
ПАМЯТИ НАШИХ УЧИТЕЛЕЙ

*Посвящается светлой памяти
профессора педиатра-эндокринолога
Мюде Ивановне Мартыновой
(1925—2002 гг.)*

© Коллектив авторов, 2003

*М. И. Мартынова, Л. Ф. Марченко, А. В. Картелишев,
В. П. Кукса, В. В. Смирнов, Л. В. Сапелкина*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ПРИ УРГЕНТНЫХ СОСТОЯНИЯХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Российский государственный медицинский университет, Москва

Острый кетоацидоз (ОК) и кома у детей и подростков, больных инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД), остаются нередкими и зачастую весьма грозными для жизни проявлениями заболевания, требующими неотложных комплексных лечебных мероприятий, включая реанимационные. По данным международной медицинской статистики, каждый 4—5-й ребенок с вновь выявленным ИЗСД госпитализируется в состоянии диабетической комы (ДК) на разных этапах ее развития. Например, по данным эндокринологического отделения Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ) Москвы (одного из крупнейших подразделений России) за 1996—2001 гг., такие показатели составили для ДК $22,5 \pm 1,7$ детей и для ОК $57,6 \pm 1,5$ детей, впервые заболевших ИЗСД. При этом в последние годы наблюдается тревожная тенденция к росту несвоевременной диагностики ОК и ДК даже у больных с установленным ранее диагнозом ИЗСД. По нашим данным, при установленном

диагнозе ИЗСД частота развития ОК у больных составляет 43%, причем 11,8% из них госпитализированы в состоянии ДК. В целом в течение последних 35 лет в эндокринологическое отделение МДГКБ из общего количества детей и подростков, больных ИЗСД (10 231), в состоянии ДК госпитализированы более 1500 (около 15%).

Понятно, что подобная статистика свидетельствует о серьезности проблемы поздней диагностики наиболее тяжелых синдромологических проявлений ИЗСД у детей и подростков, в том числе вследствие недостаточной информированности педиатров по данному вопросу.

Подтверждением служит то обстоятельство, что весьма нередко манифестация ИЗСД провоцируется каким-либо интеркуррентным, чаще вирусным заболеванием, и его первичные проявления «маскируются» этой патологией, тогда как сами клинические симптомы манифестации ИЗСД, в частности, даже при явных признаках ОК и ДК, «остаются в тени». Вследствие этого, а также в

связи с недостаточно высокой квалификацией врачей общей сети в области детской эндокринологии и практическим отсутствием системы наблюдения за детьми группы «высокого риска» по ИЗСД, его несвоевременный диагноз и в настоящее время оказывается очень частым у детей любого возраста.

На современном этапе развития диабетологии приходится с сожалением констатировать, что у 50% детей раннего возраста при первом обращении к врачу диагноз ИЗСД не устанавливается. Следует особо подчеркнуть необходимость исследования сахара в крови при всех тяжелых состояниях ребенка, тем более госпитализирующегося в отделение реанимации, чтобы во время диагностировать ОК и ДК и правильно определить тактику и стратегию лечения ребенка. Это особенно важно в связи с установленными нами многочисленными фактами, когда многие из тех детей, которым были выставлены неправильные диагнозы как при первом обращении к врачу, так и в приемных отделениях больниц, начинали получать лечение, соответствующее именно ошибочному диагнозу, и нередко переправлялись в другие больницы по мере появления новых симптомов прогрессирующего коматозного состояния, что крайне утяжеляло состояние больных, а также прогноз для их жизни, и затрудняло процесс интенсивного лечения уже при верификации диагноза ИЗСД.

Многолетний опыт научно-прикладных разработок проблемы ОК и ДК, проведенных в нашей клинике, позволяет говорить о том, что параллельно увеличению в плазме крови больных ИЗСД содержания глюкозы, общих липидов, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), кровотока в сосудах головного мозга снижается. Меньшей величине кровенаполнения соответствует и меньший уровень относительного кислородного насыщения крови. Именно поэтому кетоацидотическая форма ДК характеризуется у больных детей и подростков весьма значительным ухудшением кровоснабжения головного мозга, сопровождающимся резкой дилатацией артериол и венул. По мере ликвидации коматозного состояния и симптомов ОК наблюдаются улучшение кровотока и коррекция тонуса артериол на фоне определенного спазмирования венул и увеличения периферического сопротивления току крови (вероятно, компенсационного генеза), что следует учитывать при мониторинге контроле и организации терапии этих больных.

Основные признаки ОК на фоне текущего ИЗСД, а также у впервые заболевших им детей, хорошо известны. К классическим признакам ИЗСД присоединяются (постепенно, порою в течение нескольких дней) более острые (при текущем ИЗСД) или ранее отсутствовавшие проявления в виде нарастающего, нередко «беспричинного» («непонятного»), ухудшения состояния ребенка в виде усиливающейся жажды и полиурии, приводящих к выраженной дегидратации (сухость кожи и слизистых оболочек, снижение массы тела), появления неприятного (необычного для родителей или наблюдающего врача) запаха ацетона изо рта, полного отказа от еды, рвоты и нередко боли в животе. У ребенка отмечаются тахикардия, снижение АД и первые признаки нарушения сознания в виде постоянной сонливости и выраженной слабости ребенка.

Возникновение этих симптомов свидетельствует о первом, начальном этапе развития ОК и ДК. Запоздывание диагноза или ошибочный диагноз приводят к дальнейшему усугублению тяжести состояния — развитию второго этапа прогрессирования ОК и кетоацидотичес-

кой комы (КАК). Он характеризуется появлением резкого нарушения дыхания вплоть до токсического дыхания типа Куссмауля, нарастанием циркуляторных расстройств, снижением мочеиспускания, нарастанием дегидратации и нарушением сознания по типу сопорозного. Третий этап развития ДК — полная потеря сознания, отсутствие кожных и сухожильных рефлексов, коллапс, анурия. Диагноз ДК подтверждается наличием гипергликемии, метаболического ацидоза, гипокапнии, гипоксии, гиповолемии, кетоза, нарушений микроциркуляции, увеличения в крови показателей лактата и пирувата, сопровождающихся развитием набухания и отека мозга, иногда приводящими к катастрофическому синдрому — вклинению и ущемлению ткани мозга в большом затылочном отверстии. Вариант КАК у детей, по нашим данным, имеет очень высокую частоту, составляя 78,1% среди всех форм ДК при ИЗСД.

Гиперлактацидемическая (молочнокислая) ДК (ГЛДК) встречается значительно реже КАК (в 7—13% наших наблюдений). ГЛДК отличается на начальных этапах развития жалобами детей на боли в области сердца, за грудиной, в мышцах верхних и нижних конечностей, что проявляется общим беспокойством ребенка на фоне резко выраженного токсического дыхания. Метаболические синдромы при ГЛДК характеризуются умеренной гипергликемией, слабым кетозом, но резко выраженным метаболическим ацидозом, гиперпируватемией и синдромом эксцесс-лактата.

Гиперосмолярная ДК (ГОДК) при ИЗСД, описанная впервые у лиц пожилого и старческого возраста, у детей, как правило, не имеет классической картины и может рассматриваться как вариант ДК (8,2%). При ГОДК могут быть длительная выраженная полиурия и полидипсия в предшествующем периоде, приводящие к резкой дегидратации организма, выраженные неврологические расстройства, иногда повышение температуры тела до гипертермии. Метаболические расстройства при ГОДК характеризуются почти полным отсутствием гиперкетонемии, лактацидемии и ацидоза, а также токсического дыхания, но чрезвычайно высоким уровнем в крови глюкозы, натрия, хлора, мочевины, что обуславливает выраженную гиперосмолярность плазмы.

Многолетние наблюдения за детьми, поступающими с впервые выявленным заболеванием в состоянии ОК и ДК, позволили обнаружить неоднородность клинических проявлений ДК. Так, у 25% больных детей на начальных этапах ОК проявлялся выраженным абдоминальным синдромом, у 25% — преимущественно кардиоваскулярным вариантом, у остальных детей — преобладающими церебральными нарушениями или не выявлялось преобладания того или иного синдрома. Выявление клинических и метаболических особенностей ОК у детей с впервые выявленным ИЗСД необходимо для индивидуализации терапевтической коррекции в первые часы неотложной терапии.

Развитие абдоминального синдрома протекало бурно (за 14—16 ч) и нередко служило поводом для экстренной госпитализации больных. Кроме описанных типичных симптомов начинающейся ДК, у детей отмечались тошнота, рвота, болезненность живота при пальпации, напряженность мышц живота, угнетение сухожильных рефлексов. Эти симптомы отмечались чаще на первом (56%), чем на втором (34%) этапе развития ДК.

При кардиоваскулярном синдроме на первый план выступают симптомы сердечно-сосудистой недостаточности, состояние детей при поступлении в стационар было

очень тяжелым (у 64% ДК II степени и у 36% ДК I степени). Следует отметить, что в периоде начальных проявлений манифестации ИЗСД у 46% детей отмечались жалобы на головокружение, у 27% — обмороки, некоторые жаловались на сильные боли в области сердца. У 36% детей родители отмечали резкую бледность и синюшность кожных покровов. При поступлении в клинику у детей выявлялись одышка, изменение уровня АД, крепитирующие хрипы в легких — симптомы, не встречающиеся при абдоминальном варианте ДК. В связи с нарушением микроциркуляции и связанной с ней ишемией тканей, у детей с кардиоваскулярным вариантом ДК концентрация в сыворотке крови лактата и пирувата в 2 раза превышала величины у детей с абдоминальным синдромом. При ДК базальный уровень гликемии в обеих группах не имел отличий, не превышая 21 ммоль/л.

Для оптимизации терапии этих больных с первых минут лечения необходимо внутривенное струйное (200—300 мл) и капельное (с индивидуально необходимой частотой инфузии) введение 5% раствора глюкозы в качестве ведущего антилактацидемического средства. На фоне такой терапии нами обнаружены достоверно более быстрые темпы снижения пируватемии по сравнению с лактацидемией, что приводит к возрастанию отношения лактат/пируват, несмотря на снижение их абсолютных значений. Последнее свидетельствует о наличии патохимических изменений в системе тканевого дыхания, несмотря на явное клиническое улучшение состояния больных. Таким образом, при кардиоваскулярном синдроме создаются наибольшие трудности в постановке диагноза у впервые заболевших детей, хотя и ведущий абдоминальный синдром нередко «уводит» мысль врача от ИЗСД.

Отмеченные недостатки в своевременности диагностики ОК и ДК указывают на неотложную необходимость в спорных случаях и при явном подозрении на их развитие проведения, помимо клинических анализов крови и мочи, срочных исследований в крови следующего комплекса параметров — глюкозы, КОС, электролитов (калий, фосфор, натрий, кальций), мочевины, трансаминаз, коагулограммы, желателен лактата и пирувата, а также сахара и ацетона в моче.

Неотложная терапия больных в состоянии ОК и на начальном этапе ДК должна включать очистительную клизму и введение через прямую кишку 4% раствора натрия бикарбоната; промывание желудка 2% раствором натрия бикарбоната или физиологическим раствором или раствором Рингера при абдоминальном варианте ДК. Эти процедуры могут быть затружены лишь при крайне тяжелом состоянии на фоне выраженного кардиоваскулярного синдрома.

Основными методами интенсивной терапии в *состоянии ДК* остаются регидратация для устранения гиповолемии и метаболического ацидоза и введение инсулина короткого действия (ИКД), в том числе внутривенно (струйно и капельно). Если не уменьшить явления дегидратации, то инсулинотерапия может привести к углублению гиповолемического шока, так как концентрация глюкозы во внеклеточной жидкости станет недопустимо низкой, а ее осмотическая концентрация в клетках окажется выше, чем во внеклеточной жидкости, и глюкоза начнет поступать в клетку, провоцируя и обуславливая ее отек, а также увеличивая дефицит ОЦК и поддерживая механизмы шока.

Количественные параметры инфузионных растворов зависят как от возраста ребенка, так и от степени тяжести метаболических расстройств. Положительный эффект

достигается введением растворов при ДК I, II и III степени в объемах соответственно 50—75—100 мл/кг массы тела в сутки. Темп введения жидкости должен быть наиболее интенсивным в первые 4—6 ч лечения, составляя не менее $\frac{1}{3}$ или $\frac{1}{2}$ от общего суточного объема жидкости, под контролем состояния сердечной деятельности и почек. Об адекватности лечения свидетельствует появление после обычной анурии самостоятельного мочеиспускания.

Учитывая различие метаболических критериев, определяющих клинический вариант ДК, нами разработаны 2 вида стартовых растворов.

При кардиоваскулярном варианте ДК основой является 5% раствор глюкозы в количестве 200—300 мл на первое капельное введение (раствор 1); *при абдоминальном варианте* — раствор Рингера или физиологический раствор 200—250 мл с добавлением 8—10 г глюкозы, используя концентрированные ее растворы в малом объеме (раствор 2). В оба раствора добавляется до 15 мл 5% раствора калия хлорида, 0,05 г кокарбоксылазы, 500 ЕД гепарина, по показаниям 10 мл панангина. Каждый из стартовых растворов должен содержать от 3 до 6 ед. ИКД (7—8 ч).

В последующие часы суток инфузионная терапия обеспечивается чередованием этих растворов. При выраженном метаболическом ацидозе ($\text{pH} \leq 7,1$) вводят 4% раствор натрия бикарбоната из расчета 5—6 мл на кг массы тела однократно, по показаниям повторно, под контролем КОС. 2% растворы соды с успехом можно вводить методом капельных клизм.

Положительный эффект от лечения в течение суток достигается назначением ИКД при коме I степени — в дозе 0,7—0,8 ед./кг, при коме II степени — 0,9—1,0 ед./кг и при коме III степени — 1,0—1,2 ед./кг. Необходимо при этом ориентироваться на поддержание уровня гликемии в диапазоне 14—16 ммоль/л. Как показывает наш опыт, в начале лечения при гликемии в диапазоне 30—26 ммоль/л 1 ед. ИКД должна быть обеспечена 1,3—1,7 г вводимой глюкозы, при гликемии 25—21 ммоль/л — 2,5—3 г, при гликемии 20—16 ммоль/л — 3,0—5,0 г, при гликемии 14—16 ммоль/л — 4,5—5,5 г. При снижении гликемии до 13 ммоль/л и менее необходимо введение 25% раствора магния сульфата из расчета 0,2 мл/кг для профилактики отека мозга.

Наибольшую опасность в отношении прогноза комы представляет гипоксия, которая приводит к тяжелым осложнениям — набуханию и отеку мозга, нарушению почечной и сердечной функций.

Отек мозга — состояние, при котором увеличивается объем головного мозга в результате кислородного голодания, нарушений гемодинамики, водно-электролитного и энергетического обмена. Главной причиной его развития является гипоксия в сочетании с гиперкапнией, которая увеличивает порозность сосудов и их расширение, затрудняющее отток цереброспинальной жидкости из полости черепа.

Следует учитывать и то, что при чрезвычайно выраженной альвеолярной вентиляции в артериальной крови наблюдается гипокапния (pCO_2 ниже 40 мм рт. ст.). Это является результатом нарушения центральной регуляции дыхания и гипоксии. Гипокапния сама приводит к гипоксии вследствие затруднения диссоциации оксигемоглобина. Почки при этом усиленно выделяют бикарбонаты. Гипокапния может привести к газовому алкалозу, спазму сосудов мозга, снижению уровня кальция в сыворотке крови и судорожному синдрому. В связи с этим

в лечении ДК необходимо использовать введение 10% раствора кальция хлорида при быстрой нормализации КОС или при тенденции к алкалозу и гипокапнии. В критических случаях используют ГОМК (50—100 мг/кг массы тела), которая легко проникает в ЦНС и повышает устойчивость тканей мозга и сердца к гипоксии, способствуя профилактике и терапии гипоксического отека мозга в комплексе с другими мероприятиями. Противопоказаниями к ее применению являются гипокалиемия и миастения.

Одним из тяжелых осложнений ДК является сердечная недостаточность. Если во многих органах компенсация гипоксии возможна за счет усиленного потребления кислорода из крови, торможения функций органа и, следовательно, уменьшения энергетических затрат, то для сердца эти пути неосуществимы, так как артериовенозная разница по кислороду и в норме максимальна, а торможение функции сердца связано с остановкой общей циркуляции и гибелью организма. Это требует непрерывного восполнения энергетических затрат миокарда с использованием сердечных гликозидов быстрого действия, АТФ, панангина, глюкозы и др.

Учитывая резкое снижение у больных в состоянии ДК иммунитета, у них, как правило, наблюдаются различные бактериальные и вирусные осложнения в виде пневмонии, вульвита, вульвовагинита, пельвиоперитонита, пиелонефрита, тромбоза периферических вен или подкожных вен (особенно, при длительной инфузионной терапии). Следует помнить и о возможности развития пневмоторакса, не столько обусловленного нарушением методики катетеризации подключичной вены, сколько явлениями гипоксии, приводящими к порозности сосудов. Указанные бактериальные осложнения требуют назначения антибиотиков с первого дня лечения.

Приведенная информация свидетельствует о необходимости совершенствования системы ранней диагностики ургентных состояний при ИЗСД у детей и подростков, для чего требуются повышение квалификации врачей и наличие средств экспресс-диагностики как в поликлинике при первом обращении к врачу, так и в приемных и реанимационных отделениях больниц.

Следует отметить, что для решения этой чрезвычайно важной задачи педиатры-диабетологи сравнительно давно используют инвазивный метод динамического контроля состояния больных с помощью определения в крови у больных уровней гликолизированного гемоглобина (HbA₁), увеличение доли которого от общего Hb (в диапа-

зоне 4,8—7,8%) в сравнении с контрольными значениями и индивидуальной для больного в его состоянии величиной HbA₁ служит надежным тест-критерием изменения клинического статуса и углеводного обмена.

Необходимо отметить, что на современном этапе имеется необходимость использования, кроме этого известного подхода, более простой и оперативной технологии. С данной целью нами впервые в детской диабетологии были разработаны и внедрены в практику ряд принципиально новых методов неинвазивного динамического контроля состояния детей и подростков, больных ИЗСД. Один из методов постулирован тем, что развитие и течение ИЗСД сопровождается усиленным неферментативным гликированием многих белков больного организма, приводящим к образованию их флуоресцирующих продуктов, в том числе в коже. Этот эффект использован нами для неинвазивной клинической диагностики состояния больных ИЗСД путем динамического исследования у них показателей собственной флуоресцентности кожи (СФК). Показано, что коэффициент вариации (V) величин СФК в разных отделах кожи прямо коррелирует с тяжестью состояния больных ИЗСД. Другой метод основан на измерении скорости проведения звуковой волны в коже, параметры которой прямо зависят от уровней гликирования белков и тяжести течения ИЗСД. Выявленные закономерные параллели названных параметров с инвазивно определяемым уровнем HbA₁ позволяют рекомендовать для внедрения в детскую диабетологическую практику именно этих неинвазивных методик контроля.

Наконец третий из разработанных нами методов базируется на динамическом количественном измерении среднего показателя влажности кожи (ВК) больных. Установлено, что в зависимости от фазы заболевания эти показатели достоверно снижаются, прямо коррелируя с клиническим нарастанием эксикоза вне зависимости от длительности заболевания. Показано, что величины ВК снижаются в прямой зависимости от фазы ИЗСД (компенсация, декомпенсация, ОК и ДК), что и характерно для «хронического эксикоза».

Внедрение данных диагностических новаций оказалось возможным не только в условиях клиники, но и амбулаторий, что существенно повысит верификационную надежность динамической оценки состояния больных ИЗСД и должно привести к снижению частоты «запущенных» случаев ОК и ДК при текущем патологическом процессе.