоничността) на плазмата хипонатриемията може да бъде в **хипотонична, изотонична или хипертонична среда**.

Плазменият осмолалитет се изчислява по формулата:

Пл. осмол. (в mosmol/kg H₂O) = 2 x Na⁺ (в mmol/l) + плазмена глюкоза (в mmol/l) + урея (в mmol/l)

Изотонична хипонатриемия (псевдохипонатриемия)

Когато осмолалитетът на серума е съхранен, но е налице хипонатриемия, има следователно някаква друга субстанция, която играе ролята на коригиращ фактор. Това се получава в случаите на значима хиперпротеинемия или хиперлиппротеинемия и се обозначава като „псевдохипонатриемия”. Псевдохипонатриемията не води до обмен на вода между вътре- и извънклетъчното пространство и не налага корекция.

Хипертонична хипонатриемия (с пренос на вода)

При този тип хипонатриемия причината е присъствието в плазмата на осмотично активни частици, които извличат вода от вътреклетъчното пространство и разреждат концентрацията на натрий в извънклетъчната течност. Такива осмоли могат да бъдат глюкозата при хипергликемични състояния, манитолът при инфузии или рентгеноконтрастни вещества. Затова този вид хипонатриемия се означава като транслокираща (пренасяща) вода. При хипергликемия серумният натрий следва да се преизчисли, като за всеки 5 mmol/l повишение на кръвната захар, серумният натрий следва да се намали с 1-2 mmol/l.

При хипергликемични състояния настъпващата допълнително дехидратация и загуба на натриеви йони с осмотичната диуреза води до повишена секреция на АДХ – и оттам – до допълнително намаляване на серумния натрий.

Хипотонична хипонатриемия

Това е най-честата форма на хипонатриемия в условията на спешност. Касае се за изтеглено в полза на водата съотношение вода/натрий в серума. Това може да се случи при големи натриеви загуби с последваща компенсаторна задръжка на вода или при първична водна задръжка с компенсаторна натриурия (виж табл. 22). В зависимост от общия обем на извънклетъчната течност хипотоничната хипонатриемия може да бъде на фона на хиперволемия ($\frac{1}{4}$ от случаите), хиповолемия ($\frac{1}{4}$ от случаите) или запазен обем – еуволемия ($\frac{1}{2}$ от случаите).

Табл. 22. Причини за хипотонична хипонатриемия

Загуба на натрий (с евентуална компенсаторна задръжка на вода)	Претоварване с вода (с евентуална компенсаторна загуба на натрий)
<p>1. Бъбречни загуби: Диуретици (тиазиди!), осмотична диуреза (манитол, глюкозурия), дефицит на минералкортикоиди (Адисонова болест!), сол-губещи нефропатии</p> <p>2. Извънбъбречни загуби: стомашно-чревни (повръщане, диарии), кожни (потене, изгаряния), кръвозагуба</p>	<p>1. Нарушено излъчване на вода: а) повишена реабсорбция в проксималния тубул при застойна сърдечна недостатъчност, цироза, нефрозен синдром, хипотиреоидизъм</p> <p>б) нарушено разреждане в дисталния тубул: неадекватна секреция на АДХ (SIADH), дефицит на глюкокортикоиди</p> <p>2. Повишен прием на вода – първична полидипсия</p>

Хиповолемична хипоосмоларна хипонатриемия

Лявата колонка на табл. 22 отразява и най-честите причини за хиповолемична хипонатриемия, защото освен натрия се губи и плазмен обем. Особена форма, описана в последното десетилетие, е т. нар. синдром на „мозъчно обусловени натриеви загуби” (cerebral salt wasting). Той се наблюдава основно при пациенти с черепномозъчни травми или след неврохирургични операции. Смята се, че мозъкът променя натриурезата в бъбрека посредством патологични промени в симпатикотонуса или посредством секреция на мозъчен или предсърден натриуретичен пептид. Отграничаването от синдрома на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) е трудно. То се основава на признаците за еуволемия или даже хиперволемия при SIADH, и на хиповолемия – при „мозъчно обусловени натриеви загуби”. Вземат се предвид изходното и настоящото телесно тегло, балансът на течностите, жизнените

показатели (пулсова честота, АН, тургор и еластичност на кожата) и бързината на развитие на симптоматиката.

Хипонатриемия може да настъпи и при пациенти на парентерално хранене, тъй като голяма част от разтворите съдържат ниски количества натрий.

Нормоволемична хипоосмоларна хипонатриемия

Клиничната преценка на състоянието на извънклетъчната течност е трудна и се подпомага от лабораторни изследвания. Нормалните нива на кръвната урея или креатинин, на пикочната киселина и повишената натриуреза насочват в посока на запазен обем на извънклетъчната течност.

Три са основните нозологични единици, които водят до нормоволемична хипоосмоларна хипонатриемия:

- синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
- дефицит на глюкокортикоиди
- средно тежък или тежък хипотиреоидизъм

Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)

SIADH е честа причина за хипоосмоларна хипонатриемия в интензивните отделения. Описани са 4 различни типа секреция на АДХ: повишена секреция макар и във връзка с осмотични стимули (повишен праг на обратна връзка), трайно повишена секреция без връзка с осмотични стимули (загуба на обратната връзка), епизодична засилена секреция без връзка с осмотични стимули и такава, симулираща нормалната. За да се постави диагнозата SIADH, е необходимо да са изпълнени определени критерии – виж табл. 23.

Табл. 23. Критерии за поставяне на диагнозата SIADH

Основни критерии	Допълнителни критерии
1. <i>Ефективен осмолалитет на извънклетъчната течност</i> < 275 mOsm/kg H ₂ O (плазмен хипосмолалитет)	6. <i>Понижена способност за отделяне на вода</i> – след воден удар с 20 ml/kg тегло се отделят < 80% за 4 часа и/или уринният осмолалитет остава > 100 mOsm/kg H ₂ O
2. <i>Уринен осмолалитет</i> > 100 mOsm/kg H ₂ O при запазена бъбречна функция (относителен уринен хиперосмолалитет)	7. <i>Повишени плазмени нива на АДХ</i> , несъответстващи на ниския осмолалитет
3. <i>Нормоволемия</i> (няма хиповолемия – тахикардия, ортостаза, сухота на кожата и лигавиците; няма хиперволемия – отоци, асцит)	

4. <i>Повишена натриуреза (> 30 mmol/l) при нормален внос на вода и соли</i>	8. <i>Липса на особен успех от лечението с плазмени експандери, успех при ограничаване вноса на течности</i>
5. <i>Липса на причина – хипотиреоидизъм, хипокортицизъм или прием на диуретици</i>	

В известен смисъл SIADH е диагноза на изключване – когато са нормални бъбречната, надбъбречната и щитовидната функция.

Най-честите причини, които могат да доведат до SIADH, са изброени в табл. 24.

Табл.. 24. Причини, които могат да доведат до SIADH

Тумори	Болести на ЦНС	Лекарства
На белия дроб/плеврата Друг карцином – на простатата, дуоденума, панкреаса или матката	ПЗП – тумори, абсцеси, хематоми <i>Възпалителни</i> – енце- фалит, менингит, МС <i>Дегенеративни/Демие-</i> <i>линизиращи; Други</i>	<i>Повишена секреция на</i> <i>АДХ</i> – никотин, фенотиазини, трициклични антидепресанти <i>С бъбречни ефекти</i> (потенцират АДХ) – нестероидни, окситоцин
Белодробни болести	Други	
Инфекции (ТВС, пневмонии, емпием) Дихателна недостатъчност	СПИН Старческа атрофия Прекалени физически тренировки	Други: екстази, карбамазепин и други

В клиничната практика на спешните отделения най-често се касае за белодробни инфекции, заболявания на ЦНС, прием на лекарства или наличен тумор. Важно е да се знае, че и хипоксията, и хиперкапнията повишават отделянето на АДХ.

От ендокринните заболявания на първо място следва да се изключи *кортизолов дефицит*. Следобедно ниво на кортизола ≥ 250 nmol/l с голяма вероятност изключва такъв дефицит. Глюкокортикоидите са нужни за поддържане на нормалната гломерулна филтрация. В този случай хипонатриемията не е от загуба на натриеви йони (както е при минералкортикоидна недостатъчност – хипоалдостеронизъм), а е от *понижен клирънс на свободната вода*. Понижен е клирънсът на свободната вода и при *хипотиреоидизъм*, вероятно поради намален минутен сърдечен обем.

Хиперволемична хипоосмоларна хипонатриемия

При тази група нарушения са повишени и количеството извънклетъчна течност, и количеството натрий, но задръжката на течности преобладава над тази на натрий и всъщност се отчита хипонатриемия на фона на обемна задръжка (отоци, асцит). Касае се за често срещани ситуации, при които обикновено е налице и вторичен хипералдостеронизъм – *застойна сърдечна недостатъчност, чернодробна цироза и нефрозен синдром*. Докато при застойна сърдечна недостатъчност основният стимул е пониженият сърдечен минутен обем с интраартериоларна хипотония и намалено отделяне на свободна вода, то при цироза сърдечният минутен обем е запазен, но е налице вазодилатация в спланхникусовата област с понижено налягане в съдовете и понижена бъбречна перфузия. При напреднала бъбречна недостатъчност е увредена разреждащата способност и често се наблюдава относителна задръжка на свободна вода с последваща хипонатриемия.

Клинична картина и начални лабораторни изследвания при хипонатриемия

Клинични оплаквания обикновено се появяват, когато серумният натрий спадне под 125 mmol/l или пък промяната в натриемията настъпи много рязко. **Симптомите на хипонатриемията са главно неврологични:** гадене, повръщане, главоболие, свръхвъзбудимост, отпадналост и обърканост. В тежките случаи се стига до гърчове, вклиняване на мозъчния ствол и смърт.

Снемат се внимателна *анамнеза и физикален статус*. Прави се **оценка на извънклетъчния обем посредством пулсова честота, ортостатичен тест и сухота на лигавиците**.

Изходните лабораторни изследвания включват електролити, глюкоза, урея и креатинин (за оценка на бъбречната функция), серумен и уринен осмолалитет и натриуреза.

Лечение на хипонатриемията

Остра тежка хипонатриемия с клинична симптоматика

Остра тежка хипонатриемия означава достигане на серумни натриеви нива < 110-115 mmol/l с давност под 48 часа. Обикновено са налице гърчове или кома и става дума за животозастрашаващо спешно състояние. Компенсаторното навлизане на вода в мозъка води до мозъчен оток и евентуално до вклиняване.

Лечението се започва **веднага** – влива се **3%-ен хипертоничен разтвор на натриев хлорид** със скорост, която да повишава серумния натрий с 1-2 mmol/час **до достигане на серумна натриемия 125-130 mmol/l**. По правило

натриемията се повишава с 1 mmol/час при вливане **за 1 час на 1 ml от 3%-ния разтвор / kg телесно тегло**. При коматозни пациенти се позволява удвояване и утрояване скоростта на инфузията с цел превенция на вклиняването на мозъчния ствол. Все пак целта е корекцията на серумната натриемия да не надхвърля 10 mmol/l за 24 часа, тъй като по-агресивното лечение не довежда до по-добри резултати, а увеличава риска от усложнения.

У нас липсват хипертонични натриеви разтвори. В миналото такива се приготвяха ex tempore или имаше готови ампули с 10%-ен разтвор. С оглед на това, че дори и 0.8%-ният физиологичен серум е хипертоничен при тежка хипонатриемия, **у нас се практикува вливане на по-големи дози физиологичен серум**. Така се избягва и опасността от прекалено бърза корекция, но пък се допуска по-голямо обемно претоварване (с вода) – вместо 1 ml/kg тегло на час при 3%-ен разтвор, тук се вливат **3-4 ml/kg тегло на час**. Освен това **изотоничният разтвор на NaCl** със или без калий е много подходящ **при подозирана или установена хиповолемиа** (при натриуреза < 30 mmol/l), като целта е още по-бавна корекция на натриемията – с 0.5 mmol/l/час.

Основното усложнение на прекалено бързата корекция на натриемията е *централната понтинна миелололиза*. Най-рискови за това усложнение са младите пременопаузални жени. Ето защо **серумната натриемия следва да се контролира на всеки 3-4 часа в хода на инфузионното лечение**.

Хипонатриемията в условията на хиперволемиа се коригира с **ограничаване приема на вода**, стимулиране на диурезата с **бримкови диуретици, ACE инхибитори** и евентуално приложение на рецепторни антагонисти на АДХ-V2 рецептора (ваптани – не са налични у нас!).

Хронична тежка хипонатриемия с клинична симптоматика

При SIADH е достатъчно да се ограничи приемът на течности – той да бъде с ½ литър по-нисък от 24-часовата диуреза. Това обаче трудно се постига при интензивно лечение, което налага много и различни инфузии. Особен случай представлява и субарахноидалният кръвоизлив, при който ограничаването на течностите и пониженото артериално налягане благоприятстват настъпването на мозъчен инфаркт. Други средства, които антагонизират действието на АДХ в бъбрека, са антибиотикът демеклоцин (600-1200 mg/ден; не е наличен!) или фуросемид (20-40 mg/ден), който заедно с екскрецията на натрия, увлича и вода.

Новост в лечението са **антагонистите на вазопресина, наречени ваптани**. Те блокират индуцираното от АДХ навлизане на аквапорините в клетъчната мембрана на дисталния бъбречен тубул и пречат на излъчването на

свободната вода (антиаквареза). FDA е одобрила през 2005 год. венозен препарат Conivaptan – за лечение на нормоволемична хипонатриемия при хоспитализирани пациенти. В процес на клинични изпитания са и три перорални форми – Lixivaptan, Satavaptan и Tolvaptan. У нас те не са регистрирани.

За клиничната практика

1. При неврологични симптоми (гадене, повръщане, главоболие, свръхвъзбудимост, отпадналост и обърканост до гърчове)

+

понижен извънклетъчен обем (↑ пулсова честота, ортостаза и сухота на лигавиците)

⊕

изследвай електролити, глюкоза, урея и креатинин, евентуално серумен и уринен осмолалитет и натриуреза.

2. При серумни натриеви нива < 110-115 mmol/l с давност под 48 часа

⊕

веднага –1 ml/kg телесно тегло 3%-ен хипертоничен разтвор на натриев хлорид за 1 час.

3. По-нататък – диференцирай вида и причината, довела до хипонатриемия.

Хипернатриемия

Хипернатриемията може да се дължи на различни причини. Ключ към правилното лечение е добре снетата анамнеза – тя позволява хипернатриемията да се диференцира като **хиперволемична, от намален прием на вода (хиподипсия) или поради повишени загуби на свободна вода (безвкусен диабет)** – виж табл. 25.

Табл. 25. Причини за хиперосмоларни състояния с хипернатриемия

Липса на вода

1. Загуби на свободна вода

а) бъбречни – нефрогенен безвкусен диабет, осмотична диуреза (глюкозурия, манитол), диуретици, хипердиуреза след обструкция или при остра тубулна некроза

б) извънбъбречни – гадене, повръщане, диария; потене, изгаряния; хипервентилация; перитонеална

2. Недостатъчен прием

на вода (липса, променен осмотичен праг за жажда, психични и неврологични разстройства)

диализа

Повишен внос на соли

1. *Внос на натрий* – инфузии с NaCl, NaHCO₃;
удавяне в морска вода

2. *Други източници*
Прехранване
(парентерално)

Хиперволемична хипернатриемия

Хиперволемичната хипернатриемия е резултат от прекален внос на натрий-съдържащи течности. Типичен пример е инфузията с натриев бикарбонат (8,6%-ен разтвор) или хранене с много готварска сол без адекватен прием на вода.

Хипернатриемия при намален прием на вода (хиподипсия)

Това е една от честите форми на хипернатриемия, наблюдавани в спешните звена. Най-често се касае за възрастни хора, при които намаленото чувство за жажда в съчетание с дементен синдром или невъзможност за самообслужване и пиене на вода водят до хипернатриемия. За да се развие хипернатриемия е необходимо в продължение на дни и седмици да се консумират солени храни, а приемът на течности да е под 1 литър на денонощие. Типичната клинична картина се дължи основно на развиващата се дехидратация и енцефалопатия – пациентите са объркани, дезориентирани и със суха кожа и лигавици.

Хипернатриемия при загуба на свободна вода

Много са причините, които могат да доведат до такова състояние (виж и табл.). Чести са стомашно-чревните загуби (повръщане, диария), кожните загуби с потене или през широки раневи повърхности, белодробните при тахипнея, както и бъбречните в резултат на тежка хипокалиемия или хиперкалциемия, както и при осмотична диуреза вследствие хипергликемия. Класическият модел за загуба на свободна вода е безвкусният диабет.

Безвкусен диабет

Безвкусният диабет (diabetes insipidus) се характеризира с отделянето на големи количества силно разрежена урина при нормално излъчване на водноразтворимите вещества. Причината може да бъде на бъбречно, хипоталамо-хипофизно ниво или да бъде психогенна.

Честота. Заболяемостта и болестността не са добре проучени. Етиологичните фактори, водещи до централен безвкусен диабет, са се

променили значително през последните 50 години. Преди 50 год. основни причини са били мозъчните тумори (около 60%), базалният менингит при сифилис или туберкулоза (25%) и черепномозъчните травми (11%). Днес в 30% от случаите се касае за идиопатичен безвкусен диабет, в 25% – за мозъчни тумори, в 20% – за механична увреда след хипофизна операция и в 16% – за черепномозъчна травма.

Централен безвкусен диабет

Той се развива при недостатъчна за поддържането на физиологична водна задръжка секреция на АДХ. Разпознава се по персистиращото силно разреждане на урината и след приложение на осмотични стимули (тест с жадуване, обременяване с натриев хлорид), при запазена концентрационна бъбречна способност и повишаване на уринния осмолалитет след приложение на десмопресин (синтетичен аналог на АДХ).

Нефрогенен безвкусен диабет

Нефрогенният безвкусен диабет се развива при резистентност на бъбречните тубули към действието на АДХ. Тя може да бъде наследственообусловена (дефекти в рецептора и предавания сигнал) или придобита – при тежки електролитни разстройства (хиперкалциемия, хипокалиемия), някои лекарства (тетрациклини) и др.

Етиология и патогенеза

Най-важните причини за възникването на централния безвкусен диабет са, както следва:

- тотална или частична хипофизектомия
- неврохирургична резекция на супраселарни тумори
- идиопатични
- фамилност
- интра- и супраселарни тумори и кисти
- хистицитоза X или други грануломатозни процеси
- инфекции
- прекратяване на кръвоснабдяването.

Към най-честите причини се причисляват операциите в областта на хипоталамуса и хипофизата. Безвкусният диабет рядко се дължи на притискане

на задния хипофизен дял, тъй като е необходимо отпадане на над 80% от секретирателния тъкан, за да се изяви липсата на АДХ. Други причини са вече посочените механични увреди на хипофизата или хипоталамуса от инфилтративни, съдови или възпалителни процеси. При идиопатичния безвкусен диабет е намалено количеството на вазопресин-положителните нервни влакна.

Към най-честите причини за нефрогенен безвкусен диабет спадат наследствеността (X-рецесивно предаване), електролитните нарушения (хиперкалциемия, хипокалиемия), медикаменти (литиев карбонат, тетрациклини), бременност (преходен нефрогенен безвкусен диабет).

Важно е да се знае, че полиурията може да се изяви само при нормални нива на серумния кортизол. Кортизолът участва в регулиране просвета на *vas afferens* в бъбрека. Надбъбречната недостатъчност маскира безвкусния диабет, тъй като гломерулната филтрация е силно намалена.

Клинична картина

Типичните симптоми на безвкусния диабет са персистиращата полиурия, жажда и полидипсия. Количеството на урината варира от няколко литра дневно при частичен дефицит на АДХ до максимум 18 л при пълен дефицит. При недостатъчен прием на вода може да се стигне до хипертонична дехидратация със симптоми от страна на ЦНС (раздразнителност, апатия, кома). Вторичните белези включват атаксия, хипертермия и хипотония. При безвкусен диабет в резултат на вътречерепен тумор неврологичните явления могат да бъдат и водещи в клиничната картина. Ако пациентът може да прекара нощта, без да уринира, с голяма сигурност може да се изключи наличието на безвкусен диабет.

Диагностичен подход

Определят се сутрешният осмолалитет на урината и серума след нощно жадуване за поне 8 часа. **Уринен осмолалитет над 800 mosmol/l и серумен под 295 mosmol/l изключват това заболяване.** Тъй като в практиката не винаги е възможно да се изследва осмолалитет (необходим е осмометър), то за предварителна оценка вместо плазмен осмолалитет се ползва серумният натрий (той определя ефективния плазмен осмолалитет), а вместо уринен осмолалитет – относително тегло на урината. Ниско относително тегло на урината (≤ 1005) в съчетание с долнограничен или понижен серумен натрий

(<140 mmol/l) отхвърля с голяма вероятност диагнозата безвкусен диабет и насочва към първична полидипсия (психогенна).

За потвърждаване на диагнозата безвкусен диабет се провежда **тест с жадуване**, при който ежечасно се измерват уринният и серумният осмолалитет (респ. серумният натрий и относителното тегло на урината), телесната температура и тегло. Максимална концентрация на урината нормално се постига след 4-18 часа. При здрави лица уринният осмолалитет надхвърля серумния поне 2-4 пъти при жадуване. Ако серумният осмолалитет надхвърли 295 mosmol/l (серумен натрий > 145 mmol/l), уринен осмолалитет под 400 mosmol/l (относително тегло < 1005) потвърждава диагнозата "безвкусен диабет", като диурезата трябва да съответства на промяната в телесното тегло. Тестът с жадуване се прекъсва при нестабилна хемодинамика, повишаване на телесната температура, загуба на повече от 3% от телесното тегло или липса на по-нататъшна концентрация на урината (<10% в 3 последователни проби) или серумният натрий надхвърли 150 mmol/l. В този момент може да се вземе кръв за изследване на плазмено ниво на АДХ (у нас не се прави!) и се прилага 1 µg Desmopressin, като плазменият и уринният осмолалитет се проследяват за още 2 часа. Ако въпреки жадуването не се постигне серумен натрий > 145 mmol/l и плазмен осмолалитет > 300 mOsmol/kg H₂O, тестът може да се продължи с вливане на хипертоничен солев разтвор (3%-ен разтвор NaCl по 0.1 ml/kg/min за 1-2 часа). У нас този тест почти не се прилага заради липсата на концентрирани натриеви разтвори.

Тестът с жадуване е необходим за поставяне на диагнозата безвкусен диабет, а по-нататъшното разграничаване на централния (неврогенен, при недостиг на АДХ) от нефрогенния (периферен, с резистентност на бъбречните тубули към действието на АДХ) безвкусен диабет става с теста с АДХ (вазопресин). Прилага се Vasopressin (Desompressin) 1 µg s.c. или Adiuretin SD (Minirin) интраназално 4 капки и при централен безвкусен диабет уринният осмолалитет бързо нараства над плазмения (с поне 50%), докато при нефрогенния приложеният АДХ няма ефект – нарастването на уринния осмолалитет е < 10%. При междинни случаи с нарастване между 10 и 50% след приложение на дезмопресин се прави оценка на съотношението плазмен АДХ/плазмен осмолалитет в края на теста с жадуване или на инфузията на хипертоничен солеви разтвор – превес в полза на АДХ насочват към нефрогенна форма, а ниските – към централен дефект.

По време на теста с жадуване може да се изчислява клирънс на свободната вода – докато той е положителен (т.е. в урината се излъчва чиста вода) действието на АДХ върху дисталния нефрон не е оптимално, преминаването на

клирънс в отрицателни стойности означава, че е налице въздействие от страна на АДХ.

Диференциална диагноза – интерпретация на теста с жадуване (виж табл. 26)

1. При психогенната полидипсия уринният осмолалитет нараства значително над плазмения. Психогенната полидипсия (водна интоксикация при ексцесивен прием) обикновено се придружава и от други психични нарушения. Всъщност болните пият повече от 5 л вода дневно, при което настъпва разреждане на извънклетъчната течност и се потиска ендогенната секреция на АДХ и оттам – обратната резорбция на вода в бъбрека. Касае се за obsесивно-компулсивно разстройство. Ако пациент откаже категорично да жадува повече от 6 часа поради страх от „отравяне на организма“, „чувство на изгаряне“ по хода на хранопровода и други подобни, то психогенният компонент е много вероятен. Някои медикаменти, като фенотиазини или хлофазолин, карат пациентите да пият непрекъснато вода поради „пресъхване на устата“. Липсата на достатъчно слюнка например при синдром на Сьогрен също може да стане причина за прекален прием на вода.

2. Нефрогенен безвкусен диабет – търсят се увреждащи отговора към АДХ агенти, като хронични бъбречни заболявания, хиперкалциемия, хипокалиемия, някои медикаменти; както и наследственост. Фамилните форми са резултат от Х-свързани мутации на V2-рецептора за АДХ или пък от автозомни рецесивни мутации на гена за водните каналчета (аквапорини).

3. Централен (неврогенен) безвкусен диабет

Табл. 26. Интерпретация на теста с жадуване

	Централен безвкусен диабет	Нефрогенен безвкусен диабет	Психогенна полидипсия
Изходни нива			
Плазмен осмолалитет (серумен Na)	↑	↑	↓
Уринен осмолалитет (относително тегло)	↓	↓	↓
Плазмен АДХ	↓	↑	↓

След жадуване			
Уринен осмолалитет (отн. тегло) след жадуване	не се променя	не се променя	повишава се
След 1µg дезмопресин			
Уринен осмолалитет (отн. тегло) след приложение на дезмопресин	повишава се	не се променя	повишава се

Допълнително средство за потвърждаване на централния безвкусен диабет може да бъде изследването с **магнитнорезонансна томография** – престава да се вижда „яркото” петно на мястото на задната хипофиза. В някои случаи със запазена секреция на окситоцин обаче то продължава да се изобразява. От друга страна, при много стари хора, яркостта на задната хипофиза постепенно намалява.

Преходен централен безвкусен диабет се развива и след неврохирургични операции в областта на хипоталамуса и хипофизата. Той може да се изяви при до $\frac{1}{3}$ от пациентите след трансфеноидална аденомектомия. Класически протича в 3 фази:

- преходен безвкусен диабет – в първите 2-7 дни; поради нараняване на хипофизната дръжка спира преносът на АДХ към неврохипофизата;
- преходна антидиуреза – между 5 и 14-ия ден – поради отделяне на АДХ от прекъснатите аксони на магноцелуларните неврони;
- евнтуален траен безвкусен диабет – ако са останали интактни < 15% АДХ секретращите невронални антители.

Гестационен безвкусен диабет. Касае се за особена форма на безвкусен диабет, която съчетава елементи от централен и нефрогенен характер. По време на бременност прагът за жажда и секреция на АДХ се понижава, но произведеният хормон се разгражда от **ензим вазопресиназа**, произвеждан от трофобластите. Нейната активност корелира с големината на плацентата и се засилва при чернодробна дисфункция (цироза или прееклампсия). Гестационният безвкусен диабет обикновено е преходен и лек по протичане и не налага лечение. Лечението с дезмопресин е ефективно, защото той не се поддава на разграждане от ензима.

Усложнения на безвкусния диабет. Най-сериозното е хипертоничната енцефалопатия.

Лечение на хипернатриемията

В условията на спешност понякога е трудно да се стигне до етиологичната диагноза, стояща зад хипернатриемията. Първата цел на лечението е да се коригира дефицитът на вода и да се ограничат уринните водни загуби. В условията на спешност пациентите често не са в състояние да приемат вода, следователно тя се набавя парентерално. Водният недостиг се изчислява по формулата:

Дефицит на вода в l = 0.6 x телесното тегло x [1 – 140 / (серумен Na, mmol/l)]

Тази формула е ориентировъчна, тъй като се основава на редица допускания. Като телесно тегло е уместно да се взема това преди заболяването. По принцип целта е серумният осмолалитет да се понижи в първите 24 часа до стойности < 330 mOsmol/kg H₂O, с което намалява значително рискът от развитие на хипертонична енцефалопатия. Това означава, че прицелните стойности на серумния натрий следва да се колебаят около 150 mmol/l, а понижаването му да става с < 1 mmol/час или с < 15-20 mmol/24 часа. В миналото са прилагани хипотонични разтвори, например 0.4%-ен разтвор на натриев хлорид, който се получава от смесването на равни количества дестилирана вода и физиологичен разтвор. Сега в редица страни като хипотоничен разтвор се предпочита 5%-ен разтвор на глюкоза. Опасността от хипотоничните разтвори е прекалено бързата корекция на натриемията и осмолалитета с последващо усложнение – мозъчен оток. В случай, че се избере по-бавна корекция на натриемията, тя може да стане и със стандартен физиологичен разтвор, която се явява хипотоничен спрямо хиперосмоларния серум. Ако в първите 6 часа от вливането му натриемията не спадне с поне 5 mmol/l, се преминава към вливане на хипотонични разтвори.

Лечение на безвкусния диабет. Цел на лечението е да се постигне диуреза до 3 литра дневно на фона на достатъчен прием на течности.

При *централния безвкусен диабет* предпочитан препарат е дезаминираният вазопресин – дезмопресин (Desamino-D-arginin-Vasopressin). Еквивалентните дози са: 1-2 µg i.v., i.m., или s.c. = 10 µg интраназално = 100 µg per os. Наличните у нас препарати са два: Adiuretin капки за интраназално приложение

(1 капка = 5 µg) или Minirin таблетки по 100 и 200 µg, или спрей за интраназално приложение (1 впръскване = 10 µg). Започва се с две приложения дневно, като първоначално целта е да се ограничи нощното уриниране до 1 път, а след това се коригира и общата дневна диуреза. Обикновено са достатъчни интраназални дози от 2 x 1-2 капки.

Нефрогенният безвкусен диабет обичайно се лекува с ограничаване на солта в храната, тиазидни диуретици (стимулират обратната реабсорбция на вода в проксималния тубул), нестероидни противовъзпалителни средства (потискат действието на простагландините, които антагонизират АДХ в бъбречните тубули). Ако нефрогенният диабет е индуциран от прием на литий, препарат на избор е амилорид.

Психогенният безвкусен диабет се лекува от психиатър. Опасността от неконтролираното приложение на дезмопресин при такива пациенти е, че големият прием на вода може да се предизвика водна интоксикация с белодробен оток.

За клиничната практика

1. При серумен натрий > 155 mmol/l – да се изключи вливане на хипертоничен солеви разтвор или продължително жадуване (хиподипсия).
2. Изследвай уринен и плазмен осмолалитет (отн. тегло на урина, сер. натрий).
3. При серумен натрий > 165 mmol/l – влива се физиологичен разтвор или 5% глюкоза (хипоосмоларни).
4. За изключване на безвкусен диабет – тест с жадуване, последван от приложение на АДХ.

Карциноидни тумори – периперативни проблеми

Тези тумори са локализирани най-често в стомашно-чревния тракт (75 % от случаите, и то главно в тънкото черво). Възможно е по време на поставяне на диагнозата да са налице метастази. Туморната секреция сама по себе си създава трудности по време на анестезията, докато туморната маса по-рядко създава обструкция на черво или бронх. Оперативните намеси при такива болни често се дължат на самото заболяване – налага се дезобструкция на черво, операция за „апендицит“, протезиране на сърдечни клапи или гръдна хирургия за отстраняване на карциноид на бронхите.

Клинична изява под формата на типичен карциноиден синдром дават само малка част от карциноидните тумори (< 10%). Карциноидният синдром е резултат от освобождаването в циркулацията на съдовоактивни вещества – на първо място серотонин, но и хистамин, брадикинин, каликреин, простагландини, гастрин и други. Трябва да се има предвид, че карциноидният синдром в 10-20 % може да бъде част от по-общата картина на мултиендокринна неоплазия (MEN 1). Най-честите симптоми и белези на карциноидния синдром са обобщени в табл. 27.

Табл. 27. Най-честите симптоми и белези на карциноидния синдром

Симптоми (оплаквания)	Белези (обективна находка)
Коремна болка	Хепатомегалия
Гадене/повръщане/диария	Хипотония/хипертония
Задух	Бронхоспазъм
Зачервяване на кожата (флъш)	Трикуспидална регургитация, пулмонална стеноза
Пелагра	Хипергликемия, хипопротеинемия

Повишеният стомашно-чревен мотилитет е в основата на коремните оплаквания, дехидратацията и електролитните разстройства. Хипопротеинемията се дължи на изчерпване депата на незаменимата аминокиселина триптофан вследствие отклоняване към синтез на серотонин, ниацин и други. Най-сериозното усложнение е сърдечното съучастие – главно на десностранните клапи с ендокардна фиброза.

За поставяне на диагнозата най-често се изследва **уринната екскреция на 5-хидрокси-индолоцетна киселина (5-HIAA)**, която е метаболит на серотонина. До 20% от пациентите с карциноиден тумор обаче могат да имат нормални нива на 5-HIAA. Образната диагностика включва МРТ, КТ, ехография, сцинтиграфски методики и други.

Предоперативна подготовка.

Важно е да се осигурят ехокардиография (за оценка на сърдечните поражения), рентгенография на бял дроб и сърце или бронхоскопия при съмнение за бронхиален карциноид. Следва да се коригират хемодинамичната

нестабилност, евентуалната хиповолемия, хипергликемия, хипопротеинемия или бронхоспазъм. Лекарства, които намаляват туморния обем и секреция, са основно хистаминовите H1 и H2-блокери, октреотидът, апротининът, кортикостероиди и някои серотонинови блокери, като ketanserin или ciproheptadine. В някои случаи се налага и профилактика на възможния ендокардит. Следва да се избягват всякакви напрежения, болки, хипоксия, хиперкапния, компресия на тумора, които могат да стимулират изливането на карциноидните медиатори.

Интраоперативно поведение.

Целта е да се профилактира и евентуално лекува изливането в циркулацията на карциноидни продукти. Въведението в анестезията и миорелаксията трябва да се правят постепенно и с минимални хемодинамични последствия. Препарати като кетамин, морфин, атракуриум и други, които повишават симпатикотонуса или водят до отделяне на хистамин, следва да се избягват. Следва да се следи за поява на хипотермия или хиперкапния.

Ако по време на операцията настъпи карциноидна криза, то първото, което трябва да се направи, е хирургът да спре травмирането и манипулирането на туморната тъкан. Като антихистаминови средства се ползва съчетание от H1 и H2-блокери. Aprotinin понижава кръвенето и отделянето на каликреин от тумора. Съвременното лечение обаче се основава на приложението на синтетичния соматостатинов аналог октреотид (Octreotide). Той потиска флъша, хипотонията, диарията и бронхоспазма и е препарат на първи избор за лечение на карциноиден синдром. Обикновено се прилага предоперативно подкожно 50-100 µg и действието му настъпва до 30 мин и трае около 3-4 часа. Когато настъпи моментът за хирургична обработка на тумора, може i.v. да 50 µg/час като профилактика на карциноидната криза.

За лечение на резките промени в артериалното налягане следва да бъдат налице фентоламин, есмолол, фенилефрин. Не бива да се прилагат ефедрин или натриев нитропрусид. При бронхоспазъм да не се прилагат бета-миметици, тъй като стимулират отделянето на медиатори.

Следоперативно следва да се има предвид евентуалното наличие на карциноидни метастази. Повишените серотонинови нива могат да доведат до проблеми в събуждането след анестезията. Предпочитан медикамент в тези случаи остава Octreotide.

Кратко представяне на най-честите спешни състояния при ендокринни заболявания

Диабетна кетоацидоза, хиперосмоларна некетонна кома, лактацидоза

Диабетната кетоацидоза е тежко остро метаболитно усложнение, типично предимно за тип захарен диабет, при което абсолютният недостиг на инсулин води до хипергликемия, осмотична диуреза, дехидратация и образуване на кетонни тела с последваща метаболитна ацидоза. Най-чести причини за настъпването ѝ са неразпознат, неправилно лекуван или усложнен с вметнато заболяване захарен диабет. Началната кетонемия може да премине в разгърната кетоацидоза, прекома и кома. Симптомите на хипергликемията включват дехидратация, тахикардия, хипотония, замъгляване на съзнанието, а тези на ацидозата – коремни болки, повръщане, ацетонов дъх, Кусмаулово дишане. В амбулаторни условия първите две изследвания са измерване на серумната кръвна захар и на ацетон в урината. В стационарна обстановка се изследват алкално-киселинно равновесие, електролити, кръвна картина, креатинин, ензими. Типични са метаболитната ацидоза с хипокалиемията и хипокалиемията. Най-често диференциална диагноза се прави с хипогликемичната кома, а в по-широк план – с другите хипергликемични или коматозни състояния. ДКА се лекува в интензивно отделение или специализирано ендокринологично звено. Задължителни са вливанията на натриево-глюкозни разтвори, инсулин и калий. Тези лечебни средства се прилагат независимо едно от друго, а количеството им се определя от биохимичните параметри – кръвна захар, калиемия, серумно рН. Те се изследват ежечасно или поне на 3 часа и терапията се преоценява. В зависимост от състоянието понякога се вливат бикарбонати, антибиотици, антикоагуланти или други патогенетични и симптоматични средства. Към подкожно приложение на инсулин се преминава поне 6 часа след като кетонурията стане отрицателна и кръвната захар е под 12 mmol/l, и то при условие, че пациентът може да приема достатъчно храна и течности през устата. Възможни усложнения от прекалено агресивно лечение и свръхбърза корекция на дисметаболизма са хипогликемия, хиперкалиемия, метаболитна

алкалоза, мозъчен оток. Общопрактикуващият лекар и спешното звено имат за задача да осигурят стабилност на жизнените функции до хоспитализацията.

Хиперосмоларната некетонна кома се среща при по-възрастните пациенти – при частично запазена инсулинова секреция хипергликемията не се съпровожда от усилена кетогенеза и липсва ацидоза. За разлика от ДКА е необходимо по-дълго време, за да се развие. За появата ѝ допринасят обезводняването или приемът на високо осмоларни разтвори, както и редица лекарства (например тиазидни диуретици). Стойностите на кръвната захар може да достигнат екстремни нива. Смъртността при това усложнение е висока – 10-20%, докато при ДКА тя е < 5%. Основните компоненти на хиперосмоларната кома са висока хипергликемия, тежка дехидратация и хиперосмоларитет, липса на метаболитна ацидоза и вълнообразни промени в съзнанието до кома. За доказване на хиперосмоларната кома е достатъчно изследването на кръвна захар, уреята, електролитите и АСР. Наложителна е хоспитализация. Принципите на лечение са същите като при ДКА, с тази разлика, че не се налага приложение на алкализирани разтвори.

Лактатната ацидоза е най-смъртоносното остро усложнение при захарен диабет – със смъртност до 50%. За лактацидоза би трябвало да се мисли, когато общото състояние на диабетика се влоши, налице са хипотония, хипервентилация, доказва се метаболитна ацидоза, но няма хипергликемия, нито съществена кетонемия/кетонурия или друга известна причина за ацидозата. Диагнозата се поставя при изследване на нивото на лактатите в кръвта. Лечението на лактацидозата обичайно включва рехидратация, инсулинолечение, ниски дози калий и алкализирани разтвори (натриев бикарбонат).

Хипогликемия и хиперинсулинемии

Хипогликемията е състояние, при което на фона на насочващи симптоми (адренергични или невроглюкопенични) се измерва КЗ < 2.8 mmol/l. При типична симптоматика без измерване на кръвна захар хипогликемията се приема за възможна, но не доказана. Хипогликемията се приема за тежка, ако налага намеса на трето лице, перорален прием и/или парентерален внос на въглехидрати или глюкагон. При диабетици тя може да се причини от свръхдозироване на инсулина, прекомерна двигателна активност или неадекватен прием на въглехидрати. По своята същност хипогликемиите биват органични и функционални, възникващи на гладно (със или без хиперинсулинемия) или след нахранване. До хипогликемия на гладно могат да

доведат освен грешки в антидиабетната диета или лечение, намалените гликогенови резерви (чернодробна или бъбречна недостатъчност, анорексия и други). Клиничните прояви при хипогликемия се реализират в две последователни фази – адренергична и невроглюкопенична. Адренергични симптоми са тахикардия, сърцебиене, тремор, неспокойствие, изпотяване, а невроглюкопенични – чувство на глад, прималаяване, главоболие, смущения в поведението, замъглено съзнание, гърчове. Класическата триада на Whipple включва тахикардия, изпотяване и побледняване с настръхване на космите на кожата. Сигурната диагноза на хипогликемията изисква измерване на кръвна захар по време на клинична симптоматика. По принцип при хипогликемична кома при пациент диабетик трябва да се прави диференциална диагноза с хипергликемична кома. Когато няма данни за наличен диабет, се налага да се прави широката диференциална диагноза на неясните коми – психични, неврологични, интернистични и други заболявания. Инсулиномът е изключително рядко заболяване. За търсене на инсулином задължителен е тестът с гладуване (в болнична обстановка). При лека хипогликемия, адекватните пациенти в съзнание могат да приемат храна през устата: бързоразграждащ се въглехидрат (захар или мед), последван от бавноразграждащ се въглехидрат. На пациенти, които са с нарушено съзнание, се прилага интравенозно 20-40%-ен глюкозен разтвор под формата на болус 40-50 ml. В случаи, че не е налице глюкозен разтвор или венозен път, като алтернатива се прилага мускулно (или венозно) 1 mg глюкагон. Необходимо е да се провежда обучение на диабетиците, което да цели профилактика на хипогликемиите.

Хипотиреоидна (микседемна) прекома и кома

Микседемната кома е най-тежкото усложнение на хипотиреоидизма и се асоциира с много висока смъртност. Особено застрашени са пациенти с недиагностициран или недобре лекуван хипотиреоидизъм. Ускоряващи настъпването на комата фактори са хипотермия, мозъчносъдови инциденти, инфаркт на миокарда, изострена сърдечна недостатъчност, инфекции, изгаряния и травми, някои лекарства, метаболитни отклонения. От анамнезата обикновено се откриват данни за предшестваш прием на левотироксин или пък за болест или преживяна операция на щитовидната жлеза. От физикалния преглед водеща е общата отпуснатост на пациентите, стигаща до кома с арефлексия. Правят впечатление студената суха и лющеща се кожа, брадикардията, хипотонията, повърхностното и забавено дишане, хипотермията, евентуално лека обща оточност, хипо- до арефлексията.

Хипотермията е най-важният белег, насочващ към диагнозата. От биохимичните изследвания са типични силно повишената креатинкиназа при нормална MB-фракция, повишена лактатдеhidрогеназа, хиперлипидемия, анемия и лека левкопения, тежка хиперкапния при умерена хипоксемия. Уместно е да се отдели и серум за изследване на TSH, fT4, евентуално и за тиреоидни антитела. Хипотиреоидната кома е спешно състояние и се лекува в интензивни отделения. Прилагат се механична вентилация, предпазливо затопляне, инфузионно лечение с глюкозно-солеви разтвори, глюкокортикоиди и левотироксин. При наложителна оперативна намеса лекият до умерен хипотиреоидизъм не повишават значимо хирургичния риск.

Тиреотоксична криза

Тиреотоксичната криза представлява опасно за живота влошаване на тиреотоксикозата. Отключващи фактори могат да бъдат недостатъчната тиреостатична терапия или други заболявания, най-често такива с фебрилитет и възпаление, оперативни намеси и други. От анамнезата обикновено се откриват данни за предшестваш хипертиреоидизъм или пък за преживяна операция на щитовидната жлеза. При прегледа са типични адинамията с тремор и хипертермия до 39-40° C, екстремната тахикардия с евентуални ритъмни нарушения, хипотонията, евентуалното повръщане с дехидратация. Обикновено болните са с нисък индекс на телесна маса и тежка мускулна слабост. Насочващи към щитовидна патология белези са екзофталмът (или признаци на тиреоид-асоциирана офталмопатия), увеличената щитовидна жлеза. От клинична гледна точка има 3 степени на тежест на тиреотоксичната криза. Тиреотоксичната криза е диагноза, която се поставя въз основа на клинични, не хормонални данни! Тя е животозастрашаваща ситуация. Уместно е да се отдели и серум за изследване на TSH, fT4, но лечението започва без изчакване на хормоналните резултати. То включва глюкозно-солеви разтвори, глюкокортикоиди, тиреостатик, йоден препарат, евентуално бета-блоккер, бензодиазепин и други симптоматични средства. Особени форми на тиреотоксикоза са периодичната тиреотоксична парализа и амиодарон-индуцираната. Всички видове хирургични интервенции, включително и неотложните е желателно да стават на фона на нормална щитовидна функция. Оперативните интервенции върху щитовидната жлеза също следва да се извършват на фона на еутиреоидно състояние.

Хипокортицизъм. Адисонова криза

Обикновено Адисоновата криза настъпва на фона на диагностициран вече хипокортицизъм, но при неспазване на заместителното лечение от страна на болния или пък при насложен значим инцидент – тежка инфекция, хирургичен проблем и други. Анамнестичните данни насочват към предшестващи симптоми, характерни за хипокортицизма: слабост и лесна уморяемост, отслабване на телло, хипотония, хиперпигментация, стомашни оплаквания (гадене, болки, повръщане), психични промени (апатия), световъртеж, склонност към колапс. Болният със съмнение за Адисонова криза обикновено се представя с типичната тетрада: астенодинамия, хипотония до степен на шок, меланодермия и хиперкалиемия (последните две отсъстват при вторичен хипокортицизъм). Налице са гадене, повръщане, тежка дехидратация, олигурия. Основната изява на Адисоновата криза е циркулаторен шок. Диагнозата Адисонова криза е клинична диагноза! От общите изследвания насочващи са хиперкалиемията, хипонатриемията, метаболитната хиперхлоремична ацидоза, хипогликемията, хемоконцентрацията. При съмнение за Адисонова криза лечението започва веднага, без изчакване на хормонални резултати, но се взема кръв за изследване на серумен кортизол и АКТХ. Това е животозастрашаващо състояние, налагащо спешна хоспитализация и незабавно интензивно лечение. Първоначалните мерки включват корекция на хипотонията, електролитните нарушения и кортизоловия дефицит. Прилага се инфузионно лечение с водносолеви разтвори и глюкокортикоиди, а при тежка хипотония се добавя и минералкортикоид. След първоначалните животоспасяващи мерки се търси причината за възникване на Адисоновата криза и се започва целенасочено лечение. След успешно 48-часово инфузионно лечение се преминава към заместително лечение per os. Всяко вметнато заболяване налага увеличаване дозата на глюкокортикоида.

Феохромоцитом и катехоламинова хипертонична криза

Феохромоцитомът представлява хромафинен тумор от надбъбречната медула, а екстраадреналните хромафинни тумори се наричат параганглиоми. Тези тумори могат да бъдат част от картината на генетично обусловени фамилни синдроми. Хипертонията, дължаща се на хромафинен тумор, е най-рядката форма на вторична хипертония. Артериалната хипертония присъства в 90 % от случаите на феохромоцитом. Типичната за феохромоцитом триада симптоми на Пиер-Франсоа-Плуен при криза включва главоболие, потене и сърцебиене. Типичните симптоми между кризите са потливост, студенина на крайниците, запек, ритъмни сърдечни нарушения. Половината от болните имат

нарушен въглехидратен толеранс или захарен диабет. Най-честите причини за смърт при феохромоцитом включват миокарден инфаркт и мозъчен инсулт, ритъмни нарушения, дисекиращи аневризми и шок по време на анестезия при неразпознатата болест. Изследването на уринните нива на метанефрини или катехоламини следва да се извърши по време на криза или пък в ден с трайно повишено артериално налягане. Патогномонично за диагнозата е съчетанието от силно повишени нива на катехоламините или техните метаболити и хипертонична криза. Най-показателните образни изследвания в условия на спешност са компютърната томография (при съмнение за интраадrenalен тумор) или магнитнорезонансната томография (при съмнение за параганглиом). Дефинитивното лечение на феохромоцитома е оперативно, и то с предпочитания към лапароскопските методики. Решаващо е осигуряването на алфа-адренергична блокада, която в хода на лечението се последва и от бета-адренергична. Патогенетичното лечение включва блокери на синтеза на катехоламините. Артериалната хипертония при феохромоцитом може да се лекува симптоматично с калциеви антагонисти или АСЕ инхибитори. При заплашваща живота катехоламинова хипертонична криза се прилагат венозни форми на Phenoxybenzamine или Phentolamine, а при липса на такива – натриев нитропрусид. Резервни средства са венозните нитрати, магнезиевият сулфат. Необходимо условие за извършване на оперативно лечение е поне за 3 седмици да е поддържана адекватна алфа- и бета-блокада.

Нарушения в калциево-фосфорната обмяна

Хиперкалциемии

Най-честата причина за хиперкалциемия е ексцесивната костна резорбция, а опасните за живота хиперкалциемии най-често се дължат на първичен или третичен хиперпаратиреоидизъм или на малигна хиперкалциемия. Острата хиперкалциемия протича с никтурия и повишена диуреза, анорексия, а по-късно с гадене, последвано от повръщане, тежка дехидратация и прострация. Възможни са и психични отклонения. Опасността идва от страна на сърцето, като стойности на серумния калций $> 3.5-4.0 \text{ mmol/l}$ са животозастрашаващи. Хроничната хиперкалциемия дава прояви главно от страна на бъбреците и стомашно-чревния тракт. Хиперкалциурията уврежда бъбрека и води до частичен инсипиден диабет с полиурия и полидипсия. Стимулира се секрецията на гастрин, поради което болните се оплакват от „киселини“, чувство на гадене и безапетитие. Налице е психична симптоматика – уморяемост, склонност към депресия, тревожна напрегнатост, както и неврологична симптоматика –

хипорефлексия, парестезии, тремор. Диференциалната диагноза на най-честите хиперкалциемични състояния включва първичен хиперпаратиреоидизъм, малигнени хиперкалциемии, саркоидоза, прием на тиазидни диуретици, хипервитаминоза D. В условията на значима хиперкалциемия ($> 3.0 \text{ mmol/l}$) по спешност е необходимо да се изследват кръвна картина и СУЕ, общ белтък и албумин, креатинин, калий, натрий, калций, магнезий, фосфати и алкална фосфатаза. Едновременното изследване на серумния калций, фосфати и нива на ПТХ обикновено е достатъчно за поставяне на диагнозата. Лечението при хиперкалциемия $> 3.0 \text{ mmol/l}$ с налична клинична симптоматика има за цел достатъчно оводняване (водно-солеви разтвори), повишаване на бъбречната калциева екскреция (бримкови диуретици), потискане на остеокластната костна резорбция (бифосфонати, калцитонин i.v.), лечение на първичното заболяване.

Хипокалциемии

Най-честите причини за хипокалциемия са хипопаратиреоидизъм (хирургичен, идиопатичен, неонатален, фамилен) или нечувствителност към действието на ПТХ – псевдохипопаратиреоидизъм; ХБН, лечение с калцитонин и бифосфонати. Освен това са важни хранителният прием на калций, фосфати и витамин D, състоянието на стомашно-чревния тракт, на черния дроб и бъбреците (хидроксилирането на витамин D). Хипокалциемията може да протича остро или хронично. Стойности на серумния калций $\geq 2.0 \text{ mmol/l}$ обикновено не водят до клинична изява. Стойности между 1.8 и 2.0 mmol/l се характеризират с парестезии, нервно-мускулна свръхвъзбудимост (положителни проби на Хвостек и Трусо), а острата тежка хипокалциемия ($< 1.8 \text{ mmol/l}$) се представя с картината на тетанични пристъпи. При съмнение за хипокалциемия задължително се изследват серумни нива на калций и евентуално на йонизиран калций, на фосфатите, магнезия, калия, натрия, хлора, общия белтък, албумина, креатинина, алкалната фосфатаза, както и алкално-киселинно равновесие. При интерпретацията на резултата трябва да се отчита и нивото на серумните белтъци и рН. Нормокалциемичните тетании могат да се дължат на хипомагнезиемия, хиперкалиемия, алкалоза. Особено важна е диференциалната диагноза между тетания и хипервентилационен синдром или панически атаки. Острата хипокалциемия се лекува с вливане на калциеви соли – 100 ml 10%-ен разтвор на калциев глюконат (10 амп. от 10 ml 10% Calcium gluconas) i.v. в рамките на 8-12 часа. Целевата стойност за серумния калций е 2.2-2.3 mmol/l, като следва да се избягва прекалено бързото

му нормализиране. Хроничната хипокалциемия налага суплементация с калций и активни метаболити на витамин D.

Хипопитуитаризъм и хипофизна кома

Хипофизната (хипопитуитарна) кома е най-тежкото усложнение на хипопитуитаризма. Отключващ фактор най-често е интеркурентно заболяване – операция, инфекция, тежък стрес или прием на лекарства, преохлаждане и други. Настъпват бързо прогресираща слабост, апатия, сънливост, загуба на съзнание, хипотермия, брадикардия и хиповентилация с последваща хиперкапния и 100% летален изход при липса на лечение. Водеща е картината на вторичния хипотиреоидизъм. Особена форма е остро настъпващият хипопитуитаризъм при кръвоизлив в наличен аденом. В ранните стадии хипофизната недостатъчност може да бъде доказана само с хормонални тестове за стимулация на хипофизните резерви. При разгърната клинична картина е патогномично съчетанието от ниски нива на хормоните на периферните жлези и хипофизните тропни хормони и се наблюдават и промени в стандартните биохимични показатели (анемия, хипонатриемия, хипогликемия и др.). При съмнение за хипофизна кома се взема кръв за общи биохимични изследвания, изходни нива на периферните хормони, и се започва незабавно лечение без изчакване. Възможно е изчакване 1 час и се провежда комбиниран тест за проверка на хипофизните резерви. От виталните показатели най-важни са сърдечна и дихателна честота, артериално налягане и телесна температура. Спешно се провежда лечение на надбъбречната недостатъчност и хипотиреоидизма. Болният се затопля бавно (опасност от хиповолемичен шок!), прилагат се асистирано дишане и дозирано кислородолечение. Веднага се вливат 5-10%-ни глюкозно-солеви разтвори и Methylprednisolone (Urbason). Лечението на хипотиреоидизма се започва с 300-400 μg L-Thyroxin през стомашна сонда и се продължава с 50-100 μg дневно. При хипофизна апоплексия предпочитан препарат е Dexamethasone и се провеждат хирургични намеси за декомпресия.

Нарушения на водно-солевата обмяна

Хипонатриемия

Хипонатриемия се наблюдава при серумен натрий ≤ 134 mmol/l. Тя може да бъде остра (с давност под 48 часа) и хронична: клинично изявена (15-20% от случаите на хипонатриемия), или асимптомна. Изотонична хипонатриемия се получава в случаите на значима хиперпротеинемия или хиперлипопротеинемия

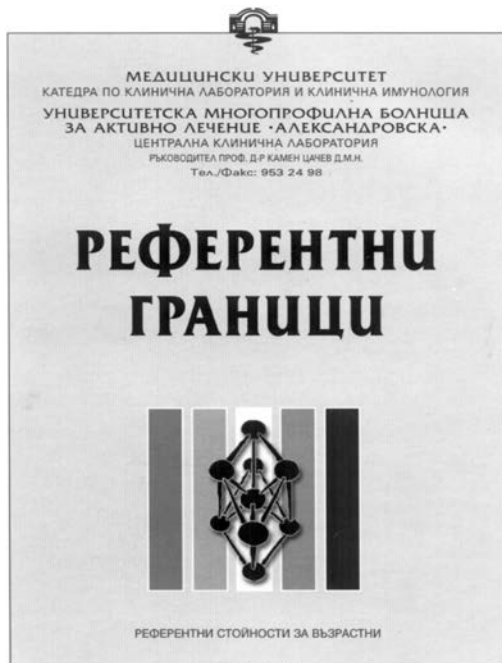
и се обозначава като „псевдохипонатриемия” – тя не налага корекция. При хипертоничната хипонатриемия причината е присъствието в плазмата на осмотично активни частици (глюкоза, манитол), които извличат вода от вътреклетъчното пространство и разреждат концентрацията на натрий в извънклетъчната течност. Хипотоничната хипонатриемия е най-честата форма на хипонатриемия в условията на спешност: при големи натриеви загуби с последваща компенсаторна задръжка на вода или при първична водна задръжка с компенсаторна натриурия. Тя се развива на фона на хиперволемия ($\frac{1}{4}$ от случаите), хиповолемия ($\frac{1}{4}$ от случаите) или запазен обем – еуволемия ($\frac{1}{2}$ от случаите). Хиперволемична хипоосмоларна хипонатриемия се наблюдава при бъбречни загуби (тиазиди, осмотична диуреза, дефицит на минералкортикоиди), и при извънбъбречни загуби (повръщане, диарии, потене, изгаряния, кръвозагуба). Нормоводемична хипоосмоларна хипонатриемия се развива при синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH), дефицит на глюкокортикоиди, средно тежък или тежък хипотиреоидизъм. Хиперводемична хипоосмоларна хипонатриемия включва често срещани ситуации с вторичен хипералдостеронизъм – застойна сърдечна недостатъчност, чернодробна цироза и нефрозен синдром. Клинични оплаквания обикновено се появяват, когато серумният натрий спадне под 125 mmol/l или пък промяната в натриемията настъпи много рязко. Симптомите на хипонатриемията са главно неврологични: гадене, повръщане, главоболие, свръхвъзбудимост, отпадналост и обърканост. Изходните лабораторни изследвания включват електролити, глюкоза, урея и креатинин (за оценка на бъбречната функция), серумен и уринен осмолалитет и натриуреза. Остра тежка хипонатриемия се лекува веднага – влива се 1 ml/kg телесно тегло 3%-ен хипертоничен разтвор на натриев хлорид за 1 час. У нас се практикува вливане на по-големи дози физиологичен серум (3-4 ml/kg тегло на час). При хронична тежка хипонатриемия с клинична симптоматика новост в лечението са антагонистите на вазопресина, наречени ваптани.

Хипернатриемия

Хипернатриемията може да бъде хиперводемична, от намален прием на вода (хиподипсия) или поради повишени загуби на свободна вода (безвкусен диабет). Хиперводемичната хипернатриемия е резултат от прекален внос на натрий-съдържащи течности или хранене с много готварска сол. Хипернатриемия при намален прием на вода (хиподипсия) се среща най-често при възрастни хора, при които намаленото чувство за жажда в съчетание с дементен синдром или невъзможност за самообслужване и пиене на вода

водят до хипернатриемия. Безвкусният диабет (Diabetes insipidus) се характеризира с отделянето на големи количества силно разрежена урина при нормално излъчване на водноразтворимите вещества. Причината може да бъде на бъбречно, хипоталамо-хипофизно ниво или психогенна. Типичните симптоми на безвкусния диабет са персистиращата полиурия, жажда и полидипсия. Изходни уринен осмолалитет над 800 mosmol/l и серумен под 295 mosmol/l изключват органичния безвкусен диабет. За потвърждаване на диагнозата безвкусен диабет се провежда тест с жадуване. По-нататъшното разграничаване на централния (неврогенен, при недостиг на АДХ) от нефрогенния (периферен, с резистентност на бъбречните тубули към действието на АДХ) безвкусен диабет става с теста с АДХ. Преходен централен безвкусен диабет се развива и след неврохирургични операции в областта на хипоталамуса и хипофизата. Най-сериозното усложнение на безвкусния диабет е хипертоничната енцефалопатия. В условията на спешност първата цел на лечението е да се коригира дефицитът на вода и да се ограничат уринните водни загуби. Прицелните стойности на серумния натрий следва да се колебаят около 150 mmol/l, а понижаването му да става с < 1 mmol/час или с $< 15-20$ mmol/24 часа. Като хипотоничен разтвор се предпочита 5%-ен разтвор на глюкоза. В случай че се избере по-бавна корекция на натриемията, тя може да стане и със стандартен физиологичен разтвор. Цел на лечението при безвкусен диабет е да се постигне диуреза до 3 литра дневно на фона на достатъчен прием на течности. При централния безвкусен диабет предпочитан препарат е дезаминираният вазопресин – дезмопресин. Нефрогенният безвкусен диабет обичайно се лекува с ограничаване на солта в храната, тиазидни диуретици, нестероидни противовъзпалителни средства. Психогенният безвкусен диабет се лекува от психиатър.

Приложение 1. Референтни лабораторни стойности, прилагани в УМБАЛ „Александровска”



1. КРЪВ

1.1. КРЪВНА КАРТИНА			
Еритроцити	мъже	4.4 ± 0.9	10 ¹² /l
	жени	3.7 ± 0.3	10 ¹² /l
Хемоглобин	мъже	135 ± 180	g/l
	жени	120 ± 160	g/l
Хемоглобинови фракции:			
Hb A		92 ± 96	%
Hb A ₂		2 ± 3	%
Hb F		0.3 ± 1.0	%
Гликиран HbA1c		го 5.4	%
Хематокрит	мъже	0.40 ± 0.53	%
	жени	0.36 ± 0.48	%
MCV		82 ± 96	fl
MCH		27 ± 33	pg
MCHC		300 ± 360	g/l
Ретикулоцити		0.002 ± 0.018	(24-84 x 10 ⁹ /l)
Лейкоцити		3.5 ± 10.5	10 ⁹ /l
Лейкограма:			
St		0.00 ± 0.06	(0.00-0.500 · 10 ⁹ /l)
Sg		0.40 ± 0.70	(2.10-6.400 · 10 ⁹ /l)
Eo		0.00 ± 0.06	(0.00-0.500 · 10 ⁹ /l)
Ba		0.00 ± 0.02	(0.00-0.140 · 10 ⁹ /l)
Mo		0.01 ± 0.11	(0.07-0.800 · 10 ⁹ /l)
Ly		0.20 ± 0.48	(1.10-3.800 · 10 ⁹ /l)
Тромбоцити		130 ± 360	10 ⁹ /l
CVE	мъже го 50 г.	го 18	mm/h
	мъже наг 50 г.	го 22	mm/h
	жени го 50 г.	го 25	mm/h
	жени наг 50 г.	го 30	mm/h
1.2. ХЕМОКОАГУЛАЦИЯ			
Време на кръвене		2 ± 5	min
Протромбиново време (ПВ, РТ):		10 ± 15	s
активност		70 ± 120	%
aPTT	отношение(R)	0.9 ± 1.15	s
Тромбиново време		25 ± 38	s
отношение(R)		18 ± 23	s
Фибриноген		0.85 ± 1.15	g/l
Терапевтична област:		2 ± 4	
Протромбиново Време (ПВ, РТ):			
активност		30 ± 15	%
отношение		2 ± 3 (4)	%
INR		2.0 ± 4.0	%
1.5 ± 2.5			
aPTT-отношение		го 0.20	µg/ml
D-димер		50 ± 150	%
Фактори на кръвосъсирването		80 ± 120	%
Активатори (AT)		70 ± 140	%
Протромбин С (Pr C)		70 ± 140	%
Плазминоген (Pl)		80 ± 120	%
α2-антитрипсин		80 ± 120	%
Тромбоцитна агрегация		наг 60	%

1.3. ЕЛЕКТРОЛИТИ И ОЛИГОЕЛЕМЕНТИ

S-Осмолацитет		280 ± 295	mosm/l
S-K		3.5 ± 5.6	mmol/l
S-Na		136 ± 151	mmol/l
S-Cl		96 ± 110	mmol/l
S-Ca		2.12 ± 2.82	mmol/l
S-iCa ⁺⁺	Възрастни	1.1 ± 1.3	mmol/l
	деца	1.1 ± 1.5	mmol/l
S-Фосфор	Възрастни	0.84 ± 1.45	mmol/l
	деца	0.95 ± 1.95	mmol/l
S-Fe (ферозин)	мъже	12.5 ± 25.7	µmol/l
(AAS)	жени	10.7 ± 23.4	µmol/l
	мъже	10.2 ± 36.4	µmol/l
	жени	9.2 ± 33.9	µmol/l
S-ЖСК		44.8 ± 71.6	µmol/l
S-Cu	мъже	12.3 ± 22.4	µmol/l
	жени	13.2 ± 24.3	µmol/l
S-Zn		12 ± 24	µmol/l
S-Mg		0.7 ± 1.2	mmol/l
S-iMg ⁺⁺		0.33 ± 0.57	mmol/l
B-Pb		8 ± 289	µg/l
S-Li		0.86 ± 4.5	µmol/l
S-Se		423 ± 1123	pmol/l
S-Cd		1.0	µg/l
	пушачи	0 ± 10	µg/l
S-Al		0.5 ± 0.7	µg/l
S-Mn		4 ± 14	µg/l
S-As		0.5 ± 1.5	µg/l
B-Az		2 ± 7	µg/l
B-Mo		0.5 ± 3.3	µg/l
B-Ni		4.5 ± 28	µg/l
B-Cr		2.8 ± 45	µg/l
S-Co		0.12 ± 2.1	µg/l
1.4. СУБСТРАТИ			
S-Билирубин	общ	3.4 ± 21	µmol/l
	директен	0.8 ± 8.5	µmol/l
S-Глюкоза	мъже	2.8 ± 6.1	mmol/l
S-Креатинин	жени	74 ± 127	µmol/l
	мъже	58 ± 96	µmol/l
S-Пикочна киселина	мъже	214 ± 488	µmol/l
	жени	137 ± 383	µmol/l
S-Урея	мъже	3.2 ± 9.2	mmol/l
	жени	2.6 ± 7.2	mmol/l
S-Хомоцистеин		4.7 ± 13.8	µmol/l
P-Амоняк		10 ± 47	µmol/l
P-Laktam		0.6 ± 1.5	mmol/l
1.5. ЛИПИДЕН СТАТУС			
S-Холестерол	мъже	3.4 ± 5.2	mmol/l
S-HDL	наг 0.9	mmol/l	
	жени наг 1.0	mmol/l	

S-LDL	2.6 ± 3.2	mmol/l
S-VLDL	го 0.9	mmol/l
Холестерол /HDL	го 5	mmol/l
S-Триглицериди	0.6 ± 1.7	mmol/l

1.6. ЕНЗИМИ

37°С			
S-ACAT		5 ± 40	U/L
S-АЛАТ		5 ± 40	U/L
S-КК	мъже	30 ± 200	U/L
	жени	20 ± 180	U/L
S-КК-МВ		0 ± 25	U/L
S-ГГТ	мъже	< 50	U/L
	жени	< 35	U/L
S-АФ		< 280	U/L
S-АЛДХ		230 ± 460	U/L
S-ХБДХ		< 200	U/L
S-Холинестераза		5300 ± 12900	U/L
S-Левциламинолениптаза		8 ± 22	U/L
S-α-Амилаза		< 95	U/L
S-К-фосфатаза	мъже	го 6.5	U/L
	жени	го 5.5	U/L
Простатна		го 2.6	U/L
S-Алипаза		го 195	U/L

1.7. ПРОТЕИНИ

S-Общ белтък		60 ± 83	g/l
S-Албумин		35 ± 53	g/l
Протеинограма:			
S-α-албумин		52.0 ± 69.0	%
S-α ₂ -глобулин		1.6 ± 4.1	%
S-α ₁ -глобулин		7.4 ± 13.0	%
S-β-глобулин		8.0 ± 14.9	%
S-γ-глобулин		10.5 ± 20.5	%
S-α ₁ -антитрипсин		0.9 ± 2.0	g/l
S-α ₁ -кисел гликопротеин		0.5 ± 1.2	g/l
S-α ₂ -макроглобулин		0.7 ± 4.0	g/l
S-C ₃		0.9 ± 1.8	g/l
S-C ₄		0.1 ± 0.4	g/l
S-Церулоплазмин		0.2 ± 0.6	g/l
S-аполипопротеин		0.3 ± 2.0	g/l
S-преα ₁ булин		0.2 ± 0.4	g/l
S-трансферин		2.0 ± 3.6	g/l
S-Феритин	мъже	20 ± 280	µg/l
	жени	10 ± 140	µg/l
	жени в менопауза	25 ± 250	µg/l
S-разв. трансферинов		0.83 ± 1.76	mg/l
рецептор(SfR)		0.50 ± 0.96	mg/l
S-Цистатин С		0.96 ± 2.08	mg/l
S-β ₂ -микроглобулин		55	mg/l

S-β-липопротеин	15 + 65	ФЕ
S-Tимолова проба	по 40	ФЕ
S-IgA	0,7 + 4,0	g/l
S-IgM	7,0 + 16,0	g/l
S-IgG	0,4 + 2,3	g/l
S-IgE	по 100	U/ml
S-хеки верици тит λ	17 + 37	mg/l
S-хеки верици тит λ	9 + 21	mg/l
S-λ/κ	1,35 + 2,65	
S-λ/κ	0,75 + 4,50	mg/l
S-амилоид A (SAA)	<6,4	mg/l

1.8. СЪЕДИНИТЕЛНО-ТЪКАНИ МАРКЕРИ

S-Остеокалцин	мъже 3,4 + 9,1	ng/ml
	жени 3,7 + 10	ng/ml
S-C-терминален пропептид на колаген I	мъже 76 + 163	ng/ml
	жени 69 + 147	ng/ml

1.9. ХОРМОНИ

S-FT3	3,54 + 6,47	pmol/l
S-FT4	11,50 + 23,20	pmol/l
S-TSH	0,35 + 5,50	mIU/l
S-Кортизол	8 h 118,2 + 618	nmol/l
	17 h 85,3 + 459,6	nmol/l
S-Пролактин	мъже 44,5 + 375,2	mIU/l
	жени 59,3 + 619,0	mIU/l
S-PTH	1,59 + 6,89	pmol/l
S-IRI	3,00 + 28,00	mIU/l
S-C-peptide	0,26 + 0,66	nmol/l
S-DHEA-S	0,003 + 27,11	µmol/l
S-ATG	0,0 + 115,0	mIU/l
S-ATPO	0 + 34	mIU/l

Хорм.	LH U/l	FSH U/l	Естрад. pmol/l	Прогест. nmol/l
Фолк. фаза	1,9 + 12,5	2,5 + 10,2	231 + 606	0,48 + 4,45
Овул. фаза	8,7 + 76,3 ^{mid}	3,4 + 33,4 ^{mid}	536 + 1930 ^{mid}	—
Лут. фаза	0,5 + 16,9	1,5 + 9,1	132,0 + 488,0	10,63 + 88,30
Менопауза	15,9 + 54	23,0 + 116,3	0,0 + 136,0	0,0 + 2,32
Мъже (20 + 70)	1,5 + 9,3	1,4 + 18,1	0,0 + 191,0	0,89 + 3,88

S-Тестостерон	мъже 8,38 + 28,7	nmol/l
	жени 0,49 + 2,64	nmol/l

1.10. ВИТАМИНИ

S-Bun. B12	156 + 672	pmol/l
S-Фолиева k-на	2,5 + 45,4	nmol/l

1.11. ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

S-Амикацин	пикова см. 20 + 30	mg/l
	базова см. <8	mg/l
S-Валпроева k-на	350 + 700	µmol/l
S-Ванкомицин	25 + 40	mg/l
	базова см. <8	mg/l
S-Гентамицин	5 + 12	mg/l
	базова см. по 2	mg/l
S-Диклоксин	1 + 3	nmol/l
S-Дифенилхидантмон	40 + 80	µmol/l
S-Етосукцимид	280 + 700	µmol/l
S-Карбамазепин	17 + 51	µmol/l
S-Кофен	40 + 70	µmol/l
S-Ламотризин	5 + 15	mg/l
S-Монохидроксикарбамазепин	8 + 40	mg/l
S-Примидон	23 + 55	µmol/l
S-Теофилин	55 + 110	µmol/l
S-Фенобарбитал	65 + 170	µmol/l
S-Хорамфеникол пикова см.	30 + 60	µmol/l
S-Сиролимус	5 + 24	µg/l
S-Такролимус	5 + 18	µg/l
S-Циклоспорин	100 + 250	µg/l
S-Циклоспорин-C2	600 + 1700	µg/l

1.12. ТУМОРНИ МАРКЕРИ

S-CEA	0,0 + 4,6	µg/l
S-CA 125	по 35,0	kU/l
S-CA 15-3	по 38,6	kU/l
S-CA 19-9	по 37,0	kU/l
S-PSA	0,0 + 4,0	µg/l
S-AFP	0,0 + 5,3	kU/l

1.13. МИОКАРДНИ МАРКЕРИ

S-Тропонин I	0,0 + 1,5	µg/l
S-Тропонин T	0,0 + 100,0	µg/l
S-Миоглобин	0,1 + 110,0	µg/l

1.14. КИСЕЛИННО-АЛКАЛЕН ОБМЕН (КАО)

Ва-pH 37°C	7,36 + 7,44	-log mol
В-pCO ₂	4,66 + 5,99	kPa
В-SB	21 + 25	mmol/l
В-BE	-2,5 + 2,5	mmol/l
В-pO ₂	10,66 + 13,33	kPa
В-O ₂ AT	94 + 98	%
В-лактат	0,5 + 2,2	mmol/l

2. УРИНА

2.1. ЕЛЕКТРОЛИТИ И ОЛИГОЕЛЕМЕНТИ

U-K	25 + 125	mmol/24h
U-Na	40 + 220	mmol/24h
U-Cl	110 + 250	mmol/24h
U-Ca	2,5 + 7,5	mmol/24h

U-Фосфор	10,9 + 32,3	mmol/24h
U-Cu	0,44 + 1,1	µmol/24h
U-Zn	4,5 + 9,0	µmol/24h
U-Mg	7,1 + 11,7	mmol/24h
U-Pb	6,3 + 13,0	µg/l
Ca (mmol/l)/Creat (mmol/l)	<0,57	
U-Cd	0,5 + 4,7	µg/l
U-Mn	10 + 30	µg/l
U-As	1,20 + 1,35	µg/l
U-Mo	33 + 34	µg/l
U-Ni	2,2 + 2,7	µg/l
U-Cr	0,24 + 1,8	µg/l
U-осмолалитет	50 + 1400	mosm/kg H ₂ O

2.2. СУБСТРАТИ

U-Общ белтък	по 150	mg/24h
U-Албумин	по 30	mg/24h
U-Глюкоза	по 0,83	mmol/24h
U-Креатинин	мъже 8800 + 17600	µmol/24h
	жени 5300 + 13200	µmol/24h
U-Пик. k-на	1190 + 4160	µmol/24h
U-α ₁ -микроглобулин	0 + 12	mg/l
U-албумин (проба сутр. урина)	<20	mg/l
U-трансферин (проба сутр. урина)	<2,5	mg/l
U-IgG (проба сутр. урина)	<10	mg/l

2.3. ЕНЗИМИ

U-α-Амилаза	<450	U/L
-------------	------	-----

2.4. СЪЕДИНИТЕЛНО-ТЪКАНИ МАРКЕРИ

U-Деоксипиридин	мъже 2,3 + 5,4	nmol/mmol креат
	жени 3,0 + 7,4	nmol/mmol креат

2.5. ХОРМОНИ

U-Своб. кортизол	93 + 320	nmol/24h
U-Адреналин	0 + 81,9	nmol/24h
U-Норадреналин	59 + 389	nmol/24h
U-5-ХИОК	13,1 + 52,3	nmol/24h

3. ФУНКЦИОНАЛНИ ТЕСТОВЕ

Креатининов клирънс	1,33 + 3,0	ml/s/m ²
Клирънс на натрий	0,017	ml/s
Клирънс на калий	0,5	ml/s

4. ЛИКВОР

L-белтък:	лучибален	0,15 + 0,45	g/l
	Вентрикуларен	0,15 + 0,25	g/l
L-глюкоза		2,22 + 4,44	mmol/l
L-натрий		138 + 153	mmol/l
L-глюкоза		2,7 + 3,2	mmol/l

Препоръчвана литература

1. Българско дружество по ендокринология. Методични указания по захарен диабет. София, 2008.
2. Българско дружество по ендокринология. Препоръки за добра практика по тиреоидни заболявания. София, 2005.
3. Коев, Д. (ред.). Клинична ендокринология, София, 1994, 450 стр.
4. Кръстев, З. (ред.). Вътрешна медицина, София, 2005, стр. 461-526.
5. Лозанов, Б. (ред.). Ендокринология, София, Тилиа, 2000, 1100 стр.
6. Лозанов, Б. Щитовидна жлеза и сърце. Кардиоваскуларни проблеми, свързани с хипер- и хипотиреоидизъм. – Ендокринология, 2000; 5(3):4-13.
8. Рестелини, А., П. Ж. Мале, П. Ф. Унгер. Спешна медицина. Варна, Издателство „Актуална медицина”, 1994.
9. Abboud CF. Anterior pituitary failure. – In: The pituitary, 2nd edition; Melmed S. (ed.); Blackwell Publishing, 2002, 349-404.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009. – In: Clinical practice recommendations 2009. – Diab Care 2009;32(suppl. 1): S13-S62.
11. American Diabetes Association. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. – In: Proceedings of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. – Diab Care 2007;30(suppl. 2): S251-S262.
12. Bartalena L., Henneman G. Graves' Disease: Complications. <http://www.thyroidmanager.org/>
13. Bennett-Guerrero E, Kramer DC, Schwinn DA. Effect of chronic and acute thyroid hormone reduction on perioperative outcome. – Anesth Analg 1997;85:30-6.
14. Beynon J, Akhtar S, Kearney T. Predictors of outcome in myxoedema coma. – Critical Care 2008;12:111.
15. Bilezikian JP, Mulder JE, Silverberg SJ. Hypercalcemic states: differential diagnosis and acute management. – In: Disorders of bone and mineral metabolism, 2nd edition; Coe FL, Favus MJ (eds.), Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins, 2002, 487-515.
16. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. – Canadian Journal of Diabetes, 2008; 32, Supplement 1, S62-S71.

17. Carroli ME, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. – *Amer Family Physic* 2003;67(9):1959-66.
18. Charmandari E., Chrousos GP. Adrenal insufficiency. <http://www.endotext.org/adrenal/>
19. Cooper, DS. *Medical management of thyroid disease*. Second edition, USA, Informa Healthcare, 2008.
20. Cryer P. Hypoglycemic Disorders. – In: *Williams Textbook of endocrinology* 11th edition. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds.); Saunders, 2007, 1518-1526.
21. Cryer PE, Frier BM. Hypoglycemia. – In: *International textbook of Diabetes mellitus*. 3rd ed. DeFronzo RA, Ferrannini E., Keen H, Zimmet P. (eds.). John Wiley and Sons Ltd., Chichester, 2004, 1079-1100.
22. Diederich S, Franzen N-F, Bahr V et al. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. – *Eur J Endocrinol* 2003;148:609-617.
23. Dugas G, Fuller J, Singh S, Watson J. Pheochromocytoma and pregnancy: a case report and review of anesthetic management. – *Can J Anaesth*. 2004;51(2):134-8.
24. Eisenbarth GS, Polonsky KS, Buse JB. Acute Diabetic Emergencies: Diabetic Ketoacidosis. – In: *Williams Textbook of endocrinology* 11th ed. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds.); Saunders, 2007, 1407-1416.
25. Fitzpatrick LA. The hypocalcemic states. – In: *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2nd edition; Coe FL, Favus MJ (eds.), Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins, 2002, 568-588.
26. Frankton S, Baithun S, Husain E, et al. Phaeochromocytoma crisis presenting with hypoglycemia and subsequent hypertension. – *Hormones (Athens)* 2009;8(1):65-70.
27. Gardner DG. Endocrine Emergencies. Chapter 25. – In: Gardner DG, Shoback D. (eds.) *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. 8th ed. The McGraw-Hill Companies, 2007.
28. Gärtner R. Tetanie. – *Internist* 2003; 44:1237-1244.
29. Gitelman SE, Masharani U. Hypoglycemic disorders. Chapter 19. – In: Gardner DG, Shoback D. (eds.) *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. 8th edition, The McGraw-Hill Companies, 2007.
30. Goltzman D. Approach to hypercalcemia, HHM/PHPT and treatment. <http://www.endotext.org/parathyroid/>

31. Hermann BL, Mann K. Das hypophysäre Koma. – Internist 2003; 44:1253-59.
32. Jovanovic L. Diabetes mellitus, pregnancy and gestational diabetes. – In: International textbook of Diabetes mellitus. 3rd edition. DeFronzo RA, Ferrannini E., Keen H, Zimmet P. (eds.). Chichester, John Wiley and Sons Ltd., 2004, 1563-78.
33. Jung C, Inder WJ. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. – MJA 2008;188(7):409-413.
34. Kearney T and C Dang. Diabetic and endocrine emergencies. – Postgrad Med Jp 2007;83:79-86.
35. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. – Pituitary 2003;6:181-188.
36. Kitabchi AE, Razavi L. Hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis (DKA) and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS). <http://diabetesmanager.pbwiki.com>.
37. Kitabchi AE, Unpierrez GE, Murphy MB. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. – In: International textbook of Diabetes mellitus. 3rd edition. DeFronzo RA, Ferrannini E., Keen H, Zimmet P. (eds.). Chichester, John Wiley and Sons Ltd., 2004, 1101 – 1120.
38. Kizer JR, Koniaris LS, Edelman JD, St John Sutton MG. Pheochromocytoma crisis, cardiomyopathy, and hemodynamic collapse. – Chest 2000 Oct;118(4):1221-3.
39. Knüttgen D, Wappler F. Anästhesie bei Phäochromozytom – Besonderheiten, mögliche Komplikationen und medikamentöse Strategien. – Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2008;43:20-28.
40. Melmed S, Kleinberg D. Pituitary failure. – In: Williams Textbook of endocrinology 11th edition. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds.); Saunders, 2007, 235-262.

41. Mitchell DM, Webbb SC, Hoffbrand NI. Pituitary coma with continuing menstruation. – *Postgraduate Med J* 1978;54:280-1.
42. **Myklejord DJ**. Undiagnosed pheochromocytoma: the anesthesiologist nightmare. – *Clin Med Res.* 2004;2(1):59-62.
43. **Paix AD, Runciman WB, Horan BF** et al. Crisis management during anaesthesia: hypertension. – *Qual Saf Health Care.* 2005;14(3):e12.
44. Reschke K, Lehnert H. Die thyreotoxische Krise. – *Internist* 2003; 44:1221-1230.
45. Rimar D, Kruzel-Davila E, Dori G et al. Hyperammonic coma – barking up the wrong tree. – *J General Int Med* 2007;22:549-552.
46. Rodriguez I, Fluiters E, Perez-Mendez LF et al. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institutuion. – *J Endocrinol* 2004;180:347-350.
47. **Rosas AL, Kasperlik-Zaluska AA, Papierska L** et al. Pheochromocytoma crisis induced by glucocorticoids: a report of four cases and review of the literature. – *Eur J Endocrinol.* 2008;158(3):423-9.
48. Sarlis NJ, Gourgiotis L. Thyroid emergencies. – *Rev Endocri Metabol Disord* 2003; 4:129-136.
49. Savage MW, Mah PM, Weetman AP et al. Endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 2004; 80:516-515.
50. Stewart PM. Glucorticoid deficiency. – In: *Williams Textbook of endocrinology 11th edition.* Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds.); Saunders, 2007, 477-484.
51. **Syed AA, Wheatley HA, Badminton MN, McDowell IF**. Urinary catecholamines and metabolites in the immediate postoperative period following major surgery. – *J Clin Pathol.* 2004;57(5):548-50.
52. Van den Berghe, G (ed.). *Acute endocrinology. From cause to consequence.* 2008 Humana Press, 305 pg.
53. Wall CR. Myxedema Coma: diagnosis and treatment. – *Am Family Physic* 2000;62:2485-90.
54. Walther MM, Keiser HR, Linehan WM. Pheochromocytoma: evaluation, diagnosis, and treatment. – *World J Urol.* 1999 Feb;17(1):35-9.
55. Waltman PA, Brewer JM, Lobert S. Thyroid sotrm during pregnancy. A medical emergency. – *Crit Care Nurse* 2004;24(2):74-79.
56. Wiersinga WM. Adult Hypothyroidism; <http://www.thyroidmanager.org/>

57. **Young WF Jr.** Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. – *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8(4):309-20.
58. **Yu R, Nissen NN, Chopra P,** et al. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma in an academic hospital from 1997 to 2007. – *Am J Med.* 2009; 122(1):85-95.
59. **Ziegler R.** Hypercalcemic crisis. – *J Am Soc Nephrol* 2001;12:S3-S9.