

Н.Б. Зелінська, д.м.н., Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

## Діабетичний кетоацидоз у дітей

**Діабетичний кетоацидоз (ДКА) – це цукровий діабет (ЦД) з глікемічним контролем високого ризику, абсолютною недостатністю інсуліну та підвищеним рівнем контрінсулярних гормонів (глюкагону, катехоламінів, кортизолу та гормону росту). Найчастішою причиною смерті у хворих на ДКА є набряк мозку.**

### Епідеміологія

У різних країнах Європи та Північної Америки ДКА на момент встановлення діагнозу ЦД спостерігається у 15-70% дітей, найчастіше – віком <5 років. Крім того, ДКА щороку реєструють у 1-10% дітей, у яких уже діагностовано ЦД. За даними національних популяційних досліджень, смертність дітей від ДКА становить 0,15-0,30%. У дітей ризик смерті вищий у разі низької доступності медичної допомоги і пізно розпочатого лікування. Серед усіх причин смерті від ДКА на набряк мозку припадає 60-90%. У 10-25% осіб, які вижили після набряку мозку, виникають серйозні ускладнення стану здоров'я. В Україні смертність від ДКА протягом останніх 5 років становила від 0,14 до 0,2%. Основною причиною смерті був набряк мозку внаслідок пізнього звернення за медичною допомогою – у разі відмови батьків від проведення інсулінотерапії з лікуванням нетрадиційними засобами дітей із вперше діагностованим діабетом, а також за відсутності адекватної інсулінотерапії у дітей із проблемних сімей.

### Етіологія

Основними факторами високого ризику виникнення ДКА у дітей унаслідок абсолютного дефіциту інсуліну є:

- маніфестація ЦД;
- поганий метаболічний контроль або епізоди ДКА в минулому;
- у дівчаток – перипубертатний вік;
- психічні порушення, у тому числі з розладами режиму харчування;
- складні або нестабільні відносини в сім'ї (наприклад, жорстоке поводження батьків);
- ненавмисні або свідомі пропуски ін'єкцій інсуліну. У випадках, коли введення інсуліну відповідально виконується дорослою людиною, частота виникнення рецидивів ДКА значно менша. Психологічними причинами пропусків ін'єкцій інсуліну є: спроби дівчаток-підлітків досягти зменшення маси тіла шляхом зміни харчування; бажання позбутися нестерпного або негуманного домашнього оточення; стан депресії чи інші причини, які заважають хворому впоратися з лікуванням діабету без сторонньої допомоги;
- обмежений доступ до медичної допомоги.

- введення неякісного інсуліну (із закінченим терміном придатності, у разі неправильного його зберігання) або препарату інсуліну, до якого у хворого виявлено нечутливість;
- приєднання інфекційних захворювань. Інфекційне захворювання, за якого відсутні блювання або діарея, рідко буває причиною ДКА, якщо пацієнт та/або члени його сім'ї навчені лікуванню діабету і здатні виконувати поради лікаря;
- використання інсулінових pomp, якщо з будь-якої причини припиняється надходження інсуліну, що швидко призводить до його дефіциту, а також якщо у разі виникнення гіперкетонемії або кетонурії пацієнти не вводять собі додатково інсулін (за допомогою шприц-ручки або звичайного шприца). Це – найбільш поширена причина ДКА серед користувачів інсулінових pomp;

- 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 діареєю і блюванням, а також під час вагітності, застосування препаратів, які впливають на вуглеводний обмін (тіазидні діуретики, глюкокортикоїди, симпатоміметики тощо).

Потенційними факторами ризику набряку головного мозку у хворого з ДКА є молодий вік, маніфестація діабету, значна тривалість симптомів ДКА, виражена гіпокапнія з поправкою на ступінь ацидозу, підвищення рівня азоту сечовини, тяжкий ацидоз. Під час лікування ДКА ризик розвитку набряку мозку зумовлений використанням бікарбонатів для корекції ацидозу; повільним підвищенням концентрації натрію в сироватці крові; надмірним об'ємом рідини під час регідратації упродовж перших 4 год лікування; введенням інсуліну протягом першої години інфузії рідини.

### Патогенез

Схему патогенезу ДКА у дітей наведено на рисунку 1. Поєднання низького рівня інсуліну в крові та високої концентрації контрінсулярних гормонів призводить до активації процесів катаболізму з наступним підвищенням утворення глюкози в печінці й нирках (шляхом глікогенолізу і глюконеогенезу); погіршується утилізація глюкози на периферії, що спричиняє гіперглікемію й гіперосмолярність, підвищення ліпідолізу й кетогенезу з наступною кетонемією та метаболічним ацидозом. Гіперглікемія, яка перевищує нирковий поріг (близько 9-10 ммоль/л), викликає глюкозурію, що одночасно з гіперкетонемією зумовлює осмотичний діурез із наступною дегідратацією та втратою електролітів (із внутрішньоклітинного та позаклітинного простору), що підсилюється внаслідок блювання. Вищеописані зміни стимулюють подальшу продукцію гормонів стресу з посиленням резистентності до інсуліну і, відповідно, збільшенням гіперглікемії й гіперкетонемії. Це хибне коло призводить до прогресуючої дегідратації й метаболічного ацидозу, небезпечних для життя, особливо якщо вони посилюються лактацидозом. Зниження артеріального тиску відбувається у разі значного падіння ниркового кровообігу та клубочкової фільтрації.

### Клініка і діагностика

Клінічні ознаки ДКА залежать від ступеня його тяжкості. На початкових етапах його розвитку ДКА проявляється симптомами, характерними для діабету з поганим глікемічним контролем, такими як спрага, поліурія, втрата маси тіла, сухість шкіри та слизових оболонок, слабкість, головний біль, сонливість, запах ацетону у видихуваному повітрі, зниження апетиту, нудота. Характерною є помірною дегідратація – не вище 5%. Лабораторна діагностика виявляє незначне зниження рН венозної крові до 7,3, концентрації бікарбонату – до 15 ммоль/л.

Надалі розвиваються більш тяжкі прояви: нудота, блювання, біль у животі, обкладання язика 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, із прогресуванням ДКА рН досягає показника <7,1, концентрація бікарбонату – <5 ммоль/л.

Частим проявом ДКА є абдомінальний синдром з клінікою «гострого живота»: болюм у животі, нудотою, невпинним блюванням кавовою гущою, лейкоцитозом. Його причинами є подразнювальна дія кетонів тіл на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту з розвитком геморагічного гастриту і численних малих крововиливів в очеревину, порушення електролітного обміну в ній, парез кишечника, дегідратація.

Клінічно виражений набряк головного мозку зазвичай розвивається через 6-12 год від початку лікування, однак він може виникати і до лікування або в окремих випадках – через 24-48 год. Клінічні ознаки й симптоми набряку головного мозку внаслідок ДКА різноманітні. Першими проявами можуть бути головний біль, безпричинна брадикардія, підвищення артеріального тиску, зміни неврологічного статусу (занепокоєння, збудливість, підвищена сонливість, нетримання сечі), специфічні неврологічні ознаки (наприклад, параліч/парез черепних нервів, порушення реакції зіниць).

Основними діагностичними критеріями набряку головного мозку є:

- патологічні рухові й ербальні 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 Чейна-Стокса, апноє).



Н.Б. Зелінська

Великими критеріями набряку головного мозку є: порушення процесів мислення/мінливий рівень свідомості; стала брадикардія (уповільнення пульсу більше ніж на 20 уд/хв), що не зумовлена покращенням внутрішньосудинного об'єму або станом сну; нетримання сечі, що не відповідає віку.

Малими критеріями набряку мозку вважають: блювання; головний біль; безпідставно тривалий сон і утруднення пробудження; рівень діастолічного артеріального тиску >90 мм рт. ст.; ДКА, який розвинувся у дитини віком менше 5 років.

Точність діагностики набряку мозку становить 92%, а хибнопозитивний результат спостерігається тільки в 4% випадків – за наявності у хворого одного діагностичного критерію і двох великих критеріїв або ж одного великого і двох малих критеріїв.

**Лабораторна діагностика.** Для ДКА характерні гіперглікемія >11 ммоль/л (проте у дітей, які отримували недостатнє лікування, або у 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 (>55 ммоль/л), кетонурія (кетонів тіла слід визначати лише за допомогою

Продовження на стор. 28.

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 відкриває очей 2. Відкриває очі на больове подразнення 3. Відкриває очі на словесну команду 4. Спонтанно відкриває і закриває очі	1. Не відповідає 2. Немає слів, видає тільки нечленороздільні звуки, стогне 3. Безладна мова* 4. Сплутані дезорієнтовані відповіді† 5. Орієнтований, підтримує нормальну розмову	1. Не реагує 2. Дратівливий, невпинний плач 3. Періодично затихає, стогне, видає звуки 4. Затихає, коли плаче, реагує неадекватно 5. Посміхається, орієнтується на звук, стежить за об'єктом і взаємодіє	1. Немає рухової реакції 2. Розгинається у відповідь на больове подразнення (стан децеребрації) 3. Згинається у відповідь на больове подразнення (стан декортикації) 4. Відсмикує кінцівки у відповідь на больовий подразник 5. Локалізує біль 6. Підкоряється командам

\*Вживає недоречні слова, не здатен підтримувати розмову.

†Не утримує увагу; балакучий, але дещо дезорієнтований.

Таблиця 2. Втрата рідини та електролітів при ДКА і потреба для заповнення їх нормального рівня у дітей (ISPAD Clinical Practical Consensus Guidelines, 2009)

Показник	Середній діапазон втрати на 1 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 1 кг від 11 до 20 кг >20 кг – 1500 мл + 20 мл/кг/добу на кожен 1 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 меншими або більшими, ніж наведені в таблиці діапазони. Для розрахунку обсягу рідини, необхідної для підтримки нормального рівня у 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 понад 10 кг (1500 мл/м<sup>2</sup>/добу).

\*Кількість електролітів, необхідна для підтримки їх нормального рівня у дітей, дано на 100 мл 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 1 кг від 11 до 20 кг; >20 кг = 60 + 1 мл/кг/год на кожен 1 кг >20 кг.



**Н.Б. Зелінська**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

## Діабетичний кетоацидоз у дітей

Продовження. Початок на стор. 27.

тест-смужок, а не нітропрусиду) і кетонемія; у загальному аналізі крові — лейкоцитоз зі зсувом 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 посів сечі, крові, мазка з глотки з визначенням чутливості до антибіотиків.

**Інструментальні методи.** Виконують ЕКГ-дослідження, у тому числі з метою

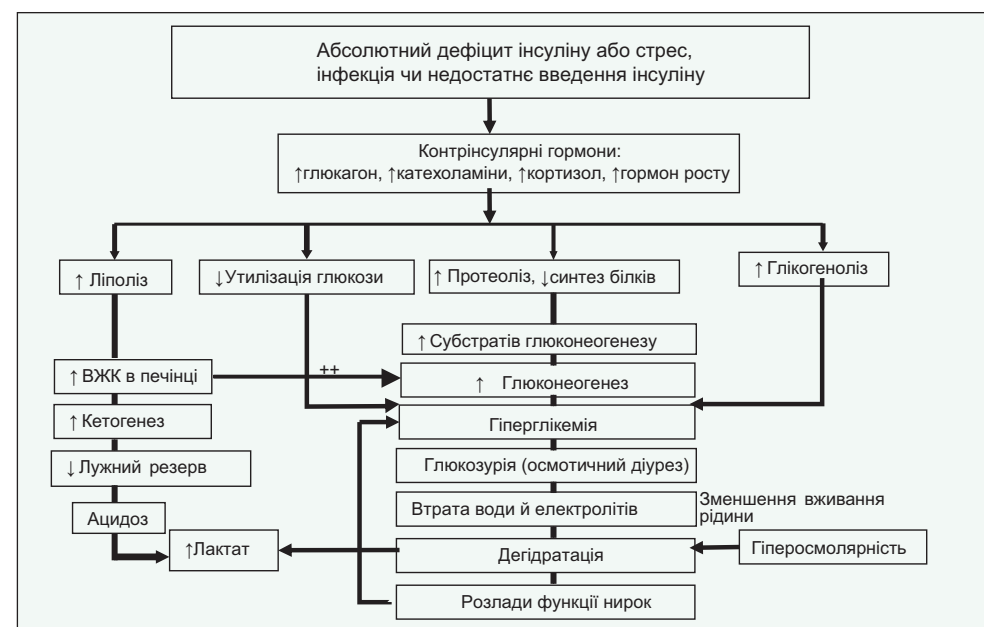


Рис. 1. Патогенез ДКА (American Diabetes Association, 2006)

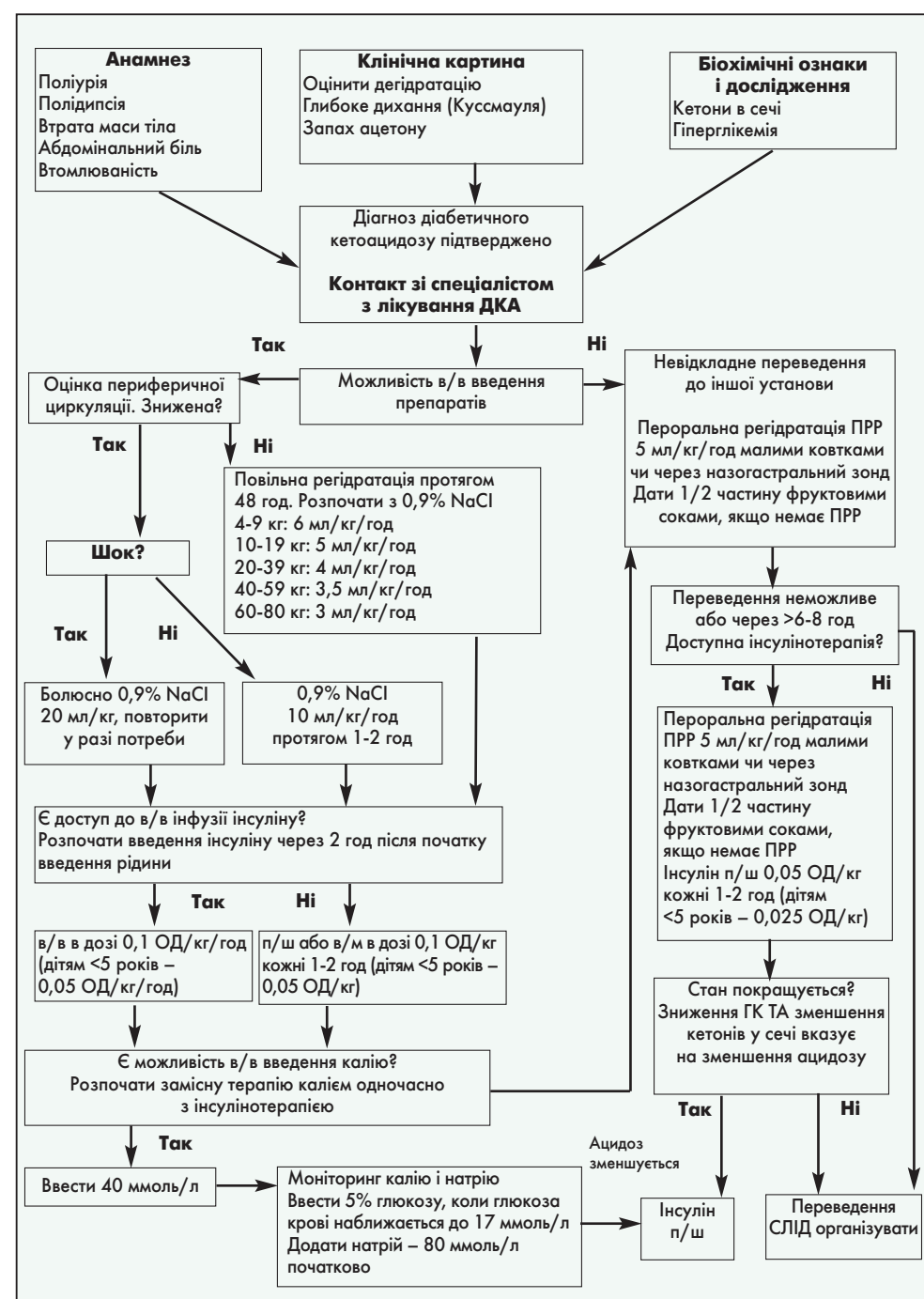


Рис. 2. Алгоритм ургентної діагностики і тактики ведення ДКА у лікувальних закладах другого рівня (Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011)

оцінки рівня внутрішньоклітинного калію, за необхідності — рентгенівське дослідження органів грудної клітки.

### Диференційна діагностика

Диференційну діагностику ДКА проводять з гіперосмолярним гіперглікемічним некетотичним станом/комою, алкогільним кетоацидозом, лактоацидозом, іншими станами, що супроводжуються метаболічним ацидозом (передозування аспірином, застосування метанолу/етиленгліколю), гострим панкреатитом, сепсисом без кетоацидозу, гострим животом, кетоацидозом унаслідок голодування.

### Лікування

Алгоритм ургентної діагностики та лікування ДКА в лікувальних установах вторинного і третинного рівня наведено на рисунках 2 і 3.

#### Цілі лікування:

- корекція дегідратації;
- корекція ацидозу і рецидивуючого кетозу;
- відновлення рівня ГК, близького до норми;
- попередження ускладнень лікування;
- профілактика і лікування набряку мозку;
- діагностика і лікування будь-яких явищ, що погіршують стан здоров'я хворого.

#### Першочергові заходи

1. З'ясувати причину виникнення ДКА, у тому числі можливість наявності інфекції.

2. Зважити хворого (якщо для розрахунку обсягів введеної рідини використовують площу поверхні тіла — визначити зріст хворого). Для розрахунків необхідно використовувати шойно визначену масу тіла, а не останню відому.

3. Провести клінічну оцінку тяжкості дегідратації. Клінічна оцінка ступеня дегідратації є орієнтовною і ґрунтується на поєднанні об'єктивних ознак:

— ступінь дегідратації, яка відповідає щонайменше 5%, характеризується трьома основними ознаками: подовженням часу заповнення капілярів кров'ю після їх перетискання (у нормі 1,5-2 с), порушенням тургору шкіри (суха або нееластична шкіра), розладами дихання (гіперпноє, дихання Куссамауля);

— 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 тяжчим є ступінь дегідратації;

— проте, оскільки клінічна оцінка дефіциту об'єму суб'єктивна й неточна, вважають, що за помірною ДКА дегідратація становить 5-7%, а за тяжкого ДКА — 7-10%.

4. Оцінити рівень свідомості за шкалою Глазго для визначення тяжкості коматозного стану і 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 свідомості необхідно оцінювати як до початку лікування, так і протягом курсу терапії.

5. Провести лабораторне обстеження: загальний аналіз крові, визначення в сироватці або плазмі крові рівня глюкози, електролітів (у тому числі бікарбонатів або загального  $CO_2$ ), азоту сечовини, креатиніну, осмолярності, 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 наявності інфекції). Кількість лейкоцитів визначають тільки у разі підозри на наявність супутньої інфекції.

6. Визначити наявність кетонів у сечі.

7. У разі підозри на наявність інфекції взяти проби (кров, сеча, мазок з горла) для мікробіологічного дослідження.

8. Якщо лабораторне визначення калію в сироватці крові затримується, необхідно виконати ЕКГ-дослідження для оцінки вихідного стану обміну калію.

### Необхідні заходи під час проведення лікування

1. Стежити за прохідністю дихальних шляхів, а хворим у несвідомому чи дуже загальмованому стані — постійно промивати шлунок через назогастральний зонд для запобігання аспірації в легені.

2. Встановити внутрішньовенний катетер для зручності безболісного повторного забору проб крові. У деяких хворих, які перебувають у критичному стані й госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії, виникає необхідність встановлення артеріального катетера.

3. Для постійної реєстрації ЕКГ для отримання інформації про гіпер- або гіпокаліємію (за оцінкою значень зубця Т) пацієнта слід підключити до кардіомонітора.

4. Хворим з тяжкими циркуляторними розладами, які перебувають у шоковому стані, дають дихати зволеним киснем.

5. Пацієнтам з лихоманкою після отримання результатів бактеріологічного дослідження призначають антибіотики.

6. У проведенні катетеризації сечового міхура зазвичай немає потреби, однак якщо дитина перебуває в несвідомому стані або не здатна спорожнити його на вимогу (наприклад, немовлята або маленькі діти в дуже тяжкому стані), катетер слід встановити.

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

— щогодини (у разі необхідності — частіше) оцінювати стан життєвих функцій (частоту серцевих скорочень, частоту дихання, рівень артеріального тиску);

— щогодини (за необхідності — частіше) аналізувати дані неврологічного обстеження (бали за шкалою Глазго) з виявлення небезпечних ознак і симптомів набряку мозку (див. вище);

— оцінювати кількість введеного інсуліну;

— щогодини (за необхідності — частіше) досліджувати баланс рідини: визначити точні об'єми рідини, що надійшла (була введена й випита) та була виділена;

— щогодини оцінювати концентрацію 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);

— проводити лабораторні аналізи: кожні 2-4 год, а в тяжких випадках — частіше: електроліти сироватки крові, глюкоза, азот сечовини, кальцій, магній, фосфор, гематокрит, гази крові;

— кожні 2 год і аж до їх зникнення — визначити рівень кетонів у сечі або концентрацію  $\beta$ -гідроксибутирату (якщо можливо);

— якщо лабораторія не в змозі своєчасно надавати необхідні результати аналізів, доцільно використовувати портативний біохімічний аналізатор, за допомогою якого біля ліжка хворого в крові, взятої з пальця, можна визначити концентрацію глюкози в плазмі крові, рівень електролітів у сироватці крові і кетонів у крові;

— під час лікування ДКА може бути інформативним розрахунок аніонної різниці:  $Na^+ - [Cl^- + HCO_3^-]$ , мекв/л (у нормі = 12 2 мекв/л), яка залежить від ступеня тяжкості ДКА і зазвичай досягає 20-30 мекв/л; показник >35 мекв/л може вказувати на наявність супутнього лактоацидозу.

**Корекція рідини та солі**

Для ДКА характерна надмірна втрата води з внутрішньо- і позаклітинних депо (діапазон втрат наведено в таблиці 2) та електролітів. У дітей з ДКА рідко розвивається шок з гемодинамічними порушеннями. Незважаючи на дегідратацію, у пацієнтів зберігаються нормальний артеріальний тиск і сечовипускання доти, доки надмірна втрата об'єму рідини не призведе до критичного зниження ниркового кровообігу і гломерулярної фільтрації. Ступінь вираження проявів цих втрат варіює у різних хворих і залежить від тривалості й тяжкості захворювання, а також від того, якою мірою пацієнт здатний засвоювати необхідний обсяг рідини й електролітів, і від кількості вжитої ним їжі й рідини до звернення за медичною допомогою. Споживання напоїв з високим вмістом вуглеводів (соків, напоїв, що містять цукор) посилює ступінь гіперглікемії.

Корисними показниками зменшення об'єму позаклітинної рідини можуть бути підвищений рівень азоту сечовини крові й гематокрит. Натрій у сироватці крові є ненадійним показником ступеня зменшення об'єму позаклітинної рідини, тому важливо розраховувати кориговані значення концентрації натрію і контролювати його рівень протягом усього періоду лікування. Оскільки після введення рідини та інсуліну концентрація ГК знижується, то

рівень натрію в сироватці крові підвищується, однак при цьому слід пам'ятати, що це не вказує на наростання гіпертонічного стану. Відсутність підвищення рівня натрію в сироватці крові або подальше його зниження під час лікування може бути загрозливим передвісником розвитку набряку мозку.

Метою замісної терапії рідинами й електролітами є:

- відновлення об'єму циркулюючої крові;
- відновлення рівня натрію;
- відновлення об'єму поза- і внутрішньоклітинної рідини;
- покращення гломерулярної фільтрації, що збільшує виведення глюкози та кетонів з крові;
- зменшення ризику виникнення набряку мозку.

Під час здійснення розрахунків дефіциту й поповнення обсягу рідини слід враховувати і ту кількість, яку було раніше введено внутрішньовенно й пер ос.

Сьогодні немає переконливих даних 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.

Першочерговою для відновлення периферичного кровообігу є негайне введення

0,9% розчину натрію хлориду. Пацієнтам з ДКА, у яких розвинувся шок, для швидкого відновлення циркулюючого 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 залежать від стану кровообігу і залежно від клінічних показників зазвичай становлять 10 мл/кг/год протягом 1-2 год, за необхідності введення повторюють. Подальше заміщення дефіциту рідини проводять 0,9% розчином натрію хлориду чи Рінгера лактату впродовж щонайменше 4-6 год.

Іноді рекомендують використовувати розчини кристалоїдів, а не колоїдів, хоча відсутні переконливі дані щодо переваг такого підходу 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.

Оскільки тяжкість дегідратації визначити досить складно і часто спостерігається її недооцінювання або переоцінювання, 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 таблицях 2 і 3).

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

У таблиці 3 наведено об'єми рідин для підтримки і регідратації за 1 добу і за 1 год. Введений 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 від об'єму, наведеного в таблиці.

На додаток до клінічної оцінки дегідратації у процесі терапії, спрямованої на відновлення рідини й електролітів, доцільно розраховувати ефективну осмоляльність. Під час розрахунків обсягів відновлюючих розчинів слід також враховувати 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 необхідно зменшити. Припиняють інфузію за можливості самостійного прийому рідини. Пероральна регідратація у разі тяжкої дегідратації та ацидозу проводиться лише маленькими частими ковтками води; за умови клінічного покращення, відсутності блювання рекомендують фруктові соки, оральні регідратуючі розчини тощо. Об'єм рідини має відповідати розрахованому для внутрішньовенної регідратації.

**Інсулінотерапія**

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

Стандартом інсулінотерапії у хворих з ДКА є введення «малих доз» інсуліну внутрішньовенно. На початку лікування інсулін не слід вводити внутрішньовенно болусно, 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.

• Вводять 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

Продовження на стор. 30.

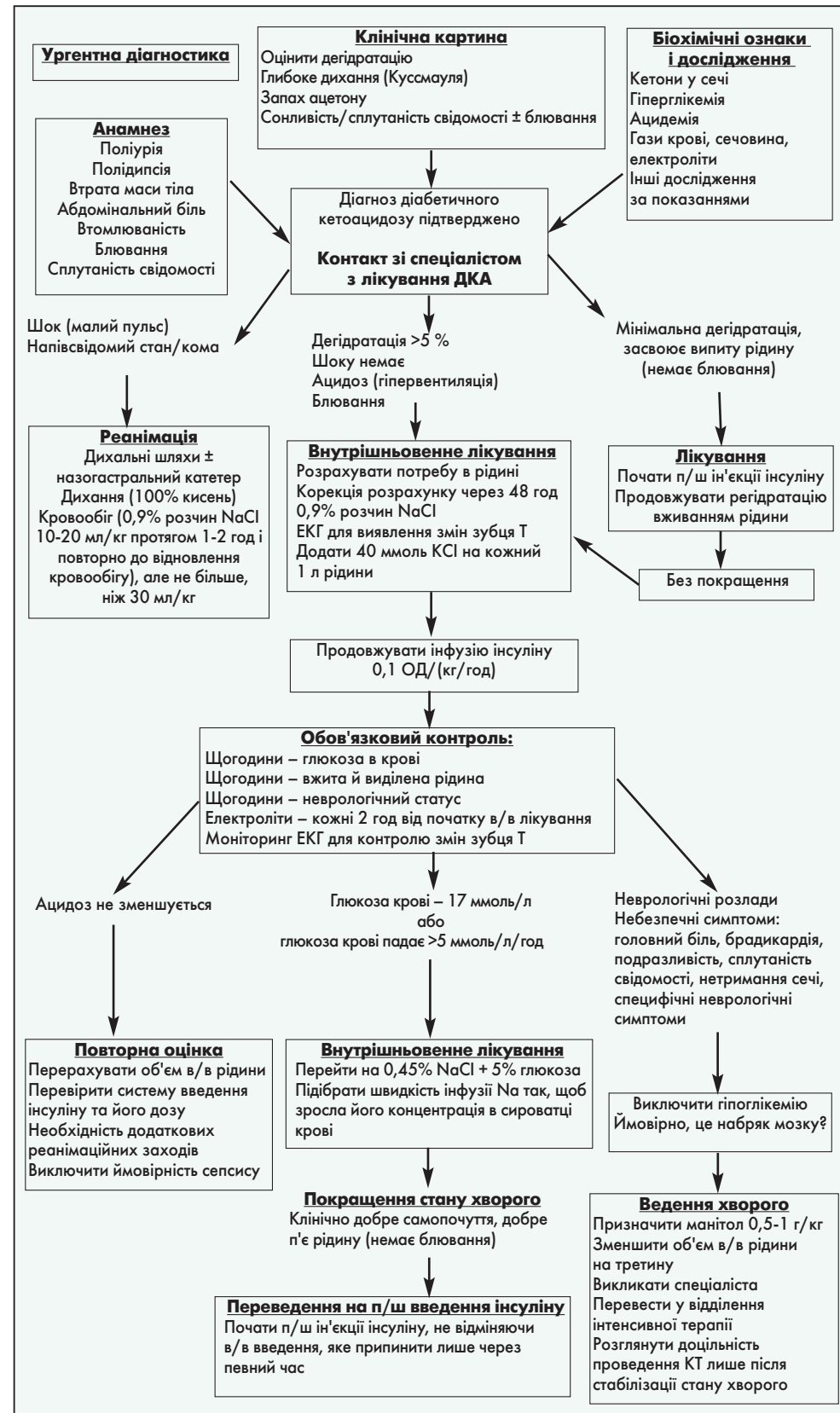


Рис. 3. Алгоритм ургентної діагностики і тактики ведення ДКА у лікувальних закладах третього рівня (Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011)

Таблиця 3. Альтернативний приклад об'ємів рідин для проведення наступної фази регідратації (ISPAD Clinical Practical Consensus Guidelines, 2009)

Маса тіла, кг	Підтримуючий об'єм, мл/24 год	ДКА: підтримуючий 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 засновані на значеннях підтримуючих об'ємів згідно з D.C. Daggow (1959). Для маси тіла >32 кг об'єми підбрано так, щоб не перевищувати у 2 рази підтримуючі об'єми.



**Н.Б. Зелінська**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

## Діабетичний кетоацидоз у дітей

Продовження. Початок на стор. 27.

різниці), що завжди потребує значно більше часу, ніж нормалізація лише концентрації ГК.

- 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  $\leq 0,05$  ОД/кг/год за умови, що метаболічний ацидоз при цьому продовжує знижуватися.

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

- Для попередження надмірно швидкого зниження рівня ГК і розвитку гіпоглікемії, коли концентрація ГК зменшиться приблизно до 14-17 ммоль/л, або раніше, якщо її зниження відбувається занадто швидко, до рідини, яку 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% розчину декстрози (глюкози) для попередження розвитку гіпоглікемії, коли є необхідність продовжувати інфузію інсуліну для корекції метаболічного ацидозу.

- Якщо рівень ГК зменшується дуже швидко ( $>5$  ммоль/л/год), доцільно додати 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 проведення безперервного внутрішньовенного вливання інсуліну є неможливим, 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 год (однак таке введення протипоказане у разі порушення периферичної циркуляції):

- початкова доза аналога інсуліну ультракороткої дії – підшкірно 0,3 ОД/кг, через 1 год і надалі щогодини – із розрахунку 0,1 ОД/кг або 0,15-0,20 ОД/кг кожні 2 год;

- якщо концентрація ГК знизилася до показника  $<14$  ммоль/л, а ДКА зберігається (рН залишається  $<7,3$ ), необхідно додати 5% глюкозу і продовжувати інсулінотерапію, як зазначено вище;

- якщо прояви ДКА зменшуються і концентрація ГК становить  $<14$  ммоль/л – зменшити дозу аналога інсуліну до 0,05 ОД/кг/год для того, щоб утримувати 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 його в дозі  $<0,05$  ОД/кг/год, оскільки він необхідний для пригнічення кетогенезу й усунення ацидозу. Тому перша підшкірна ін'єкція вводиться за 1-

2 год до припинення внутрішньовенного введення інсуліну (аналога інсуліну ультракороткої дії – за 15-30 хв), щоб він встиг потрапити в кров. При використанні інсулінів середньої тривалості або тривалої дії інтервал має 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 пацієнта на підшкірне введення інсуліну слід частіше визначати рівень ГК, щоб попередити розвиток гіпер- або гіпоглікемії.

### Усунення 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 гліюкогенезу та протеолізу, викликане недостатністю інсуліну, також стимулює вихід іонів калію з клітини. Організм втрачає калій при блюванні і внаслідок осмотичного діурезу. Значне зменшення об'єму рідини викликає вторинний гіперальдостеронізм, який призводить до збільшення екскреції калію із сечею і ще більшого посилення його дефіциту в крові. При порушенні функції нирок, з підвищенням концентрації ГК та зменшенням екскреції калію, створюються умови для розвитку гіперкаліємії. Введення 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 у дитини можна встановити за допомогою ЕКГ. Сплющення зубця Т, збільшення інтервалу QT і поява зубців U характерні для гіпокаліємії. Високі, симетричні пікоподібні зубці Т, укорочені інтервали QT є ознаками гіперкаліємії.

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

- Якщо у хворого рівень калію в сироватці крові знижений, введення калію слід починати одночасно з початком поповнення обсягу рідини і 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 у дитини можна виявити за допомогою ЕКГ (плоский зубець Т, подовження інтервалу QT, зубці U – ознаки гіпокаліємії).

- На початку лікування вводять розчин, у яких концентрація калію становить 40 ммоль/л. Далі замісна терапія калієм ґрунтується на даних його визначення в сироватці крові. Якщо калій вводиться з першим розчином для швидкого відновлення об'єму, його концентрація має становити 20 ммоль/л.

- Калію фосфат можна використовувати поряд 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.

- Введення 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, можна зменшити швидкість інфузії інсуліну.

### Відновлення кислотно-лужної рівноваги

Першопричиною виникнення метаболічного ацидозу є дефіцит інсуліну. Тому кислотно-лужна рівновага зазвичай відновлюється у 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.

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

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

Якщо під час первинного дослідження встановлюють рівень 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 вводиться з розрахунку 1-2 ммоль/кг маси тіла: 50% дози вводять протягом 30 хв, інші 50% дози – упродовж 1-2 год. Обов'язковим є додаткове введення розчину калію. Після досягнення рН  $\geq 6,9$  введення бікарбонату припиняють.

### Інші заходи

**Корекція фосфатів.** Виснаження внутрішньоклітинного пулу фосфатів при ДКА відбувається внаслідок осмотичного діурезу. Після початку лікування спостерігається 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 у разі внутрішньовенного введення рідин без вживання їжі понад 24 год. Разом з тим проведене проспективне дослідження не продемонструвало клінічних переваг заходів щодо відновлення рівня фосфатів у крові, а введення фосфатів може провокувати гіпокальцемію. Лікування призначається лише у разі тяжкої гіпофосфатемії, що поєднується із слабкістю нез'ясованого походження. Як безпечну альтернативу можна використовувати введення або калію фосфату, або його поєднання з калію хлоридом чи калію ацетатом, за умови моніторингу рівня кальцію в крові, щоб уникнути розвитку гіпокальцемії.

**Для профілактики синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ)** двічі протягом першої доби вводять гепарин по 2500-5000 ОД (з подальшим контролем часу згортання крові).

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

**Лікування набряку мозку** слід розпочати при першій підозрі на його розвиток, тому біля ліжка хворого мають бути доступні розчин манітолу і гіпертонічний розчин натрію хлориду:

- перш за все головний кінець ліжка хворого необхідно підняти;

- ввести манітол внутрішньовенно з розрахунку 0,5-1,0 г/кг маси тіла протягом 20 хв і за відсутності реакції упродовж 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 з розрахунку 5-10 мл/кг маси тіла, який вводять протягом 30 хв;

- пацієнтам із загрозою легеневої недостатності може знадобитись інтубація, разом з тим не рекомендується інтенсивна гіпервентиляція (до рСО<sub>2</sub>  $<2,9$  кПа [22 мм рт. ст.]), яка асоціюється з поганими результатами;

- після того, як буде розпочато лікування набряку мозку, бажано провести комп'ютерну томографію головного мозку для виявлення можливих органічних причин розладів функціонального стану мозку (спостерігають приблизно у 10% випадків), зокрема тромбозів або кроволивів, які вимагають специфічної терапії.

### Прогноз

Під час лікування ДКА можливі такі ускладнення, як неадекватна регідратація, гіпоглікемія (внаслідок швидкого зниження глікемії), гіпокаліємія (інсулінотерапія, введення 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.

Іншими несприятливими наслідками ДКА, у тому числі такими, які можуть спричинити смерть хворих, є: гіпокаліємія, гіперкаліємія, тяжка гіпофосфатемія, гіпоглікемія, інші ускладнення з боку ЦНС (ДВЗ, тромбоз синусів твердої мозкової оболонки, тромбоз базиллярної 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, доки не будуть з'ясовані його причини і проведені відповідні заходи, спрямовані на те, щоб уникнути його повторення.

Доцільною є практика визначення в домашніх умовах концентрації  $\beta$ -гідроксибутирату в крові одночасно з визначенням рівня кетонів у сечі, що сприяє ранній діагностиці ДКА і зменшує кількість звернень до лікувальних установ (відділень швидкої допомоги, а також госпіталізацій до профільного стаціонару). Така рекомендація обґрунтована тим, що концентрація  $\beta$ -гідроксибутирату в крові є більш чутливим показником кетозу, і якщо тест на визначення рівня кетонів у сечі буде або негативним, або слабо позитивним, або виявлятиме лише сліди кетонів, концентрація  $\beta$ -гідроксибутирату в крові може підвищитися до рівня, характерного для ДКА. Визначення концентрації  $\beta$ -гідроксибутирату в крові особливо важливе для профілактики ДКА у хворих, що користуються інсуліновими помпами, оскільки припинення подачі інсуліну у них швидко призводить до кетозу.