

ЛЕКЦІЇ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X.— 2014.— № 1.— С. 34—45.

Діагностика та лікування діабетичного кетоацидозу в дітей



Н.Б. Зелінська

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

У статті наведено сучасні підходи до діагностики та лікування діабетичного кетоацидозу в дітей, його причини та наслідки. Надаються обґрунтування й розрахунки проведення регідrataції, корекції порушень електролітного обміну, ацидозу, правила інсулінотерапії. Особливу увагу приділено набряку мозку, який є частим ускладненням діабетичного кетоацидозу і його неадекватного лікування.

Ключові слова: діти, кетоацидоз, цукровий діабет.

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) — це цукровий діабет (ЦД) з глікемічним контролем високого ризику, абсолютною недостатністю інсуліну та підвищеним рівнем контрінсулярних гормонів (глюкагону, катехоламінів, кортизолу та гормона росту). Найчастіша причина смерті від ДКА — набряк мозку.

Епідеміологія

У різних країнах Америки та Європи частота ДКА в дітей на момент діагностики ЦД коливається в межах 15–70 %, найчастіше його реєструють у дітей віком до 5 років. Серед дітей, які вже хворіють на ЦД, щороку ДКА виникає в 1–10 % випадків. За даними національних популяційних досліджень, смертність дітей від ДКА становить 0,15–0,30 %. В Україні смертність від ДКА протягом останніх 5 років становила від 0,14 до 0,2 %. Основними причинами високої смертності від ДКА вважають пізно розпочате лікування, зокрема внаслідок низької доступності до медичної допомоги. Серед усіх причин смерті від ДКА набряк мозку становить 60–90 %. Від 10 до 25 % тих, хто вижив після набряку мозку, мають серйозні ускладнення стану здоров'я. В Україні головною причиною смерті дітей із

ЦД від ДКА був набряк мозку, який розвивався внаслідок пізнього звернення по медичну допомогу, чому передувала відсутність адекватної інсулінотерапії дітей із проблемних сімей, відмова батьків від проведення інсулінотерапії дітей з уперше діагностованим діабетом з використанням замість неї нетрадиційних засобів лікування.

Етіологія

До основних чинників високого ризику виникнення ДКА в дітей унаслідок абсолютного дефіциту інсуліну належать: маніфестація ЦД; поганий метаболічний контроль або епізоди ДКА в минулому; пропуски ін'єкцій інсуліну (ненавмисні або свідомі); у дівчаток — періпубертатний вік; обмежений доступ до медичної допомоги; уведення препарату інсуліну, до якого хворий виявився нечутливим, або неякісного інсуліну (закінчений термін придатності, неправильне його зберігання); приєднання інфекційних захворювань з відсутністю відповідної корекції лікування ЦД.

До психологічних причин розвитку ДКА зараховують пропуски ін'єкцій інсуліну з метою зменшити масу тіла зміною харчування; складні або нестабільні стосунки в сім'ї (наприклад, жорстоке

Стаття надійшла до редакції 24 березня 2014 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої та підліткової ендокринології
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 253-66-28

поводження батьків); стан депресії чи інші причини, що заважають хворому впоратися з лікуванням діабету без сторонньої допомоги.

У дітей, які використовують інсулінові помпи, ДКА може розвинути, якщо за будь-якої причини припиняється надходження інсуліну, що швидко призводить до його дефіциту, а також якщо в разі виникнення гіперкетонемії або кетонурії пацієнти не вводять собі додатково інсулін (за допомогою шприц-ручки або звичайного шприца).

Також причиною розвитку ДКА може бути відносний дефіцит інсуліну, який виникає у випадках підвищеної концентрації контрінсулярних гормонів у відповідь на стрес. Причинами такого стресу можуть бути сепсис, фізичні та психічні травми, шлунково-кишкові захворювання, що супроводжуються проносом і блюванням, а також період вагітності.

та високої концентрації контрінсулярних гормонів призводить до активації процесів катаболізму з наступним збільшеним утворенням глюкози в печінці й нирках (шляхом глікогенолізу і глюконеогенезу); погіршується утилізація глюкози на периферії, що призводить до гіперглікемії й гіперосмолярності, підвищення ліполізу й кетогенезу з наступною кетонемією та метаболічним ацидозом. Гіперглікемія, вища за нирковий поріг (близько 9–10 ммоль/л), спричиняє глюкозурію, що одночасно із гіперкетонемією зумовлюють осмотичний діурез із подальшою дегідратацією і втратою електролітів (із внутрішньоклітинного та позаклітинного простору), що підсилюється внаслідок блювання. Ці зміни стимулюють подальшу продукцію гормонів стресу з посиленням резистентності до інсуліну і, відповідно, збільшенням гіперглікемії й гіперкетонемії. Це хибне коло призводить до прогресивної дегідратації й метаболічного ацидозу, які небезпечні для життя, надто якщо підсилюються лактацидозом. Зниження артеріального тиску відбувається в разі значного

Патогенез

Схему патогенезу ДКА в дітей наведено на рис. 1. Поеднання низького рівня інсуліну в крові

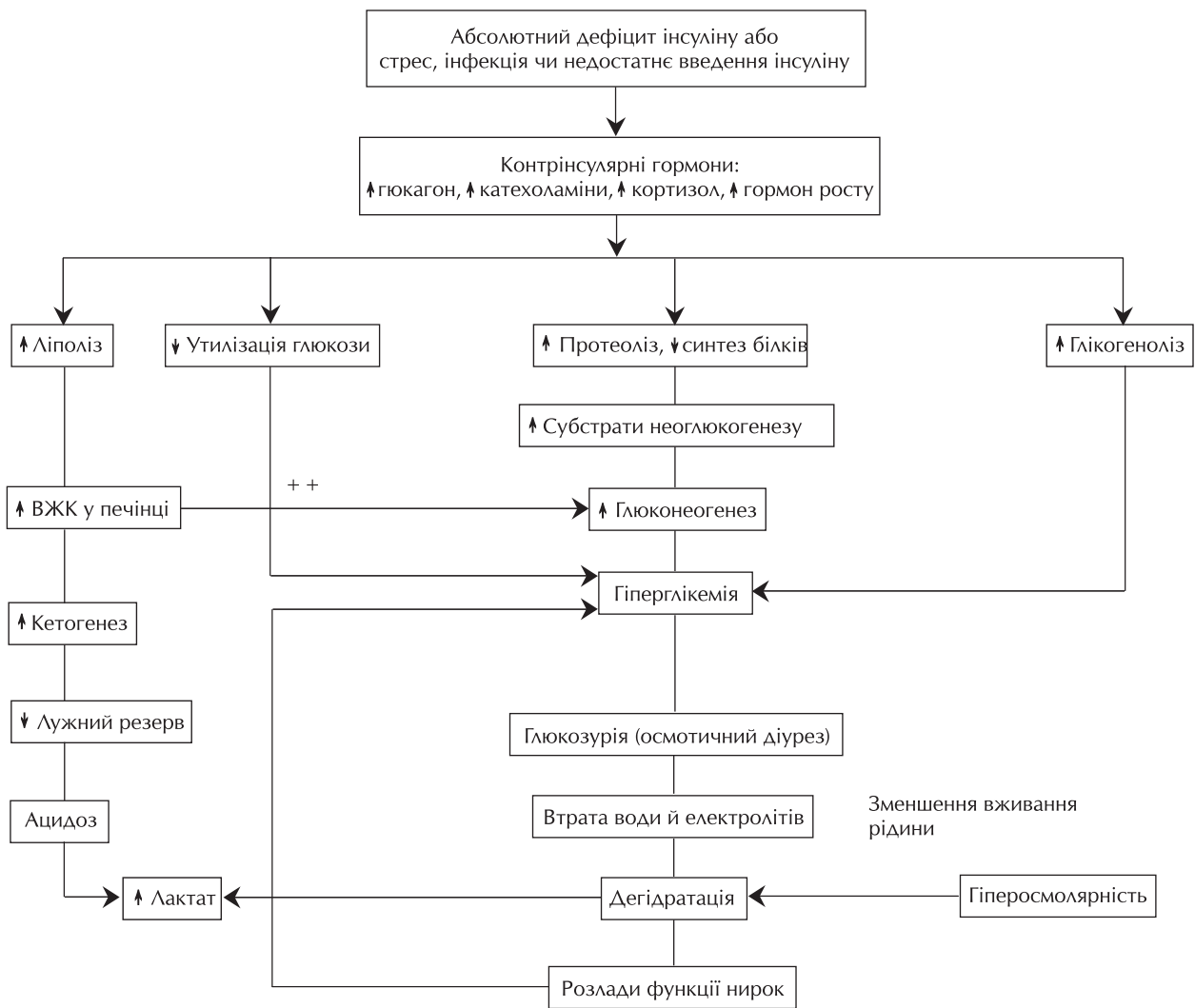


Рис. 1. Патогенез ДКА (American Diabetes Association, 2006)

падіння ниркового кровообігу та клубочкової фільтрації.

Клініка та діагностика

Клінічні ознаки ДКА залежать від ступеня його тяжкості. На початкових етапах розвитку ДКА виявляється симптомами, притаманними діабету з поганим глікемічним контролем: спрага, поліурія, втрата маси тіла, сухість шкіри та слизових, слабкість, головний біль, сонливість, запах ацетону у видихуваному повітрі, зниження апетиту, нудота. Характерна помірна дегідратація — не більша ніж 5 %. Лабораторна діагностика виявляє незначне зниження рН венозної крові до 7,3, концентрації бікарбонату — до 15 ммоль/л.

Надалі розвиваються тяжчі вияви: нудота, блювання, біль у животі, язик обкладений коричневим нальотом, запаморочення, тахікардія, артеріальна гіпотонія, зниження м'язового тону, сухожильних рефлексів, тону очних яблук, гіпотермія, олігурія, що переходить в анурію, сопорозний стан і втрата свідомості, дихання Куссмауля, різкий запах ацетону у видихуваному повітрі. Ступінь дегідратації перевищує 5 %. Також визначають лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, неспецифічне підвищення активності амілази сироватки крові, рН венозної крові знижується до 7,2, концентрація бікарбонату — до 10 ммоль/л, з прогресуванням ДКА рН стає нижчим за 7,1, концентрація бікарбонату < 5 ммоль/л.

Частий вияв ДКА — абдомінальний синдром з клінікою «гострого живота»: болем у животі, нудотою, невпинним блюванням кавовою гущею, лейкоцитозом. Причинами його стають подразнювальна дія кетонів на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту з розвитком геморагічного гастриту й численних дрібних крововиливів у очеревину, порушення електролітного обміну в ній, парез кишечника, дегідратація.

Лабораторна діагностика. Для ДКА характерні гіперглікемія > 11 ммоль/л (проте в дітей, які отримували недостатнє лікування, або в тих, хто не вживав вуглеводи або споживав їх у невеликій кількості, іноді концентрація глюкози в крові (ГК) може бути підвищеною незначно — так званий «еуглікемічний кетоацидоз»); глюкозурія (понад 55 ммоль/л), кетонурія (кетонів тіла слід визначати лише тест-смужками, а не нітроприсидом) і кетонемія; у загальному аналізі крові — лейкоцитоз зі зрушенням уліво (за тяжкої гіперглікемії він пропорційний концентрації кетонів), прискорення ШОЕ; рН крові < 7,33, або концентрація бікарбонату < 15 ммоль/л (метаболічний ацидоз); збільшений рівень залишкового азоту, сечовини, креатиніну в крові; зниження рівня K^+ , Na^+ , Cl^- , HCO_3^- (важливо контролювати внутрішньоклітинний вміст K^+ , оскільки за умови дефіциту інсуліну, ацидозу та гіпертонічності можливі хибні

його показники в сироватці крові за рахунок нормального або навіть збільшеного вмісту позаклітинного K^+); атерогенна дисліпідемія. Додатково досліджують коагулограму, рівень у крові бікарбонатів, газів крові (pCO_2), лактату.

У разі підозри на інфекцію проводять висів сечі, крові, мазка з горла із визначенням чутливості до антибіотиків.

Інструментальні методи. Досліджують ЕКГ, зокрема з метою оцінки рівня внутрішньоклітинного калію, за необхідності — рентгенівське дослідження ОГК.

Лікування

Алгоритм ургентної діагностики та лікування ДКА в лікувальних установах вторинного і третинного рівня надання медичної допомоги наведено на рис. 2 і 3.

Основні напрями лікування — корекція дегідратації, ацидозу й рецидивного кетозу, відновлення рівня ГК, близького до норми, попередження ускладнень лікування, профілактика й лікування набряку мозку, а також діагностика й лікування будь-яких явищ, що погіршують стан здоров'я хворого.

Першочергові заходи

— З'ясувати ймовірну причину виникнення ДКА.

— Зважити хворого (для розрахунків необхідно використовувати щойно визначену масу тіла, оскільки зневоднення її змінює).

— Оцінити тяжкість дегідратації. Клінічна оцінка є орієнтовною:

- ступінь дегідратації, яка відповідає якнайменше 5 %, характеризується основними трьома ознаками: подовженням часу заповнення капілярів кров'ю після їх перетискання (у нормі $\leq 1,5-2$ с), порушенням тургору шкіри (суха або нееластична шкіра), розладами дихання (гіперпноє, дихання Куссмауля);
- дегідратацію ≥ 10 % визначають за наявності слабкого або такого, що не визначається, пульсу, гіпотензії та олігурії;
- до інших інформативних ознак ступеня дегідратації належать: сухість слизових оболонок, запалі очі, відсутність сліз, слабкий пульс і холодні кінцівки. Чим більше ознак, тим тяжчий ступінь дегідратації;
- проте, оскільки клінічна оцінка дефіциту об'єму суб'єктивна й неточна, вважають, що за помірного ДКА дегідратація становить 5–7 %, а за тяжкого ДКА — 7–10 %.

— Оцінити рівень свідомості за шкалою Глазго для визначення тяжкості коматозного стану й виявлення небезпечних ознак набряку головного мозку. Шкала складається з трьох параметрів, які оцінюють у балах — від 3 до 15; найнижча кількість балів — 3, а найвища — 15 (табл. 1). Рівень

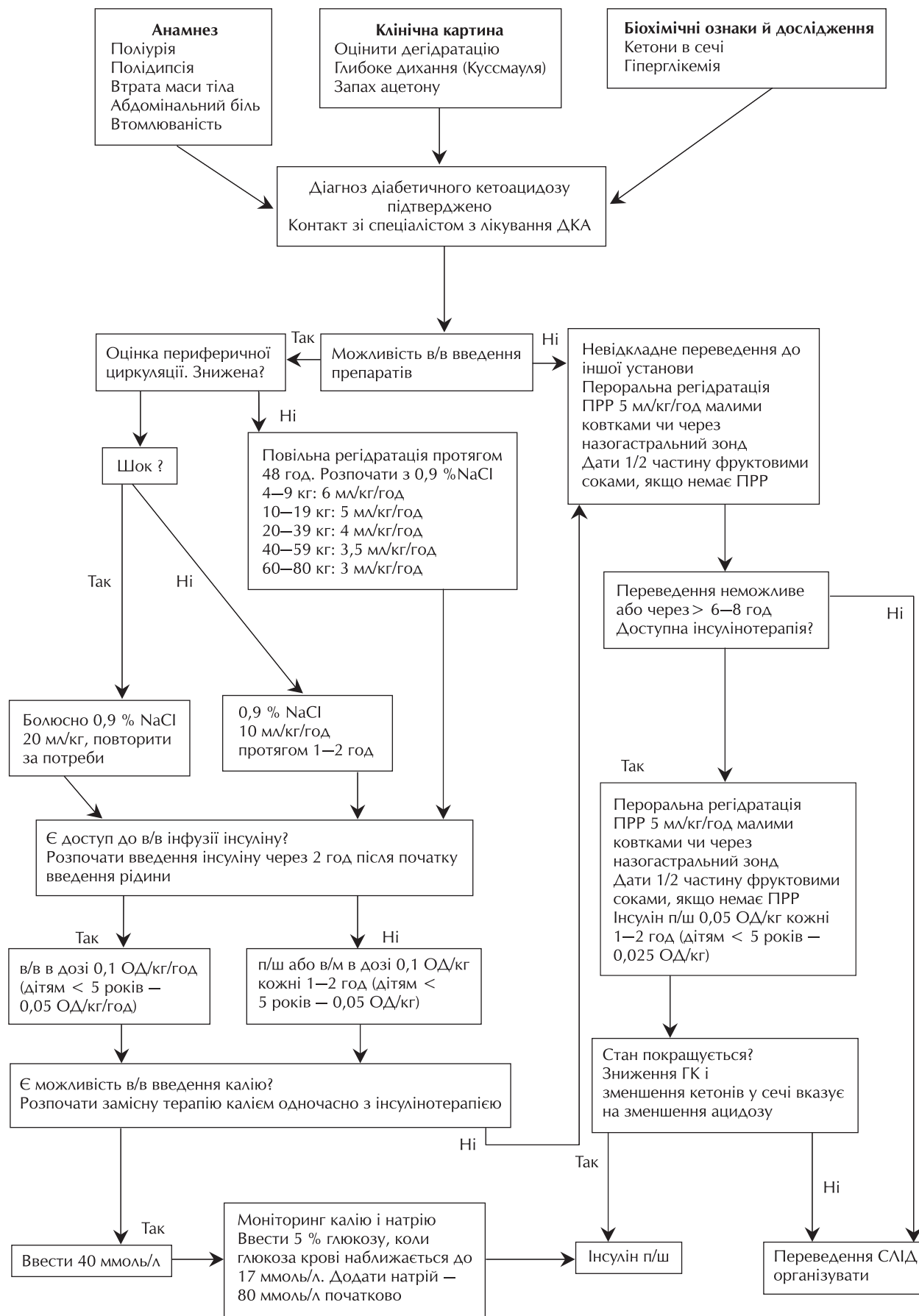


Рис. 2. Алгоритм ургентної діагностики і тактики ведення ДКА у лікувальних закладах другого рівня (Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011)

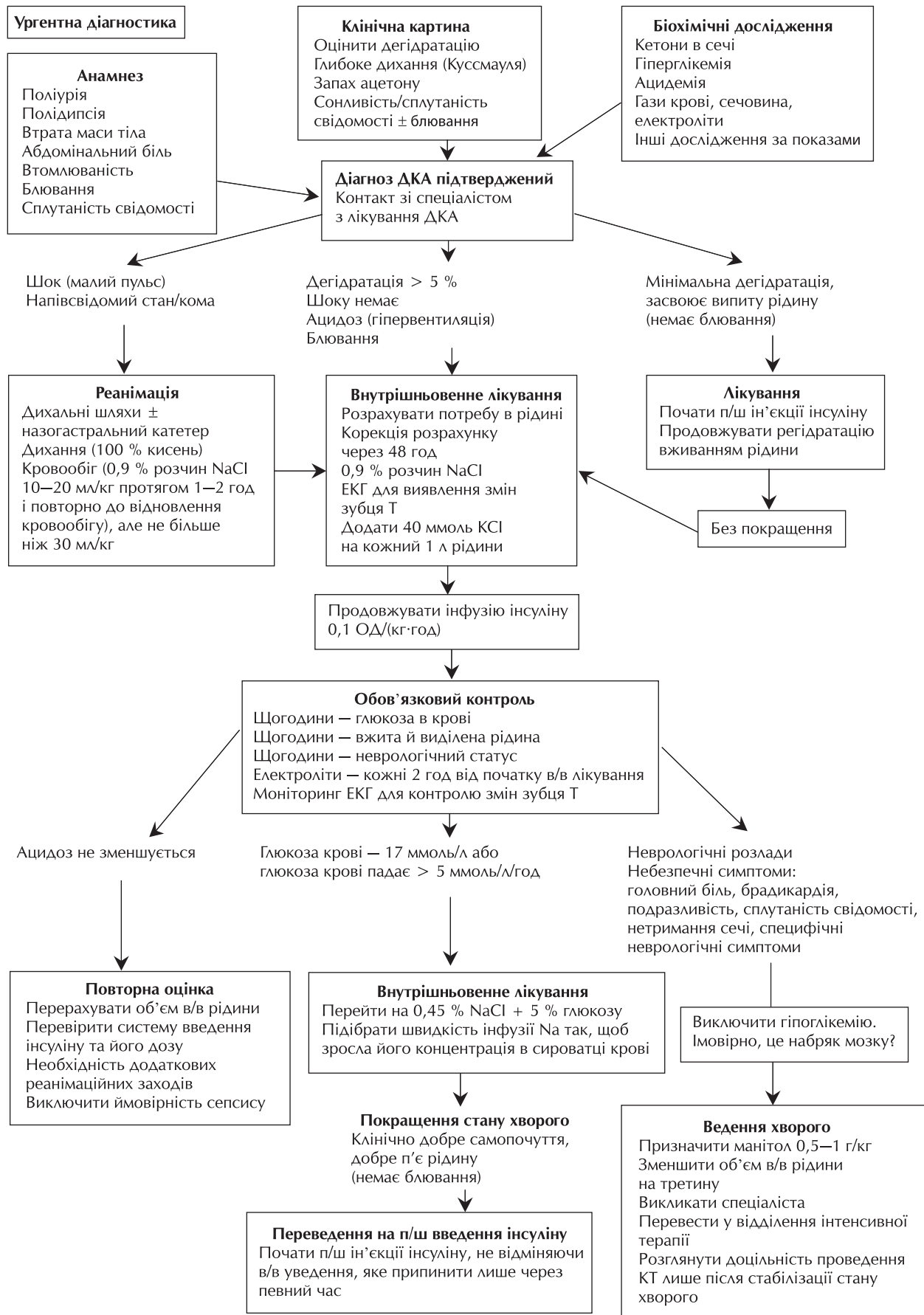


Рис 3. Алгоритм ургентної діагностики і тактики ведення ДКА у лікувальних закладах третього рівня (Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011)

Таблиця 1
Шкала Глазго для оцінки тяжкості коматозного стану

Реакція очей	Словесна відповідь	Словесна відповідь (для дітей, які не вміють говорити)	Рухова реакція
1. Не розплющує очі	1. Не відповідає	1. Не реагує	1. Немає рухової реакції
2. Розплющує очі на больове подразнення	2. Немає слів, видає тільки нечленоподібні звуки,	2. Невтішний, дратівливий, невпинний плач	2. Розгинається на больове подразнення (стан децеребрації)
3. Розплющує очі на словесну команду	3. Стогони	3. Періодично затихає, стогне, видає звуки	3. Згинається на больове подразнення (стан декортикації)
4. Спонтанно розплющує і заплющує очі	4. Сплутані дезорієнтовані відповіді *	4. Затихає, коли плаче, реагує неадекватно	4. Відсмикує кінцівки у відповідь на больовий подразник
	5. Орієнтований, підтримує нормальну розмову	5. Посміхається, орієнтується на звук, стежить за об'єктом і взаємодіє	5. Локалізує біль
			6. Підкоряється командам

Примітка. *Недоречні слова, не здатен підтримувати розмову. ♦Не утримує увагу; балакучий, але дещо дезорієнтований.

свідомості необхідно оцінювати як до початку лікування, так і протягом його проведення.

– Здійснити лабораторне обстеження: загальний аналіз крові, визначення в сироватці або плазмі крові глюкози, електролітів (у тому числі бікарбонатів або загального CO_2), азоту сечовини, креатиніну, осмоляльності, рН венозної (у хворих у критичному стані — артеріальної) крові, pCO_2 , гемоглобіну й гематокриту або формених елементів (лейкоцитоз, який виникає у відповідь на стрес, характерний для ДКА і не є показником інфекції). Кількість лейкоцитів визначають тільки в разі підозри на наявність супутньої інфекції.

– Визначити наявність кетонів у сечі.

– При підозрі на інфекцію взяти проби (кров, сеча, мазок з горла) для мікробіологічного дослідження.

– Якщо лабораторне визначення калію в сироватці крові затримується, необхідно здійснити дослідження ЕКГ для оцінки вихідного стану обміну калію.

Заходи під час проведення лікування

– Стежити за прохідністю дихальних шляхів, а хворим, які перебувають у несвідомому стані чи дуже загальмовані, постійно промивати шлунок через назогастральний зонд для запобігання аспірації в легені.

– Встановити внутрішньовенний катетер для зручності безболісного повторного забору проб крові. Деяким хворим, які перебувають у критичному стані і які госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії, виникає необхідність встановлення артеріального катетера.

– Для постійної реєстрації ЕКГ з метою отримання інформації про гіпер- або гіпокаліємію (за оцінкою значень зубця Т) хворого слід підключити до кардіомонітора.

– Хворим із тяжкими циркуляторними розладами, які перебувають у шоківому стані, дають зволожений кисень.

– Хворим з лихоманкою після отримання результатів бактеріологічного дослідження призначають антибіотики.

– У проведенні катетеризації сечового міхура зазвичай немає потреби, однак якщо дитина перебу-

ває в несвідомому стані або не здатна на вимогу спорожнити його (наприклад, немовлята або маленькі діти в дуже тяжкому стані), катетер слід встановити.

– Протягом лікування для своєчасної корекції терапії відповідно до ситуації, яка швидко змінюється, необхідно проводити клінічний і біохімічний моніторинг (вести карту спостереження):

- щогодини (за необхідності частіше) — стан життєвих функцій (частота серцевих скорочень, частота дихання, АТ);
- щогодини (за необхідності частіше) — дані неврологічного обстеження (бали за шкалою Глазго) з виявлення небезпечних ознак і симптомів набряку мозку (див. нижче);
- кількість уведеного інсуліну;
- щогодини (за необхідності частіше) — баланс рідини: точні об'єми рідини, що надійшла (уведено та випито) та була виділена;
- щогодини — концентрація глюкози в капілярній крові (ці дані слід зіставляти з даними аналізу венозної крові, оскільки при порушенні периферичного кровообігу й ацидозі результати аналізу капілярної крові можуть бути помилковими);
- лабораторні аналізи: кожні 2–4 години, а в тяжких випадках частіше — електроліти сироватки крові, глюкоза, азот сечовини, кальцій, магній, фосфор, гематокрит, гази крові;
- кожні 2 години й аж до їх зникнення — кетони в сечі або концентрація β -гідроксибутирату (якщо можливо);
- якщо лабораторія не в змозі своєчасно видавати необхідні результати аналізів, доцільно використовувати портативний біохімічний аналізатор, за допомогою якого біля ліжка хворого в крові, узятій з пальця, можна визначити концентрацію глюкози в плазмі крові, електроліти в сироватці крові й кетони в крові;
- під час лікування ДКА може бути інформативним розрахунок аніонної різниці $= \text{Na}^+ - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$, мекв/л (у нормі $= 12 \pm 2$ мекв/л), яка залежить від ступеня тяжкості ДКА й зазвичай досягає 20–30 мекв/л; показник > 35 мекв/л може вказувати на супутній лактоацидоз.

Таблиця 2

Втрата рідини та електролітів при ДКА і потреба для заповнення їх нормального рівня в дітей (ISPAD Clinical Practical Consensus Guidelines, 2009)

Показник	Середня (діапазон) втрата на кг маси тіла	Добова потреба для заповнення
Вода	70 мл (30–100)	≤ 10 кг — 100 мл/кг/добу*; 11–20 кг — 1000 мл + 50 мл/кг/добу на кожен кг від 11 до 20 кг; > 20 кг — 1500 мл + 20 мл/кг/добу на кожен кг > 20 кг
Натрій	6 ммоль (5–13)	2–4 ммоль*
Калій	5 ммоль (3–6)	2–3 ммоль
Хлориди	4 ммоль (3–9)	2–3 ммоль
Фосфати	(0,5–2,5) ммоль	1–2 ммоль

Примітка. У кожного хворого фактичні втрати можуть бути менше або більше наведених у таблиці діапазонів. Для розрахунку обсягу рідини, необхідної для підтримки нормального її рівня в дітей, зазвичай використовують три методи: * формулу Холлідея – Сегара (наведено в цій таблиці), спрощену формулу Холлідея – Сегара* (див. нижче) і формулу, засновану на площі поверхні тіла дітей вагою понад 10 кг (1500 мл/м²/добу).

*Кількість електролітів, необхідну для підтримки їх нормального рівня в дітей, дано на 100 мл в/в введеного розчину.

*Спрощений метод розрахунку, заснований на формулі Холлідея – Сегара: < 10 кг = 4 мл/кг/год; 11–20 кг = 40 + 2 мл/кг/год на кожен кг від 11 до 20 кг; > 20 кг = 60 + 1 мл/кг/год на кожен кг > 20 кг.

Корекція рідини й солі

Для ДКА характерні тяжка втрата води з внутрішньо- й позаклітинних депо (діапазон втрат наведено в табл. 2) та електролітів. У дітей з ДКА рідко розвивається шок з гемодинамічними порушеннями. Незважаючи на дегідратацію, у хворих зберігаються нормальний артеріальний тиск і сечовипускання доти, доки надмірна втрата об'єму рідини не призведе до критичного падіння ниркового кровообігу і гломерулярної фільтрації. Виразність виявів цих втрат варіює в різних хворих і залежить від тривалості й тяжкості захворювання, від того, якою мірою хворий здатний засвоювати необхідний обсяг рідини й електролітів, а також від кількості прийнятої ним їжі й рідини до звернення по медичну допомогу. Споживання напоїв з високим вмістом вуглеводів (соки, напої, що містять цукор) посилює ступінь гіперглікемії.

Корисними показниками зменшення позаклітинної рідини можуть бути підвищений азот сечовини крові й гематокрит. Натрій у сироватці крові – це ненадійний показник ступеня зменшення позаклітинної рідини, тому важливо розраховувати кореговані значення натрію¹ і контролювати його показники протягом усього періоду лікування. Оскільки після введення рідини та інсуліну концентрація ГК знижується, то рівень Na в сироватці крові підвищується, однак при цьому слід пам'ятати, що це не вказує на наростання гіпертонічного стану. Відсутність підвищення рівня Na в сироватці крові або подальше зниження його під час лікування може бути загрозливим провісником розвитку набряку мозку.

Мета замісної терапії рідиною й електролітами:

- відновлення об'єму крові, що циркулює;
- відновлення рівня натрію;
- відновлення об'єму поза- і внутрішньоклітинної рідини;

- поліпшення гломерулярної фільтрації, що збільшує виведення глюкози та кетонів з крові;
- зменшення ризику розвитку набряку мозку.

Під час проведення розрахунків дефіциту й поповнення рідини слід враховувати й ту кількість, яку було раніше введено внутрішньовенно і *per os*.

Сьогодні відсутні переконливі дані щодо зв'язку між інтенсивністю введення води або натрію і розвитком набряку мозку. При цьому відсутня будь-яка певна стратегія лікування, яку можна було б рекомендувати як більш досконалу порівняно із симптоматичною терапією.

Першочерговим для відновлення периферичного кровообігу є негайне введення 0,9 % розчину натрію хлориду. Пацієнтам з ДКА, в яких розвився шок, для швидкого відновлення циркуляторного об'єму слід якомога швидше почати вводити у вену струминно ізотонічний розчин (або Рінгера лактат) 20 мл/кг з оцінкою стану після кожного введення.

Обсяг і швидкість введення рідини залежить від стану кровообігу і, залежно від клінічних показників, зазвичай становить 10 мл/кг/годину протягом 1–2 год, за необхідності введення повторюють. Подальше заміщення дефіциту рідини проводиться розчином 0,9 % натрію хлориду чи Рінгера лактату протягом щонайменше 4–6 год.

Іноді рекомендують використовувати розчини кристалодів, а не колоїдів, хоча відсутні переконливі дані щодо такої переваги в лікуванні ДКА.

Надалі заміщення дефіциту рідини проводять розчинами, що дорівнюють 0,45 % розчину NaCl або перевищують його, з додаванням калію хлориду, калію фосфату або калію ацетату (див. нижче «Відновлення калію»).

Оскільки тяжкість дегідратації визначити досить складно й часто відбувається її недооцінка або переоцінка, вводять рідину в обсягах, що рідко перевищують у 1,5–2 рази її добову потребу з урахуванням віку, маси тіла або площі поверхні тіла (зразок розрахунків – у табл. 2 і 3).

¹ Корегований Na (ммоль/л) = рівень Na + 2 × (Глюкоза плазми – 5,6) : 5,6.

Таблиця 3

Альтернативний приклад об'ємів рідин для проведення наступної фази регідратації (ISPAD Clinical Practical Consensus Guidelines, 2009)

Маса тіла, кг	Підтримувальний об'єм, мл/24 год	ДКА: підтримувальний об'єм + 5 % маси тіла/24 год	
		мл/24 год	мл/год
4	325	530	22
5	405	650	27
6	485	790	33
7	570	920	38
8	640	1040	43
9	710	1160	48
10	780	1280	53
11	840	1390	58
12	890	1490	62
13	940	1590	66
14	990	1690	70
15	1030	1780	74
16	1070	1870	78
17	1120	1970	82
18	1150	2050	85
19	1190	2140	89
20	1230	2230	93
22	1300	2400	100
24	1360	2560	107
26	1430	2730	114
28	1490	2890	120
30	1560	3060	128
32	1620	3220	134
34	1680	3360	140
36	1730	3460	144
38	1790	3580	149
40	1850	3700	154
45	1980	3960	165
50	2100	4200	175
55	2210	4420	184
60	2320	4640	193
65	2410	4820	201
70	2500	5000	208
75	2590	5180	216
78	2690	5380	224

Примітка. Дані таблиці основані на значеннях підтримувальних об'ємів згідно з D.C. Darrow (1959). Для маси тіла > 32 кг об'єми підібрано так, щоб не перевищувати у 2 рази підтримувальні об'єми.

Після проведення початкових реанімаційних заходів, беручи до уваги те, що ступінь дегідратації становить 10 %, загальний об'єм рідини (внутрішньовенно й перорально) слід увести протягом 48 годин, іноді — довше. Розчини бажано вводити підігрітими до 37 °С.

У табл. 3 наведено об'єми рідин для підтримки й регідратації за 1 добу й за 1 годину. Уведений у

період початкових реанімаційних заходів об'єм рідини НЕ СЛІД віднімати від об'єму, наведеного в таблиці. Об'єм рідини, випитої хворим (після того, як його стан покращиться), СЛІД відняти з об'єму, наведеного в таблиці¹.

На додаток до клінічної оцінки дегідратації у процесі терапії відновлення рідини й електролітів доцільно розраховувати ефективну осмоляльність². При розрахунках обсягів відновлювальних розчинів доцільно також урахувати втрати рідини у вигляді сечі.

Може знадобитися підвищення вмісту натрію в рідинах, що вводяться, якщо його рівень у крові низький і не підвищується адекватно зниженню рівня ГК. Проте використання великих обсягів 0,9 % розчину NaCl може призвести до розвитку гіперхлоремічного метаболічного ацидозу.

Якщо під час проведення регідратації глікемія знижується швидше, ніж на 5 ммоль/л за годину, незважаючи на зменшення швидкості інфузії інсуліну, слід сповільнити швидкість регідратації. Якщо хворий добре переносить пероральну регідратацію, обсяг внутрішньовенної рідини слід зменшити. Припиняють інфузію за можливості самостійного прийому рідини. Пероральна регідратація в разі тяжкої дегідратації та ацидозу проводиться лише маленькими частими ковтками води, у випадку клінічного покращення, за відсутності блювання рекомендують фруктові соки, оральні регідратаційні розчини тощо. Об'єм рідини має відповідати розрахованій для внутрішньовенного введення регідратації.

Інсулінотерапія

У хворих з ДКА ефективність інсуліну, що циркулює, знижена. Хоча під час проведення регідратації відбувається деяке зниження концентрації ГК, для нормалізації глікемії і пригнічення ліполізу й кетогенезу інсулінотерапія необхідна.

Стандартом інсулінотерапії у хворих з ДКА є введення «малих доз» інсуліну внутрішньовенно. На початку лікування інсулін не слід вводити внутрішньовенно болюсно, тому що це може підвищити ризик розвитку набряку мозку.

– Починати введення інсуліну слід через 1–2 год після початку регідратації, тобто після того, як хворий отримав початковий обсяг рідини.

– Інсулін слід вводити внутрішньовенно крапельно.

– Уводять дозу інсуліну з розрахунку: 0,1 ОД/кг/год (наприклад, розвести 50 ОД інсуліну короткої дії у 50 мл фізіологічного розчину, 1 ОД = 1 мл). Таку дозу зберігають щонайменше до виходу хворого з ДКА (рН > 7,3, бікарбонати > 15 ммоль/л і/або нормалізація аніонної різниці), що завжди займає значно більше часу, ніж нормалізація лише концентрації ГК.

¹ Існує інший простий розрахунок необхідного об'єму рідини. Розраховують дефіцит рідини (мл), що дорівнює ступеню дегідратації (%), помноженої на масу тіла (кг). Оцінюють ступінь дегідратації: 3 % — клінічно майже не виявляється; 5 % — сухі слизові оболонки, знижений тургор шкіри; 10 % — запалі очі, подовжений час заповнення капілярів після перетискання (> 3 с), холодні кінцівки; 20 % — шок, слабкий пульс на периферії чи його відсутність, артеріальна гіпотонія, олігурія). Надалі розраховують кількість необхідної рідини, що складається з дефіциту рідини (мл) + підтримувальна добова кількість рідини (мл).

² Ефективна осмоляльність крові = $2 \times [\text{Na}^+, \text{ммоль/л} + \text{K}^+, \text{ммоль/л}] + \text{глюкоза плазми, ммоль/л}$ (середня норма 300–350 мОсм/кг).

– У разі підвищеної чутливості хворого до інсуліну (наприклад, деякі маленькі діти з ДКА, хворі з гіперосмолярним гіперглікемічним станом і деякі старші діти з діабетом) дозу може бути зменшено до 0,05 ОД/кг/год або менше, за умови, що метаболічний ацидоз при цьому продовжує знижуватися.

– Під час початкового відновлення об'єму рідини концентрація ГК різко падає, надалі, після початку інсулінотерапії, концентрація ГК зазвичай знижується зі швидкістю 2–5 ммоль/л/год залежно від графіка ін'єкцій і кількості введеної глюкози.

– Для попередження надмірно швидкого зниження ГК і розвитку гіпоглікемії, коли ГК знизиться приблизно до 14–17 ммоль/л або раніше, якщо її падіння відбувається занадто швидко, до рідин, які вводяться внутрішньовенно, слід додавати 5 % розчин глюкози (наприклад, 5 % розчин глюкози в 0,45 % NaCl).

– Може виникнути необхідність у введенні 10 % або навіть 12,5 % розчинів декстрази (глюкози) для попередження розвитку гіпоглікемії, коли є необхідність продовжувати інфузію інсуліну для корекції метаболічного ацидозу.

– Якщо ГК падає дуже швидко (> 5 ммоль/л/год), доцільно додавати глюкозу до інфузійних розчинів навіть до того, як її концентрація знизиться до 17 ммоль/л.

– Якщо біохімічні показники ДКА (рН, аніонна різниця) не покращуються, слід провести повторне обстеження хворого, переглянути режим інсулінотерапії і розглянути інші можливі причини порушень реакції організму хворого на інсулін (наприклад, інфекції, помилки в приготуванні ін'єкційних розчинів інсуліну).

– У випадках, коли безперервне внутрішньовенне вливання інсуліну неможливе, так само ефективним і цілком безпечним, як і внутрішньовенне введення інсулінів короткої дії, є введення аналогів інсуліну ультракороткої дії підшкірно або внутрішньом'язово щогодини або кожні 2 години (однак таке введення протипоказане в разі порушення периферичної циркуляції):

- початкова доза аналогу інсуліну ультракороткої дії – підшкірно 0,3 ОД/кг, через 1 годину й надалі щогодини – із розрахунку 0,1 ОД/кг або 0,15–0,20 ОД/кг кожні 2 години;
- якщо концентрація ГК впала < 14 ммоль/л, а ДКА зберігається (рН залишається $< 7,3$), необхідно додати 5 % глюкозу й продовжувати інсулінотерапію, як зазначено вище;
- коли вияви ДКА зменшуються і ГК < 14 ммоль/л – зменшити дозу аналогу інсуліну до 0,05 ОД/кг/год з тим, щоб утримати показники ГК на рівні ≈ 11 ммоль/л до повного усунення ДКА.

– Під час лікування можливе зниження глікемії за рахунок покращення ниркової перфузії і

втрати глюкози із сечею, а також поліпшення перфузії тканин з покращенням чутливості до інсуліну.

– Переходять на підшкірне введення інсуліну лише за умови усунення ДКА (рН $> 7,3$, бікарбонати > 15 ммоль/л та/або нормалізація аніонної різниці). Терапію інсуліном не слід припиняти або вводити інсулін у дозі менше 0,05 ОД/кг/год, оскільки він необхідний для пригнічення кетогенезу й усунення ацидозу. Тому першу підшкірну його ін'єкцію здійснюють за 1–2 год до припинення його внутрішньовенного введення (аналогу інсуліну ультракороткої дії – за 15–30 хв), щоб інсулін устиг потрапити у кров. При використанні інсулінів середньої тривалості або тривалої дії інтервал повинен бути збільшений, а внутрішньовенне введення інсуліну слід зменшувати поступово. Наприклад, для хворих, які перебувають на базально-болусному режимі, першу дозу базального інсуліну вводять увечері, а внутрішньовенну інфузію інсуліну припиняють на наступний ранок.

– Після переведення хворого на підшкірне введення інсуліну слід частіше визначати рівень глюкози в крові, щоб попередити розвиток гіпер- або гіпоглікемії.

Відновлення дефіциту калію

ДКА завжди супроводжується загальним дефіцитом калію, незважаючи на те, що під час обстеження рівень калію в сироватці крові може бути нормальним, підвищеним або зниженим. Головним чином, відбувається втрата внутрішньоклітинного калію за рахунок його трансмембранного переміщення, зумовленого гіпертонічністю позаклітинного середовища, а підвищення гліюконеогенезу та протеолізу, викликане недостатністю інсуліну, також стимулює вихід іонів калію з клітини. Організм втрачає калій під час блювання і внаслідок осмотичного діурезу. Значне зменшення об'єму рідини викликає вторинний гіперальдостеронізм, який призводить до збільшення екскреції калію з сечею і ще більшого посилення його дефіциту в крові. При порушенні функції нирок, з підвищенням ГК та зменшенням екскреції калію створюються умови для розвитку гіперкаліємії. Уведення інсуліну й корекція ацидозу сприяють переміщенню калію назад у клітину і зниженню його рівня в крові. Різка падіння рівня калію в крові створює загрозу розвитку серцевих аритмій.

У разі відсутності можливості швидкого лабораторного визначення концентрації калію наявність гіпер- або гіпокаліємії в дитини можна виявити за допомогою ЕКГ. Сплющення зубця Т, збільшення інтервалу QT і поява зубців U характерні для гіпокаліємії. Високі, симетричні пікоподібні зубці Т, скорочені інтервали QT є ознаками гіперкаліємії.

Відновлювальну терапію препаратами калію слід проводити незалежно від показників цього електроліту в сироватці крові.

– Якщо у хворого рівень калію в сироватці крові знижений, введення калію слід починати одночасно з початком поповнення обсягу рідини й до початку інсулінотерапії. В інших випадках можна починати введення калію після початку поповнення рідини й одночасно з початком інсулінотерапії. При гіперкаліємії замісну терапію калієм відкладають до отримання даних про стан діурезу.

– Наявність гіпер- або гіпокаліємії в дитини можна виявити за допомогою ЕКГ (плоский зубець Т, подовження [QT], зубці U — ознаки гіпокаліємії).

– На початку лікування вводять розчини, в яких концентрація калію становить 40 ммоль/л¹. Далі замісна терапія калієм ґрунтується на даних його визначення в сироватці крові. Якщо калій уводиться з першим розчином для швидкого відновлення об'єму, його концентрація повинна становити 20 ммоль/л.

– Калію фосфат можна використовувати разом з калію хлоридом або ацетатом, наприклад, 20 ммоль/л калію хлориду і 20 ммоль/л калію фосфату або 20 ммоль/л калію фосфату і 20 ммоль/л калію ацетату.

– Уведення калію слід продовжувати протягом усього періоду внутрішньовенного введення рідини.

– Максимальна рекомендована швидкість внутрішньовенного введення розчинів калію зазвичай становить 0,5 ммоль/кг/год.

– Якщо, незважаючи на введення розчинів калію з максимально допустимою швидкістю, гіпокаліємія зберігається, може бути зменшена швидкість інфузії інсуліну.

Відновлення кислотно-лужної рівноваги

Першопричиною виникнення метаболічного ацидозу є дефіцит інсуліну. Тому кислотно-лужна рівновага зазвичай відновлюється в разі проведення адекватної інсулінотерапії та регідратації. Інсулін зупиняє подальше утворення кетонів і сприяє їх перетворенню на бікарбонат. Лікування гіповолемії покращує тканинну перфузію і функцію нирок, що збільшує екскрецію органічних кислот.

Контрольованими дослідженнями не було виявлено клінічної ефективності усунення ДКА за допомогою введення бікарбонатів (соли). Навпаки, лікування бікарбонатами може спричинити парадоксальний ацидоз мозку, а швидка корекція ацидозу бікарбонатами призводить до гіпокаліємії або посилює її, при цьому не можна розрахувати, яку кількість натрію необхідно ввести, а відповідне зменшення концентрації NaCl у введених рідинах може тільки підвищити осмоляльність крові.

Таким чином, застосування бікарбонатів не рекомендується, за винятком хворих з тяжким ацидозом (рН артеріальної крові < 6,9), у яких знижена скоротливість серця й периферична вазодилатація погіршують тканинну перфузію, а також у хворих із загрозовою для життя гіперкаліємією.

Якщо при первинному дослідженні виявляють рН < 6,9, бікарбонат не вводять, а розпочинають відповідну регідратацію та інсулінотерапію. Повторно досліджують рН через годину, і якщо зберігається шок і рН залишається < 6,9, бікарбонат уводиться із розрахунку 1–2 ммоль/кг маси тіла: 50 % дози вводять протягом 30 хв, решту 50 % дози — протягом 1–2 год. Обов'язкове додаткове введення розчину калію. Після досягнення рН ≥ 6,9 введення бікарбонату припиняють.

Інші заходи

Корекція фосфатів. Виснаження внутрішньоклітинного пулу фосфатів при ДКА відбувається внаслідок осмотичного діурезу. Після початку лікування відзначається істотне зниження рівня фосфатів у плазмі крові, яке посилюється введенням інсуліну, що сприяє входу фосфору у клітини. Загальне зниження в організмі вмісту фосфатів зумовлене різними метаболічними порушеннями. Клінічно виражена гіпофосфатемія може виникнути в разі внутрішньовенного введення рідин без вживання їжі понад 24 год. Разом із тим проведені проспективні дослідження не показали клінічних переваг заходів щодо відновлення рівня фосфатів у крові, а введення фосфатів може провокувати гіпокальціємію. Лікування призначається лише в разі тяжкої гіпофосфатемії, що поєднується із нез'ясованою слабкістю. Як альтернативу можна безпечно використовувати введення або калію фосфату, або його поєднання з калію хлоридом чи калію ацетатом, за умови моніторингу рівня кальцію в крові, щоб уникнути розвитку гіпокальціємії.

Для профілактики синдрому ДВЗ двічі протягом першої доби вводять гепарин по 2500–5000 ОД (з подальшим контролем часу зсідання крові).

Для лікування і профілактики інфекційних захворювань призначають антибіотики широкого спектра дії.

Набряк головного мозку

До потенційних чинників ризику набряку головного мозку у хворого з ДКА належать: молодий вік, маніфестація діабету, значна тривалість симптомів ДКА, виражена гіпокапнія з поправкою на ступінь ацидозу, підвищення рівня азоту сечовини, тяжкий ацидоз. Протягом лікування ДКА ризик розвитку набряку мозку зумовлений використанням бікарбонатів для корекції ацидозу; повільне підвищення концентрації натрію в си-

¹ 1 г солі KCl = 13,6 ммоль K⁺.

роватці крові; надмірний об'єм рідини під час регідратації протягом перших 4 год лікування; уведення інсуліну протягом першої години інфузії рідини.

Клінічно виражений набряк головного мозку зазвичай розвивається через 6–12 год від початку лікування, однак він може виникати й до лікування, або в окремих випадках — через 24–48 год. Клінічні ознаки й симптоми набряку головного мозку внаслідок ДКА різноманітні. Першими виявами можуть бути головний біль, безпричинна брадикардія, підвищення АТ, зміни неврологічного статусу (занепокоєння, збудливість, підвищена сонливість, нетримання сечі), специфічні неврологічні ознаки (наприклад, параліч/парез черепних нервів, порушення реакції зіниць). Для виявлення небезпечних ознак набряку головного мозку оцінюють рівень свідомості за шкалою Глазго (див. табл. 1).

Основні діагностичні критерії набряку головного мозку:

- патологічні рухові й вербальні реакції на больове подразнення;
- стан декортикації або децеребрації;
- параліч черепно-мозкових нервів (найчастіше III, IV і VI пар);
- розлади дихання нейрогенного походження (наприклад, тахіпноє, дихання Чейн — Стокса, апноє).

Великими критеріями вважають: порушення процесів мислення/мінливий рівень свідомості; стала брадикардія (уповільнення пульсу більше ніж на 20 ударів на хв), що не зумовлена поліпшенням внутрішньосудинного об'єму або станом сну; нетримання сечі.

До малих критеріїв зараховують: блювання; головний біль; безпідставно тривалий сон і утруднення пробудження; підвищення діастолічного артеріального тиску понад 90 мм рт. ст.; ДКА, який розвинувся в дитини віком менше 5 років.

Точність діагностики набряку мозку становить 92 %, а помилково-позитивний результат визначається в 4 % випадків — за наявності у хворого одного діагностичного критерію і двох великих критеріїв або ж одного великого і двох малих критеріїв.

Лікування набряку головного мозку слід розпочати при першій підозрі на його розвиток:

- підняти головний кінець ліжка хворого;
- манітол внутрішньовенно із розрахунку 0,5–1,0 г/кг маси тіла протягом 20 хв, за відсутності реакції протягом періоду від 30 хв до 2 год повторити інфузію;
- зменшити на одну третину об'єм рідини, що вводиться;
- альтернативою манітолу або другою лінією терапії, якщо відсутня реакція на введення манітолу, може бути гіпертонічний (3 %) розчин

натрію хлориду із розрахунку 5–10 мл/кг маси тіла, який вводять протягом 30 хв;

- пацієнтам із загрозою легеневої недостатності може знадобитись інтубація, водночас не рекомендується інтенсивна гіпервентиляція (до $p\text{CO}_2 < 2,9$ кПа [22 мм рт. ст.]), яка асоціюється з поганими результатами;
- після того, як буде розпочато лікування набряку мозку, бажано провести дослідження КТ головного мозку для виявлення можливих органічних причин розладів функціонального стану мозку (спостерігають приблизно в 10 % випадків), зокрема тромбозів, або крововиливів, які вимагають специфічної терапії.

Прогноз

Під час лікування ДКА можливі такі ускладнення, як неадекватна регідратація, гіпоглікемія (унаслідок швидкого зниження глікемії), гіпокаліємія (інсулінотерапія, уведення бікарбонату), набряк мозку, гіперхлоремічний ацидоз (надмірне введення солей під час регідратації), повторна гіперглікемія (припинення внутрішньовенного введення інсуліну без продовження його підшкірного введення), некардіогенний набряк легень.

Інші несприятливі наслідки ДКА, зокрема такі, що можуть спричинити смерть хворих: гіпокаліємія, гіперкаліємія, тяжка гіпофосфатемія, гіпоглікемія, інші ускладнення з боку ЦНС (дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ), тромбоз синусів твердої мозкової оболонки, тромбоз базилярної артерії); тромбоз периферичних вен; сепсис; риноцеребральний або легеневий мукормікоз; аспіраційна пневмонія; набряк легень; респіраторний дистрес-синдром; пневмоторакс, пневмомедіастинум і підшкірна емфізема; рабдоміоліз; гостра ниркова недостатність; гострий панкреатит.

Профілактика ДКА та його рецидивів полягає в усуненні причин, що призводять до розвитку ДКА.

Лікування ДКА будь-якої тяжкості не може вважатися завершеним, поки не будуть з'ясовані його причини й не буде проведено відповідних заходів, щоб уникнути його повторення.

У ранній діагностиці ДКА допомагає визначення в домашніх умовах концентрації в крові β -гідроксибутирату одночасно з визначенням кетонів у сечі. Це обґрунтовано тим, що концентрація β -гідроксибутирату в крові — більш чутливий показник кетозу: тоді як тест на кетони в сечі буде або негативним, або слабо позитивним, або виявлятиме лише сліди кетонів, концентрація β -гідроксибутирату в крові може підвищитися до рівня, характерного для ДКА. Визначення концентрації β -гідроксибутирату в крові особливо важливе для профілактики ДКА у хворих, що користуються інсуліновими помпами, тому що припинення подачі інсуліну в них швидко призводить до кетозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. 2011 Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence/www.ispad.org. ispad.
2. American Diabetes Association. Diabetic Ketoacidosis in infants, children and adolescents. A Consensus statement // Diabetes Care. — 2006. — May; 29 (5). — P. 1150–1159.
3. Dunger D.B., Sperling M.A., Acerini C.L. et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents // Arch. Dis. Child. — 2004. — 89 (2). — P. 188–194.
4. Savage M.W., Dhatariya K.K., Kilvert A. et al. Diabetes UK Position Statements and Care Recommendations. Joint British Diabetes Societies Guidelines for the management of DKA // Diabet. Med. — 2011. — 28. — P. 508–515.
5. Wolfsdorf J., Craig M.E., Daneman D. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes // Pediatric Diabetes. — 2009. — 10 (suppl. 12). — P. 118–130.

Диагностика и лечение диабетического кетоацидоза у детей**Н.Б. Зелинская**

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

В статье приведены современные подходы к диагностике и лечению диабетического кетоацидоза у детей, его причины и последствия. Предоставлены обоснования и расчеты проведения регидратации, коррекции нарушений электролитного обмена, ацидоза, правила инсулинотерапии. Особое внимание уделено отеку мозга, который является частым осложнением диабетического кетоацидоза и его неадекватного лечения.

Ключевые слова: дети, кетоацидоз, сахарный диабет.

Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis in children**N.B. Zielinska**

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv

The article presents current approaches to diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis in children, its reasons and consequences. We present the substantiation and carrying out calculations of rehydration, correction of electrolyte metabolism disorders, acidosis, rules of insulin therapy. Particular attention is given to cerebral edema, which is a frequent complication of diabetic ketoacidosis and its inadequate treatment.

Key words: children, ketoacidosis, diabetes mellitus.