МЕТОД ПРОСТОГО ОБЬЯСНЕНИЯ

Фундаментальная медицина

Полное собрание: Тома 1–10



Александрос Аурел Ягунов

Врач-терапевт

Врач общей практики

Врач неотложной и скорой медицинской помощи

Врач авиационной и космической медицины

Содержание

Том 1. Кардиология 4
Раздел 1. Архитектура и насосная функция 5
Раздел 2. Электрофизиология и катастрофы ритма 32
Раздел 3. Сосудистое русло и коронарная катастрофа 64
Раздел 4. Гемодинамический кризис и сердечная недостаточность 100
Раздел 5. Структурные катастрофы и клапанная механика 129

Том 2. Пульмонология 166
Раздел 1. Бронхи и ловушки для воздуха: обструкция 167
Раздел 2. Альвеолы и диффузия: рестрикция и ОРДС 214
Раздел 3. Сосудистое русло: ТЭЛА и острое лёгочное сердце 260
Раздел 4. Вентиляция и КЩС: управление кислотой 295
Раздел 5. Плевра и травма: напряжённый пневмоторакс 343

Том 3. Нефрология 376
Раздел 1. Клубочковый фильтр и ОПП 377
Раздел 2. Канальцевый транспорт и диуретики 419
Раздел 3. Электролитные катастрофы 452
Раздел 4. Гломерулярные болезни 480
Раздел 5. ХБП и уремия 508

Том 4. Эндокринология 536
Раздел 1. Поджелудочная железа и топливные катастрофы: ДКА и ГГС 537
Раздел 2. Щитовидная железа: тиреотоксический шторм и микседема 556
Раздел 3. Надпочечники: аддисонический криз и стероидный сбой 569
Раздел 4. Кальций, костная ткань и паращитовидные железы 582
Раздел 5. Гипофиз и нейроэндокринные синдромы 593

Том 5. Гастроэнтерология 603
Раздел 1. Печень и портальная система 604
Раздел 2. Билиарный тракт и поджелудочная железа 619
Раздел 3. Желудок и слизистые барьеры 631
Раздел 4. Тонкая и толстая кишка 641
Раздел 5. Желтухи, метаболизм печени и инфекционные гепатиты 656

Том 6. Неврология 668
Раздел 1. Инсульт и внутричерепная гипертензия 669
Раздел 2. Электрическая буря и тормоза: эпилепсия и судорожный статус 683
Раздел 3. Дегенерация, движение и демиелинизация 697
Раздел 4. Инфекции ЦНС, ликвор и нейроонкология 713
Раздел 5. Психиатрия и нейрофармакология 726

Том 7. Гематология 738
Раздел 1. Красная кровь: железо, кислород и серповидная катастрофа 739
Раздел 2. Тромбоциты и коагуляция: каскады и внутренние кровотечения 752
Раздел 3. Лейкозы и клеточный мятеж 763
Раздел 4. Иммуногематология и группы крови 775
Раздел 5. Коагулопатии, гемофилия и миеломная болезнь 784

Том 8. Иммунология и ревматология 794
Раздел 1. Анафилаксия, аутоиммунитет и гиперчувствительность 795

Раздел 2. Иммунодефициты и ВИЧ 807
Раздел 3. Ревматология: системное воспаление и разрушение суставов 821
Раздел 4. Васкулиты и микроциркуляторные катастрофы 831
Раздел 5. Инфекции и сепсис 841

Том 9. Репродуктивная система 853

Раздел 1. Репродуктивные оси: циклы, гормоны и их сбои 854
Раздел 2. Женская онкология и гормонозависимые ткани 867
Раздел 3. Беременность и плацента 880
Раздел 4. Патология родов, послеродовые кровотечения и лактация 895
Раздел 5. Контрацепция, менопауза и гормональная терапия 908

Том 10. Критические состояния 919

Раздел 1. Гемодинамика на грани: шок, доставка кислорода и остановка сердца 921
Раздел 2. Острая дыхательная недостаточность, ИВЛ и ОРДС 938
Раздел 3. Острая почечная недостаточность, кислотно-щелочной баланс и диализ 951
Раздел 4. Неврология в реанимации: инсульт, отёк мозга и кома 963
Раздел 5. Конец системы: полиорганная недостаточность, смерть мозга и паллиатив 974

Источники и литература 981

УЧЕБНИК

Фундаментальная Медицина 2.0

Том 4 · Эндокринология

Сигнал и обмен



От гипофиза до рецептора

Ось · гормон · метаболизм

Фундаментальная Медицина 2.0 · Том 4 · Раздел 1. Поджелудочная железа и топливные катастрофы: ДКА и ГГС

Oct 27, 2026 · @Alexandros

От молекулы инсулина и каскада PI3K/AKT до метаболического пожара кетоацидоза: почему одна и та же нехватка гормона даёт у одного пациента ацидоз и кому, а у другого — осмотическую пустыню без единого кетона.

Раздел 1. Поджелудочная железа и топливные катастрофы: ДКА и ГГС

Блок 1. Клинический триггер: метаболический пожар с двух сторон

Инсулин — единственный гормон тела, который командует «еда пришла, запасай и строй». Все остальные гормоны топлива (глюкагон, адреналин, кортизол, гормон роста) командуют обратное: «голод, доставай запасы и жги». Когда инсулин исчезает, организм срывается в парадоксальное состояние — голод посреди изобилия: кровь залита глюкозой до краёв, а клетки, которые без инсулина не могут её впустить, «умирают от голода» и начинают жечь всё подряд. Но — и это главный сюжет раздела — одна и та же нехватка инсулина разворачивается двумя совершенно разными катастрофами, и разница между ними решает, как мы будем лечить. В один и тот же вечер в приёмный покой поступают двое.

Пациент А: юношу сжигает собственный жир (диабетический кетоацидоз)

Девятнадцатилетний студент, худой, доставлен в оглушении, переходящем в сопор. Со слов соседа, пять дней назад началась простуда с температурой; последние двое суток — неутолимая жажда, он «не вылезал из туалета» (обильное мочеиспускание), затем присоединились тошнота, рвота и разлитая боль в животе, из-за которой в приёмном сначала заподозрили хирургическую катастрофу. При осмотре: кожа и слизистые сухие, тургор снижен, глаза запавшие; тахикардия 124, артериальное давление 95/60 — явная гиповолемия. Дыхание — глубокое, шумное, частое, «как у загнанного зверя»: это дыхание

Куссмауля, попытка лёгких выдуть кислоту. Изо рта — сладковатый фруктовый запах прелых яблок (ацетон). Это первый дебют сахарного диабета 1 типа, сорванный банальной вирусной инфекцией.

Лаборатория у постели рисует метаболический пожар:

Показатель	У пациента	Норма
Глюкоза плазмы	29 ммоль/л (≈ 520 мг/дл)	3,9–5,5
pH артериальной крови	7,06	7,35–7,45
Бикарбонат (HCO_3^-)	5 ммоль/л	22–26
pCO_2	14 мм рт. ст.	35–45
Анионный интервал	32 ммоль/л	8–12
β-гидроксибутират крови	7,8 ммоль/л	< 0,6
Кетоны мочи	+++	нет
Калий сыворотки	5,6 ммоль/л	3,5–5,0
Натрий (измеренный)	128 ммоль/л	135–145
Эффективная осмолярность	≈ 300 мосм/кг	285–295

Прочитаем эту картину как единую историю. Запредельная глюкоза при полном отсутствии инсулина. Низкий pH и выметенный почти в ноль бикарбонат — тяжёлый метаболический ацидоз. Огромный анионный интервал (32 при норме до 12) и зашкаливающий β-гидроксибутират говорят, чем именно закислена кровь: кетокислотами. pCO_2 14 — это не болезнь лёгких, а их героическая компенсация (Куссмауль выдувает CO_2, чтобы хоть немного поднять pH). Калий в сыворотке «нормально-высокий» — и это ловушка, за которой скрывается смертельный тотальный дефицит калия (Блок 4). Натрий кажется низким, но это артефакт гипергликемии (Блок 4). Перед нами классический диабетический кетоацидоз (ДКА).

Пациент Б: пожилую женщину высушивает сахарный сироп (гиперосмолярное гипергликемическое состояние)

Семьдесятвосьмилетняя женщина из дома престарелых с сахарным диабетом 2 типа; за ней ухаживают, но последнюю неделю она «угасала»: много пила и мочилась, затем стала пить меньше (деменция, некому было поднести воду), сделалась вялой, перестала узнавать близких. Доставлена после развёрнутого судорожного припадка. При осмотре — крайняя степень обезвоживания: кожа

собирается в складку и не расправляется, язык как наждак, глазные яблоки мягкие, давление 85/55, пульс нитевидный 130. Сознание — глубокий сопор, очаговая неврологическая симптоматика (асимметрия, которую приняли за инсульт). И — внимание — дыхание обычное, спокойное; запаха ацетона нет.

Показатель	У пациентки	Норма
Глюкоза плазмы	56 ммоль/л (≈ 1010 мг/дл)	3,9–5,5
pH артериальной крови	7,33	7,35–7,45
Бикарбонат (HCO_3^-)	19 ммоль/л	22–26
Анионный интервал	13 ммоль/л	8–12
β-гидроксибутират крови	0,7 ммоль/л	< 0,6
Кетоны мочи	следовые	нет
Калий сыворотки	4,6 ммоль/л	3,5–5,0
Натрий (измеренный)	150 ммоль/л	135–145
Эффективная осмолярность	350 мосм/кг	285–295

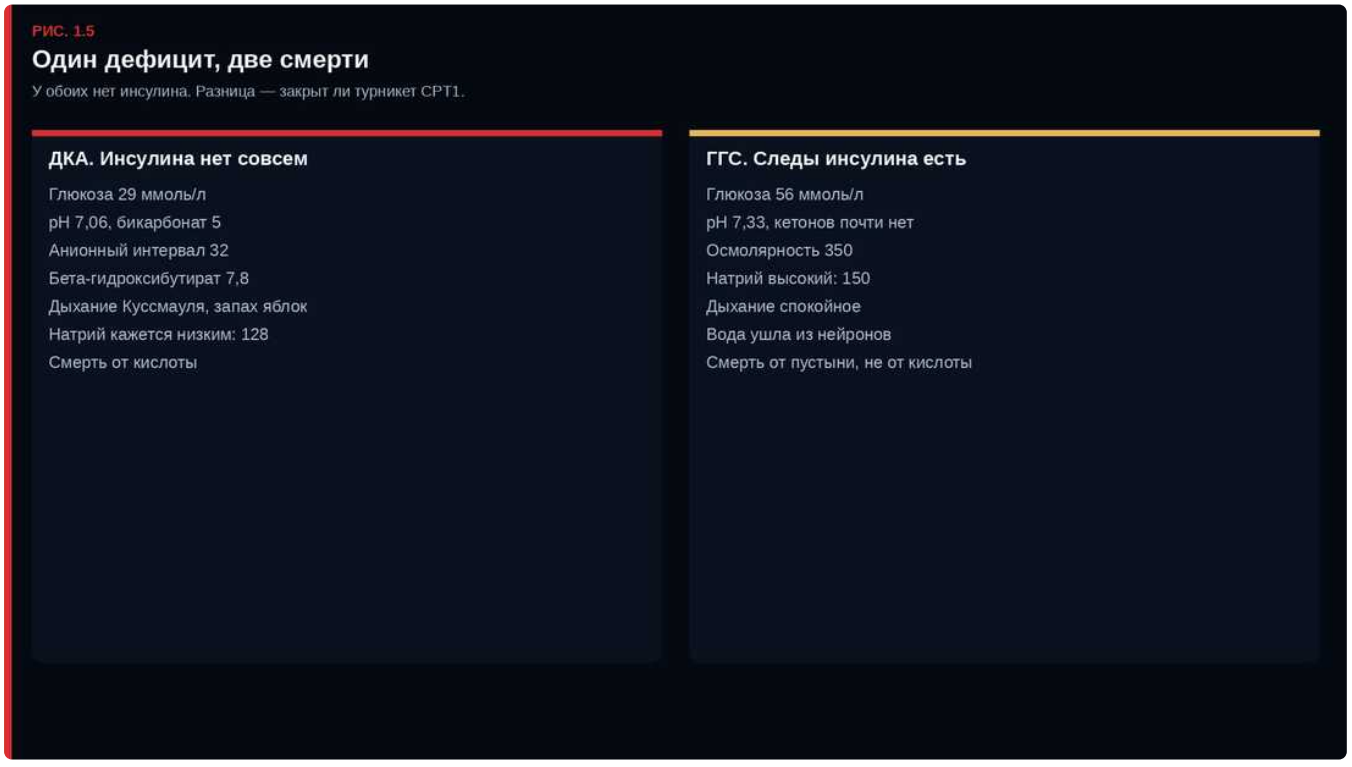
Картина диаметрально иная. Глюкоза вдвое выше, чем у юноши, — чудовищные 56 ммоль/л. Но pH почти нормальный, бикарбонат лишь слегка снижен, анионный интервал на верхней границе, а кетонов практически нет. Зато натрий высокий (организм потерял воды больше, чем соли), и — ключевой показатель — эффективная осмолярность 350 (при норме ≈ 290). Именно гиперосмолярность высасывает воду из нейронов и даёт угнетение сознания и судороги; смерть здесь наступает не от кислоты, а от обезвоживания, гиперосмолярности мозга и сосудистых катастроф (тромбозы на сгущённой крови). Это гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС) — осложнение диабета 2 типа.

Один дефицит — две катастрофы

Вот загадка, ради которой написан весь раздел. У обоих не хватает инсулина. У обоих запредельная глюкоза и тяжёлое обезвоживание от осмотического диуреза. Но юноша тонет в кислоте при «всего лишь» 29 ммоль/л глюкозы, а старушка с глюкозой 56 почти не закислена. Почему одна и та же поломка даёт две разные смерти?

Весь ответ — в одном слове: доза. При диабете 1 типа инсулина нет совсем (абсолютный дефицит): исчезает последний тормоз липолиза, жир потоком идёт в печень, и она захлёбывается, превращая его в кетокислоты — отсюда ацидоз. При диабете 2 типа инсулина мало, но он есть; и даже следовых, «гомеопатических» его количеств хватает, чтобы придержать липолиз и не пустить дело в кетоз, — но не хватает, чтобы остановить печёночную фабрику глюкозы и спасти от нарастающей гиперосмолярности. Дело в том, что липолиз — самый чувствительный к инсулину процесс (его гасит минимальная концентрация гормона), а печёночная продукция глюкозы — один из самых устойчивых. Эта разница порогов и рисует две клиники: где инсулина ноль — кетоацидоз; где его «чуть-чуть» — гиперосмолярная пустыня без кетонов.

> **Метафора: две аварии на одном топливном складе.** Инсулин — диспетчер склада, который держит ворота жировых цистерн на замке. У юноши диспетчер убит наповал (СД 1): ворота цистерн распахнуты, топливо хлещет в котёл печени, та не справляется и заполняет весь склад едким дымом кетонов — пожар с ядовитым чадом (ацидоз). У старушки диспетчер жив, но спился и еле стоит (СД 2): на то, чтобы удержать на замке цистерны (липолиз), его слабого оклика ещё хватает — дыма нет; но навести порядок и перекрыть переполняющий склад сахарный потоп он уже не в силах — склад затапливает сиропом (гиперосмолярность). Одна беда — диспетчер отказал — но мёртвый и полуживой диспетчер убивают по-разному.



Чтобы понять обе катастрофы до последней молекулы и не перепутать протоколы их тушения, ответим на три вопроса. Первый: как инсулин в норме переключает тело между «сытостью» и «голодом» — от рецептора-тирозинкиназы до транслокации GLUT4 (Блок 2)? Второй: что именно ломается на уровне островков, ферментов и митохондрий, и почему абсолютный дефицит даёт кетоны, а относительный — нет (Блок 3)? Третий: как по анионному интервалу, натрию и калию распознать и, главное, безопасно потушить каждый из пожаров, не убив пациента скоростью собственного лечения (Блоки 4–6)?

Блок 2. Норма: молекулярная, гистологическая и биохимическая архитектура топливной системы

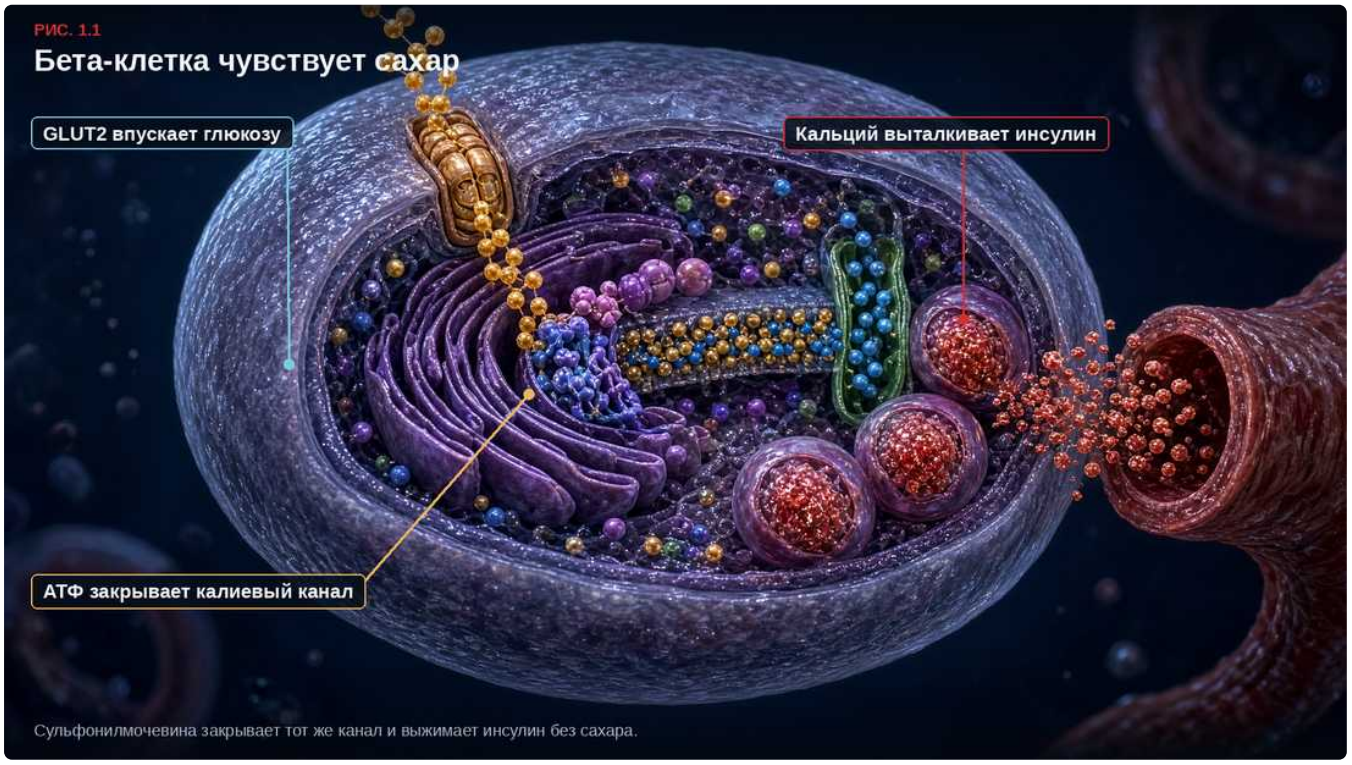
Чтобы понять пожар, надо сначала увидеть исправную котельную. Вся энергетика тела качается между двумя режимами — «сытость» и «голод», — и переключателем служит отношение двух гормонов одной и той же железы: инсулина и глюкагона. Разберём их от клетки, выделяющей гормон, до последней киназы внутри клетки-мишени.

2.1. Островок Лангерганса: гистология и глюкозовый сенсор

Эндокринная часть поджелудочной — это около миллиона островков Лангерганса, рассыпанных среди экзокринных ацинусов, но дающих всего 1–2 % массы органа. В островке четыре главных типа клеток. **Бета-клетки** (≈ 65 %, в центре островка) секретируют инсулин; **альфа-клетки** (≈ 20 %, по периферии) — глюкагон; **дельта-клетки** — соматостатин (тотальный «глушитель», подавляет и инсулин, и глюкагон); PP-клетки — панкреатический полипептид. Важна архитектура кровотока: кровь течёт от центра к периферии, то есть от бета-клеток к альфа-клеткам; инсулин паракринно **подавляет соседние альфа-клетки**. Это ключ к диабету: когда бета-клетки гибнут, альфа-клетки растормаживаются и без противовеса заливают кровь глюкагоном — диабет это не только нехватка инсулина, но и избыток глюкагона.

Как бета-клетка «чувствует» сахар — отдельная красивая история. Глюкоза входит в неё через переносчик **GLUT2** (независимый от инсулина, с высоким Km) и сразу фосфорилируется ферментом **глюкокиназой** — настоящим глюкозовым сенсором (у неё высокий Km, поэтому скорость фосфорилирования прямо пропорциональна уровню глюкозы). Дальше гликолиз и цикл Кребса дают **АТФ**; рост соотношения ATP/ADP закрывает **АТФ-зависимый калиевый канал (K_ATP; субъединицы Kir6.2 + SUR1)**. Калий перестаёт выходить,

мембрана **деполяризуется**, открываются потенциал-зависимые кальциевые каналы, Ca^{2+} входит и запускает экзоцитоз гранул инсулина. На этот канал SUR1 действуют препараты сульфонилмочевины (закрывают его и выжимают инсулин) — логика, которая пригодится в следующих разделах.



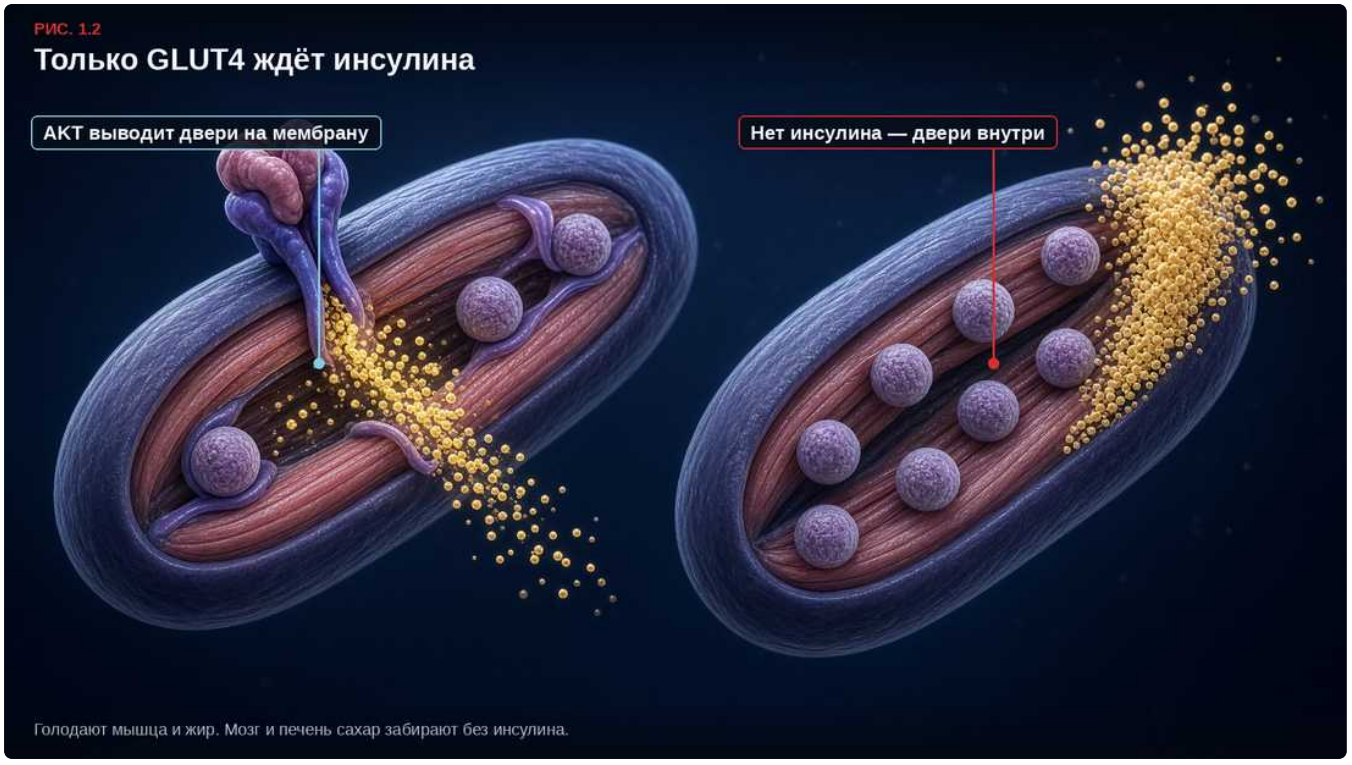
2.2. Инсулиновый рецептор: тирозинкиназа и каскад PI3K/AKT

Инсулин — белковый гормон, поэтому он не может пройти сквозь мембрану и действует через поверхностный рецептор. Рецептор инсулина — это **рецептор-тирозинкиназа**, готовый гетеротетрамер из двух внеклеточных α-субъединиц (связывают инсулин) и двух трансмембранных β-субъединиц (несут тирозинкиназный домен). Последовательность событий строго каскадная:

1. Инсулин садится на α-субъединицы → β-субъединицы сближаются и **автофосфорилируются** по тирозину (киназа включает сама себя).
2. Активный рецептор фосфорилирует внутриклеточные белки-посредники **IRS-1/IRS-2** (insulin receptor substrate).
3. Фосфорилированный IRS-1 притягивает и активирует фермент **PI3K** (фосфатидилинозитол-3-киназу).
4. PI3K превращает мембранный липид PIP_2 в **PIP_3**, который служит причалом для киназы **AKT (она же PKB)**; AKT фосфорилируется и становится главным исполнителем всех метаболических эффектов инсулина.

Активная AKT одновременно дёргает за несколько рычагов: (1) гонит на мембрану переносчики глюкозы GLUT4 (ниже); (2) активирует синтез гликогена, **ингибируя GSK-3** (та в покое тормозила гликогенсинтазу); (3) запускает липогенез и синтез белка (через mTOR); (4) выключает глюконеогенез, фосфорилируя и выталкивая из ядра фактор **FoxO** (без него не транскрибируются гены PEPCK и глюкозо-6-фосфатазы); (5) через активацию фосфодиэстеразы снижает cAMP и тем самым **тормозит гормон-чувствительную липазу (HSL)** в жировой ткани — именно этот последний эффект окажется решающим в Блоке 3. Параллельная ветка рецептора (Ras/MAPK) отвечает не за метаболизм, а за рост и деление клетки.

> **Мнемоника каскада — «Инсулин RISK-AKT»: Receptor → IRS-1 → PI3K → PIP_3 → AKT.** AKT делает четыре вещи одновременно: выводит GLUT4, строит гликоген, останавливает глюконеогенез и глушит липолиз. Нет инсулина — все четыре стрелки переключаются в обратную сторону.

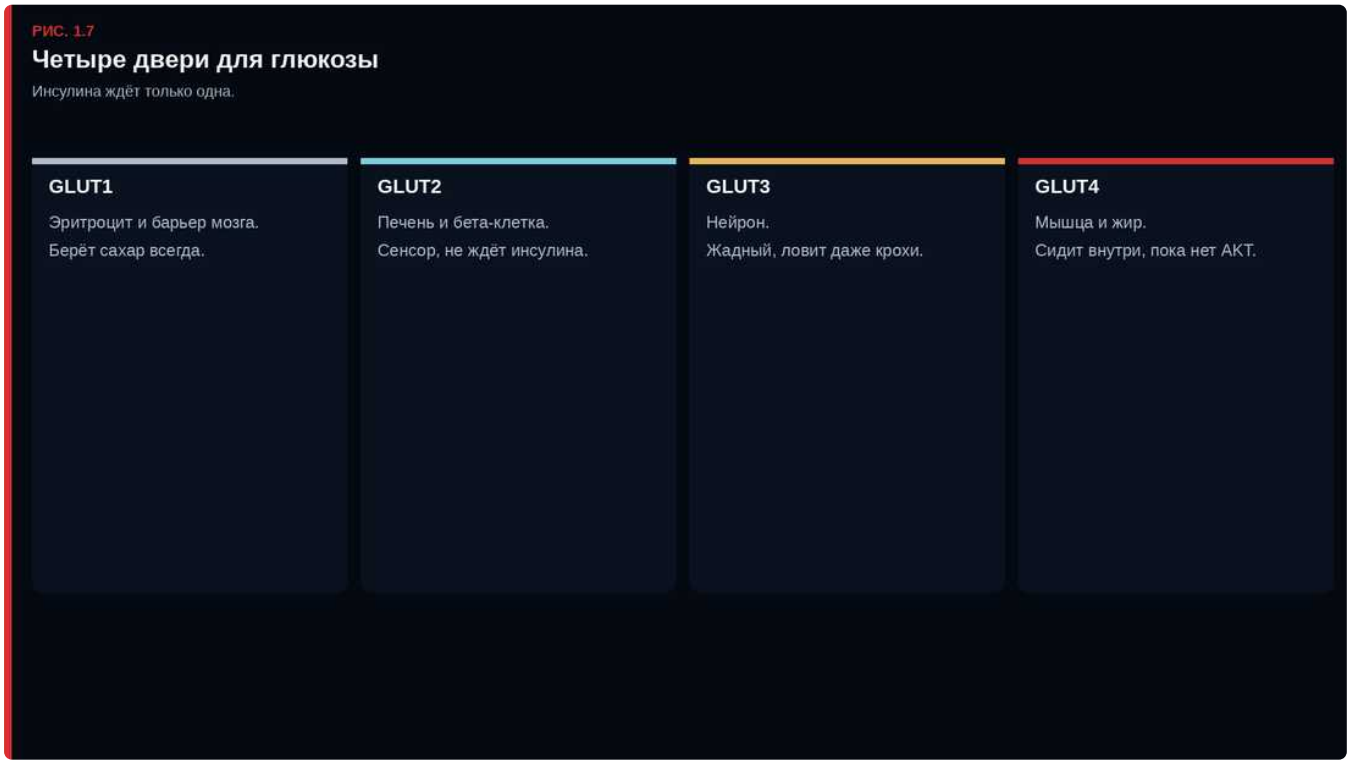


2.3. Переносчики GLUT: почему мозг и печень не ждут инсулина

Ключевая для понимания всего раздела идея: разные ткани пускают глюкозу разными переносчиками, и только один из них зависит от инсулина.

Переносчик	Где	Особенность
GLUT1	Эритроциты, ГЭБ, базально повсюду	Базовый захват, не зависит от инсулина
GLUT2	Печень, бета-клетка, почка, кишка	Высокий Km, двунаправленный — сенсор, не зависит от инсулина
GLUT3	Нейроны	Очень высокое сродство (низкий Km) — «жадный», ловит глюкозу даже при низком уровне
GLUT4	Скелетная мышца, миокард, жировая ткань	**Зависит от инсулина** (хранится в везикулах, выходит на мембрану по сигналу АКТ)

Из этой таблицы следует огромный клинический вывод. Мозг (GLUT1/GLUT3), эритроциты (GLUT1) и печень (GLUT2) забирают глюкозу **без инсулина**. Поэтому при диабете «голодают» именно мышцы и жир (без GLUT4 не впускают глюкозу), а мозг залит сахаром; но при длительном голоде, когда глюкозы нет, мозг не может жечь жирные кислоты (они не проходят ГЭБ) — и вынужден перейти на кетоновые тела. Эта деталь объяснит, зачем вообще нужен кетогенез.



2.4. Глюкагон: GPCR, cAMP и PKA

Глюкагон — антипод инсулина и действует по другому типу рецептора. Его рецептор (в основном в печени) — это **G-белок-сопряжённый рецептор (GPCR) типа Gs**. Связывание глюкагона активирует аденилатциклазу → растёт **cAMP** → активируется **протеинкиназа A (PKA)**, которая фосфорилирует целый набор ключевых ферментов. Логика «фосфорилирование = голод»: PKA активирует гликогенфосфорилазу (гликогенолиз) и выключает гликогенсинтазу; включает глюконеогенез (PEPCK, фруктозо-1,6-бисфосфатаза); тормозит гликолиз, снижая фруктозо-2,6-бисфосфат (главный активатор PFK-1). В жировой ткани тот же рост cAMP/PKA (главным образом от катехоламинов, но при снятии инсулинового тормоза) активирует **гормон-чувствительную липазу (HSL)** → липолиз.

Общее правило, которое стоит впечатать в память: **инсулин дефосфорилирует (через фосфатазы) и строит; глюкагон фосфорилирует (через PKA) и разрушает**. Для большинства ферментов топливного обмена фосфорилированная форма — это «голодная» форма.

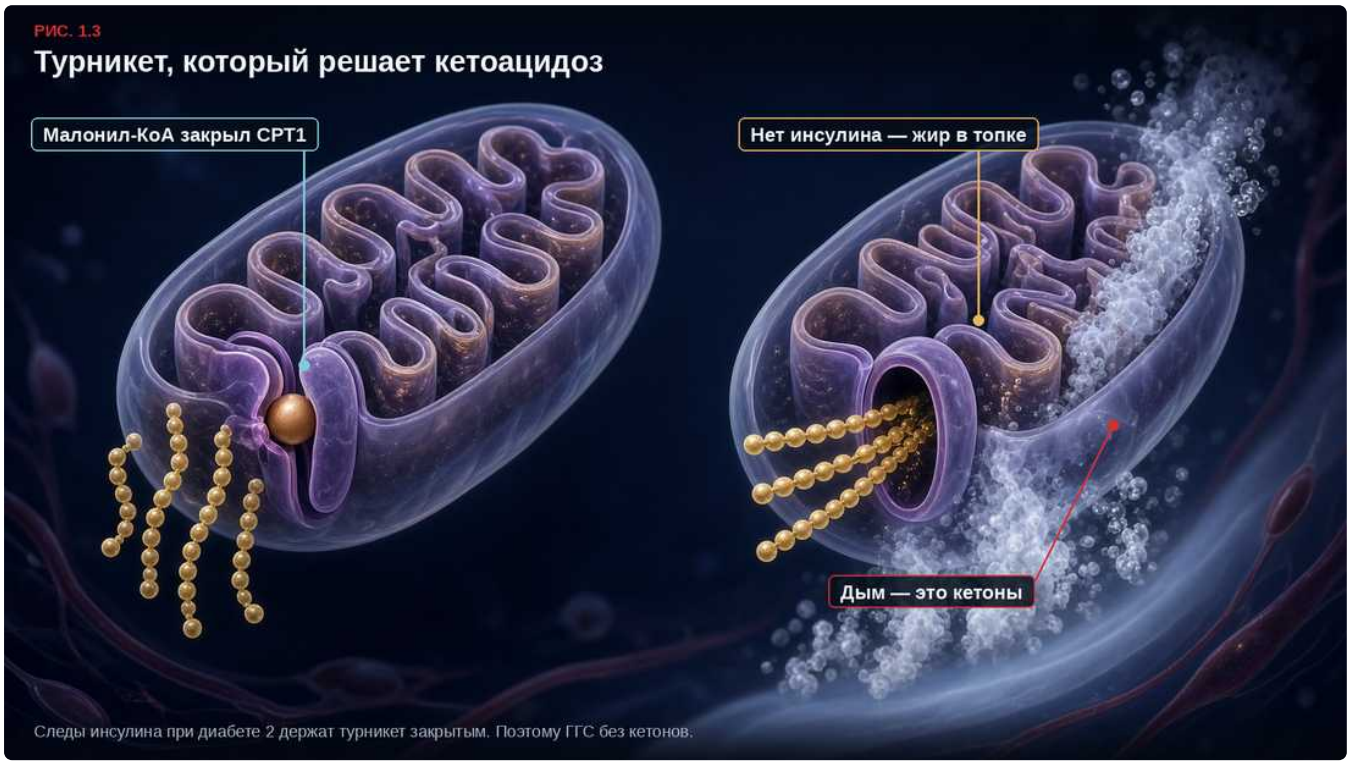
2.5. Биохимия сытости против биохимии голода — и главный переключатель CPT1

В сытом состоянии (высокое отношение инсулин/глюкагон) печень и мышцы запасают глюкозу в гликоген, а избыток углеводов печень превращает в жир (липогенез). В голодном состоянии (низкий инсулин, высокий глюкагон) сначала расходуется гликоген (гликогенолиз, на часы), затем печень сама строит глюкозу из лактата, аминокислот и глицерола (глюконеогенез, на сутки), а жировая ткань распускает свои запасы (липолиз), давая свободные жирные кислоты — главное топливо голодающего тела.

Здесь скрыт самый важный молекулярный переключатель всего раздела — ворота входа жирных кислот в митохондрию, фермент **карнитинпальмитоилтрансфераза-1 (CPT1)**. Длинноцепочечные жирные кислоты не могут попасть в матрикс митохондрии (где идёт бета-окисление) без карнитинового челнока, а его ворота — CPT1 — закрываются одной молекулой: **малонил-КоА**. А малонил-КоА — это первый продукт липогенеза (его делает ацетил-КоА-карбоксилаза, ACC, которую активирует инсулин). Получается элегантная логика: сытость (инсулин высок) → ACC активна → много малонил-КоА → CPT1 закрыт → жир не сжигается, а строится. Голод (инсулин низок, глюкагон высок) → ACC выключена → малонил-КоА падает → **CPT1 открывается** → жирные кислоты хлынули в митохондрию на бета-окисление. Именно эти ворота решают, будет ли кетоацидоз (Блок 3).

> **Метафора: CPT1 — турникет на входе в котельную.** Малонил-КоА — шлагбаум, который ставит инсулин, когда еды вдоволь: «жир не жечь, складировать». Нет инсулина — шлагбаум поднят, и в митохондриальный котёл хлынул жир — котёл переполняется, и повалил дым (кетоны). Запомните этот турникет — он центральный персонаж всего раздела.

> **Мнемоника «Сытость строит, голод жжёт».** Инсулин: гликогенез + липогенез + синтез белка (анаболизм). Глюкагон: гликогенолиз → глюконеогенез → липолиз → кетогенез (катаболизм). Диабет — это «голодная» программа, включённая на полную мощность посреди сахарного изобилия.



Блок 3. Катастрофа на клеточном и иммунологическом уровне

Теперь, когда мы видели исправную котельную, разберём две аварии — сначала кто убивает диспетчера (иммунология СД 1), затем — как именно разгорается пожар (биохимия ДКА) и почему полуживой диспетчер (СД 2) даёт совсем другую картину.

3.1. Иммунология СД 1 типа: как иммунитет убивает бета-клетки

Сахарный диабет 1 типа — классическая органоспецифическая аутоиммунная болезнь: иммунная система по ошибке видит в бета-клетке чужака и методично её уничтожает. Главный палач здесь — клеточный иммунитет (гиперчувствительность IV типа), а не антитела. Цитотоксические **$CD8^+$ Т-лимфоциты** распознают антигены бета-клетки на молекулах MHC I и убивают её (перфорин, гранзимы, Fas); им помогают $CD4^+$ Th1-клетки и макрофаги, выделяя цитокины (IL-1, TNF, IFN-γ, активные формы кислорода). Гистологически это видно как **инсулит** — лимфоцитарная инфильтрация островка.

Аутоантитела при этом — не причина, а **маркёры и свидетели** разрушения (появляются до манифестации и ценны для прогноза): антитела к **GAD65** (глутаматдекарбоксилазе), к **тирозинфосфатазе IA-2**, к самому **инсулину (IAA)** и к транспортёру цинка **ZnT8**. Предрасположенность привязана к гаплотипам **HLA-DR3 и HLA-DR4 (DQ2/DQ8)**. Запускают каскад средовые триггеры (вирусы — Coxsackie B, краснуха; молекулярная мимикрия). Ключевой клинический факт: симптомы появляются, когда погибло **больше 80–90 % бета-клеток**, и нередко манифестация случается именно как ДКА на фоне инфекции — как у нашего юноши.

3.2. Биохимия ДКА: от липолиза до кетокислот

Абсолютный дефицит инсулина запускает цепочку из четырёх звеньев, каждое из которых прямо вытекает из Блока 2.

Звено 1. Расторможенный липолиз. Без инсулина исчезает тормоз гормон-чувствительной липазы (HSL), и жировая ткань массивно расщепляет триглицериды. В кровь хлынули **свободные жирные кислоты** и глицерол (последний ещё и подкормит глюконеогенез). Жирные кислоты потоком идут в печень.

Звено 2. Открытый турникет CPT1. Дефицит инсулина + избыток глюкагона выключают ACC → малонил-КоА падает → **CPT1 распахивается**. Теперь жирные кислоты беспрепятственно входят в митохондрию и подвергаются **бета-окислению**, которое даёт лавину **ацетил-КоА**.

Звено 3. Ацетил-КоА переполняет цикл Кребса и сбрасывается в кетогенез. Цикл Кребса не справляется с таким потоком ацетил-КоА по двум причинам: во-первых, оксалоацетат (партнёр, с которым ацетил-КоА входит в цикл) утаскивается на глюконеогенез; во-вторых, интенсивное бета-окисление забивает митохондрию **NADH**, тормозя цикл. Избыточный ацетил-КоА печень направляет в кетогенез (через HMG-КоА): образуются две кетокислоты — **ацетоацетат** и **бета-гидроксибутират**. При высоком NADH равновесие

сдвинуто в сторону **бета-гидроксибутирата** (поэтому обычные тест-полоски на нитропруссид, ловящие только ацетоацетат, вначале недооценивают тяжесть — важная деталь для Блока 4). Ацетон — продукт спонтанного декарбоксилирования ацетоацетата — выдыхается (запах прелых яблок).

Звено 4. Кетокислоты — это кислоты. Ацетоацетат и бета-гидроксибутират — сильные органические кислоты (pKa ≈ 3,5–4): при pH крови они полностью диссоциируют, выбрасывая H^+. Буфер бикарбоната расходуется на нейтрализацию → HCO_3^- падает, а неизмеряемые анионы кетокислот накапливаются → растёт **анионный интервал** (Блок 4). Так рождается **метаболический ацидоз с высоким анионным интервалом**, на который лёгкие отвечают дыханием Куссмауля.

> **Метафора: печень — котёл, захлебнувшийся дровами.** Когда дрова (жирные кислоты) подвозят быстрее, чем топка (цикл Кребса) успевает сжигать, печень начинает выбрасывать недожжённые головешки — кетоновые тела — в общий кровоток. Для мозга и сердца это даже топливо; но в таком количестве головешки закисляют всю кровь.

3.3. Контррегуляторная буря: почему стресс подливает масла

Пожар никогда не горит в одиночку. Любой стресс (инфекция, инфаркт, панкреатит, пропуск инсулина) поднимает четыре **контррегуляторных гормона**: глюкагон, катехоламины, кортизол и гормон роста. Все они действуют противоположно инсулину: усиливают глюконеогенез и гликогенолиз (ещё выше глюкоза), усиливают липолиз (ещё больше субстрата для кетонов) и усугубляют периферическую инсулинорезистентность. Вот почему триггером обоих состояний так часто служит «пустяковая» инфекция, и почему лечение обязательно включает поиск и устранение пусковой причины.

3.4. Почему ГГС течёт без кетоза — та же поломка, другой порог

Теперь понятна разгадка из Блока 1. При СД 2 сохраняются следовые количества инсулина в портальной крови. Этого количества недостаточно, чтобы впустить глюкозу в мышцы (GLUT4) или унять печёночный глюконеогенез, но **достаточно, чтобы удержать на замке гормон-чувствительную липазу**: липолиз подавлен, малонил-КоА остаётся, CPT1 закрыт — жирные кислоты не идут в митохондрию, кетоны не образуются. Ацидоза нет.

Но ничто не останавливает рост глюкозы, и здесь замыкается смертельный круг. Когда глюкоза превышает почечный порог (≈ 10 ммоль/л), она тянет за собой воду в мочу — **осмотический диурез**: полиурия, потеря воды и электролитов (Na, K, фосфат, Mg). У молодого человека жажда заставляет пить, и обезвоживание до какой-то степени компенсируется. У пожилой пациентки с деменцией нет доступа к воде и притуплено чувство жажды: она не восполняет потери. Нарастающая дегидратация снижает почечный кровоток и СКФ — почка больше не выводит глюкозу, и та взлетает до 50–60 ммоль/л. Высокая глюкоза ещё сильнее вытягивает воду — порочный круг гиперосмолярности. Именно поэтому ГГС — болезнь пожилых: нужны дни некомпенсированных потерь, чтобы дойти до такой осмолярности, и меня дефицит воды здесь огромен (часто 9–12 литров против ≈ 6 литров при ДКА).

> **Мнемоника развилки — «Ноль инсулина → кетоны; чуть инсулина → сироп».** Липолиз — самый чувствительный к инсулину процесс; пока есть хоть капля инсулина, кетонов не будет. Глюкоза в ГГС выше, а ацидоза нет — потому что турникет CPT1 всё ещё закрыт.

Блок 4. Интеграция: диагностика

Лабораторный детектив раскрывает каждую цифру через молекулярный смысл. Три показателя решают судьбу пациента: анионный интервал (чем закислена кровь), скорректированный натрий (сколько на самом деле потеряно воды) и калий (самая коварная ловушка).

4.1. Анионный интервал: что это и что он значит

Анионный интервал (anion gap) — это математическое отражение закона электронейтральности плазмы: сумма катионов равна сумме анионов. Мы измеряем не все ионы, поэтому разница между главным катионом и двумя главными анионами выдаёт «спрятанные» (неизмеряемые) анионы:

$$AG = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

В норме анионный интервал 8–12 ммоль/л — это в основном альбумин и фосфаты (поэтому при гипоальбуминемии норма ниже, и её надо корректировать). При ДКА каждая кетокислота отдаёт H^+, который буферится бикарбонатом (HCO_3^- падает), а её анион (бета-гидроксибутират, ацетоацетат) остаётся в плазме и не измеряется стандартной панелью. Поэтому высокий анионный интервал прямо «взвешивает» невидимые кетокислоты. У нашего

юноши AG = 32 — это количественная мера пожара, и именно **закрытие анионного интервала (а не нормализация глюкозы)** служит целью лечения (Блок 5).

4.2. Скорректированный натрий и псевдогипонатриемия

У юноши натрий 128 — на вид гипонатриемия. Но это ловушка. Глюкоза — осмотически активное вещество, которое не входит в клетки без инсулина; она «вытягивает» воду из клеток в плазму, разбавляя натрий. То есть низкий натрий здесь — не дефицит натрия, а разведение (транслокационная «псевдогипонатриемия»); на самом деле плазма гиперосмолярна. Поэтому натрий надо мысленно «скорректировать» на глюкозу:

```
Na(скорр) = Na(изм) + 2,4 × (глюкоза (ммоль/л) − 5,5) / 5,5
```

После коррекции натрий юноши оказывается нормальным или даже высоким — и это важно: истинный (скорректированный) высокий натрий говорит о более тяжёлом дефиците свободной воды. Та же логика лежит в основе главного показателя ГГС — эффективной (тонической) осмолярности, где мочевина не учитывается (она свободно проходит мембраны и не создаёт градиента):

```
Осм(эфф) = 2 × [Na⁺] + глюкоза (ммоль/л)
```

Эффективная осмолярность > 320 мосм/кг в сочетании с угнетением сознания — диагностическое ядро ГГС.

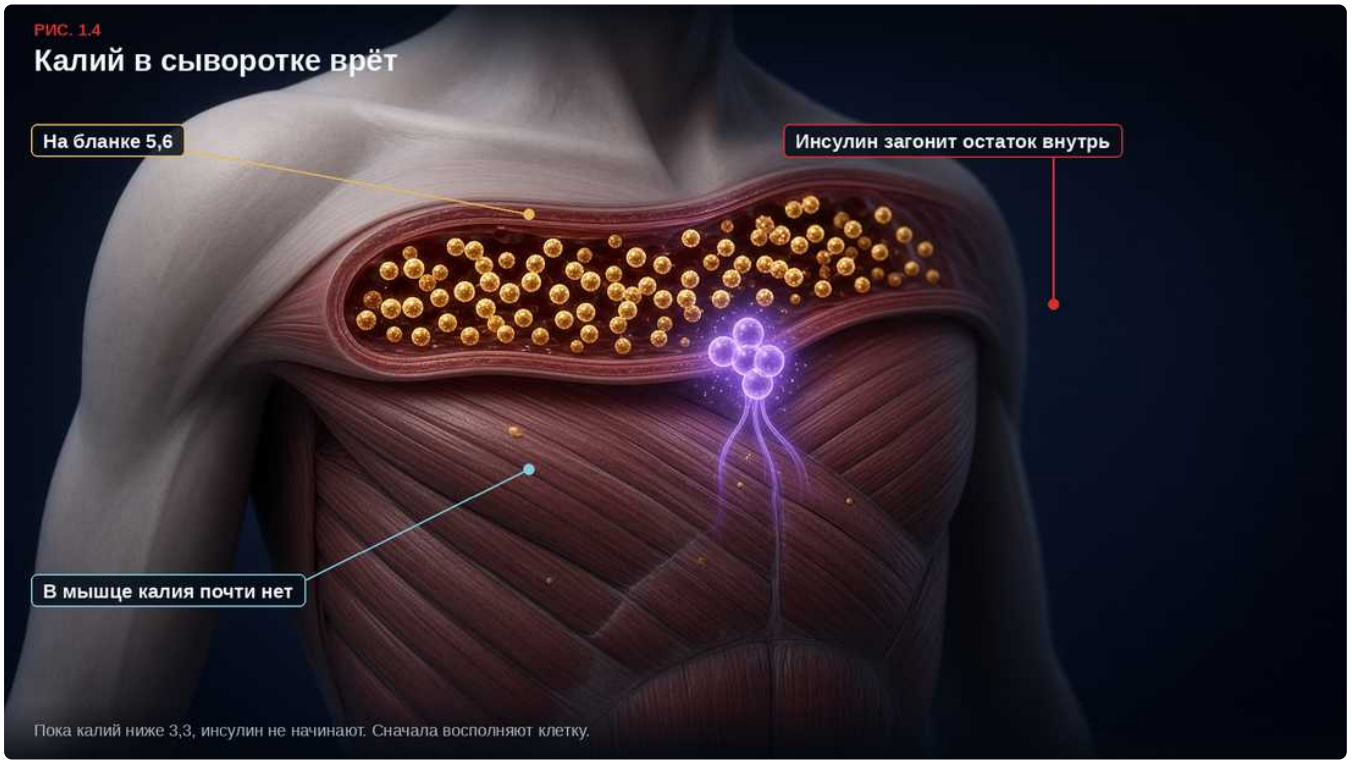
4.3. Калиевый парадокс: высокий в крови, тотальный дефицит в теле

Это самая смертоносная ловушка раздела. Калий в сыворотке при ДКА чаще нормальный или даже высокий — и это маскирует огромный дефицит калия во всём теле. Три механизма выталкивают калий из клеток в кровь. Первый: ацидоз — избыток внеклеточных H^+ входит в клетку в обмен на K^+ (буферобмен). Второй: отсутствие инсулина — инсулин в норме загоняет калий в клетку (стимулируя Na^+/K^+-АТФазу); без него калий не заходит. Третий: гиперосмолярность вытягивает воду, а с ней по конвекции — калий из клеток. При этом осмотический диурез непрерывно вымывает калий с мочой — общие потери достигают 300–500 ммоль.

Клинический смысл смертелен: как только мы начнём лечить (жидкость разбавляет, инсулин загоняет калий в клетки, коррекция ацидоза забирает K^+ обратно), калий сыворотки **резко обрушится**, и скрытый дефицит

превратится в смертельную гипокалиемию (аритмии). Именно поэтому родилось железное правило: не давать инсулин, пока калий ниже 3,3 ммоль/л (Блок 5). Аналогично истощаются фосфат и магний.

> **Мнемоника калия — «В крови много, в теле пусто; лечение обрушит калий».** Цифра калия на входе лжёт: она показывает сдвиг из клеток, а не запасы. Смотри на калий до и на каждом шаге лечения.



4.4. Критерии ДКА и ГГС и ловушки лабораторной диагностики

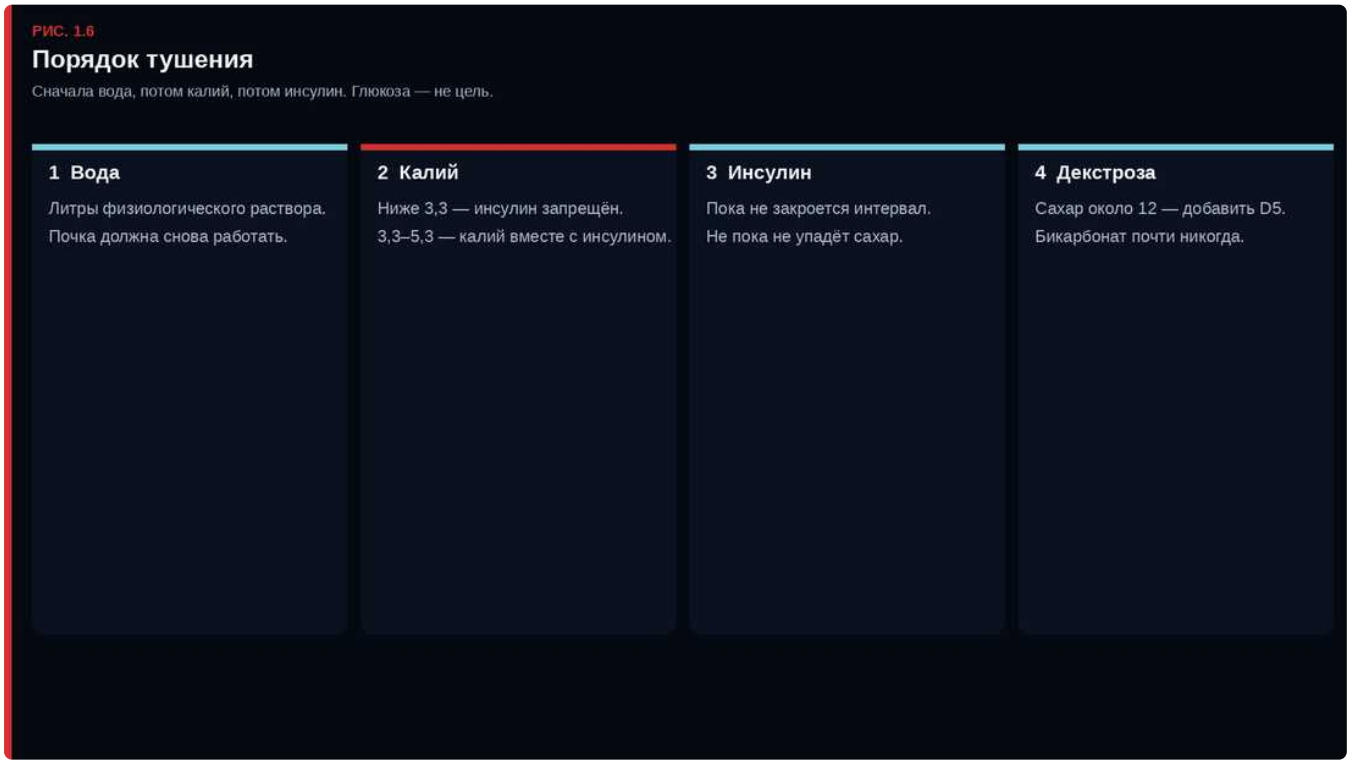
Признак	ДКА	ГГС
Глюкоза	> 13,9 ммоль/л (250 мг/дл)	> 33 ммоль/л (600 мг/дл)
pH артериальный	< 7,30	> 7,30
Бикарбонат	< 18 ммоль/л	> 18 ммоль/л
Кетоны (кровь/моча)	высокие	следовые/нет
Анионный интервал	высокий	норма/слегка повышен
Эффективная осмолярность	варьирует	> 320 мосм/кг

Признак	ДКА	ГГС
Сознание	от ясного до комы	чаще выраженное угнетение

Две ловушки на экзамене и у постели. Первая: состояния перекрываются — бывает «смешанный» ДКА-ГГС с высокой осмолярностью и ацидозом одновременно. Вторая: обычные тест-полоски на кетоны (нитропруссид) ловят только ацетоацетат, а не доминирующий в начале бета-гидроксибутират. Поэтому вначале тяжесть недооценивается, а на фоне лечения бета-гидроксибутират превращается в ацетоацетат, и кетоны мочи могут парадоксально «вырасти», хотя пациенту лучше. Поэтому мониторинг ведут по **бета-гидроксибутирату крови, анионному интервалу и бикарбонату**, а не по кетонам мочи.

Блок 5. Интеграция: менеджмент и лечение

Лечение ДКА — это не «сбить сахар», а потушить пожар в правильном порядке и не убить пациента скоростью собственного лечения. Порядок священен: сначала вода, потом калий, и только потом (или одновременно с калием) инсулин.



5.1. Регидратация: сначала вода

Дефицит жидкости огромен (≈ 6 литров при ДКА, 9–12 при ГГС), и регидратация — первое и самое важное вмешательство. Она сама по себе снижает глюкозу (разведение + восстановление СКФ и почечной экскреции глюкозы) и снижает контррегуляторные гормоны. Начинают с **изотонического 0,9 % NaCl**: 1–1,5 литра в первый час (≈ 15–20 мл/кг). Дальше скорость и раствор выбирают по **скорректированному натрию**: если он нормальный или высокий — переходят на гипотонический 0,45 % NaCl; если низкий — продолжают 0,9 %. При ГГС дефицит восполняют осторожно: половину за первые 12–24 часа, снижая натрий не быстрее ≈ 10 ммоль/л за сутки (риск отёка мозга, особенно у детей и при ГГС).

5.2. Инсулин: цель — закрыть анионный интервал

Инсулин дают как непрерывную внутривенную инфузию короткого (регулярного) инсулина **0,1 ЕД/кг/ч** (± стартовый болюс 0,1 ЕД/кг; болюс необязателен). Здесь главная идея раздела: инсулин нужен не столько для снижения глюкозы, сколько чтобы **выключить липолиз и кетогенез** (закрыть турникет CPT1 обратно). Поэтому конечная точка лечения ДКА — это **закрытие анионного интервала и разрешение ацидоза** (pH > 7,3, бикарбонат > 15–18, AG нормальный), а **не** нормальная глюкоза. Цель скорости — падение глюкозы на 3–4 ммоль/л в час (не слишком быстро).

Глюкозный мост. Глюкоза упадёт быстрее, чем закроется анионный интервал. Когда глюкоза дойдёт до ≈ 11–14 ммоль/л (200–250 мг/дл), к инфузии добавляют глюкозу (D5) и **продолжают инсулин** — чтобы инсулин добивал кетогенез, но пациент не ушёл в гипогликемию. Это ключевая логика: мы не выключаем инсулин при нормализации глюкозы, а кормим пациента глюкозой, чтобы продолжать инсулин.

5.3. Калиевый протокол: три порога

Помня о калиевом парадоксе (Блок 4), калий ведут по трём порогам, и всё решается до первой капли инсулина.

1. **K^+ < 3,3 ммоль/л** — СТОП-инсулин. Сначала восполнить калий (10–20 ммоль/ч), пока не станет > 3,3, и только потом давать инсулин. Иначе инсулин загонит остаток калия в клетки и вызовет смертельную аритмию.
2. **K^+ 3,3–5,2 ммоль/л** — давать инсулин и одновременно добавлять 20–30 ммоль K^+ на каждый литр жидкости, удерживая K^+ в коридоре 4–5.
3. **K^+ > 5,2 ммоль/л** — инсулин и жидкость без калия; контроль каждые 2 часа (калий сам обрушится с лечением). Любое восполнение калия требует диуреза (почки работают).

5.4. Прочее: бикарбонат, фосфат, триггер и переход на подкожный инсулин

Бикарбонат рутинно **не дают** — ацидоз сам уйдёт, когда инсулин остановит кетогенез (кетоны метаболизируются обратно в бикарбонат). Бикарбонат рассматривают только при pH < 6,9: его избыток даёт парадоксальный ацидоз НС (CO_2 проходит ГЭБ), усугубляет гипокалиемию и затягивает клиренс кетонов. Фосфат восполняют лишь при тяжёлой гипофосфатемии (слабость дыхательных мышц, кардиодисфункция). Обязательно искать и лечить **триггер** (инфекция, инфаркт, панкреатит, пропуск инсулина): правило «найди искру». И наконец, при переходе с внутривенного инсулина на подкожный (когда анионный интервал закрылся и пациент ест) нужно **перекрыть** их на 1–2 часа: внутривенный инсулин действует минуты, и если остановить его до того, как подкожный начнёт работать, кетоацидоз вернётся.

5.5. Особенности ГГС

При ГГС главное лекарство — **жидкость** (дефицит огромен), инсулин — вторичен и в меньших дозах (часть глюкозы уйдёт уже от регидратации). Ключевое правило — **медленность**: снижать осмолярность и натрий плавно (натрий ⩽ 10 ммоль/л за сутки), иначе вода ринётся в нейроны — отёк мозга. Из-за сгущённой крови высок риск тромбозов — нужна профилактика ВТЭО. Летальность ГГС выше, чем у ДКА, именно из-за возраста, сопутствующих болезней и глубины дегидратации.

> **Мнемоника лечения — «Вода → калий → инсулин; цель — закрыть gap, а не сахар».** Сначала 0,9 % NaCl; проверь калий (< 3,3 — стоп-инсулин); инсулин 0,1 ЕД/кг/ч до закрытия анионного интервала; при глюкозе ≈ 12 — добавь D5. Бикарбонат почти никогда.

Блок 6. ШПАРГАЛКА: ДКА vs ГГС — инфузия, инсулин, калиевый протокол

Принцип: лечим порядком «вода → калий → инсулин». Цель ДКА — закрыть анионный интервал; цель ГГС — восполнить воду, медленно.

Развилка: ДКА или ГГС?

- **Ацидоз** (pH < 7,3, HCO_3 < 18, AG высокий, кетоны/β-OHB высокие) → **ДКА**.
- **Нет ацидоза** (pH > 7,3, HCO_3 > 18, кетоны следовые) + глюкоза > 33 ммоль/л + осм эфф > 320 → **ГГС**.

ШАГ 0: Угроза жизни сейчас?

- Доступ, монитор, ЭКГ (гипер-/гипокалиемия). Сразу: глюкоза, электролиты, газы, β-ОНВ, кетоны, креатинин, осмолярность, поиск триггера (инфекция, инфаркт).

ШАГ 1: Жидкость (всегда первой)

- 0,9 % NaCl: 1–1,5 л за 1-й час (15–20 мл/кг).
- Дальше по скорр. Na: высокий/норма → 0,45 % NaCl; низкий → 0,9 %.
- Глюкоза ≈ 11–14 ммоль/л → добавить D5 (и продолжать инсулин).
- ГГС: восполнять медленно, Na ↓ ⩽ 10 ммоль/л/сут.

ШАГ 2: Калий (ПЕРЕД инсулином)

- **K^+ < 3,3** → СТОП-инсулин; K^+ 10–20 ммоль/ч, пока не > 3,3.
- **K^+ 3,3–5,2** → инсулин + K^+ 20–30 ммоль/л жидкости (держать 4–5).
- **K^+ > 5,2** → инсулин без K^+; контроль через 2 ч. Нужен диурез.

ШАГ 3: Инсулин

- Регулярный в/в инфузия 0,1 ЕД/кг/ч (± болюс 0,1 ЕД/кг).
- Цель: глюкоза ↓ 3–4 ммоль/л/ч.
- **НЕ начинать, если K^+ < 3,3.**

Конечные точки

- **ДКА закрыт?** AG норма + HCO_3 > 15–18 + pH > 7,3 + пациент ест → п/к инсулин с перекрытием в/в на 1–2 ч.
- **ГГС:** осмолярность норма, сознание ясное, гемодинамика стабильна.

Красные флаги (чего НЕЛЬЗЯ)

- **НЕЛЬЗЯ** давать инсулин при K^+ < 3,3 (смертельная гипокалиемия).
- **НЕЛЬЗЯ** останавливать в/в инсулин по глюкозе (только по закрытию AG); при глюкозе ≈ 12 — добавить D5.
- **НЕЛЬЗЯ** бикарбонат рутинно (только pH < 6,9).
- **НЕЛЬЗЯ** быстро снижать Na/осмолярность (отёк мозга, особенно дети/ГГС).
- **НЕЛЬЗЯ** забывать триггер и профилактику ВТЭО при ГГС.