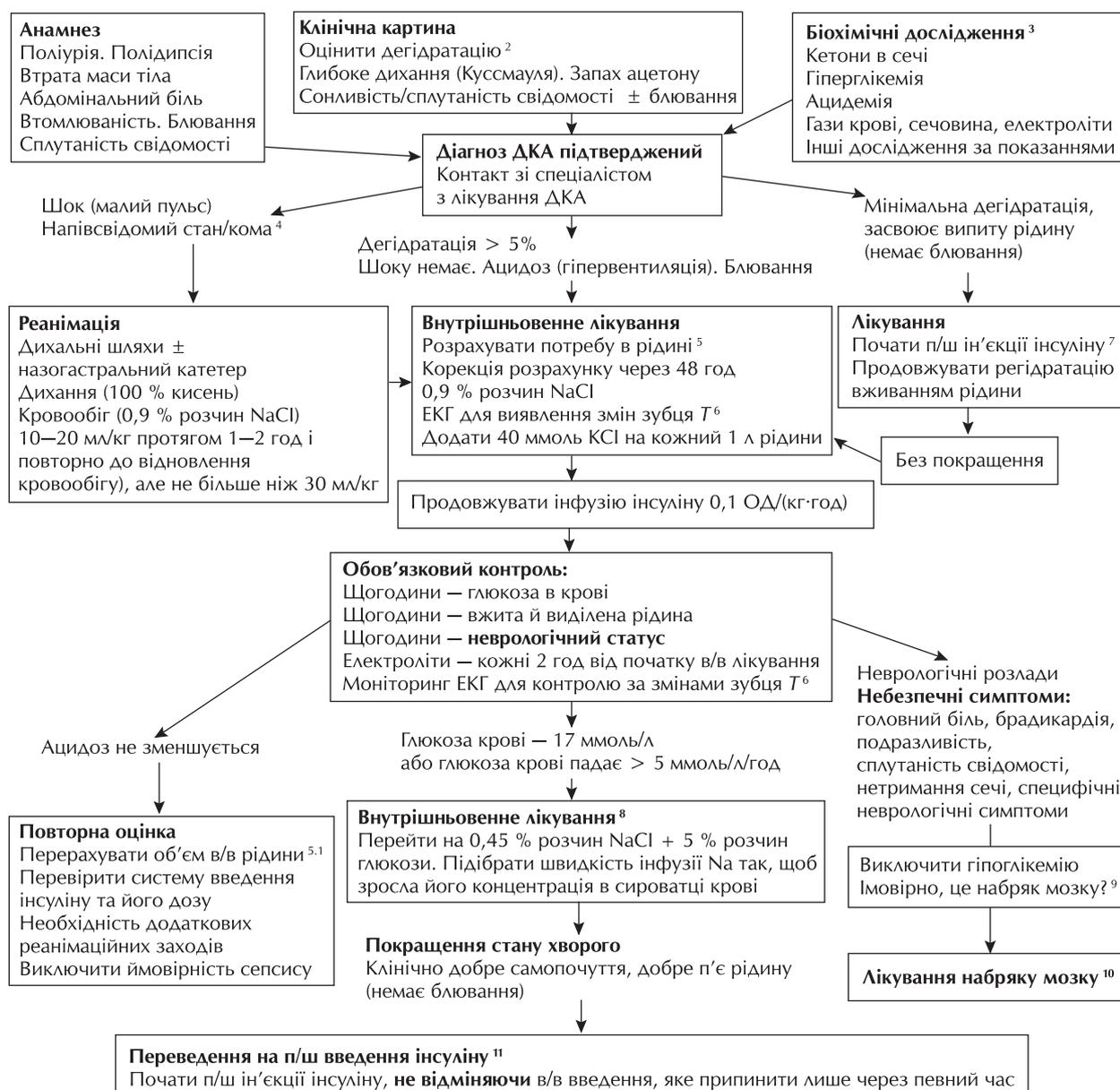


Практичні алгоритми в дитячій ендокринології*

Діабетичний кетоацидоз¹

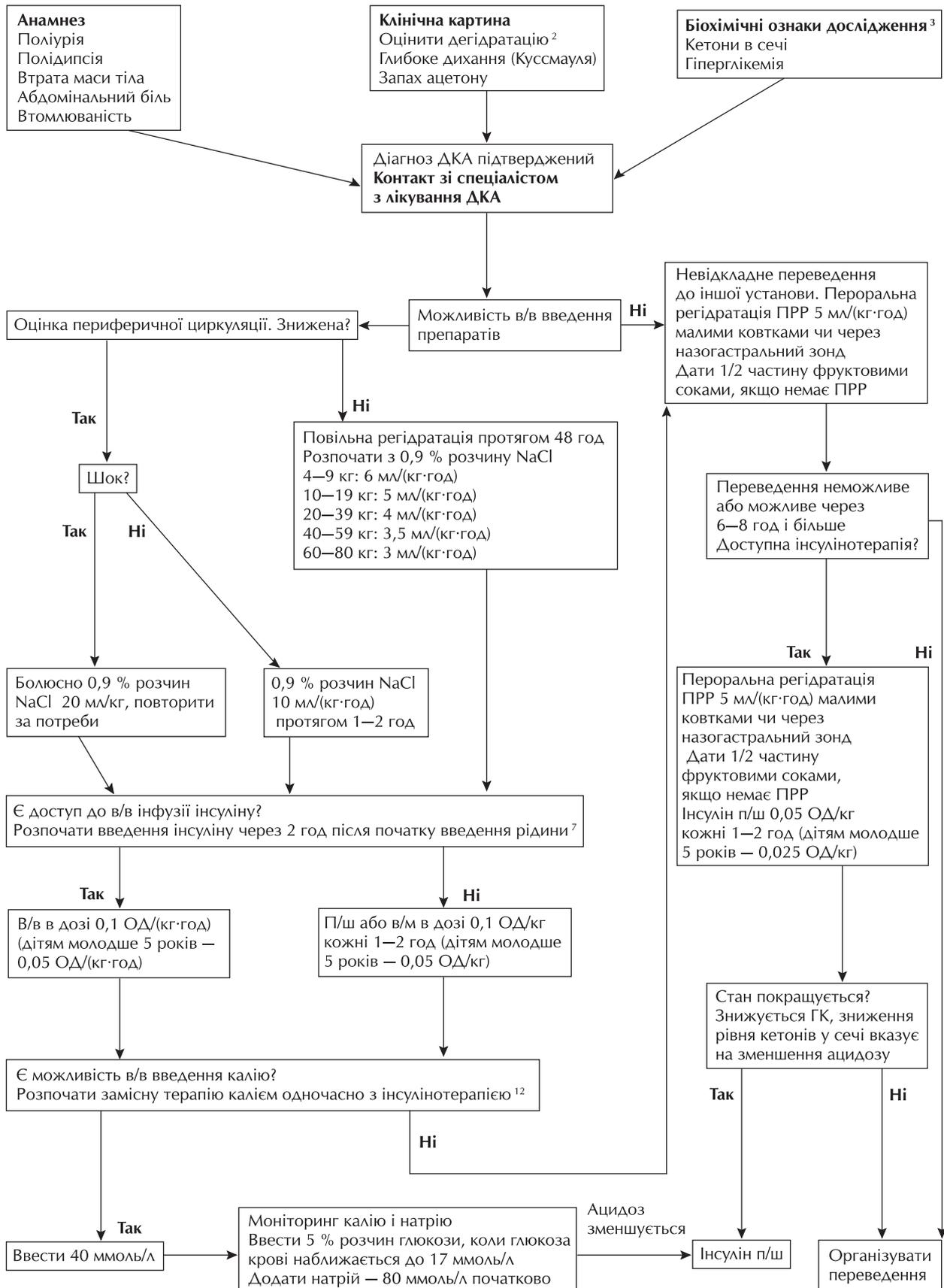
Алгоритм 1. Ургентна діагностика й тактика ведення діабетичного кетоацидозу (ДКА)
(Global IDF/SPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011)



*Продовження. Початок у № 2–4, 2012; № 1, 3, 4, 2013; № 1–4, 2014; № 1, 2, 3–4, 2015; № 1, 2, 2016.

Стаття надійшла до редакції 15 вересня 2016 р.

Алгоритм 2. Невідкладна терапія ДКА для лікувальних закладів 2-го рівня
(Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011)



Примітка. ПРР – пероральні розчини для регідратації; ГК – глюкоза крові.

Примітки

1 — діабетичний кетоацидоз (ДКА) — це цукровий діабет (ЦД) із глікемічним контролем високого ризику, абсолютною недостатністю інсуліну та підвищеним рівнем контрінсулярних гормонів, що супроводжується гіперкетонемією та кетонурією.

Ризик виникнення ДКА при діагностованому ЦД виникає в 1–10 % хворих за 1 рік. Смертність дітей від ДКА становить 0,15–0,30 %. Найчастішою причиною смерті (в 60–90 % від усіх випадків ДКА) стає набряк мозку. У світі частота реєстрації набряку мозку становить 0,5–0,9 %, а смертність — 21–24 %.

Діагноз ДКА зазвичай не викликає труднощів, але необхідно виявити поєднання гіперглікемії, ацидозу й підвищеного рівня кетонів. Тяжкий метаболічний ацидоз за відсутності гіперглікемії (або інших причин ацидозу, таких як ниркова недостатність) може вказувати на сепсис (грам-негативний), лактат-ацидоз (хвороба накопичення глікогену типу I), алкогольний кетоацидоз, передозування ацетилсаліцилової кислоти, деякі вроджені порушення метаболізму (пропіонова ацидемія, метил-малонова ацидемія).

2 — оцінка ступеня дегідратації. Клінічна оцінка ступеня дегідратації орієнтовна і ґрунтується на поєднанні об'єктивних ознак. Для виявлення як мінімум 5 % дегідратації та ацидозу, а також оцінки ступеня дегідратації в маленьких дітей зазвичай застосовують такі ознаки:

1. збільшення часу заповнення капілярів після перетиснення (у нормі $\leq 1,5-2$);
2. порушення тургору шкіри (суха або нееластична);
3. порушення дихання (гіперпноє, дихання Кусмауля).

До інших інформативних ознак дегідратації належать: сухість слизових оболонок, запалі очі, відсутність сліз, слабкий пульс і холодні кінцівки. Чим більше ознак, тим вищий ступінь дегідратації.

Ступінь дегідратації ≥ 10 % встановлюють, якщо пульс слабкий або не визначається, а також за наявності гіпотензії та олігурії.

3 — біохімічні критерії для діагностики ДКА.

1. Гіперглікемія (концентрація глюкози в крові (ГК) більше 11 ммоль/л). Проте в дітей, які отримували недостатнє лікування або не вживали вуглеводів чи вживали їх у невеликій кількості, іноді концентрація ГК може бути незначно підвищеною («углікемічний кетоацидоз»).

2. рН венозної крові менше 7,3 або концентрація бікарбонату менше 15 ммоль/л.

3. Кетонемія і кетонурія.

Тяжкість ДКА характеризують за ступенем ацидозу:

- легкий: рН венозної крові менше 7,3 або концентрація бікарбонату менше 15 ммоль/л;
- помірний: рН венозної крові менше 7,2 або концентрація бікарбонату менше 10 ммоль/л;
- тяжкий: рН венозної крові менше 7,1 або концентрація бікарбонату менше 5 ммоль/л.

4 — шкала Глазго для оцінки тяжкості коматозного стану (Шкала складається з трьох параметрів, які оцінюють у балах від 3 до 15; найнижча кількість балів — 3, а найвища — 15).

5 — для розрахунку об'єму води, необхідного для підтримки нормального рівня рідини в дітей, зазвичай використовують три методи: формулу Холлідея — Сегара¹, спрощену формулу Холлідея — Сегара² і

Шкала Глазго для оцінки тяжкості коматозного стану

Реакція очей	Словесна відповідь	Словесна відповідь (для дітей, які не вміють говорити)	Рухова реакція
1. Не розплющує очі	1. Не відповідає	1. Не реагує	1. Немає рухової реакції
2. Розплющує очі у відповідь на больове подразнення	2. Немає слів, видає тільки неподільні звуки, стогони	2. Невтішний, дратливий, неспинно плаче	2. Розгинається у відповідь на больове подразнення (стан децеребрації)
3. Розплющує очі у відповідь на словесну команду	3. Безладна мова*	3. Періодично вшухає, стогне, видає звуки	3. Згинається у відповідь на больове подразнення (стан декортикації)
4. Спонтанно розплющує і заплющує очі	4. Сплутані дезорієнтовані відповіді#	4. Затихає, коли плаче, реагує неадекватно	4. Відсмикує кінцівки у відповідь на больове подразнення
	5. Орієнтований, підтримує нормальну розмову	5. Посміхається, орієнтується на звук, слідує за об'єктом і взаємодіє з ним	5. Локалізує біль
			6. Виконує команди

Примітка. *Недоречні слова, не здатна підтримувати розмову. #Не утримує увагу; балакуча, але дещо дезорієнтована.

¹ Потреба для заповнення втрати рідини до нормального рівня в дітей (за формулою Холлідея — Сегара).

Середня (діапазон) втрата рідини	Добова потреба для заповнення (залежно від маси тіла)
70 мл (30–100 мл) на 1 кг маси тіла	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 10 кг — 100 мл/кг/добу; • на кожен кілограм від 11 до 20 кг — 1000 мл + 50 мл/кг/добу; • на кожен кілограм більше 20 кг — 1500 мл + 20 мл/кг/добу

² Спрощена формула Холлідея — Сегара: маса тіла менше 10 кг = 4 мл/кг/год; 11–20 кг = 40 + 2 мл/кг/год на кожен кілограм від 11 до 20 кг; більше 20 кг = 60 + 1 мл/кг/год на кожен кілограм більше 20 кг.

(5.1) Альтернативний розрахунок об'ємів рідин для проведення наступної фази регідратації

Маса тіла, кг	Підтримувальний об'єм, мл/добу	ДКА: підтримувальний об'єм + 5 % маси тіла/добу	
		мл/добу	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

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

формулу, засновану на площі поверхні тіла дітей понад 10 кг ($1500 \text{ мл/м}^2/\text{добу}$).

Проте фактичні втрати в кожного хворого можуть бути меншими або більшими від наведених у таблиці діапазонів.

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

7 — 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 в дозі 0,1 ОД/кг/год (наприклад, розвести 50 ОД інсуліну короткої дії у 50 мл фізіологічного розчину, і тоді в 1 мл розчину буде 1 ОД інсуліну). Така доза зберігається щонайменше до виходу хворого з ДКА (рН більше 7,3, бікарбонати більше 15 ммоль/л та/або нормалізація аніон-

ної різниці), що завжди займає значно більше часу, ніж нормалізація ГК.

У разі підвищеної чутливості хворого до інсуліну (трапляється в деяких маленьких дітей з ДКА) доза може бути зменшена до 0,05 ОД/кг/год або менше за умови, що метаболічний ацидоз при цьому продовжує знижуватися.

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

Для запобігання надшвидкому зниженню ГК і гіпоглікемії, коли ГК знизиться приблизно до 14–17 ммоль/л або раніше, у разі занадто швидкого падіння ГК, до рідин, які вводять внутрішньовенно, слід додати 5 % розчин глюкози (наприклад, 5 % розчин глюкози в 0,45 % розчині NaCl).

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

Якщо ГК падає дуже швидко (більше ніж 5 ммоль/л/год), доцільно додавати глюкозу до інфузійних розчинів ще до того, як ГК знизиться до 17 ммоль/л.

У випадках, коли безперервне внутрішньовенне вливання інсуліну неможливе, підшкірне або внутрішньом'язове введення аналогів інсуліну ультракороткої дії (лізпро, аспарт) щогодини чи кожні 2 год цілком безпечно й так само ефективно, як і внутрішньовенне введення інсулінів короткої дії, однак вони протипоказані особам з порушенням периферичної циркуляції.

8 — для ДКА характерні значна втрата води та електролітів із внутрішньо- і позаклітинних депо рідини. Незважаючи на дегідратацію, у хворих зберігається нормальний артеріальний тиск і сечовипускання, доки надмірна втрата об'єму рідини не призведе до критичного падіння ниркового кровообігу і гломерулярної фільтрації. Виразність виявів цих втрат варіює в різних хворих. Підвищення рівня азоту сечовини крові й гематокриту може бути корисним показником зменшення позаклітинної рідини.

9 — набряк мозку (рідкісне, але небезпечне ускладнення ДКА) може виникнути на початкових етапах цього стану, до початку інфузійної терапії.

Діагностичні критерії набряку мозку:

- патологічна рухова й вербальна реакції на больове подразнення;
- стан декортикації або децеребрації;
- параліч черепних нервів (найчастіше III, IV і VI пар);
- розлади дихання нейрогенної природи (наприклад, тахіпноє, дихання Чейна — Стокса, апноє — постійна інспіраторна активність із довгим судомним вдихом і вкороченим видихом).

Орієнтовні втрати електролітів і потреба для заповнення їх нормального рівня в дітей з ДКА

Показник	Середня (діапазон) втрата на 1 кг маси тіла	Добова потреба для заповнення (розрахунок — на 100 мл в/в введеного розчину)
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

Великі критерії: порушення процесів мислення/флуктуаційний стан свідомості; стала брадикардія (зниження частоти серцевих скорочень більше ніж на 20 за 1 хв), не зумовлена поліпшенням внутрішньосудинного об'єму або станом сну; нетримання сечі, що не відповідає віку.

Малі критерії: блювання; головний біль; тривалий сон і утруднення пробудження; діастолічний артеріальний тиск понад 90 мм рт. ст.; вік менше 5 років.

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

10 — **лікування набряку мозку** слід розпочинати за першої підозри про його розвиток:

- підняти головний кінець ліжка;
- ввести внутрішньовенно протягом 20 хв манітол із розрахунку 0,5–1,0 г/кг маси тіла й за відсутності реакції від 30 хв до 2 год повторити інфузію;
- зменшити на одну третину об'єм рідини, що вводиться;
- гіпертонічний (3 %) розчин натрію хлориду із розрахунку 5–10 мл/кг маси тіла протягом 30 хв може бути альтернативою манітолу або терапією другої лінії, якщо відсутня реакція на введення манітолу;
- інтубація може знадобитися пацієнтам із загрозою легеневої недостатності, проте інтенсивна гіпервентиляція асоціюється з поганими результатами, тому вона не рекомендована.

11 — на прийом рідин усередину й підшкірне введення інсуліну пацієнта переводять лише після того, як його клінічний стан значно поліпшується (можуть залишатися помірні явища ацидозу/кетозу). Якщо хворий добре сприймає пероральну регідратацію, обсяг внутрішньовенної рідини слід зменшити. Коли кетоацидоз усунутий, хворий приймає рідини всередину і планується переведення його на підшкірні ін'єкції інсуліну, найдоцільніше робити їх перед прийомами їжі. Для запобігання гіперглікемії першу підшкірну ін'єкцію інсуліну ультракороткої дії слід зробити

за 15–30 хв, а короткої дії — за 1–2 год до припинення його внутрішньовенного вливання. У разі застосування інсулінів середньої тривалості або тривалої дії інтервал має бути збільшений, а внутрішньовенне введення інсуліну слід зменшувати поступово. Після переведення хворого на підшкірне введення інсуліну слід частіше визначати ГК, щоб запобігти розвитку гіпер- або гіпоглікемії.

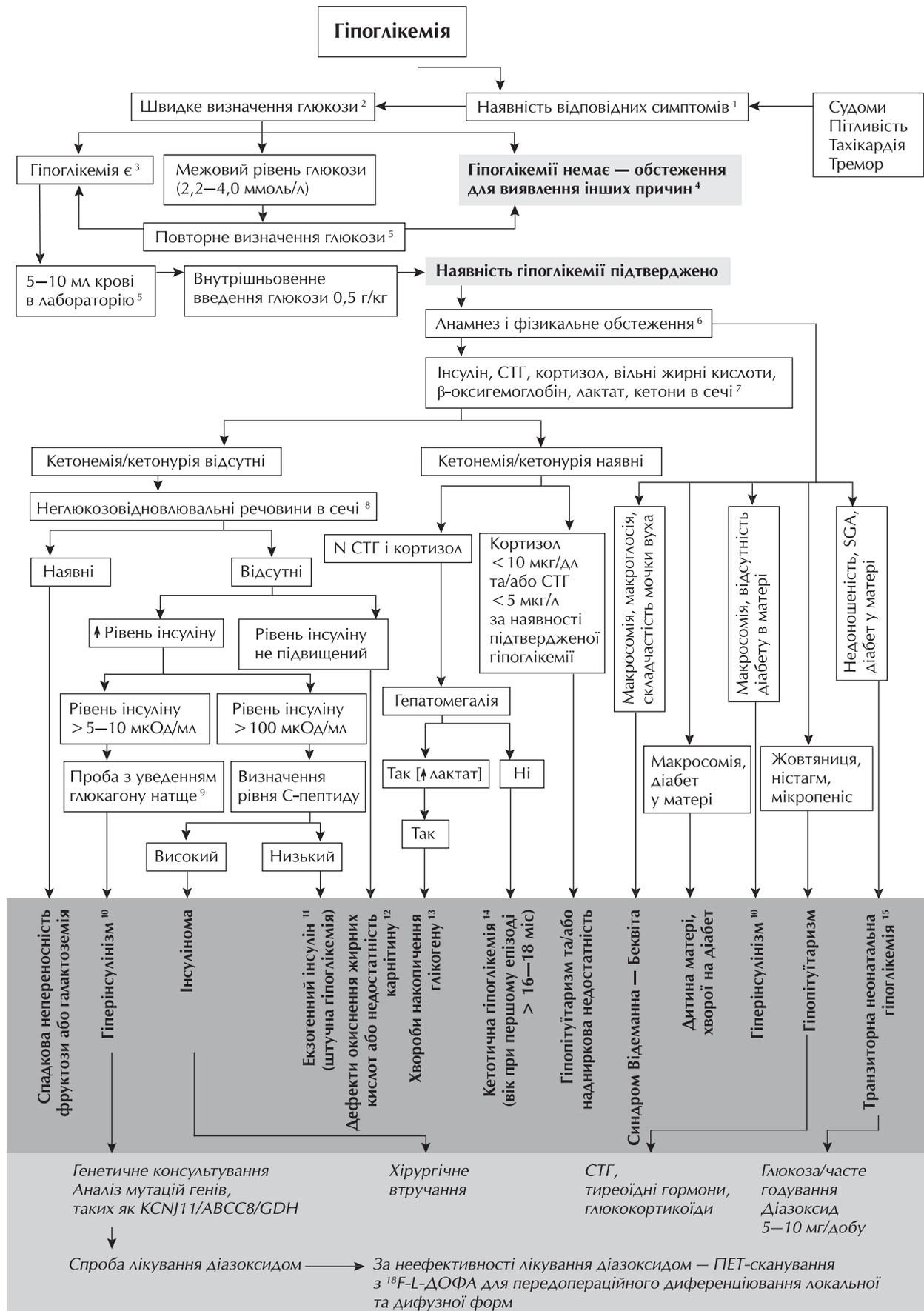
12 — при ДКА у дітей відзначають загальний дефіцит калію на рівні 3–6 ммоль/л. Головним чином відбувається втрата внутрішньоклітинного калію. Незважаючи на виснаження калію в організмі, під час обстеження рівень калію крові може бути нормальним, підвищеним або зниженим. При порушенні функції нирок з підвищенням 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.

Замісну терапію слід проводити незалежно від значень концентрації калію в сироватці крові. У хворого з гіпокаліємією потрібно починати введення калію 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 в дитини можна виявити за допомогою ЕКГ (див. п. 6).

На початку лікування вводять розчини, в яких концентрація калію становить 40 ммоль/л. Далі замісна терапія калієм ґрунтується на даних про його рівень у сироватці крові. Якщо калій вводять із першим розчином для швидкого відновлення об'єму, його концентрація має бути 20 ммоль/л. Калію фосфат можна використовувати разом з калію хлоридом або ацетатом.

Введення калію слід продовжувати протягом усього періоду внутрішньовенного введення рідини. Максимальна рекомендована швидкість внутрішньовенного введення — 0,5 ммоль/кг/год.

Гіпоглікемія



Примітки

1 — симптоми нейроглікопенії (сонливість, апатія, судомні посмикування, тремор, знепритомнення, судоми) та активації вегетативної нервової системи (пітливість, озноб, тремтіння, тахікардія, тривожність, голод).

2 — портативні глюкометри вимірюють концентрацію глюкози в цільній крові, яка в середньому на 10–15 % вище, ніж у плазмі або в сироватці, тому похибка при використанні портативних глюкометрів становить близько 10–15 %.

3 — концентрація глюкози в крові менше 2,2 ммоль/л підтверджує наявність гіпоглікемії; менше 3 ммоль/л — свідчить про високу ймовірність підозри на гіпоглікемію.

4 — перевірити інші можливі причини, такі як гіпокальціємія, гіпомагніємія, гіпонатріємія або первинні неврологічні захворювання.

5 — якщо при швидкому вимірюванні портативним глюкометром концентрація глюкози виявилася менше 4,0 ммоль/л, необхідно провести вимірювання в лабораторії. Якщо при вимірюванні в лабораторії концентрація виявилася менше 3 ммоль/л, необхідно продовжити обстеження на предмет гіпоглікемії.

6 — анамнез недоношеності, SGA (small for gestation age — дитини, яка народилася малою для свого гестаційного віку), діабету в матері, стійкої жовтяниці новонародженого, сімейний анамнез, прийом їжі, прийом лікарських засобів. Під час фізикального обстеження необхідно звернути увагу на такі вияви, як макросомія, гепатомегалія, мікропенія, ознаки синдрому Відеманна — Беквіта (Beckwith — Weidemann), лепречаунізму (синдром Донохью).

7 — кетонурія зазвичай свідчить про наявність кетонемії. У певних обставинах вимірювання рівня кетонів тіл (β -гідроксибутирату) в крові може допомогти підтвердженню кетонемії.

8 — тест сечі для визначення неглюкозовідновлювальних речовин буде позитивним у разі застосування Clintest, але негативним у випадку застосування Clinstix, тому що останній специфічний щодо глюкози.

9 — у хворих з гіперінсулінемією гіпоглікемія зазвичай розвивається протягом 6–8 годин від початку голодування. Введення глюкагону в дозі 50 мкг/кг викликає у хворих з гіперінсулінемією підвищення концентрації глюкози більше ніж на 2,2 ммоль/л вище від вихідного рівня, що відображає наявність адекватних запасів глікогену в печінці і збереження ферментних механізмів.

10 — діазоксид, октреотид, хірургічне лікування. Необхідно генетичне консультування для встановлення ризику рецидиву. Сьогодні є можливість дослідження мутацій генів, що регулюють секрецію інсуліну, зокрема генів, які беруть участь у регуляції АТФ-залежних калієвих каналів, KCNJ11 (Kir 6.2), ABCC8 (Sur 1), глутаматдегід-

рогенази, а також деяких інших, зокрема глюкокінази, що полегшує діагностику й генетичне консультування. Якщо в разі застосування консервативних лікувальних підходів, таких як діазоксид, октреотид разом із частим годуванням, не вдається контролювати гіпоглікемію, може знадобитися хірургічне лікування. Перед проведенням хірургічного висічення адекватного об'єму підшлункової залози слід, за можливості, виконати позитронно-емісійну томографію з ^{18}F -L-ДОФА, щоб віддиференціювати локальну і дифузійну форми гіперінсулінізму.

11 — штучний гіперінсулінізм виникає внаслідок примусового введення інсуліну дітям без цукрового діабету або надмірної кількості інсуліну — хворим на цукровий діабет, наприклад, медичним персоналом або родичами хворого на діабет.

12 — якщо загальний вміст карнітину в плазмі менше 30 мкмоль/л, слід перевірити сечу на предмет органічного ацидозу, який зазвичай спостерігається за різних форм порушення окиснення жирних кислот. Ведення хворого полягає в навчанні батьків не допускати голодування дитини без заповнення глюкозою (показано генетичне консультування для оцінки ризику рецидиву).

13 — для визначення ферментних дефектів метаболізму глікогену і глюконеогенезу зазвичай необхідно дослідити активність ферментів у крові або тканині, зокрема в печінці. Все доступнішими стають методи молекулярної діагностики. Наявність (лактат) ацидозу, наприклад, рН менше 7,35 та/або аніонна різниця ≥ 15 мекв/л, може допомогти встановленню діагнозу.

14 — кетотична гіпоглікемія спостерігається нечасто, тому згадується тут як діагноз виключення, хоча й залишається важливим предметом для обговорення. Зазвичай її відзначають у дітей раннього віку, дітей SGA, які можуть і надалі залишатися маленькими для свого віку. Гіпоглікемія зазвичай виникає під час супутніх захворювань з лихоманкою і після пропуску двох або більше прийомів їжі. Наявність кетонів у сечі відрізняє ці випадки від гіпоглікемії унаслідок дефектів окиснення жирних кислот, за яких у типових випадках відсутні кетони в крові й сечі. Уникнути гіпоглікемії може допомогти часте вживання напоїв, що містять глюкозу, і за необхідності — профілактичне внутрішньовенне повільне введення глюкози (5–10 мг/кг/хв протягом 5–10 годин). Рідних хворого необхідно навчити порядку визначення кетонів у сечі, і в разі їх виявлення — здійснення вказаних заходів.

15 — ці діти часто бувають SGA, котрі перенесли перинатальний стрес унаслідок асфіксії або кесаревого розтину, серед них частіше трапляються хлопчики. Причиною гіпоглікемії є гіперінсулінізм, що піддається корекції частим годуванням та/або застосуванням діазоксиду. Зазвичай спонтанне одужання настає в середньому у віці 6 міс.