

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ У ДЕТЕЙ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ СД 1 ТИПА

Марьина Ольга Ивановна

студент, ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра педиатрии №1, РФ, г. Ярославль

Туз Валентина Валентиновна

Щедрова Елена Валентиновна

Макина Ольга Викторовна

научный руководитель, доцент, канд. мед. наук, ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра педиатрии №1, РФ, г. Ярославль

Туз Валентина Валентиновна

научный руководитель, главный областной детский эндокринолог, Заведующая эндокринологическим отделением ОДКБ г. Ярославля, РФ, г. Ярославль

Щедрова Елена Валентиновна

научный руководитель, детский эндокринолог ОДКБ г. Ярославля, РФ, г. Ярославль

DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED TYPE 1 DIABETES

Olga Maryina

Student, FSBEI HE Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Pediatrics No. 1, Russia, Yaroslavl

Olga Makina

Scientific director, Associate Professor, Cand. honey. sciences, FSBEI HE Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Pediatrics No. 1, Russia, Yaroslavl

Valentina Tuz

Chief regional pediatric endocrinologist, Head of the endocrinology department of the CSTO in Yaroslavl, Russia, Yaroslavl

Elena Shchedrova

pediatric endocrinologist of the CSTO in Yaroslavl, Russia, Yaroslavl

Аннотация. Одним из часто встречаемых острых осложнений у детей с сахарным диабетом типа 1 (СД1) является диабетический кетоацидоз (ДКА), особенно при впервые выявленном

заболевании [3]. По данным мировой литературы, частота манифестации СД1 в состоянии ДКА варьирует от 20 до 80%, а летальность достигает 0,5%. Основной причиной летальности ДКА является отёк головного мозга, который развивается, как правило, вследствие проведения неадекватной интенсивной терапии.

Abstract. One of the most common acute complications in children with type 1 (T1DM), diabetes mellitus is diabetic ketoacidosis, especially in the case of a newly diagnosed disease. According to the world literature, the frequency of manifestation of DM 1 in the state of DKA varies from 20 to 80%, and the mortality rate reaches 0.5%. The main cause of DKA mortality is cerebral edema, which develops, as a rule, due to inadequate intensive therapy.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетический кетоацидоз; отек мозга, дети.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic ketoacidosis; cerebral edema; children.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время проблема распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире приобретает черту глобального характера. По данным Международной диабетической федерации [14], в Европе насчитывается 297 тыс. детей с СД1. В Российской Федерации (РФ) в 2019 году (Викулова О.К., 2020) зарегистрировано 28 919 детей и 10 828 подростков с СД1 [13]. Тенденция к росту заболеваемости СД остается неизменной. По данным источника ТАСС (Голикова Т.А., 2020) в РФ на октябрь 2020 года на диспансерном учете состоят 5,1 млн. взрослых и около 50 тыс. детей с СД. В сравнении с предыдущим годом число больных увеличились на 4,7 % и 5,3 %, соответственно.

Наиболее высокая распространенность СД1 на 07.07.2020 г. фиксируется в Чукотском автономном округе (714,8 на 100 тыс. дет. населения) при средней распространенности СД1 в РФ 179,7; затем следует Республика Карелия (289,0); Вологодская обл. (266,6), Ленинградская обл. (249,2), Липецкая обл. (244,4), Санкт-Петербург (238,6) и Ярославская обл. (237,4). Заболеваемость СД1 в РФ на 2018 г. составила 7,4 на 100 тыс. дет. населения; в 2019 г. – 8,0 на 100 тыс. дет. населения [4].

В центральном федеральном округе лидирующую позицию, по-прежнему, занимает Ярославская обл. с показателями распространенности: 203,0 на 100 тыс. детского населения в 2019 г.; 222,2 в 2020 г. За последний год отмечен резкий подъем заболеваемости среди детей – 40,0 на 100 тыс. дет. населения, что не исключает возможную роль течения новой COVID-19 инфекции. Кроме того, зарегистрированы случаи летального исхода, вызванные тяжелым течением кетоацидоза.

В патогенезе СД1 играют роль как генетические, так и факторы окружающей среды (преципитирующие факторы) [5]. К таковым относятся инфекционные агенты (краснуха, цитомегаловирус, ЕСНО и Коксаки, энтеровирусная инфекция, эпидемический паротит и др.). Запускающийся процесс деструкции В-клеток поджелудочной железы островков Лангерганса приводит к истощению запасов инсулина и последующему развитию инсулинозависимого диабета.

Ввиду вышеизложенного, не следует исключать распространение новой коронавирусной инфекции (Covid-19) в 2020 году, как триггерного фактора резкого подъема заболеваемости СД среди детей.

Целью исследования явились выявление особенностей течения ДКА у детей с впервые выявленным СД1, а также анализ тактики терапевтических мероприятий в периоде оказания неотложной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 27 пациентов с впервые выявленным СД1, 13 мальчиков (48,1%) и 14 девочек (51,9 %). Возраст детей варьировал от 8 месяцев до 16 лет (средний возраст составил 7 лет). Более половины детей дошкольного возраста 52% и 26% дети младшего школьного возраста. Анализируемые параметры включали: длительность догоспитального этапа, жалобы, физикальные данные на момент поступления, уровень гликированного гемоглобина, кислотно-основное состояние, биохимический анализ крови, а также результаты дополнительных инструментальных методов исследования у пациентов с выявленным отёком головного мозга. Оценка фильтрационной функции почек произведена с помощью универсального калькулятора расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и клиренса креатинина. Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 13,0. Проверка нормальности распределения признаков произведена с помощью Критерия Шапиро-Уилка, используемого при ($n < 50$); достоверность различий между выборками выполнена непараметрическим методом с использованием точного критерия Фишера. Результаты представлены в виде средних значений, медианы (Me), межквартильного интервала и значений min/max.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего исследования длительность догоспитального периода оказалась вариабельной: от 2 суток до 6 месяцев (медиана составила 2 нед., нижний квартиль 1,125 нед., верхний 4 нед.) Минимальный период догоспитального этапа зафиксирован у детей грудного и раннего возраста: (Me) – 4 суток (0,57 недель) min 1 сут., max 14 сут., [2,75 сут.; 7,25 сут.]. Анатомо-физиологические особенности детей, характерные для данной возрастной группы, подтверждают полученные результаты. Относительная функциональная незрелость, проявляющаяся «физиологическим» дефицитом буферных оснований, лабильностью электролитного баланса, примитивным характером развития ацинусов, сниженная активность сурфактанта приводит к более быстрому развитию симптомов кетоацидоза [1].

Длительность догоспитального периода (Me) в группе 3-7 лет составила 2,5 нед. (min 1 нед., max 12 нед., нижний квартиль - 2 нед., верхний - 4 нед.), 7-10 лет - 3 нед. (min 1 нед., max 12 нед., [2 нед.; 4 нед.]), 10-16 лет - 2 нед. (min 1 нед., max 24 нед., [1,625 нед.; 2,75 нед.]).

Таким образом, чем больше возраст ребёнка, тем медленнее развивается декомпенсация СД, но несмотря на это временной диагностический промежуток должен быть сокращён до минимума.

Среди обследуемых пациентов, помимо основных клинических критериев СД при поступлении (полидипсия, полиурия, похудание), отмечены неспецифические симптомы, характерные для кетоацидоза (табл. 1).

Таблица 1.

Клинические симптомы кетоацидоза, выявленные при поступлении

Симптом	Группа		
	0-7 лет (n =14)	7-16 лет (n=13)	
Диспептические проявления	64,29 %	46,15 %	p
Одышка	42,86 %	7,69 %	p
Нет вышеперечисленных симптомов	28,57 %	53,85 %	p

* $p < 0,05$ – статистически достоверные различия.

Одним из самых частых, указывающих на наличие кетоза, являются диспепсические явления в 55,6%, многократная рвота в 29,6 % и однократная рвота в 25,9 % вследствие раздражающего действия кетоновых тел на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. У детей с СД1 длительная гипергликемия [7] и кетоацидоз [2] приводят к

дезорганизации сосудистого русла и развитию дистрофических изменений в железистом аппарате и в строге слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Клеточные повреждения тканей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы в результате воздействия метаболического ацидоза, гипергликемии, дегидратации, гиперкоагуляции, нарушения белкового обмена, снижения иммунитета происходят посредством механизмов, включающих оксидативный стресс, приводящий к накоплению активных форм кислорода и их метаболитов (реактивных оксидантов), повреждающих клетки слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и снижению экспрессии трофических факторов антиоксидантной защиты. Внутриклеточные компоненты (ингибитор нейротрансмиттеров, оксид азота) повышают чувствительность клеток слизистой оболочки желудка к действию повреждающих факторов, что приводит к диспептическому синдрому разной степени тяжести в зависимости от длительности гипергликемии и нарушения метаболических процессов, связанных с утилизацией глюкозы (глюкогенез, кетогенез). Так как инсулин сам по себе обладает цитопротективным, антиапоптотическим эффектом, опосредованным через зависимые гены (фактора некроза опухоли рецептора и супероксиддисмутазы), предупреждая оксидантзависимые повреждения и как результат неиммунную апоптотическую смерть клеток, то в условиях дефицита инсулина происходит активация свободно-радикального окисления, типичного для СД1 и угнетение антирадикальной активности. Поэтому кетоновые тела, как агрессивный фактор на слизистую оболочку пищеварительного тракта, из-за особенностей у детей незрелости характера и степени слизиобразования, выработки бикарбонатов, синтеза иммуноглобулина А и простагландина Е2, способствуют быстрому появлению диспептических симптомов, ускоряя процесс обезвоживания и развитию метаболического ацидоза.

Синдром дыхательной недостаточности в виде одышки наблюдался у 25,9 % пациентов, из них достоверно чаще у детей дошкольного возраста ($p=0,049$). Одышка у детей раннего возраста обусловлена сниженным комплаенсом легких, усилением тканевого дыхания, активным поглощением кислорода и интенсивным окислением глюкозы. Это связано с незавершённостью и незрелостью гуморальных и нервных механизмов регуляции метаболических процессов, с изменением скорости и направленности ряда метаболических путей и циклов, что определяется различной активностью генов-регуляторов, индукцией или репрессией синтеза ферментативных белков.

Гликемия при поступлении у пациентов варьировала от 13,7 до 44,4 ммоль/л. Медиана составила 25,0 ммоль/л, нижний квартиль - 22,0 ммоль/л; верхний - 30,9 ммоль/л. В возрасте 0-3 лет - 23,8 ммоль/л [22,1; 26,2], 3-7 лет - 23,0 ммоль/л [19,3; 31,3], 7-10 лет - 25 ммоль/л [23,9; 26,0], 10-16 лет - 28,9 ммоль/л [26,3; 32,4]. С увеличением возраста пациента отмечается небольшая тенденция к росту уровня глюкозы крови при поступлении. Показатель уровня глюкозы крови не всегда является критерием тяжести состояния. HbA1c у обследуемых пациентов варьировал от 8,9 до 16,3 %; (Me) - 13,6 % [11,8 %; 14,8 %].

Выраженность гипергликемии зависит от уровня подавления тканевой утилизации глюкозы и активации процессов гликогенолиза и образования глюкозы печенью за счет процессов глюконеогенеза. На фоне выраженной гипергликемии проявляется дефицит накопления клетками энергоемких молекул АТФ. Тяжелый энергетический голод тканей сопровождается компенсаторной реакцией активации контринсулярных гормонов: глюкагона, катехоламинов, глюкокортикоидов и гормона роста, которые добавочно стимулируют образование глюкозы за счет активации процессов гликогенолиза и глюконеогенеза в клетках печени. Данная активация дополнительно увеличивает выраженность гипергликемии и нарушает липидный обмен, что впоследствии вызывает серьезные нарушения в водно-солевом (осмотическом) гомеостазе. Выраженность нарушений осмоляльности сопровождается тяжестью метаболического ацидоза тем больше, чем меньше возраст ребёнка.

Степень метаболического ацидоза у поступивших детей с СД1 варьировала от лёгкой до тяжёлой. Чем меньше возраст, тем тяжелее ацидотическое состояние. Лёгкая степень метаболического ацидоза с рН 7,15-7,25 диагностирована в 14,8%, средняя с рН 7,15-7,0 у 18,5%, тяжёлый с уровнем рН менее 7,0 у 11,1 %. Возраст одного из трех детей с тяжёлым ДКА не достигал 1 года, что объясняет такую яркую клиническую симптоматику анатомо-физиологическими особенностями, характерными для детей грудного возраста. Больше, чем у половины детей (55,6%) уровень рН не выходил за пределы референсных значений, что

говорит о ранней выявляемости СД1 и одновременно о трудностях дифференциальной диагностики.

Кетонурия, обуславливающая тяжёлое состояние декомпенсации заболевания, наблюдалась у всех пациентов (среднее значение 5,7 ммоль/л). Быстрое нарастание концентрации кетоновых тел при декомпенсации СД обусловлено не только их усиленной продукцией, но и снижением их периферической утилизации и экскреции с мочой в связи с дегидратацией и олигурией, сменившей полиурию. Диссоциация кетоновых тел сопровождается эквимолярной продукцией ионов водорода. В условиях декомпенсации СД продукция кетоновых тел и, следовательно, образование ионов водорода превышают буферную способность тканей и жидкостей организма, что приводит к развитию тяжелого метаболического ацидоза [15]. Тяжесть состояния при кетоацидозе обусловлена резкой дегидратацией организма, декомпенсированным метаболическим ацидозом, выраженным дефицитом электролитов (калия, натрия, фосфора, магния и др.), гипоксией, гиперосмолярностью (в большинстве случаев) и нередко сопутствующим интеркуррентным заболеванием.

По результатам анализа кислотно-основного состояния крови парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$) у 95% находилось ниже референсных значений (35-45 мм.рт.ст.). Медиана $p\text{CO}_2$ составила 19,9 мм.рт.ст., нижний квартиль – 15,5 мм.рт.ст., верхний – 24,0 мм.рт.ст. Развившийся дыхательный алкалоз, возникает вторично, на фоне метаболического ацидоза (снижения уровня бикарбоната сыворотки).

Снижение парциального давления кислорода в артериальной крови ($p\text{O}_2$) фиксировалось у 50% детей. При референтном интервале 85-95 мм.рт.ст. медиана $p\text{O}_2$ составила 84,0 мм.рт.ст., нижний квартиль – 73,0 мм.рт.ст., верхний – 89,0 мм.рт.ст.

Дегидратация и гиповолемия при тяжёлой декомпенсации СД являются причиной снижения мозгового, почечного и периферического кровотока, что, в свою очередь, усиливает имеющуюся гипоксию ЦНС и периферических тканей и приводит к развитию олигурии и анурии. Гипоксия периферических тканей способствует активизации в них процессов анаэробного гликолиза и постепенному нарастанию уровня лактата. Относительный дефицит лактатдегидрогеназы при дефиците инсулина и невозможность полной утилизации лактата в цикле Кори являются причиной возникновения лактацидоза при декомпенсации СД1.

В биохимическом анализе крови у 33,3 % регистрируется снижение креатинина, из них у 18,5 % отмечалась повышенная СКФ. Увеличение СКФ возникает за счет изменения просвета приносящей и выносящей артериол. Развившаяся гипергликемия провоцирует расширение приносящей артериолы, в это время под влиянием вазоконстрикторов (контринсулярных гормонов) выносящая артериола сужается. В результате возникает внутриклубочковая гипертензия, приводящая в последующей гиперfiltrации [9]. Также во время фазы гиперfiltrации часто происходит снижение концентрации креатинина. По данным отечественных коллег (10), при ДКА возможно развитие транзиторной «преренальной» почечной недостаточности, вызванной гиповолемией и характеризующейся повышенной концентрацией креатинина в крови. Детский возраст, особенно ранний, характеризуется высокой напряженностью и неустойчивостью водно-электролитного обмена, что определяется интенсивным ростом ребенка и относительной незрелостью нейро-эндокринной и почечной систем регуляции. Вследствие этого водно-электролитный обмен у детей отличается более высокой суточной потребностью в воде и минеральных веществах, относительно большее, чем у взрослых выделение воды из организма экстраренальным путем и иное соотношение в организме внутриклеточной и внеклеточной жидкости [8].

Основные показатели кислотно-основного состояния крови в первые сутки госпитализации у ряда пациентов оставались в пределах референсных значений, однако в дальнейшем наблюдались изменения электролитных показателей и эффективной осмолярности плазмы. В первые сутки средняя эффективная осмолярность – 314,3 ммоль/л (максимальная 342,7 ммоль/л; минимальная – 290,1 ммоль/л). Средний показатель осмолярности в возрастной группе 0-3 лет – 316,7 ммоль/л; 3-7 лет – 313,7 ммоль/л; 7-10 лет – 314,8 ммоль/л; 10-16 лет – 313,2 ммоль/л. Значительный прирост эффективной осмолярности плазмы зафиксирован на вторые сутки госпитализации у пациентов с летальным исходом: 356,3 ммоль/л и 338,8 ммоль/л.

Если при длительно сохраняющейся гиперосмолярности произойдет её быстрая ликвидация (за счёт поглощения электролитов), то риск отёка головного мозга будет высок, и вследствие накопления большого количества органических осмолитов в цитоплазме, обратная тенденция к исходному состоянию клетки будет длительной, т.к. осмолиты очень медленно выводятся из клеток.

В патогенезе отёка мозга выделяют два механизма острой и хронической гиперосмолярности. В первом случае объём клеток увеличивается за счет быстрого изменения мембранного транспорта электролитов. Во втором, происходит адаптация – накопление органических осмолитов в цитоплазме, которые впоследствии очень медленно выходят из клетки. Особую роль отдают мио-инозитолу, за счет большого размера молекулы скорость выхода из клетки уменьшается в несколько раз. В дополнение, натрий-зависимый котранспортёр мио-инозитола в условиях хронической гиперосмолярности остается активированным длительный период, что влечет за собой высокий риск продолжительного отека [12].

Лечение ДКА состоит из ряда последовательных этапов: регидратационной терапии, инсулинотерапии, коррекции кислотно-основного состояния крови[6]. Отёк мозга, который может развиваться при неадекватном объеме регидратационной терапии и высокой скорости введения - является грозным осложнением среди детей с впервые выявленным СД1. По данным, консенсуса ISPAD по клинической практике (2014), отёк головного мозга не является редким феноменом у детей с ДКА, а встречается часто с разной степенью тяжести. Предрасполагающими факторами отёка мозга являются выраженная гиперкапния, повышенный уровень мочевины, тяжелый ацидоз, быстрое снижение эффективной осмолярности плазмы, раннее снижение натрия, неадекватный подход к регидратационной терапии, а также дети в возрасте от 0 до 5 лет. С целью исключения данного осложнения анестезиологам-реаниматологам рекомендуется заблаговременно производить расчет максимального суточного объёма вводимой жидкости.

Существует несколько методов определения суточного объема вводимой жидкости для детей: по возрасту и массе тела; из расчета на площадь поверхности тела (2000 мл/м²/сут) [11]. К рассчитанной физиологической потребности добавляется по 20—50 мл/кг/сут в зависимости от степени дегидратации и продолжающихся потерь.

Среди наблюдаемых пациентов у 12% поступивших в состоянии тяжёлого ДКА диагностирован отёк головного мозга (у двух детей с полиорганной недостаточностью, приведшей к летальному исходу). Особый риск в ликвидации ДКА представляет регидратационная терапия. Неадекватный объём и высокая скорость введения жидкости способствует развитию отека мозга, особенно у детей до 5 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациентов с СД1 на догоспитальной диагностике, кроме основных клинических критериев, необходимо учитывать симптомы кетоацидотического состояния в виде рвоты, синдрома дыхательной недостаточности разной степени выраженности, что достоверно чаще встречается особенно у детей грудного и раннего возраста.
2. Ранняя диагностика гипергликемических состояний и своевременная коррекция метаболических нарушений позволит предотвратить развитие тяжелого кетоацидоза и ликвидировать последующие осложнения.
3. Рациональный подход к инфузионной терапии позволит избежать грозных летальных осложнений.

Список литературы:

1. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Гордеев В. И. Интенсивная терапия критических состояний у детей: пособие для врачей. СПб.: Н-Л, 2014, — 976 с.
2. Витько, Л.Г. Клиническая характеристика абдоминального синдрома и состояние слоистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта по данным ЭГДС у больных

диабетическим кетоацидозом: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.05 / Витько Людмила Геннадьевна. - Хабаровск, 2008. -23 с.

3. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. - М.: Литтерра, 2014.

4. Диарегистр <http://diaregistry.ru>

5. Кеттайл В. М., Арки Р. А. Патофизиология эндокринной системы /пер. с англ. под ред. Смирнова Н. А.; под общ. ред. акад. Ю. В. Наточина. М.: Бином, 2007. - 335 с.

6. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей // под ред. Петерковой В.А. с соавт. // Сахарный диабет. Том 23, №1S, 2020.

7. Колтунцева, И.В. Особенности поражения пищеварительного тракта у детей с сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Колтунцева Инна Викторовна. - СПб., 2001. - 26 с.

8. Корочанская С.П., Быков И.М., Хвостова Т.С. Биохимические особенности обмена веществ у детей// уч.-мет. пос., 2-е изд. Перераб. Доп., Краснодар, 2018: 134 с.

9. Кучук Э.Н., Висмонт Ф.И. Патологическая физиология почек: уч.- мет. пос. - Минск: БГМУ, 2011 - 41 с.

10. Мкртумян А.М., Нелаева А.А Неотложная эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

11. Неотложная педиатрия [Электронный ресурс] / под ред. Б.М. Блохина - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437667.html>

12. Савин И. А., Горячев А. С. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации. 2-е изд. М.: НИИ нейрохирургии акад. им. Н. Н. Бурденко РАМН, 2016. - 331 с.

13. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364

14. IDF Diabetes Atlas. - 9th edition. - International Diabetes Federation, 2019.

15. Krane E. Diabetic Ketoacidosis. Ped Clinics N Amer 1987; 34:935–60.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.