

На правах рукописи

Бондаренко Илья Викторович

**ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ
КЕТОАЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Верещагин Евгений Иванович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Фомичев Владимир Аркадьевич

доктор медицинских наук Хабаров Дмитрий Владимирович

Ведущая организация: Филиал Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института общей реаниматологии имени В.А. Неговского РАМН в г. Новокузнецке

Защита диссертации состоится «____» _____ 2011 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «____» _____ 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В 2007 все детское население мира (0 – 14 лет) оценивалось в 1,8 миллиардов человек, 0,02 % из них страдают сахарным диабетом I типа (СД I). В абсолютных значениях эта цифра составляет 440 000, при этом ежегодно диагностируется 70 000 новых случаев (Hanas R., 2009).

В среднем 30 % случаев смерти у детей, страдающих сахарным диабетом I типа, обусловлены острыми осложнениями (Laffel L., 2000). Национальное исследование по изучению причин смерти при СД I типа, проведенное в Великобритании, показало, что у больных диабетом детей смертность в 2 – 9 раз выше, чем в популяции с его отсутствием (Basu A., 1993; Brink M. D., 2003; Rosenbloom A. L., 1996). Причиной смерти у большинства детей явился диабетический кетоацидоз (ДКА).

ДКА является угрожающим жизни острым осложнением сахарного диабета (Fishbein H. A., 1995; Pinkey J. H., 1994; Rewers A., 2002; Rodacki M., 2007; Komulainen J., 1999; Quinn M., 2006).

Тяжесть ДКА традиционно оценивается по уровню венозного pH (Chase H. P., 1990; Wolfsdorf J. I., 2009). Однако многие считают данную оценку недостаточной.

Несоответствие клинической и лабораторной картины обуславливает необходимость комплексного клинико-лабораторного подхода в оценке тяжести состояния ребенка с ДКА. Истинная тяжесть состояния пациента обусловлена не только выраженностью метаболического ацидоза, но и клиническими проявлениями всего каскада патофизиологических нарушений, изменяющих физиолого-биохимический статус пациента (Казаков В. Н., 1997; Милаева И. В., 2007).

Ключевую роль в развитии нарушений кислотно-щелочного состояния при декомпенсации СД I отводят β -гидроксимасляной кислоте, поэтому ее определение в капиллярной крови представляет большую практическую ценность (Ham M. R., 2004; Laffel L., 1999; Rewers A., 2006; Stephens J. M., 1971; Wiggam M. I., 1997).

Физиолого-биохимический статус определяется складывающимися на определённый период концентрациями липидов, белков и других биологически активных соединений (БАС) в крови, в тканях и органах. Эти вещества,

обладают поверхностно-активными свойствами, то есть способны адсорбироваться на жидких границах раздела фаз и изменять поверхностное натяжение плазмы крови. При ДКА происходит повышение концентрации в плазме крови уровня свободных жирных кислот (СЖК), являющихся с точки зрения физики поверхностно-активными веществами (ПАВ). Интегральный показатель, характеризующий поверхностные явления, – коэффициент поверхностного натяжения (КПН) сыворотки крови (Адамсон А., 1979; Верещагин Е. И., 2003, 2006; Евстратова К. И., 1990; Измайлова В. Н., 1993; Казаков В. Н., 1996; Курашвили Л. В., 2003).

Снижение КПН коррелирует с тяжестью состояния, как это было показано для сепсиса или травматической комы.

При диабетическом кетоацидозе экспресс-оценка КПН представляет практический интерес с целью оценки тяжести состояния пациента при гиперкатаболизме, риска развития у него органических дисфункций (Верещагин Е. И., 2006).

Таким образом, актуальность работы обусловлена необходимостью уточнения критериев тяжести ДКА и недостаточной изученности динамики КПН сыворотки крови при данной патологии.

Цель исследования. Оптимизировать клинико-лабораторную оценку тяжести состояния при диабетическом кетоацидозе у детей на основе интегрального подхода путем выявления наиболее информативных критериев диагностики.

Задачи исследования

1. Оценить информативность клинических проявлений органических нарушений при поступлении у детей с различной тяжестью ДКА.

2. Определить диагностическую значимость определения в динамике показателей капиллярной гликемии, осмолярности сыворотки крови, уровня β -гидроксимасляной кислоты для клинико-лабораторной оценки тяжести ДКА у детей.

3. Изучить в динамике содержание свободных жирных кислот, коэффициент поверхностного натяжения сыворотки крови при различной тяжести ДКА у детей.

4. На основании полученных данных разработать таблицу интегральной клинико-лабораторной оценки тяжести пациента с ДКА с включением наиболее

информативных критериев.

Научная новизна. На основании исследования подтверждена высокая информативность определения содержания β -гидроксимасляной кислоты в капиллярной крови в оценке тяжести и контроля терапии ДКА у детей.

Определено содержание эндогенных детергентов (СЖК), рассматриваемых в качестве ПАВ. Впервые при ДКА у детей оценивается КПН сыворотки крови. Показано, что снижение КПН коррелирует с тяжестью состояния пациента с ДКА. При этом по мере купирования патологического состояния отмечается повышение значений КПН.

Обнаружена корреляционная связь между изучаемыми клиническими и лабораторными показателями.

Показано, что истинная тяжесть состояния пациента обусловлена не только выраженностью непосредственно метаболического ацидоза, а клиническими проявлениями всего каскада патофизиологических нарушений при данной патологии.

Практическая значимость. Обосновывается необходимость комплексного клинико-лабораторного подхода в оценке тяжести ребенка с ДКА. Выявлены наиболее информативные критерии клинико-лабораторной диагностики при ДКА. Полученные данные свидетельствуют о необходимости использования комплексного подхода в оценке тяжести пациента с ДКА с учетом нарушений всех видов обменов. На основании исследования подтверждена высокая информативность определения содержания β -гидроксимасляной кислоты в капиллярной крови в оценке тяжести и контроля терапии ДКА у детей при низком уровне инвазии. Разработана таблица интегральной оценки тяжести ДКА с включением в нее таких показателей, как осмолярность, содержание β -гидроксимасляной кислоты в капиллярной крови и КПН сыворотки, позволяющая достаточно объективно судить о тяжести пациента с ДКА. Показано, что значения КПН менее $57,8 \times 10^{-3}$ н\м в совокупности с клиническими признаками даже при отсутствии других лабораторных методов диагностики свидетельствуют о тяжелом ДКА, высоком риске развития органических дисфункций, необходимости проведения экстренной регидратации и готовности перевода пациента на ИВЛ.

На основании полученных данных внедрен в клиническую практику протокол ведения ребенка с ДКА, который позволяет оптимизировать терапию,

сократить сроки пребывания пациента в отделении реанимации.

Положения, выносимые на защиту

1. Осмолярность сыворотки крови является более информативным критерием при оценке тяжести декомпенсации при ДКА у детей по сравнению с уровнем гликемии.

2. Определение КПН сыворотки крови позволяет судить о тяжести состояния ребенка с ДКА, а также о купировании данного патологического состояния. Значения КПН менее $57,8 \times 10^{-3}$ н\м свидетельствуют о тяжелом ДКА. По мере купирования патологического состояния отмечается повышение значений КПН.

3. Применение комплексного клинико-лабораторного подхода позволяет оптимизировать оценку тяжести состояния.

Апробация диссертации. Основные положения работы представлены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вопросы патогенеза типовых патологических процессов» (Новосибирск, 2009, 2010), на заседаниях кафедр анестезиологии и реаниматологии и патологической физиологии Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2010).

Внедрение результатов исследования. Результаты работы внедрены в лечебный процесс Детской городской клинической больницы № 1 (г. Новосибирск).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, 2 из них – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России для публикаций основных результатов исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц и 15 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, описаний собственных исследований и обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который включает 147 источников (44 отечественных и 103 зарубежных авторов).

Личное участие автора. Клинический материал, представленный в диссертации, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования одобрены на заседании Комитета по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокола № 21 от 18 февраля 2010 года).

Дизайн исследования. Проведено проспективное когортное исследование. Было обследовано 72 ребенка в возрасте от 1 года до 16 лет (средний возраст $9,37 \pm 3,71$ года), поступавших в отделение реанимации и интенсивной терапии МУЗ «Детская городская клиническая больница № 1» г. Новосибирска в период с 2007 по 2009 годы с различной тяжестью диабетического кетоацидоза.

В исследование включались пациенты при наличии у них следующих лабораторных признаков: гипергликемия > 11 ммоль/л; венозный pH < 7.3 или стандартный бикарбонат < 15 ммоль/л; кетонемия и кетонурия.

Критериями исключения являлись – наличие всех ранее перечисленных признаков при уровне венозного pH > 7.3 (20 пациентов), отказ родителей и пациентов (старше 15 лет).

Пациенты распределялись на 3 группы, согласно указанным критериям включения по классификации (Wolfsdorf J. I., 2009): легкий ДКА – I группа (N = 29); умеренный ДКА – II группа (N = 28); тяжелый ДКА – III группа (N = 15). Рандомизация не предполагалась.

Клиническое обследование проводилось по общепринятым методикам. Оценивались проявления церебральной недостаточности по шкале ком Глазго (ШКГ), проявления дегидратации, выраженность дыхательных, гастроинтестинальных нарушений.

Лабораторные исследования включали в себя методы: стандартные (общий анализ крови; общий анализ мочи; гликемический профиль; кислотно-основное состояние (КОС) венозной крови; определение ацетоацетата мочи; биохимическое обследование) и дополнительные (определение уровня β -гидроксимасляной кислоты в капиллярной крови; определение уровня СЖК сыворотки крови; оценка КПН сыворотки крови).

Осуществлялась дифференцированная терапия в зависимости от исходной тяжести ДКА и комплексная оценка состояния пациента в динамике.

Методы исследования. При клинической оценке тяжести состояния пациента был использован подход, в основу которого был положен принцип

посиндромной клинической оценки той или иной органной дисфункции/недостаточности: церебральной (шкала ком Глазго), дыхательной, гастроинтестинальной, а также степени дегидратации.

Оценка дыхательных и гастроинтестинальных нарушений по степени их выраженности в категориальном виде осуществлялась по клиническим признакам, указанным в таблице 1.

Таблица 1

Оценка выраженности дыхательных и гастроинтестинальных нарушений при ДКА у детей

Клинический признак	Степень выраженности признака		
	1	2	3
Дыхательные нарушения	Нет	Тахипноэ, чувство нехватки воздуха	Патологическое дыхание типа Куссмауля
Гастроинтестинальные нарушения	Болевой синдром не выражен, необильная рвота	Болевой синдром выражен умеренно, многократная рвота	Перитонеальные знаки, неукротимая рвота

Функциональное обследование включало в себя: мониторинг ЭКГ; обзорную рентгенографию грудной клетки (при тяжелом ДКА, подозрении на интеркуррентную патологию, а также при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ)); ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, сердца (по показаниям).

Стандартное лабораторное обследование включало в себя общеклинические и биохимические методы исследования: общий анализ крови, мочи; капиллярная гликемия в динамике (аппарат Glukoza easy, Великобритания); КОС венозной крови (осуществлялась при помощи анализатора «ЭЦ-60», Россия); определение в динамике ацетоацетата мочи полуколичественным методом при помощи тест-полосок Ketostix; стандартное биохимическое обследование; осмолярность (определялась при помощи микроосмометра «Advanset-instrument», США), показатели свертывающей системы.

Дополнительными методами лабораторной диагностики являлись определение: уровня β -гидроксимасляной кислоты (β -ОНВ) в капиллярной крови (при помощи прибора MediSense Optium Xceed, Великобритания); уровня СЖК сыворотки крови (колориметрическим методом); коэффициента поверхностного натяжения (σ) сыворотки крови (по высоте капиллярного

поднятия).

Статистический анализ. При статистической обработке исходных данных в анализ включались все пациенты, прошедшие полное обследование и включенные в исследование.

Проверка соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Ввиду ненормальности распределения, для поиска различий в исследуемых группах исследовался непараметрический критерий Манна-Уитни. При сравнении более двух групп применяли поправку Бонферрони. Обработка категориальных данных осуществлялась при помощи критерия χ^2 . Степень взаимного влияния признаков оценивалась корреляцией по Спирмену (Платонов А. А., 2000). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) во всех случаях принят равным 0,05. Характеристики выборок представлены в виде медианных значений и интерквартильных размахов (25 % и 75 %).

Расчеты и графическое представление результатов осуществлялись программами статистической обработки данных Statistica 7.0, SPSS 11.5, MS Excel из пакетов MS Office 2003 и 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка выраженности церебральной недостаточности, степени дегидратации, дыхательной, гастроинтестинальной недостаточности при поступлении пациентов в стационар с различной тяжестью ДКА представлены в таблице 2.

Проведенный по результатам исследования статистический анализ показал, что используемая схема клинической оценки позволяет достаточно достоверно судить о тяжести состояния непосредственно пациента.

Так пациенты с более выраженной тяжестью ДКА закономерно имели более выраженные проявления органных дисфункций. Это показано при оценке выраженности проявлений церебральной, дыхательной, гастроинтестинальной недостаточности, а также степени дегидратации.

При оценке каждого из вышеуказанных показателей имели место достоверные различия между всеми группами $p < 0,05$.

Оценка выраженности церебральной недостаточности, степени дегидратации, дыхательных, гастроинтестинальных нарушений при поступлении у детей с различной тяжестью ДКА

Группы	Оценка по ШКГ Ме (Р. 25 % – 75%)	Степень дегидратации	Выраженность дыхательных нарушений	Выраженность гастроинтестинальных нарушений
Группа I (N = 29)	15* (15 – 15)	0-I** (0-I – 0-I)	1** (1 – 1)	1*** (1 – 1)
Группа II (N = 28)	13,5* (12 – 14)	I-II** (I-II – I-II)	2** (1 – 2)	1*** (1 – 2)
Группа III (N = 15)	10* (9 – 10)	II** (II – II)	3** (3 – 3)	3*** (2 – 3)

Примечания:

* значения имеют статистически значимые различия между всеми группами $p < 0,001$ (критерий Манна-Уитни).

** значения имели место статистически значимые различия между всеми группами $p < 0,001$ (критерий χ^2).

*** значения имели статистически значимые различия между 1 и 2, 1 и 3 группами $p < 0,05$ (критерий χ^2).

Следует отметить, что большая часть детей (13 из 15) с тяжелым течением ДКА ($pH < 7.1$) поступало в отделение реанимации в состоянии сопора с оценкой по ШКГ 9–10 баллов. И только двое пациентов из данной группы поступали в состоянии комы. Мы считаем важным, что отсутствие комы при поступлении у ребенка с ДКА не исключает тяжелого течения патологического процесса и не должно являться причиной отсрочки интенсивной терапии исключительно в реанимационном отделении.

Корреляционный анализ показал высокую степень корреляционной зависимости между всеми изучаемыми клиническими показателями ($r > 0,5$, $p < 0,05$).

Характеристика показателей гликемии у детей (ммоль/л) с различной тяжестью ДКА при поступлении и через час от начала терапии представлена в таблице 3. Наибольшие значения гликемии при поступлении и через час от начала терапии отмечались у пациентов III группы.

Корреляционный анализ не показал высокую степень корреляции между уровнем венозного pH и исходным уровнем гликемии ($r = -0,49$, $p < 0,01$). Подобные же данные получены при корреляционном анализе между основными клиническими проявлениями и исходным уровнем гликемии: с

оценкой по ШКГ: $r = -0,44$, $p < 0,001$; с выраженностью дегидратации: $r = 0,45$, $p < 0,001$; с выраженностью дыхательных нарушений: $r = 0,43$, $p < 0,001$; с выраженностью гастроинтестинальных нарушений: $r = 0,33$, $p < 0,001$. Корреляция между исходным уровнем гликемии и кетонемией составила: $r = 0,46$, $p < 0,05$.

Таблица 3

**Показатели гликемии у детей с различной тяжестью ДКА
при поступлении и через час от начала терапии**

Группы	Уровень гликемии при поступлении (ммоль/л) Me (P. 25 % – 75 %)	Уровень гликемии через час от начала терапии (ммоль/л) Me (P. 25 % – 75 %)
Группа I (N = 29)	10,7* (8 – 15,2)	9,3** (6,55 – 12,7)
Группа II (N = 28)	14,6 (9,8 – 20)	12,9** (9 – 15,4)
Группа III (N = 15)	21,5 * (17,7 – 25,1)	18,8** (15 – 22,4)

Примечания:

* значения имеют статистически значимые различия между 1 и 3 группой $p < 0,01$ (критерий Манна-Уитни);

** значения имеют статистически значимые различия между 1 и 3 группой $p < 0,01$; между 2 и 3 группой $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Все вышеперечисленное подтверждает относительно невысокую значимость гликемии в оценке тяжести пациента, впрочем, несколько не умоляя ее роль в качестве диагностического критерия и ориентира при проведении инсулинотерапии.

Значения осмолярности сыворотки при различной тяжести ДКА при поступлении и на 2 сутки терапии представлены в таблице 4. На 1 сутки наиболее высокие значения осмолярности отмечались у пациентов III группы. При значениях осмолярности более 330 мосмоль/л у большинства пациентов отмечались проявления церебральной недостаточности. На 2 сутки терапии отмечалось снижение значений осмолярности во всех исследуемых группах, что совпадало с клиническим улучшением состояния пациентов.

При оценке осмолярности отмечалась высокая корреляционная зависимость между данным показателем и основными клиническими данными и лабораторными показателями при ДКА: с оценкой по ШКГ: $r = -0,65$, $p < 0,001$; с выраженностью дегидратации: $r = 0,65$, $p < 0,001$; с выраженностью дыхательных нарушений: $r = 0,75$, $p < 0,001$; с выраженностью

гастроинтестинальных нарушений: $r = 0,61$, $p < 0,001$.

Таблица 4

Значения осмолярности сыворотки при различной тяжести ДКА при поступлении и на 2 сутки терапии

Группы	Значения осмолярности при поступлении (мосмоль/л) Me (P. 25 % – 75 %)	Значения осмолярности на 2 сутки терапии (мосмоль/л) Me (P. 25 % – 75 %)
Группа I (N = 29)	315* (297 – 319)	298 (293 – 303)
Группа II (N = 28)	314* (312 – 321)	300 (293 – 307)
Группа III (N = 15)	348* (328 – 356)	305 (299 – 319)

Примечание:

* значения имеют статистически значимые различия между 1 и 3, 2 и 3 группами $p < 0,01$ (критерий Манна-Уитни).

Корреляция между уровнем венозного pH и исходной осмолярностью составила: $r = -0,70$, $p < 0,001$; между осмолярностью и кетонемией: $r = 0,65$, $p < 0,05$.

Полученные данные свидетельствуют о высокой практической значимости осмолярности сыворотки крови как одного из интегральных лабораторных показателей при оценке тяжести ДКА.

Концентрация β -гидроксималяной кислоты при поступлении у детей с различной тяжестью ДКА показана в таблице 5.

Таблица 5

Концентрация β -гидроксималяной кислоты при поступлении у детей с различной тяжестью ДКА

Группы	Концентрация β -гидроксималяной кислоты при поступлении (ммоль/л) Me (P. 25 % – 75 %)
Группа I (N = 29)	3,7 *(3,3 – 3,9)
Группа II (N = 28)	5,5*(4,8 – 6)
Группа III (N = 15)	6,35 *(5,6 – 6,4)

Примечание:

* значения имеют статистически значимые различия между 1 и 2, 1 и 3 группами $p < 0,001$ (критерий Манна-Уитни)

Наиболее высокая концентрация β -гидроксималяной кислоты отмечалась у пациентов III группы. При этом концентрация β -ОНВ более 3 ммоль/л сопровождалась развитием метаболического ацидоза и свидетельствовала об исключительно диабетической природе декомпенсации

кисотно-основного состояния. При содержании β -ОНВ менее 3 ммоль/л у большинства пациентов не отмечалось сдвига pH в кислую сторону и не наблюдалось развернутых клинических проявлений ДКА. При этом отмечалась бессимптомная кетонурия. При уровне β -ОНВ более 5,6 ммоль/л у большинства пациентов отмечался декомпенсированный метаболический ацидоз.

Проведенные исследования подтверждают высокую корреляционную зависимость между уровнем β -ОНВ и венозным pH ($r = -0,83$; $p < 0.0001$).

При оценке кетонемии отмечалась высокая корреляционная зависимость между данным показателем и основными клиническими данными при ДКА: с оценкой по ШКГ: $r = -0,77$, $p < 0,001$; с выраженностью дегидратации: $r = 0,78$, $p < 0,001$; с выраженностью дыхательных нарушений: $r = 0,68$, $p < 0,001$; с выраженностью гастроинтестинальных нарушений: $r = 0,6$, $p < 0,001$.

Содержание в динамике свободных жирных кислот сыворотки крови у детей при различной тяжести ДКА показано в таблице 6. Повышение уровня СЖК выше максимально допустимых значений в большинстве случаев отмечалось при тяжелом ДКА (в среднем на 26 %) и в меньшей степени при умеренном ДКА. На 2 сутки терапии во всех исследуемых группах отмечалась нормализация содержания СЖК, что свидетельствовало о купировании катаболических процессов.

Таблица 6

Содержание в динамике свободных жирных кислот сыворотки крови у детей при различной тяжести ДКА

Группы	Концентрация свободных жирных кислот при поступлении (мкмоль/л) Me (P. 25 % – 75 %)	Концентрация свободных жирных кислот на 2 сутки (мкмоль/л) Me (P. 25 % – 75 %)
Группа I (N = 29)	479,5* (211,5 – 770,5)	166,5 (56,5 – 320)
Группа II (N = 28)	699* (406 – 951)	304 (127 – 599)
Группа III (N = 15)	899* (472 – 1406)	214 (107 – 371)

Примечания:

Значения имеют статистически значимые различия между 1 и 3 $p < 0,01$, 2 и 3 группами $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

За нормальное содержание СЖК в сыворотке крови принимались значения 400 – 800 мкмоль/л.

При оценке уровня СЖК в сыворотке крови отмечалась слабая корреляционная зависимость между данным показателем и основными

клиническими данными и лабораторными показателями при ДКА: с тяжестью ДКА: $r = 0,34$, $p < 0,05$; с оценкой по ШКГ: $r = -0,38$, $p = 0,01$; с выраженностью дегидратации: $r = 0,29$, $p = 0,04$; с выраженностью дыхательных нарушений: $r = 0,34$, $p = 0,02$; с исходным уровнем гликемии: $r = 0,31$, $p < 0,05$; с исходным уровнем мочевины: $r = 0,31$, $p < 0,05$.

Это свидетельствует о независимости данного признака от других рутинно используемых лабораторных показателей.

Значения КПН в динамике при поступлении при различной тяжести ДКА представлены в таблице 7. Наиболее низкие показатели отмечались у пациентов с тяжелым кетоацидозом и на первые и на вторые сутки. Более высокие значения КПН на первые и вторые сутки отмечались у пациентов с умеренным и легким ДКА. Значения КПН менее $57,7 \times 10^{-3}$ н\м у большинства пациентов III группы ассоциировались с необходимостью перевода на искусственную вентиляцию легких. По мере купирования патологического состояния отмечалось повышение КПН. Постоянство значений КПН в группе сравнения свидетельствует о жесткости данной гомеостатической константы.

Таблица 7

Значения КПН в динамике при различной тяжести ДКА у детей

Группы	Значения КПН при поступлении ($\times 10^{-3}$ н\м) Me (P. 25 % – 75 %)	Значения КПН на 2 сутки ($\times 10^{-3}$ н\м) Me (P. 25 % – 75 %)
Группа I (N = 29)	61,4* (61,4 – 61,6)	63,4** (61,4 – 63,5)
Группа II (N = 28)	59,7* (57,7 – 61,6)	61,6** (59,7 – 63,4)
Группа III (N = 15)	57,7* (53,9 – 57,7)	59,7** (57,8 – 61,4)
Группа сравнения (N = 20)	63,4 (63,4 – 63,4)	63,4 (63,4 – 63,4)

Примечания:

* значения имеют статистически значимые различия между 1 и 2 $p < 0,05$, 1 и 3 – $p < 0,001$, 2 и 3 группой – $p < 0,01$ (критерий Манна-Уитни);

** значения имеют статистически значимые различия между 1 и 3 группой $p < 0,001$; 2 и 3 группой $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

При оценке исходных значений КПН отмечалась высокая корреляционная зависимость между данным показателем и уровнем венозного pH: $r = 0,59$, $p < 0,05$; с уровнем исходной кетонемии: $r = -0,72$, $p < 0,05$.

С точки зрения физики, изменение КПН неизбежно приведет к

изменениям таких свойств коллоидной системы (в данном случае – плазмы), как капиллярность и смачиваемость. Указанные явления очень тесно связаны с КПН. Соответственно, при повышении уровня ПАВ в растворе и снижении КПН уменьшается смачиваемость и капиллярность. Эти физические свойства жидкости (в живом организме – плазмы) могут служить, дополнительным фактором, способствующим (при нормальных значениях) либо препятствующим (при снижении этих значений) нормальной органной перфузии. Таким образом, КПН отражает тяжесть интоксикации, выраженность повреждения клеточных мембран, а также отражает выраженность нарушений капиллярного кровотока. Помимо сказанного выше экспресс-оценка КПН может являться одним из быстрых методов диагностики выраженности липидного дистресс-синдрома, а также оценки физиолого-биохимического статуса организма.

Наиболее информативные клинические и лабораторные показатели можно представить в виде таблицы интегральной клинико-лабораторной оценки тяжести состояния при ДКА (таблица 8).

Таблица 8

Интегральная клинико-лабораторная оценка тяжести ДКА у детей

Клинический/ лабораторный признак	Легкий ДКА (ДКА I степени)	Умеренный ДКА (ДКА II степени)	Тяжелый ДКА (ДКА III степени)
Уровень сознания (оценка по Глазго)	Ясное	Оглушение/сопор	Сопор/кома
Выраженность дегидратации	0-I (0 % – 5 %)	I-II (5 – 10 %)	II-III (> 10 %)
Дыхательные нарушения	Нет	Тахипноэ, чувство нехватки воздуха	Патологическое дыхание типа Куссмауля
Гастроинтестинальные нарушения	Болевой синдром не выражен, необильная рвота	Болевой синдром выражен умеренно, многократная рвота	Перитонеальные знаки, неукротимая рвота
Венозный pH	7.3-7.2	7.2-7.1	< 7.1
Уровень β-гидроксимасляной кислоты в капиллярной крови (ммоль/л)	3-3.9	4-5.6	> 5.6*
Осмолярность сыворотки (мосмоль/л)	300-314	315-329	330-350
КПН сыворотки крови ($\times 10^{-3}$ н/м)	63.4-61.6	61.6-57.7	< 57.7

Примечание: * до купирования тяжелой гиповолемии наиболее целесообразно оценивать уровень β-гидроксимасляной кислоты в венозной крови.

ВЫВОДЫ

1. Основными информативными клиническими критериями тяжести ДКА у детей являются выраженность органических нарушений: церебральной недостаточности, выраженность дегидратации, дыхательных, гастроинтестинальных нарушений. Отсутствие коматозного состояния не исключает тяжелого течения ДКА.

2. Осмолярность сыворотки крови является наиболее информативным критерием при оценке тяжести декомпенсации при ДКА у детей. Осмолярность более 330 мОсмоль/л свидетельствует о тяжелом течении ДКА. Менее информативным следует считать уровень капиллярной гликемии. Оценка содержания β -гидроксимасляной кислоты в капиллярной крови высокоинформативна в оценке тяжести ДКА у детей, позволяет оценивать эффективность проводимой терапии при низком уровне инвазии. Содержание β -гидроксимасляной кислоты более 3 ммоль/л свидетельствует о исключительно диабетической природе ацидоза и всегда сопровождается сдвигами в кислотно-основном состоянии. При уровне β -гидроксимасляной кислоты более 5,6 ммоль/л у большинства пациентов отмечается декомпенсированный метаболический ацидоз.

3. При тяжелом течении ДКА отмечается повышение уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови. Определение КПН сыворотки крови позволяет судить о тяжести состояния ребенка с ДКА, а также о купировании данного патологического состояния. Значения КПН менее $57,8 \times 10^{-3}$ н\м свидетельствуют о тяжелом ДКА. По мере купирования патологического состояния отмечается повышение значений КПН.

4. Разработана таблица интегральной клинико-лабораторной оценки тяжести ДКА, включающая наиболее информативные клинические (проявления церебральной недостаточности, степени дегидратации, выраженность дыхательных и гастроинтестинальных нарушений) и лабораторные (венозный рН, уровень β -гидроксимасляной кислоты, осмолярность, КПН сыворотки крови) критерии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении пациента с диабетическим кетоацидозом целесообразно оценить его состояние по разработанной таблице интегральной клинико-лабораторной оценки тяжести. Необходимо помнить, что отсутствие

глубокого нарушения сознания не исключает тяжелого течения ДКА и не должно являться причиной недооценки тяжести состояния и отсрочки интенсивной терапии исключительно в реанимационном отделении.

2. При поступлении пациента с ДКА целесообразно оценивать КПН сыворотки крови методом поднятия в капилляре. Его значения ниже $61,4 \times 10^{-3}$ н\м свидетельствуют о явлениях гиперкатаболизма. Значения КПН менее $57,8 \times 10^{-3}$ н\м в совокупности с клиническими признаками даже при отсутствии других лабораторных методов диагностики свидетельствуют о тяжелом ДКА, высоком риске развития органических дисфункций, необходимости проведения экстренной регидратации и готовности перевода пациента на ИВЛ. Повышение КПН в процессе терапии свидетельствует о купировании патологического состояния.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ефремов А. В., Верещагин Е. И., Самсонова Е. Н., **Бондаренко И. В.**, Кольцов О. В. Коэффициент поверхностного натяжения сыворотки крови как один из критериев тяжести диабетического кетоацидоза у детей // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2009. – Т. 16. – № 2 (перечень ВАК). – С. 88-90, автора – 0,08 п.л.

2. **Бондаренко И. В.**, Ефремов А. В., Верещагин Е. И., Коваренко М. А. Комплексный подход в оценке тяжести диабетического кетоацидоза у детей // **Бюллетень СО РАМН.** – 2011. – Т.31. – № 1 (перечень ВАК) – С.51-54, автора – 0,13 п.л.

3. Верещагин Е. И., Шмаков А. Н., **Бондаренко И. В.**, Кольцов О. В. Оценка тяжести состояния и протокол интенсивной терапии пациента с диабетическим кетоацидозом // [Электронный ресурс]. – 2007. – № 6 – Режим доступа: [http://www. ngmu.ru](http://www.ngmu.ru), автора – 0,34 п.л.

4. Верещагин Е. И., Шмаков А. Н., **Бондаренко И. В.**, Кольцов О. В. Диабетический кетоацидоз у детей: регидратация и нутритивная поддержка // Медицина и образование в Сибири [Электронный ресурс]. – 2007. – № 6. – Режим доступа: [http://www. ngmu.ru](http://www.ngmu.ru), автора – 0,28 п.л.

5. **Бондаренко И. В.**, Ефремов А. В., Верещагин Е. И., Самсонова Е. Н., Кольцов О. В. Клинико-патогенетические подходы к оценке тяжести диабетического кетоацидоза у детей // Вопросы патогенеза типовых патологических процессов : труды Всероссийской научно-практической

конференции с международным участием. – Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2009. – С. 50-53, автора – 0,08 п.л.

6. Ефремов А. В., Верещагин Е. И., Самсонова Е. Н., **Бондаренко И.В.**, Кольцов О. В. Клиническая значимость оценки кетонемии при диабетическом кетоацидозе у детей // Вопросы патогенеза типовых патологических процессов : труды II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2010. – С. 58-62, автора – 0,13 п.л.

7. Верещагин Е. И., **Бондаренко И. В.**, Кольцов О. В. Коэффициент поверхностного натяжения сыворотки крови в оценке тяжести диабетического кетоацидоза у детей // Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии : материалы VI научно-практической конференции. – Новосибирск, 2009. – С. 26-28, автора – 0,13 п.л.