

**Национальные клинические рекомендации (протоколы) по ведению
детей и подростков при развитии диабетического кетоацидоза и
диабетической комы при сахарном диабете.**

Оглавление

Методология.....	3
Определение и этиология.....	6
Диагностика	
I этап.....	9
II этап.....	13
III этап.....	15
Лечение.....	22
Наблюдение за пациентом.....	23
Лечение адреналового криза.....	24
Обучение пациента.....	25
Рекомендации по коррекции терапии пациентам с ХНН, которым планируется хирургическое вмешательство.....	26

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е., по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе.

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 1):

Уровень	Описание
Сила рекомендации	
A	Сильные аргументы за применение этого метода
B	Убедительные аргументы за применение этого метода

С	Слабые аргументы за применение этого метода
Д	Слабые аргументы против применения этого метода
Е	Сильные аргументы против применения этого метода
Уровень доказательности	
I	Подтверждено более чем одним рандомизированным контролируемым исследованием
II	Подтверждено более чем одним нерандомизированным клиническим исследованием; несколькими аналитическими исследованиями более, чем из одного центра;
III	Подтверждено мнением экспертов, клиническим опытом, описательными исследованиями, экспертными комиссиями;

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия будет также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Консультации и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе эндокринологов 20-22 мая 2013 г (г.Москва), на конференциях детских эндокринологов 22-23 июня 2013 г. (Архангельск). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ЭНЦ, для того,

чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы, с целью оценить, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А-Е, I-III) приводится при изложении текста рекомендаций

1. Определение, этиология и патогенез ДКА.

1.1. Определение

К острым осложнениям, неотложным состояниям с высоким риском развития критического, при сахарном диабете (СД) относятся диабетический кетоацидоз (ДКА) и диабетическая кома (ДК), а также гипогликемия и гипогликемическая кома. Гипергликемический гиперосмолярный некетоцический синдром (ГГНС) и лактацидоз в детском и подростковом возрасте встречаются крайне редко, хотя состояния гиперосмолярности играет большую роль в развитии ДК у детей и подростков. Несмотря на современные достижения в области помощи пациентам, страдающим сахарным диабетом 1 типа (СД1), ДКА остается основной причиной госпитализации, инвалидизации и смертности детей и подростков с СД1.

ДКА – результат абсолютного дефицита инсулина или связанных с относительным дефицитом инсулина состояний с комбинированным эффектами повышения контринсулярных гормонов: катехоламинов, глюкагона, кортизола и гормона роста. Абсолютный дефицит инсулина наступает при манифестации СД1, при умышленном или непреднамеренном отсутствии назначения инсулинотерапии, особенно инсулина длительного действия в болюс-базисном режиме терапии. Пациенты, страдающие СД1, которые используют для инсулинотерапии помповое введение, могут быстро развить ДКА при прекращении по каким-то причинам доставки инсулина. Вторичный дефицит инсулина может возникнуть при повышении концентрации контринсулярных гормонов в ответ на стресс при различных сопутствующих состояниях, таких как сепсис, травма или нарушения работы желудочно-кишечного тракта с диареей и рвотой.

ДК – крайне тяжелая форма ДКА, его исход, если по каким-то причинам лечение ДКА задерживается или во время лечения развивается отек головного мозга (ОГМ). От 21 до 100% всей смертности при ДКА и от 10 до 25% всей инвалидизации у детей и подростков с СД1 во всем мире по данным литературы – результат отека и набухания вещества головного мозга. Также именно развитие ОГМ – основная причина смертности и инвалидизации детей и подростков при развитии тяжелой гипогликемии и гипогликемической комы.

Данные рекомендации посвящены ведению детей и подростков с СД при развитии ДКА и ДК, являющихся острыми осложнениями заболевания.

1.2. Этиология и патогенез.

ДКА и ее крайне тяжелый вариант ДК – сложная последовательность взаимосвязанных событий; неотложное, жизнеугрожаемое, критическое состояние при СД, а при отсутствии адекватного лечения – острое осложнение СД, приводящее к коме и (или) смерти.

Комбинация низкого уровня инсулина и высокого уровня концентрации контринсулярных гормонов в результате повышения катаболизма с повышением секреции глюкозы печенью (гликогенолиз, глюконеогенез) и почками (глюкозурия), снижение

периферической утилизации глюкозы, приводящее к гипергликемии и гиперосмолярности, повышение липолиза и кетогенеза, приводит к кетонемии и метаболическому ацидозу как верифицирующим метаболическим признакам ДКА. Гипергликемия, превышающая почечный порог (примерно, 10 ммоль/л или 180 мг/дл, хотя почечный порог для глюкозы у здоровых людей и у людей, страдающих СД, очень вариабелен) и гиперкетонемия являются причиной осмотического диуреза, дегидратации с облигатной потерей электролитов, которая часто усугубляется наличием рвоты. Эти изменения метаболизма стимулируют гиперпродукцию стрессорных гормонов, являющихся контринсулярными, которые утяжеляют инсулинорезистентность, усиливая гипергликемию и гиперкетонемию. Если этот «замкнутый круг» не прерывается введением экзогенного инсулина, восполнением дефицита жидкости и электролитов, жизненно угрожающая дегидратация и метаболический ацидоз будут усугубляться. ДКА может усугубляться формированием лактат-ацидоза, вследствие нарушения микроциркуляции в тканях или септического процесса.

Первичный фактор развития ДКА и ДК – относительная недостаточность инсулина, что не означает полного его отсутствия. Скорее речь идет о внезапном и неожиданном возрастании потребности в этом гормоне. Причиной может быть инфекция, физическая травма, эмоциональный стресс, то есть обстоятельства, повышающие потребность в инсулине, при манифестации СД - на фоне текущего аутоиммунного процесса. Одной из причин ДКА при текущем СД являются погрешности в инсулинотерапии. Часто при этом возникают тошнота и рвота, препятствующие приему пищи и воды. При дефиците инсулина снижается утилизация глюкозы периферическими тканями, в основном, мышечной и жировой. В увеличении показателей гликемии играет роль и глюконеогенез. Когда уровень гликемии превышает почечный порог, начинается глюкозурия и возникает осмотический диурез. Это лежит в основе полиурии – первого симптома СД, известного еще в древности. Потеря воды и электролитов с мочой, не компенсируемая их поступлением в организм, приводит к дегидратации и гемоконцентрации (сгущению крови). Это приводит к недостаточности периферического кровообращения из-за резкого падения ОЦК, или шока. Одна из характерных особенностей шока при ДКА и ДК – это гипотония, приводящее к снижению почечного кровотока (иногда вплоть до полной анурии). Генерализованная аноксия тканей, приводящая к смещению метаболизма в сторону анаэробного гликолиза, обуславливает повышение концентрации молочной кислоты в крови. АТФ синтезируется при окислении глицеральдегид-3-фосфата до 3-фосфоглицериновой кислоты, протекающем через образование 1,3-дифосфоглицериновой кислоты, и при превращении 2-фосфоглицериновой кислоты в фосфоенолпируват. Анаэробное превращение глицеральдегид-3-фосфата дает 2 молекулы АТФ и, следовательно, из 1 молекулы глюкозы их получается 4. Поскольку 2 молекулы АТФ потребляются в ходе гликолиза в реакциях фосфорилирования, общий итог гликолиза заключается в синтезе 2 молекул АТФ. Как аэробный, так и анаэробный процесс превращения глюкозы имеют одинаковый механизм вплоть до образования пирувата. Энергетический баланс также одинаков: 2 молекулы АТФ на одну молекулу глюкозы. При анаэробных условиях образующийся NADH^+ (никотинамидаденин-динуклеотид –

восстановленная форма) окисляется вновь при дальнейшем превращении пирувата в лактат.

В аэробных условиях NADH^+ окисляется в дыхательной цепи, давая 3 молекулы АТФ, то есть 6 молекул АТФ на одну молекулу глюкозы. Образовавшийся NAD^+ (никотинамидаденин-динуклеотид) вновь восстанавливается при окислительном декарбоксилировании пирувата, превращающего его в ацетил-КоА, а восстановленная форма кофермента вновь подвергается окислению в дыхательной цепи, давая еще 6 молекул АТФ. Дальнейшее превращение 2 молекул ацетил-КоА в цикле лимонной кислоты дают две молекулы GTP (гуанозинтрифосфата), эквивалентные 2 молекулам АТФ. Дегидрогеназы, участвующие в работе цикла лимонной кислоты, выщепляют из субстратов 8 атомов (4×2) водорода, которые поступают в дыхательную цепь в виде 1 молекулы FADH_2 (флавинаденин-динуклеотид- H_2) (то есть 4 молекул АТФ на 1 молекулу глюкозы) и 3 молекул АТФ окислением каждой молекулы NADH (то есть 18 молекул АТФ на одну молекулу глюкозы). Таким образом, общий итог образования макроэргических связей в аэробных условиях выражается в синтезе 38 молекул АТФ на одну молекулу глюкозы по сравнению с синтезом двух молекул АТФ в анаэробных условиях. Величина свободной энергии, освобождающейся в аэробных процессах, превышает более, чем в 10 раз изменение свободной энергии в анаэробных условиях.

При ДКА концентрация ацетона в крови превышает концентрацию ацетоуксусной кислоты в 2-4 раза. Соотношение между уровнями β -оксимасляной кислоты и ацетоуксусной кислот значительно колеблется и может достигать 3:1-5:1.

Развивающаяся кетонемия имеет два основных следствия:

- она усугубляет метаболический ацидоз, приводя тем самым к характерному глубокому и быстрому дыханию (Kussmaul), которое служит одним из диагностических признаков диабетического кетоацидоза;

- когда кетонемия превышает почечный порог реабсорбции кетоновых тел, последние появляются в моче. Их экскреция почками уменьшает содержание в организме связанных оснований, что дополнительно ведет к потере натрия. Это означает ослабление ионного «скелета» внеклеточной жидкости и тем самым прогрессирующее уменьшение способности организма «удерживать» воду.

Лишение организма инсулина и нарушение утилизации глюкозы приводит к снижению синтеза белка и, поэтому, к преобладанию его распада, прежде всего, в инсулинчувствительных тканях, особенно в мышцах. Этот процесс сопровождается потерей организмом азота, а также выходом ионов K^+ и других внутриклеточных ионов в кровь с последующей экскрецией K^+ с мочой.

Дефицит инсулина сказывается на функциях клеток не только из-за обмена белков, но из-за других эффектов. Прогрессирующая потеря воды приводит к внутриклеточной дегидратации, которая способствует катаболическим процессам и диффузии электролитов во внеклеточную жидкость. Пока продолжается выделение мочи, существует опасность потери организмом K^+ во все более угрожаемых количествах. Несмотря на дегидратацию, пациенты могут довольно длительное время сохранять нормальное артериальное давление (АД) и достаточный объем выделяемой мочи до тех пор, пока потери жидкости не станут

экстремально критическими с резким снижением уровня почечного кровотока и клубочковой фильтрации.

При тяжелом ДКА больные люди и экспериментальные животные приобретают резистентность к инсулину. Лечение ДКА даже «низкими дозами» инсулина приводит к тому, что его концентрация в крови в 4-15 раз превышает норму. Инсулинорезистентность в данных условиях вызывается различными процессами, в том числе: высоким уровнем свободных жирных кислот (СЖК) в крови; высокими концентрациями физиологических антагонистов инсулина (глюкокортикоидов, глюкагона, катехоламинов, гормона роста); наличием ацидоза. Катберт и Альберти (Cuthbert, Alberti) на основании экспериментов на крысах с тяжелым ДКА пришли к заключению, что основной причиной инсулинорезистентности в этих условиях служат сами ионы водорода. Они обосновали этот вывод, опираясь на следующие факты: исчезновение инсулинорезистентности при введении бикарбоната натрия; появление инсулинорезистентности у здоровых крыс при воспроизведении у них ацидоза с помощью хлорида аммония. Ацидоз препятствует действию инсулина, нарушая гормон-рецепторное взаимодействие на плазматической мембране, а также угнетая гликолиз на этапе фосфофруктокиназы. Бикарбонат натрия использовался в этих исследованиях в качестве экспериментального соединения. С его помощью нельзя ликвидировать все метаболические и циркуляторные сдвиги при ДКА, дискуссионно его применение и в качестве дополнительного средства лечения. На рисунке 1 представлены общие схемы всех рассмотренных изменений при ДКА.

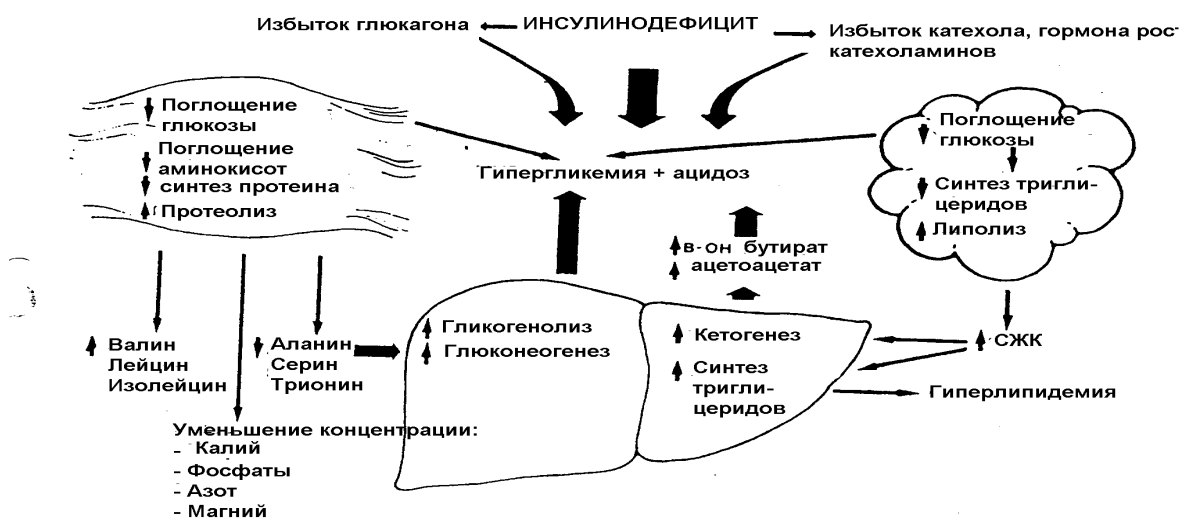


Рисунок 1. Патофизиология ДКА. Связь между тремя видами обмена веществ.

Описанные выше патологические нарушения обмена веществ организма, если не прерываются введением экзогенного инсулина, терапией с введением жидкостей и электролитов, приводят к фатальной дегидратации и метаболическому ацидозу.

2. Клинические симптомы и диагностика ДКА.

По превалированию клинических проявлений можно выделить 3 варианта течения ДКА: абдоминальный; кардиоваскулярный; с превалированием церебральных нарушений.

Абдоминальный синдром в период развития ДКА характеризуется клиникой острого поражения органов брюшной полости. Развитие абдоминального синдрома, как правило, протекает бурно и нередко служит поводом для госпитализации с ошибочным диагнозом «острый живот». При этом, кроме типичных симптомов начинающегося коматозного состояния, отмечаются тошнота, рвота, боли в животе, напряжение мышц передней брюшной стенки. Эти симптомы наблюдаются чаще в начале развития ДКА. При кардиоваскулярном синдроме на первый план выступают симптомы нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы в виде острой сердечно-сосудистой недостаточности. Это, как правило, дети, поступающие в очень тяжелом состоянии (ДКА тяжелой степени или ДК). При поступлении в клинику отмечаются одышка, снижение АД, резкая тахикардия, крепитирующие хрипы в лёгких, некоторые дети жалуются на боли в области сердца. Коматозные состояния с преимущественно церебральными нарушениями обычно встречаются в случае сочетания острого диабетического кетоацидоза с выраженной гиперосмолярностью. Наличие последней можно заподозрить при гликемии более 25 – 28 ммоль/л. Характерны резкое угнетение сознания или психомоторное возбуждение при дезориентации больного, возможны менингеальный синдром, судороги, гипертермия.

Значительно реже бывает гиперлактацидемическая, молочнокислая кома или лактатацидоз. В чистом виде молочнокислая кома у детей практически не встречается (единичные случаи). Скорее можно говорить о превалировании лактат-ацидоза. В своих клинических проявлениях это состояние характеризуется на начальных этапах развития жалобами детей на боли в области сердца, за грудиной, на боли в мышцах верхних и нижних конечностей, что проявляется общим беспокойством ребенка на фоне резко выраженного токсического дыхания. Кожные покровы приобретают землисто-серый оттенок. Метаболические нарушения характеризуются умеренной гипергликемией, слабым кетозом, но резко выраженным метаболическим ацидозом, обусловленным, главным образом, значительным повышением уровня молочной кислоты (лактата) в сыворотке крови (экссесс-лактат синдром).

Врачебная тактика оказания помощи больному СД1 определяется степенью декомпенсации заболевания у больного. Для определения тяжести декомпенсации СД1 необходимо оценить: жалобы - полидипсия, полиурия, поллакиурия, похудание, полифагия или анорексия, тошнота, рвота, боли в животе; данные осмотра - состояние сознания (сомнолентность, сопор, кома), рефлексы (кожные, брюшные, сухожильные, патологические), менингеальные и очаговые неврологические симптомы, степень дегидратации (сухость кожи и слизистых, тургор тканей, истощение подкожно-жирового слоя), запах ацетона изо рта, наличие одышки, сердечно-сосудистые нарушения, абдоминальные симптомы, увеличение печени; лабораторные данные - срочное определение КЩС и гликемии, гематокрита, ацетона в моче и в крови. Кроме того, – ЭКГ, биохимический анализ крови с определением общего белка, мочевины, креатинина, холестерина, билирубина, трансаминаз, натрия, калия, кальция, фосфора. ДКА в своём развитии делится на три стадии или степени тяжести. В основе этого деления в отечественной практике лежит степень нарушения сознания.

I степень – сомнолентность (сонливость);

II степень – сопор;

III степень – собственно кома.

Иногда I и II степень ДКА называют прекоматозным состоянием.

Отмечается достаточно убедительная корреляция между степенью нарушения сознания и глубиной ацидоза по данным КЩС крови. В локальной медицинской практике в СССР и в РФ широко применяемый в западных странах показатель уровня бикарбоната HCO_3^- практически для мониторинга показателя тяжести ургентных больных, в том числе при СД1, не применялся и не применяется. Широкое распространение получил показатель дефицита оснований ВЕ, который также полноценно мониторирует метаболически тяжесть состояния при ДКА, как и HCO_3^- (таблица 1).

Таблица 1.

Уровни рН и ВЕ крови при разной степени ДКА.

Степень ДКА	рН крови	Дефицит оснований (ВЕ)
I	7,15 – 7,25	(-12) – (-18)
II	7,0 – 7,15	(-18) – (-26)
III	Менее 7,0	Более (-26) – (-28)

Классификация ДКА и ДК, предложенная М.И. Мартыновой (1980 г.), полностью согласуется с современным делением ДКА по тяжести ацидоза по международному консенсусу ISPAD 2009 г. ДК по М.И. Мартыновой – это не кома в неврологическом понимании, но попытка усилить внимание врачей на изменение неврологического статуса пациента как основного критерия оценки тяжести состояния и показателя адекватности терапии с мониторингом риска развития ОГМ, в то время, когда широкого применения Шкалы комы Глазго (ШКГ) в клиническом мониторинге пациентов с ДКА нет до настоящего времени. Соответственно тяжести ДКА при развитии ДК нарастают и другие симптомы:

При ДК 1 степени (ДКА слабой степени по критериям ISPAD) – сонливость, тахипноэ, гипорефлексия, мышечная гипотония, тахикардия, тошнота, рвота, боли в животе, запах ацетона изо рта, полиурия, поллакиурия.

При ДК 2 степени (ДКА средней степени тяжести по критериям ISPAD) – сопор, глубокое шумное дыхание (токсическая одышка Куссмауля), выраженные гипорефлексия и мышечная гипотония, значительная тахикардия, приглушение тонов сердца, артериальная гипотония, многократная рвота, боли в животе, симулирующие острую хирургическую патологию; запах ацетона в выдыхаемом воздухе, ощущаемый на расстоянии; полиурия на этой стадии может отсутствовать из-за быстро развивающейся дегидратации.

При ДК 3 степени (тяжелый ДКА по критериям ISPAD, кома по ШКГ) сознание отсутствует, арефлексия, коллапс, частый нитевидный пульс, резкая дегидратация, “мраморность” или серая окраска кожи, цианоз, пастозность и отеки голеней, рвота цвета

кофейной гущи, олигоанурия, дыхание глубокое шумное (Куссмауля) или периодическое (Чейн-Стокса).

При молочнокислом варианте ДК могут преобладать резкие боли в области грудной клетки, сердце, мышцах, в животе. Отмечаются быстрое появление и нарастание одышки, кетоз отсутствует или выражен слабо, гипергликемия умеренная (до 15 – 17 ммоль/л).

Для сочетания ДК с гиперосмолярностью характерны резкая дегидратация, возбуждение, гиперрефлексия, гипертермия, очаговая неврологическая симптоматика, патологические рефлексы, судороги, гипергликемия выше 30 ммоль/л, возможно повышение натрия и мочевины в сыворотке крови, глюкозурия, кетоз, ацидоз.

Следует помнить, что частой причиной развития ДК является острое инфекционное заболевание. Кроме того, на фоне тяжелого метаболического стресса, которым является коматозное состояние, нередко возникают инфекционные поражения различной этиологии и локализации. Своевременная диагностика и лечение инфекции – важный фактор в комплексе проводимых мероприятий.

При первичном осмотре следует определить степень нарушения жизненно-важных функций (кровообращения, функции внешнего дыхания) и при необходимости обеспечить своевременную адекватную респираторную и иннотропную (терапия, направленная на поддержание сердечной деятельности) поддержку.

ДКА характеризуется тяжелым дефицитом воды и электролитов и во внутри-, и во внеклеточной средах. Уровень потерь продемонстрирован в таблице 2. В ней даны обобщенные литературные данные. В каждом конкретном клиническом случае актуальные потери могут быть меньше или больше, чем вариабельность значений, представленная в таблице 2.

Таблица 2.

Потери жидкости и электролитов при ДКА и суточная потребность в этих веществах у здоровых детей и при заместительной терапии

Наименование веществ	Среднее значение (амплитуда колебаний) потери вещества на кг веса	Суточная (24 часа) потребность в данном веществе в норме
Вода	70 мл (30-100)	При весе ребенка менее или равном 10 кг – 100 мл/кг/сутки; При весе ребенка от 11 до 20 кг – 1000 мл+50 мл/кг/сутки на каждый кг от 11 до 20; При весе ребенка более 20 кг – 1500 мл+20 мл/кг/сутки на каждый кг более 20.
Натрий	6 ммоль (5-13)	2-4 ммоль/л. Данное содержание вещества показано на 100 мл раствора при внутривенной инфузии.
Калий	5 ммоль (3-6)	2-3 ммоль/л. Данное содержание вещества показано на 100 мл раствора при внутривенной инфузии.
Хлориды	4 ммоль	2-3 ммоль/л. Данное содержание вещества

	(3-9)	показано на 100 мл раствора при внутривенной инфузии.
Фосфаты	0,5-2,5 ммоль	1-2 ммоль/л. Данное содержание вещества показано на 100 мл раствора при внутривенной инфузии.

Упрощенно метод восполнения жидкости при ДКА трактуется так: при весе ребенка менее 10 кг – 4 мл/кг/час; при весе ребенка 11-20 кг - 40 мл+2 мл/кг/час для каждого кг между 11 и 20 кг; при весе ребенка более 20 кг – 60+1 мл/кг/час для каждого кг более 20.

Лишение организма инсулина и нарушение утилизации глюкозы приводит к снижению синтеза белка и, поэтому, к преобладанию его распада, прежде всего, в инсулинчувствительных тканях, особенно в мышцах. Этот процесс сопровождается потерей организмом азота, а также выходом ионов K^+ и других внутриклеточных ионов в кровь с последующей экскрецией K^+ с мочой.

При манифестации ДКА выраженность специфических синдромов индивидуальна и переменна, зависит от продолжительности и тяжести течения заболевания, предшествовавшего развитию критического состояния, степени сохранения возможности приема жидкости и электролитов внутрь в ДКА, характера съеденной еды и выпитого питья до развития ДКА. Потребление напитков, содержащих большое количество углеводов (соков и сахаросодержащих безалкогольных напитков) усугубляет гипергликемию.

Клинические проявления ДКА и ДК – это дегидратация; учащенное, глубокое, шумное дыхание (Куссмауля); тошнота, рвота, боли в животе, имитирующие симптоматику «острого живота»; прогрессирующее оглушение сознания вплоть до его потери; лейкоцитоз со сдвигом формулы влево; неспецифическое повышение сывороточной амилазы; лихорадка только при присоединении инфекции.

Биохимическими критериями диагностики ДКА являются следующие параметры: гипергликемия (глюкоза в крови более 11 ммоль/л или более 200 мг%); венозный рН менее 7,3 или бикарбонат менее 15 ммоль/л. В российской клинической практике традиционно определяют капиллярные показатели рН и дефицита оснований – ВЕ. Определяется кетонемия и/или кетонурия. При небольшом повышении гликемии крови, но наличии кетоацидоза, регистрируется редко встречающийся «эугликемический кетоацидоз». В мировой диабетологии степени тяжести ДКА принято определять по степени ацидоза: легкий: венозный рН менее 7,3 или бикарбонат менее 15 ммоль/л; умеренный: рН менее 7,2 или бикарбонат менее 10 ммоль/л; тяжелый: рН менее 7,1 или бикарбонат менее 5 ммоль/л.

ГГНС крайне редко встречается при СД1, чаще при СД2, и развивается при концентрации глюкозы в плазме более 33,3 ммоль/л (600 мг%), нормальном или околонормальном уровне рН (более 7,3), уровне бикарбоната более 15 ммоль/л, незначительном уровне или отсутствии кетонурии и кетонемии, повышении эффективной осмолярности сыворотки крови более 320 мОсм/кг при развитии ступора или комы. Гораздо чаще имеет место компонент развития ГГНС при ДКА. У взрослых при ГГНС возможен легкий или умеренный ацидоз, а у детей – тяжелая гипергликемия при ДКА с

развитием гипернатриемии, что требует индивидуального подхода к лечению каждого пациента.

При первичном врачебном обследовании ребенка с ДКА необходимо подтвердить диагноз и определить причины его развития, оценить наличие признаков инфекции. Обязательно необходимо измерение массы ребенка на момент осмотра для дальнейших расчетов терапевтического пособия. Необходимо также клинически оценить степень дегидратации. Существуют косвенные признаки оценки степени дегидратации у детей до 7 лет, верифицирующие примерно 5% дегидратацию и ацидоз. Это удлинение времени заполнения капилляров (в норме – примерно менее или равно 1,5-2 секунды), аномальный тургор кожи или неэластичная кожа, гипервентиляция.

Степень нарушения сознания при ДКА и ДК оценивается по шкале комы Глазго (ШКГ). При нарушении сознания следует оценить безопасность дыхательных путей, опорожнить желудок посредством назогастральной аспирации для профилактики аспирационной пневмонии. Катетеризация мочевого пузыря обычно не требуется, но если ребенок без сознания или не может опорожнить мочевой пузырь по потребности (дети до 3 лет, частичный парез сфинктеров из-за гипокалиемии и др.), необходимо провести катетеризацию мочевого пузыря. Пациентам с тяжелым нарушением кровообращения или шоком назначается кислородотерапия.

Необходимо провести биохимическую оценку состояния взятием образца крови для лабораторных исследований глюкозы в сыворотке или плазме крови, крови все параметры кислотно-щелочного состояния (КЩС), уровня электролитов – калия (K^+), натрия (Na^+), кальция (Ca^{2+}), показатели мочевины, креатинина, осмолярности, гемоглобина, гематокрита в крови, общий развернутый клинический анализ крови, обязательно – исследование мочи на кетоны, лучше – определение кетонемии (бета-оксибутирата в крови), при возможности – фосфора, магния, $HbA1c$ в крови. Из инструментальных исследований при поступлении пациента с ДКА необходимо провести электрокардиографию (ЭКГ), в том числе, для дополнительной оценки калиевого статуса. Предпочтение измерения уровня кетонов по крови связано с дальнейшей возможностью мониторинга адекватности лечения по снижению уровня бета-оксибутирата в крови. В то время как кетонурия (суммарно ацетоацетат и бета-оксибутират в моче) может сохраняться даже после ликвидации ацидоза. Также следует учитывать, что лейкоцитоз в ответ на стресс характерен для ДКА, связан с кетозом и необязательно является признаком инфекции. Если же признаки инфекции, кроме лейкоцитоза в общем анализе крови обнаружены, особенно, если имеет место фебрильная лихорадка, то необходимо взять посевы крови, мочи и мазки из носа и зева для дальнейшей адекватной антибиотикотерапии.

Дополнительный риск развития ОГМ во время лечения имеют пациенты с тяжелым ДКА по метаболическим показателям (тяжелый ацидоз, низкий pCO_2 , высокий уровень мочевины в крови), длительным временем предшествующей развитию ДКА симптоматики СД, выраженными нарушениями кровообращения и сознания, возрастом до 5-7 лет.

При клинико-метаболическом дальнейшем мониторинге пациента, который должен проводиться не реже, чем 1 раз в 1-2 часа, на фоне интенсивной инфузионной терапии, учитываются основные показатели состояния организма: частота сердечных сокращений – ЧСС, частота дыхательных движений (ЧД), артериальное давление (АД), неврологическое обследование, в том числе, по ШКГ, уделяя особое внимание тревожным симптомам развития ОГМ: головная боль, брадикардия, повторная рвота, изменения неврологического статуса – беспокойство, возбудимость, сонливость, недержание мочи, парез черепно-мозговых нервов, аномальные зрачковые рефлексы. Также мониторируется АД, КЩС, гематокрит крови, электролиты (К, Na, Са), магний, фосфор, мочевины в крови, гликемия, кетонемия, внутривенная инсулинотерапия, введенные и выделенные жидкости. Уровни мочевины и гематокрита в крови могут быть маркером оценки степени выраженности дефицита объема внеклеточной жидкости. В международных рекомендациях предлагаются дополнительные подсчеты: анионный промежуток = Na – (уровень хлора в крови (Cl⁻, Cl) + уровень бикарбоната в крови (HCO₃⁻), нормальный показатель составляет 12±2 ммоль/л. При ДКА анионный промежуток обычно составляет 20-30 ммоль/л; анионный промежуток более 35 ммоль/л предполагает наличие сопутствующего лактацидоза (Е). Также применяются понятия скорректированный натрий = измеренный Na в крови + 2 (глюкоза плазмы – 5,6)/5,6 (ммоль/л) и эффективная осмолярность = (мОсм/кг) 2х (Na в крови + К в крови) + глюкоза (ммоль/л) (при ДКА составляет 300-350 ммоль/л). Уровень натрия в сыворотке крови при ДКА недостоверен для определения степени уменьшения объема внеклеточной жидкости из-за гипергликемии во внеклеточном пространстве, которая приводит к перемещению молекул воды во внеклеточную жидкость по осмотическому градиенту, что симулирует большую гипонатриемию. Также имеет место низкое содержание натрия в повышенной липидной фракции в сыворотке крови при ДКА. Подсчитанный скорректированный уровень натрия мониторируется при терапии ДКА с учетом того, что снижение гликемии после назначения адекватной внутривенной инфузионной и инсулинотерапии, концентрация натрия в сыворотке крови должна увеличиваться без ухудшения гипертонического статуса крови, так как если уровень измеренного натрия в сыворотке крови на фоне лечения ДКА не растет или продолжает снижаться, то этот факт считается возможным признаком угрозы развития отека мозга. В дополнении к клиническим оценкам дегидратации подсчет эффективной осмолярности может быть полезен для решения вопросов о назначении жидкости и электролитов. Расчетные показатели скорректированного натрия и эффективной осмолярности бесспорно полезны по данным зарубежных источников, но широкого применения в локальной российской клинической практике не нашли.

3. Лечение ДКА и ОГМ.

«Московские» рекомендации по лечению ДКА и ДК разработаны и составлены на основании научно-практического опыта, накопленного в течение почти 50 лет работы эндокринологического отделения Морозовской детской городской клинической

больницы Департамента Здравоохранения Москвы (Морозовской ДГКБ ДЗМ). Данный Центр является самым крупным ургентным эндокринологическим центром в РФ, имеющим наибольший опыт лечения ДКА у детей и подростков в России. Ценность данных рекомендаций по сравнению с международными не только в эффективности их применения, но и в полной их адаптированности к российской детской педиатрической практике и доступности методики лечения ДКА, описанной в рекомендациях, для лечения детей во всех российских стационарах, даже с минимальным уровнем оснащенности и при отсутствии возможности экстренной консультации детского эндокринолога.

Рекомендуемая методика лечения ДКА и ДК у детей, разработанная и используемая в эндокринологическом отделении Морозовской ДГКБ, не противоречит международному консенсусу по лечению ДКА и основана не только на научно-исследовательских работах, но и на огромном клиническом опыте, исходя из которого тяжесть состояния при ДКА и ДК обусловлена в порядке убывания клинического значения:

- дегидратацией с выраженной гиповолемией;
- электролитными нарушениями; специфической «интоксикацией» кетоновыми телами и другими продуктами нарушенного метаболизма с развитием тяжелого ацидоза;
- гипергликемией, которая в сочетании с сопутствующими гипернатриемией и гиперазотемией может приводить к тяжелой гиперосмолярности.

Вспомогательными, но очень важными мерами, способствующими уменьшению эндогенной интоксикации, являются промывание желудка (при необходимости зонд оставляют на длительное время) и очистительная клизма. Обычно, если позволяет состояние больного, их проводят до начала основного лечения.

Основным лечебным мероприятием, также как и в Консенсусе по ДКА ISPAD, является инфузионная терапия и внутривенное введение инсулина.

Стратегические цели, которые необходимо достичь в процессе лечения ДКА, и их приоритет:

1. ликвидация дегидратации и гиповолемии;
2. ликвидация ацидоза;
3. нормализация электролитного состава сыворотки крови;
4. снижение гликемии и удержание её на оптимальном (безопасном) уровне;
5. предупреждение развития или лечение осложнений;
6. лечение сопутствующих заболеваний.

Выраженная дегидратация, гиповолемия, метаболический ацидоз и электролитные нарушения – это основные факторы, определяющие тяжесть состояния больного. Гипергликемия, если она не превышает 26 – 28 ммоль/л, не представляет непосредственной угрозы жизни больного. Поэтому следует помнить, что первоочередная цель лечения – не снижение сахара крови, а борьба с ацидозом, дегидратацией, нарушениями электролитного состава крови.

Оптимальный (безопасный) уровень сахара крови составляет 12-15 ммоль/л. Уровень гликемии ниже 8 ммоль/л на фоне тяжелого кетоацидоза опасен развитием гипогликемического состояния, особенно при быстром снижении сахара крови (более 5

ммоль/л за час). При этом вероятность развития отёка вещества головного мозга крайне высока, а это может привести к гибели больного.

Гликемия более 26 – 28 ммоль/л может вызывать синдром гиперосмолярности, особенно если ей сопутствуют гипернатриемия и гиперазотемия. Такое состояние требует дополнительных мер в лечебной тактике.

При составлении плана инфузионной терапии следует:

1. Определить суточный объём вводимой жидкости;
2. Определить состав инфузионных сред;
3. Составить почасовой режим введения инфузионных растворов;
4. Определить способ введения инсулина:
 - 4.1. с помощью шприцевого дозатора;
 - 4.2. в инфузионной среде.
 - 4.3. микроструйное болюсное введение каждые 1 – 2 часа;
5. Определить примерные почасовые дозы инсулина (вероятнее всего в процессе лечения потребуется их коррекция).
6. Решить вопрос о необходимости назначения дополнительных медикаментозных средств (сердечные, мочегонные, гормоны, антикоагулянты, антибиотики, витамины)

Для определения суточного объёма вводимой жидкости следует учитывать физиологическую потребность, дефицит жидкости (степень дегидратации), продолжающиеся потери.

Суточная физиологическая потребность в расчёте на массу тела зависит от возраста ребенка и составляет в возрасте 1 года - 120 – 140; 2 лет - 115 – 125; 5 лет - 90 – 100; 10 лет - 70 – 85; 14 лет - 50 – 60 л/кг; 18 лет - 40 – 50 мл/кг. Более универсальным является расчёт на площадь поверхности тела - физиологическая потребность составляет 2000 мл/м²/сут.

К рассчитанной физиологической потребности добавляется по 20 – 50 мл/кг/сут. в зависимости от степени дегидратации и учитываются продолжающиеся потери.

Основными инфузионными растворами являются кристаллоиды. Коллоидные среды применяются исключительно по показаниям.

У детей, несмотря на гипергликемию, обязательно постоянное использование глюкозосодержащих растворов в сочетании с солевыми (физиологический раствор, раствор Рингера и т.п.). Постоянное введение глюкозы необходимо для профилактики резкого снижения гликемии и ОГМ на фоне лечения, а также в качестве антилактацидемического средства. Концентрация глюкозы в растворе зависит от уровня гликемии: 2,5% - при сахаре крови более 25 ммоль/л; 5% - при сахаре крови 14-25 ммоль/л; 7,5-10% при сахаре крови ниже 14 ммоль/л.

Использование у детей в начале лечения только физиологического раствора (до достижения определенного уровня гликемии) не оправдано, так как велик риск развития гипернатриемии с синдромом гиперосмолярности и возникновение дополнительных предпосылок для развития ОГМ. В связи с тем, что дети, поступающие в состоянии ДК, исходно имеют нормальный или часто повышенный уровень натрия в сыворотке крови, и дополнительное введение натрия в больших количествах может быть опасным.

Следующим важным моментом является ликвидация дефицита калия, который всегда развивается при диабетическом кетоацидозе. С этой целью используется раствор хлорида калия, который добавляется в основную инфузионную среду из расчета 3 – 5 мэкв/кг/сут (при выраженной гипокалиемии до 6 – 8 мэкв/кг/сут). Начинать введение раствора хлорида калия нужно уже в начале лечения (при сохраненном диурезе), но в небольшой концентрации: 0,1 – 0,2 мэкв/кг/час; затем увеличивать её до 0,3 – 0,5 мэкв/кг/час. Такое раннее введение калия основано на большом клиническом опыте. У детей, находящихся в состоянии ДК, практически никогда не регистрируются исходные высокие показатели уровня калия в сыворотке крови. Наоборот, часто отмечается дефицит калия, или он быстро развивается на фоне проводимого лечения.

Внутривенное введение гидрокарбоната натрия, который ранее (около 15 лет назад) использовался для коррекции метаболического ацидоза, в настоящее время не применяется и не оправдано. Эффект от применения данного препарата нестойкий и кратковременный, а побочные действия неблагоприятные (усугубление гипокалиемии, увеличение проницаемости сосудистой стенки).

Распределение скорости введения жидкости в течение суток неравномерное. В первые 8 часов лечения вводится примерно 50% расчётного объёма. Оставшиеся 50% - в течение 16 часов. Такое распределение скорости инфузии обеспечивает достаточно эффективную регидратацию. При этом отмечается хорошая переносимость лечения со стороны сердечно-сосудистой системы. При резко выраженной дегидратации и относительно устойчивой гемодинамике можно в первые 1 – 2 часа увеличить скорость инфузии до 5 – 10 мл/кг/час. Приведенный выше расчёт объёма и скорости введения жидкости является примерным, составляет основу плана инфузионной терапии, и всегда необходимо проводить его коррекцию, соответствующую конкретной ситуации при постоянном контроле уровня гемоглобина, гематокрита, почасового диуреза.

Инсулинотерапия – важнейший компонент лечения диабетической комы. Применяется только внутривенное введение инсулина. Рекомендуются только препараты человеческого инсулина короткого действия или инсулиновые аналоги ультракороткого действия. Использовать пролонгированные препараты инсулина для лечения ДКА и ДК нельзя.

Для точного дозирования и обеспечения заданной скорости поступления инсулина в кровотоки можно использовать автоматические шприцевые дозаторы. Кроме того, инсулин можно вводить болюсно в виде микроструйных инъекций каждые 1 – 2 часа, либо добавлять его непосредственно в инфузионную среду. Важно соблюдать принцип «малых доз». Скорость введения инсулина не должна превышать 0,10 – 0,12 ед/кг/час. Это составляет от 1-2 до 4-6 ед в час в зависимости от возраста ребенка, уровня сахара крови. Не следует резко увеличивать дозы инсулина в ответ на отсутствие снижения сахара крови в первые часы лечения. Гипогликемия на фоне кетоацидоза приводит к быстрому развитию ОГМ и многократно увеличивает риск гибели больного. При назначении инсулина необходимо учитывать обеспеченность 1 единицы инсулина внутривенно вводимой глюкозой (в пересчёте на сухое вещество) – глюкозный эквивалент. Этот показатель помогает выбрать адекватную концентрацию глюкозы в инфузионном

растворе в зависимости от уровня сахара крови. Использование этого соотношения позволяет в процессе лечения удерживать уровень сахара крови на оптимальном безопасном уровне. (12 – 15 ммоль/л).

В качестве иллюстрации ниже приводится таблица 3, где указано соотношение глюкоза/инсулин.

Таблица 3.

Соотношение вводимого количества глюкозы на 1 ЕД инсулина (41).

Гликемия (мм/л)	Раствор Глюкозы % мл	Глюкоза (г. сух. в-ва) в инфузионном растворе	Инсулин (ед) для данного объёма.	Глюкоза (г) на 1 ед инсулина
26 – 30	2,5% - 200	5	6 – 8	0,6 – 0,9
21 – 25	5% - 200	10	4 – 6	1,6 – 2,5
16 – 20	5 % - 200	10	4 – 6	1,6 – 2,5
10 – 15	10% - 200	20	3 – 5	4,0 – 6,6
Ниже 10	10% - 200	20	2 – 3	6,6 – 10

Существенное (до 0,05 – 0,07 ед/кг/час) уменьшение доз инсулина при значительном снижении сахара крови возможно лишь в том случае, если практически ликвидирован ацидоз. В случае, если ацидоз по-прежнему резко выражен, а сахар крови низкий, снижение дозы должно быть кратковременным, только на время повышения гликемии за счёт введения более концентрированных растворов глюкозы. После этого должно быть восстановлено введение инсулина в прежних достаточно высоких дозах. Если этого не сделать, произойдёт нарастание ацидоза.

Кроме основных инфузионных сред, инсулина и препаратов калия, необходимо использование ряда вспомогательных средств, таких как гепарин по 150 – 200 ед/кг/сут для улучшения реологических свойств крови и предотвращения внутрисосудистого свертывания с образованием тромбов; кокарбоксилаза до 800 – 1200 мг в сутки, аскорбиновая кислота до 300 мг/сут, панангин до 40 – 60 мл/сут, при необходимости - препараты кальция, сульфат магния 25% - 1,0 – 3,0 мл (добавляется в инфузионную среду при снижении сахара крови до 16 ммоль/л и ниже для выравнивания осмотического давления в крови).

Далее предлагается в качестве примера схема введения глюкозо-солевых растворов. Чаще всего применяется чередование двух основных составных растворов:

Состав № 1

- Глюкоза 2,5-5-10 % - 200 мл (в зависимости от сахара крови)
- Хлорид калия 4-5% - 15 – 30 мл (в зависимости от уровня К⁺ в сыворотке)
- Гепарин 0,1-0,2 мл
- Инсулин 2-6-8 ЕД (в зависимости от веса ребенка и сахара крови).

Состав № 2

- Физиологический раствор - 200 мл
- Глюкоза 40% 10-20-50 мл (в зависимости от сахара крови)
- Панангин 5-10-15 мл
- Хлорид калия 4-5% - 10 – 30 мл (в зависимости от уровня К⁺ в сыворотке)

- Р-р 25% сульфата магния 0,5-2 мл
- Р-р гепарина 0,1-0,2 мл
- Инсулин 2-6-8 ЕД (в зависимости от веса ребенка и сахара крови).

При отсутствии готовых растворов, в зависимости от объёма 40% раствора глюкозы, добавляемого в физиологический раствор, её концентрация в общем составе может быть от 2,5 до 10 (и более)%. Предпочтительнее использовать небольшие разовые объёмы инфузионных растворов. Это позволяет более оперативно реагировать на изменяющуюся в процессе лечения клиническую и лабораторную ситуацию.

Рекомендуется исследование гликемии не реже, чем каждый час до улучшения состояния (как правило, это первые 6-8 часов лечения) и затем каждые 2 –3 часа. Контроль КЩС крови и электролитов - каждые 3-6 часов. Биохимический анализ крови - каждые 6 часов, а при возникновении гипокалиемии через 2 – 3 часа.

При угрозе или развившемся ОГМ по витальным показаниям необходимо назначение глюкокортикоидов: предпочтительнее дексаметазон 0,4 – 0,5 мг/кг/сут, преднизолон 1 – 2 мг/кг/сут в 4 равных долях. Гидрокортизон менее эффективен при ОГМ, с противоотёчной целью требуется назначение его в больших дозах, которые могут вызвать задержку натрия и усугубление гипокалиемии в силу выраженного минералокортикоидного действия этого препарата. Введение гормонов ведет к увеличению гликемии и требует 1,5 – 2 кратного увеличения доз инсулина. Кроме того назначаются растворы маннитола, альбумина, мочегонные (фуросемид). При необходимости применяются сердечные средства: гликозиды, допмин. Обязательно назначаются антибиотики широкого спектра действия для предотвращения инфекционных осложнений. Инфузионная терапия и внутривенное введение инсулина проводятся постоянно до полной ликвидации ацидоза, улучшения состояния и появления возможности приема жидкости и кормления ребенка. Подкожно инсулин назначается при начале адекватного кормления ребенка.

В первые сутки после выведения из кетоацидоза назначается питьё (минеральная щелочная вода, разбавленные фруктовые соки, кефир). При отсутствии рвоты в течение 4 – 6 часов начинается щадящее питание гомогенизированной пищей. С этого времени, наряду с продолжающимися инфузионной терапией и внутривенным введением инсулина, можно начать подкожное введение инсулина в зависимости от возраста ребенка и количества съеденной пищи.

4. Комментарии к международному Консенсусу по лечению ДКА (2009 г.)

Цели терапии: коррекция дегидратации – восстановление циркулирующего объема жидкости, уровня натрия и объема внеклеточной жидкости, восстановление внутриклеточного жидкостного дефицита воды; коррекция кетоза и ацидоза, улучшение гломерулярной фильтрации с увеличением клиренса глюкозы и кетонов из крови, восстановление уровня гликемии практически до нормальных показателей, профилактика осложнений терапии и борьба с ними – снижение риска развития ОГМ, выявление и проведение лечения любых отягчающих факторов. К этим целям терапии, заявленные в последних международных рекомендациях по лечению ДКА в педиатрической практике, необходимо добавить лечение других электролитных нарушений при ДКА, не только

связанных с гипонатриемией. Также представляется дискуссионным заявленная как цель лечения необходимость «восстановления уровня гликемии практически до нормальных показателей» в процессе лечения ДКА, особенно у детей младшего возраста из-за возможного развития гипогликемии и симптомов ОГМ, учитывая предшествующий гипергликемический статус.

Дефицит внеклеточной жидкости у пациентов с ДКА обычно составляет примерно 5-10%, а шок с гемодинамическими нарушениями встречается крайне редко. Клинические оценки степени дегидратации субъективны и неточны. Считается, что при умеренно выраженном ДКА уровень дегидратации 5-7%, а при тяжелом 7-10%. Терапия жидкостями и солями при ДКА имеет заместительный характер. Несмотря на огромные усилия для выявления причин развития ОГМ при ДКА и его лечения, его патогенез остается не до конца понятным. В том числе, нет убедительных данных об ассоциации между назначением жидкости и солей при терапии ДКА и развитием ОГМ. Потери с мочой не должны рутинно добавляться к подсчету объема заместительной терапии жидкостями, но могут потребоваться в редких случаях, например, при задержке мочи или форсированном диурезе.

На сегодняшний день, ведущие эксперты международных Педиатрического Эндокринологического Сообщества Lawson Willkins (the Lawson Willkins Pediatric Endocrine Society – LWPES), Европейского Общества педиатров-эндокринологов (the European Society for Pediatric Endocrinology - ESPE) и ISPAD признали, что не существует определенной стратегии терапии ДКА, которую можно было бы рекомендовать, и которая была бы доказана лучше, чем другая, с учетом основ доказательной медицины, но сформулировали и утвердили основные принципы лечения ДКА на основе всеобъемлющего объема литературы и клинического опыта.

Однозначно необходимо замещение жидкостей и солей путем внутривенного введения после подсчета параметров дефицита и необходимых параметров восстановительной терапии. Дискуссионно рассмотрение некоторыми авторами вопроса о возможности замещения жидкости перорально. Возможность энтерального введения жидкости без применения желудочного зонда при ДКА существует у крайне малого числа пациентов старшего возраста с незначительным ацидозом. Но даже у них применение энтерального замещения жидкости при ДКА крайне опасно из-за нарушения всасывания жидкости, специфической интоксикации пациента кетоновыми телами с риском развития повторной рвоты, углубления кетоза и ацидоза, повышения риска развития ОГМ. Даже если рассмотреть введение жидкости с помощью зондового питания, с мало понятной целью и преимуществом относительно внутривенной инфузионной терапии, это опасно непредсказуемостью всасывания и задержкой жидкости в желудке и других отделах ЖКТ из-за замедления перистальтики, частичного пареза ЖКТ, связанного с гипокалиемией при ДКА.

По последнему международному Консенсусу лечения ДКА (2009 г.) для пациентов с тяжелыми нарушениями объема циркулирующей крови (ОЦК), но без шока, увеличение ОЦК должно начинаться немедленно с введения 0,9% солевого раствора хлорида натрия (физиологического раствора, изотонического раствора) для восстановления

периферического кровообращения. У редких пациентов с ДКА в состоянии шока восстанавливается капиллярный объем с использованием изотонического раствора или раствора Рингера лактата в виде болюсов в дозе 20 мл/кг, вводимых практически струйно под динамическим наблюдением. Объем и скорость введения зависят от циркуляторного и клинического статуса. Назначаемый объем жидкости обычно составляет 10 мл/кг/час в течение 1-2 часов, при необходимости введение повторяется.

В лечении ДКА используются кристаллоидные растворы, а не коллоидные. Обоснованных данных о безопасности и предпочтительной эффективности коллоидных растворов перед кристаллоидными при лечении ДКА нет. Последующая терапия с введением жидкостей (замещение дефицитов) должна проводиться 0,9% раствором хлорида натрия или раствором Рингера ацетата в течение, по крайней мере, 4-6 часов лечения ДКА. Далее замещение дефицитов должно проводиться растворами, тоничность которых равна или больше 0,45% раствора хлорида натрия (гипотонический раствор хлорида натрия) с добавлением хлорида калия, фосфата калия или ацетата калия. Иногда может потребоваться увеличить содержание натрия во вводимых жидкостях, в том случае, если определенный натрий сыворотки крови низкий и его концентрация не увеличивается пропорционально снижению уровня глюкозы в плазме. Применение больших объемов 0,9% солевого раствора хлорида натрия может ассоциироваться с развитием гиперхлоремического метаболического ацидоза.

После первоначальной реанимации и восполнения 10% дегидратации, скорость введения жидкостей (внутривенно и внутрь) должна подсчитываться с учетом дегидратации для введения общего количества жидкости равномерно в течение 48 часов. Данное утверждение Международного консенсуса не должно столь категорично оговаривать время введения жидкости, так как продолжительность лечения ДКА связана со степенью тяжести каждого пациента индивидуально и унифицирована в одинаковые временные рамки быть не может. Так как тяжесть дегидратации сложно оценить, и часто она недо- или переоценивается, ежедневные инфузии проводят с введением объемов, которые в 1,5-2 раза превышают обычную суточную потребность с учетом возраста, массы тела или площади поверхности тела. При возможности энтерального приема жидкостей (улучшение состояния пациента), жидкости, которые назначаются для приема внутрь, должны вычитаться из объемов рекомендованной внутривенной инфузии. При массе пациента более 32 кг объемы должны подсчитываться таким образом, чтобы в два раза не превышать поддерживающую скорость введения жидкостей.

Причина развития ДКА – это снижение эффектов инсулина в циркуляции с увеличением уровней контринсулярных гормонов (глюкагона, катехоламинов, гормона роста, кортизола). Регидратация при ДКА приводит к некоторому снижению гликемии, но инсулинотерапия необходима для нормализации показателей глюкозы в крови, супрессии липолиза и кетогенеза. Стандарт медицинской помощи при ДКА с позиций доказательной медицины – это «малые дозы» внутривенного инсулина (А). Международный консенсус по лечению ДКА рекомендует начинать инфузию инсулином через 1-2 часа после начала заместительной терапии жидкостями, то есть после того, как пациенту было воспроизведено первоначальное восполнение объема. Этот постулат дискусионен и

противоречит большой клинической практике лечения ДКА, свидетельствующей о невозможности и опасности развития ОГМ даже при стремлении к первоначальному восполнению ОЦК за 1-2 часа с момента лечения, особенно у детей младшего возраста. Старт «малых доз» инсулина с момента лечения обеспечивает плавное снижение гликемии при изначальном введении глюко-солевых растворов, несмотря на гипергликемию, со снижением риска осложнений терапии. Общеприняты методы коррекции инсулиновой недостаточности: дозы 0,1 единицы/кг/час внутривенно до разрешения ДКА (рН более 7,3, бикарбонат более 15 и/или утраты анионного заряда), что требует больше времени, чем нормализация уровня гликемии. Возможны различные методы введения инсулина. По последним международным рекомендациям предполагается метод растворения 50 единиц простого (растворимого) инсулина в 50 мл изотонического раствора, введение 1 мл которого будет соответствовать введению 1 единицы инсулина. Инсулин вводится капельно или с помощью дозатора, так как болюсное введение не рекомендовано из-за повышения риска развития ОГМ, особенно в начале терапии. При выраженной чувствительности к инсулинотерапии при ДКА (дети до 7 лет, при ГГНС и у некоторых старших детей с большой длительностью СД1), доза инсулина может снижаться до 0,05 единиц/кг/час или менее в зависимости от гликемии и степени метаболического ацидоза.

После первоначального восполнения ОЦК уровень глюкозы в плазме крови резко снижается. Впоследствии и после начала инсулинотерапии концентрация глюкозы в плазме обычно снижается до 2-5 ммоль/л/час, в зависимости от времени и количества назначаемой глюкозы. Но снижение гликемии во время лечения ДКА более чем на 1-2 ммоль/л/час, может привести к явлениям ОГМ (С). По-видимому, авторы рекомендаций также понимали спорность данного постулата, поэтому уже в следующем абзаце международных рекомендаций говорится о том, что для предотвращения чрезмерно быстрого снижения концентрации глюкозы в плазме и гипогликемии необходимо добавить 5% глюкозу к проводимой инфузионной терапии, смешав 5% глюкозу с 0,45% раствором хлорида натрия, когда уровень глюкозы в плазме крови снизится до примерно до 14-17 ммоль/л (250-300 мг%) или быстрее, если скорость падения очень высока. Авторы рекомендаций допускают использование 10% или даже 12,5% декстрозы для профилактики гипогликемии с продолжением введения инсулина для коррекции метаболического ацидоза, вплоть до рассмотрения вопроса о дополнительном назначении инфузии глюкозой до снижения гликемии до 17 ммоль/л при падении глюкозы в плазме крови более 5 ммоль/л в час. Но эти меры могут опоздать при быстром развитии гипогликемии при лечении ДКА, и, по нашему мнению, адекватным способом предотвращения этих эффектов, является терапия глюко-солевыми растворами уже на старте лечения, несмотря на гипергликемию, на фоне инсулинотерапии. Если биохимические параметры ДКА (рН, анионный промежуток) не улучшаются, предлагается провести повторную оценку состояния пациента, коррекцию инсулинотерапии, верификацию других причин нарушенной ответной реакции на инсулин: наличие инфекции, проблемы с препаратами инсулина.

В случае, когда длительное внутривенное введение инсулина невозможно, ежечасное или каждые 2 часа подкожное или внутримышечное назначение аналога инсулина короткого или ультракороткого действия безопасно и может быть также эффективно, как и внутривенная инфузия обычного инсулина, но не должно использоваться при нарушениях периферического кровообращения. В этом случае первоначальная подкожная доза 0,3 единицы/кг, далее каждый час 0,1 единицы/кг или 0,15-0,2 единицы/кг каждые 2 часа. При снижении гликемии ниже 14 ммоль/л при сохранении метаболического ацидоза рекомендуется инфузия 5% глюкозой с продолжением инсулинотерапии и попыткой сохранения гликемии на уровне 11 ммоль/л до разрешения ДКА. В данной части международных рекомендаций не совсем понятно почему возможна внутривенная инфузия жидкостями, но невозможна внутривенная инсулинотерапия? Также не описано отсутствие предсказуемости эффекта подкожной или внутримышечной инсулинотерапии при ацидозе с накопительным отсроченным эффектом начала действия при ликвидации ацидоза с огромным риском развития гипогликемии. Целевой уровень 11 ммоль/л при лечении ДКА также слишком низок и нелогичен, учитывая, что сами авторы рекомендаций требуют введения 5-12,5% растворов глюкозы при гликемии ниже 14-17 ммоль/л из-за риска гипогликемии и ОГМ при лечении ДКА.

У детей с ДКА отмечается полная недостаточность калия в организме до 3-6 ммоль/л с наибольшими потерями из внутриклеточного пула. Повышенная осмолярность плазмы, вторичный гликогенолиз и протеолиз, рвота и осмотический диурез приводят к переходу жидкости и калия из клетки в интерстициальную жидкость. Нарушение ОЦК приводит к вторичному гиперальдостеронизму, а значит усилению экскреции калия с мочой. Но, несмотря на генерализованные нарушения обмена калия в организме, показатели калия в сыворотке крови могут быть нормальными, повышенными или пониженными. Причинами гиперкалиемии может быть развитие почечной недостаточности на фоне гипергликемии со снижением экскреции калия, явления гемолиза. Назначение инсулина и коррекция ацидоза при лечении ДКА приводит к направлению калия обратно в клетки, что способствует гипокалиемии в сыворотке крови с риском развития аритмий. Заместительная терапия калием при лечении ДКА проводится вне зависимости от исходного уровня концентрации калия в сыворотке крови. Лечение ДКА требует постоянного мониторинга уровня калия в сыворотке крови. При документированной гипокалиемии заместительную терапию препаратами калия по международным рекомендациям, начинают одновременно с первичной терапией по увеличению ОЦК и до начала инсулинотерапии. Если гипокалиемия сохраняется, несмотря на максимальную скорость замещения препаратами калия, можно уменьшить скорость введения инсулина. Это постулат, требующий дополнительного обсуждения, учитывая, что замещение калия бесполезно без ликвидации самой главной причины развития гипокалиемии – гипергликемии и ацидоза в условиях дефицита инсулина. Если у пациента в начале лечения фиксируется гиперкалиемия, то заместительную терапию препаратами калия откладывают до документированного начала выделения мочи и контрольного мониторинга калия в сыворотке крови. Также для пациента полезен мониторинг ЭКГ: гипокалиемия – это уплощение Т-зубца, расширение интервала QT, появление U-волн;

гиперкалиемия – это высокие, виде пиков, симметричные Т-зубцы, укорочение интервала QT.

Заместительная терапия калием начинается при начальной концентрации калия в инфузате 40 ммоль/л, далее – коррекция базируется на мониторинге уровня калия в сыворотке крови: если калий назначается с первичным восполнением объема рекомендуется концентрация 20 ммоль/л. Максимально рекомендованная скорость внутривенной терапии препаратами калия составляет обычно 0,5 ммоль/кг/час. Фосфат калия можно использовать одновременно с хлоридом или ацетатом калия; например 20 ммоль/л хлорида калия и 20 ммоль/л фосфата калия или 20 ммоль/л фосфата калия и 20 ммоль/л ацетата калия. Данное требование международных рекомендаций по лечению ДКА не очень понятно точным утверждением с какой концентрации в инфузате нужно начинать и какая обычно бывает скорость введения, особенно учитывая, что до этого было показано, что уровень калия в сыворотке крови на начало лечения ДКА может быть любой, как и в процессе мониторинга при лечении ДКА. Также непонятна цель рекомендации смешивать различные растворы калия. Если это смешивание нужно для заместительной терапии фосфатов при лечении ДКА, то такое смешивание увеличивает риск развития гипокальциемии. Заместительная терапия препаратами калия должна проводиться в течение всего периода инфузионной терапии при лечении ДКА.

Нарушение внутриклеточного уровня фосфатов отмечается при ДКА вследствие потери фосфатов из-за осмотического диуреза, а также на фоне лечения ДКА при инсулинотерапии, которая способствует переходу фосфатов внутрь клетки. Несмотря на указание, по данным литературы, на большое количество метаболических нарушений, связанных с нарушением обмена фосфатов, в литературе практически не описывают клинически значимую гипофосфатемию при ДКА. Сами авторы международных рекомендаций отмечают, что проспективные исследования не показали клинических преимуществ от заместительной терапии фосфатами, и эта ситуация может наступить только, если инфузионная терапия при ДКА без энтерального питания длится более 24 часов. Существует мнение, что рассмотреть вопрос о заместительной терапии фосфатами можно в случае выраженного снижения фосфора в сыворотке крови в сочетании с необъяснимой слабостью. Данное утверждение спорно и мало выполнимо из-за того, что в локальной клинической практике большинства стран мира уровень фосфора в сыворотке крови не является постоянно мониторирующимся показателем при лечении ДКА, а также трудно определяемым клинически понятием «необъяснимой слабости» у пациента с ДКА различной степени тяжести. Применение фосфатов при лечении ДКА может приводить к гипокальциемии с уже реальной опасностью развития судорог и ОГМ. Даже относительно безопасное использование при заместительной терапии калия при лечении ДКА солей фосфата калия в качестве альтернативы или в сочетании с солями хлорида или ацетата калия, требуют дополнительного мониторинга уровня кальция сыворотки крови для предупреждения развития гипокальциемии.

Тяжелый ацидоз является состоянием, которое обратимо при заместительной терапии жидкостями и инсулином; инсулинотерапия останавливает образование кетокилот и способствует их метаболизму с образованием бикарбоната. Лечение гиповолемии

улучшает перфузию тканей и почечную функцию, таким образом, увеличивая экскрецию органических кислот. Результаты контролируемых исследований показали отсутствие клинических преимуществ от назначения бикарбоната натрия, но большую вероятность при данной терапии развития парадоксального ацидоза и гипокалиемии с гиперосмолярностью и гипернатриемией, приводящей к ОГМ. Авторы международных рекомендаций по лечению ДКА все же нашли возможным дать осторожные показания к применению бикарбоната натрия (щелочных растворов) при признании его необходимым препаратом с осторожностью в дозе 1-2 ммоль/кг в течение 60 минут: у пациентов с тяжелой ацидемией (уровень артериального рН ниже 6,9) со сниженной сократимостью миокарда и периферической вазодилатацией, что может усугубить тканевую перфузию, и у пациентов с угрожающей жизни гиперкалиемией. В то же время строго оговаривается, что назначение бикарбоната не рекомендовано, если у пациента нет выраженного ацидоза, так как это может негативно повлиять на эффекты адреналина/норадреналина при реанимации. Осложнения терапии ДКА являются следствием неадекватной регидратации с развитием гипогликемии, гипокалиемии, гиперхлоремического ацидоза и ОГМ.

Жидкости внутрь при лечении ДКА назначаются при выраженном улучшении состояния, даже если присутствует легкий кетоз или ацидоз. При хорошей переносимости энтерального введения жидкостей объем инфузионной терапии снижается. При возможности энтерального жидкого питания даже при наличии легкого ацидоза или кетоза, при выведении из ДКА, для профилактики развития повторной гипергликемии, рекомендовано назначение подкожной инсулинотерапии за 15-30 минут до еды (для инсулина ультракороткого действия) и за 1-2 часа до еды (для инсулина короткого действия) до прекращения инфузии для того, чтобы было время для всасывания инсулина. Это введение обязательно должно проводиться на фоне инфузионной терапии с коррекцией внутривенного введения инсулина и инфузии. Для инсулинов средней продолжительности и длительного действия этот период времени должен быть длиннее с постепенным снижением внутривенного введения инсулина. Для пациентов на базис-болюсной инсулинотерапии доза базального инсулина может быть назначена вечером и инфузия инсулина с введением растворов прекращена на следующее утро. Дозы и тип подкожного инсулина выбираются в соответствии с местной клинической практикой. После перехода на подкожную инсулинотерапию требуется частый мониторинг уровня гликемии для профилактики развития значимой гипергликемии и гипогликемии.