

## Діабетичний кетоацидоз - UpToDate



Діабетичний кетоацидоз (ДКА) – це гостре, небезпечне для життя ускладнення діабету. Зазвичай ДКА виникає у пацієнтів із діабетом 1 типу, однак нерідко і в деяких пацієнтів з діабетом 2 типу (найчастіше у хворих на латентний аутоімунний діабет дорослих (LADA) або Флетбуш-діабет).

ДКА – це стан абсолютної або відносної недостатності інсуліну, ускладнений виникненням гіперглікемії, дегідратації та розладами проміжного обміну, що призводять до ацидозу. Найчастіше ДКА розвивається внаслідок супутнього інфекційного захворювання, пропуску прийому чергової дози інсуліну, а також при вперше виявленому діабеті.

Діабетичний кетоацидоз - це гострий стан, що виникає при важкому неконтрольованому діабеті, асоційований з кетоацидозом та який вимагає невідкладного призначення інсуліну та інфузійної терапії.

ДКА характеризується зміною наступних біохімічних показників: підвищенням рівня концентрації кетонів сироватки понад 5 мекв/л та рівня глюкози понад 250 мг/дл (зазвичай концентрація глюкози значно перевищує це значення), зниженням рН крові (як правило, артеріальної) нижче 7.3, кетонемією та кетонурією, а також рівнем бікарбонату сироватки менше 18 мекв/л (рівень менше 5 мекв/л вказує на важкий ДКА). Ці біохімічні зміни часто асоціюються зі збільшенням аніонного проміжку, осмолярності сироватки та рівня сечової кислоти сироватки.

Херрінгтон (Herrington) зі співавторами провели одночасний забір зразків артеріальної та венозної крові від 206 хворих в критичному стані та після дворазового їх аналізу розрахували коефіцієнти варіації та 95% межі узгодження для показників, визначених в артеріальній та венозній крові. Було виявлено, що коефіцієнти варіації для рН, бікарбонату сироватки та калію в артеріальній та венозній крові були однаковими, що вказувало на надійність їх визначення як в артеріальній, так і в венозній крові при лікуванні критично хворих пацієнтів, зокрема пацієнтів з ДКА.

Зміни свідомості можуть виявлятися при легкому та помірному ДКА, більш важке порушення свідомості типове для помірного та важкого ДКА.

**!!** Гіперглікемія

За відсутності інсуліну, одного з основних анаболічних гормонів, не відбувається поглинання глюкози печінкою, м'язовою та жировою тканинами. Контрінсулярні

гормони, такі як глюкагон, гормон росту та катехоламіни стимулюють процес розщеплення тригліцеридів до жирних кислот та глюконеогенез, який є головною причиною підвищення рівня глюкози при ДКА. Бета-окиснення вільних жирних кислот призводить до підвищення утворення кетонових тіл. Загалом, при ДКА відбувається перехід від нормального вуглеводного метаболізму до стану голодування з переважанням розщеплення жирів.

Наслідком первинних розладів обміну речовин при ДКА є метаболічний ацидоз, що розвивається в результаті виснаження позаклітинних та клітинних буферних систем внаслідок утворення кетонових тіл в процесі бета-окиснення вільних жирних кислот. Індукований гіперглікемією осмотичний діурез призводить до зниження вмісту натрію, калію, фосфатів та води. Рівень глюкози при гіперглікемії зазвичай перевищує нирковий поріг її реабсорбції, зумовлюючи цим значну глюкозурію. Як наслідок, через осмотичний діурез, викликаний глюкозурією, підвищується втрата води з сечею. Такий стан підвищеної втрати води призводить до важкої дегідратації, спраги, тканинної гіпоперфузії, та інколи лактацидозу або ниркової недостатності.

### ! Етіологія

Найбільш розповсюдженими причинами розвитку ДКА є наявність прихованої або супутньої інфекції (40%), пропуск введення дози інсуліну та переривання інсулінотерапії (25%), вперше виявлений діабет (15%) та інші причини (близько 20% випадків).

У пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу ДКА розвивається внаслідок наступних причин:

- у 25% пацієнтів ДКА виявляється під час встановлення діагнозу цукрового діабету 1 типу та розвивається внаслідок гострого дефіциту інсуліну;
- погана прихильність до лікування, коли пропускається чергова ін'єкція інсуліну через низький рівень освіченості пацієнта чи його опікуна або внаслідок психологічного стресу, зокрема у підлітків;
- пропуск прийому дози інсуліну внаслідок хвороби, блювання або надмірного вживання алкоголю;
- бактеріальна інфекція або інфекційне захворювання (наприклад, інфекція сечовивідних шляхів);
- *Klebsiella pneumoniae* (провідна причина інфекцій, що супроводжуються ДКА);
- стрес (емоційний або внаслідок хірургічного чи іншого медичного втручання);
- лабільний перебіг цукрового діабету;
- ідіопатичний ДКА (встановити причину неможливо);
- блокування катетеру для інфузії інсуліну;
- несправність інсулінової помпи.

Причинами розвитку ДКА у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу є:

- інфекційне захворювання (наприклад, інфаркт міокарду, пневмонія, простатит, інфекція сечовивідних шляхів);
- медикаменти (наприклад, кортикостероїди, пентамідин, клозапін).

Про виникнення ДКА також повідомлялось у пацієнтів з діабетом 2 типу, які отримували лікування інгібіторами натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу (SGLT2).

ДКА може виникати у вагітних жінок з передіснуючим діабетом або тих вагітних, у яких діабет виявлено вперше, оскільки під час вагітності виникають специфічні фізіологічні зміни, що стають підґрунтям для розвитку ДКА, невідкладного стану, який призводить до зростання ризику виникнення ускладнень та летальності як для матері, так і для плода.

### ! Анамнез

Найпоширенішими ранніми симптомами ДКА є поступовий розвиток спраги (полідипсії) та поліурії. Інші симптоми можуть включати відчуття нездужання, генералізовану слабкість та втомлюваність.

Зазвичай розвивається нудота та блювання, іноді асоційовані із дифузним болем в животі, зниженням апетиту та анорексією. Важливим симптомом в анамнезі

захворювання пацієнта з вперше діагностованим цукровим діабетом 1 типу є раптова втрата ваги.

В анамнезі у пацієнтів може бути згадка про порушення режиму інсулінотерапії або пропуск чергової ін'єкції препарату через блювання або психологічні причини. Іншим можливим симптомом ДКА є зменшення потовиділення.

Може спостерігатись порушення свідомості у вигляді легкої дезорієнтації або сплутаності. І, хоча кома виникає в рідкісних випадках, вона може спостерігатись при відсутності своєчасного лікування, при розвитку важкої дегідратації чи ацидозу. Для ДКА, асоційованого з можливою інтеркурентною інфекцією, характерні лихоманка, дизурія, кашель, нездужання, озноб, біль в грудній клітці, задишка та артралгія. Гострий біль в грудній клітці та відчуття серцебиття можуть спостерігатись при інфаркті міокарда. У пацієнтів з діабетом, особливо похилого віку, варто запідозрити безбольову форму інфаркту міокарда.

! Фізикальне обстеження

Загальні ознаки діабетичного кетоацидозу (ДКА) можуть включати:

- хворобливий зовнішній вигляд (ill appearance);
- сухість шкіри;
- утруднення дихання;
- сухість слизових оболонок;
- знижений тургор шкіри;
- зниження рефлексів;
- характерний запах ацетону з рота.

! Можливі зміни основних показників життєдіяльності при ДКА включають:

- тахікардію;
- гіпотензію;
- тахіпноє;
- гіпотермію;
- лихоманка за наявності інфекції.

! Специфічні для ДКА ознаки можуть включати:

- сплутаність;
- кому;
- болючість в ділянці живота.

В усіх випадках ДКА фізикальне обстеження має обов'язково включати пошук ознак інфекції, а також ознак можливого інтеркурентного захворювання, таких як інфаркт міокарда, інфекція сечовивідних шляхів, пневмонія, перинефральний абсцес. Важливо пам'ятати, що навіть за наявності супутнього інфекційного захворювання температура тіла пацієнта може бути нормальною або зниженою.

! Ознаки та симптоми гіперглікемії, ацидозу та дегідратації

Симптоми асоційованої з діабетичним кетоацидозом гіперглікемії включають поліурію, полідипсію та ноктурію. Ознаками ацидозу можуть бути швидке, поверхнєве дихання (по типу позіхання), яке з посиленням ацидозу стає повільнішим, глибшим та утрудненим (дихання Куссмауля), а також біль в животі та порушення свідомості.

Вищеописані симптоми зустрічаються не у всіх випадках діабетичного кетоацидозу, їх наявність свідчить про розвиток важкого ДКА. Видихуване пацієнтами повітря має фруктовий запах.

Симптоми дегідратації включають частий, слабкого наповнення пульс, сухість язика та шкіри, гіпотензію та збільшення часу капілярного заповнення.

Варто підкреслити, що не існує прямої кореляції між рівнем порушення свідомості та ступенем ацидозу і гіперглікемії.

! Міркування щодо підходу

Для діабетичного кетоацидозу зазвичай характерні гіперглікемія понад 250 мг/дл, зниження рівня бікарбонату менше 18 мекв/л та рН менше 7.30, а також кетонемія та кетонурія.

Хоча визначення різняться, ДКА можна класифікувати на легкий (рівень рН 7.25-7.3 та рівень бікарбонату сироватки 15-18 мекв/л), помірний (рівень рН 7.0-7.24 та рівень бікарбонату сироватки 10-15 мекв/л) та важкий (рівень рН нижче 7.0 та рівень бікарбонату сироватки менше 10 мекв/л). При легкому ДКА аніонний проміжок має значення більше 10, тоді як при помірному і важкому - більше 12. Ці показники дозволяють відрізнити ДКА від гіперосмолярного гіперглікемічного стану, при якому рівень глюкози крові є вищим за 600 мг/дл, рівень рН вище 7.3 і бікарбонат сироватки вище 15 мекв/л.

Лабораторні дослідження при діабетичному кетоацидозі (ДКА) необхідно проводити в наступні часові проміжки:

- визначення рівня глюкози в крові кожні 1-2 години до стабілізації стану пацієнта, потім – кожні 4-6 годин;
- визначення рівнів електролітів крові кожні 1-2 години до стабілізації стану пацієнта, потім – кожні 4-6 годин;
- визначення рівня азоту сечовини при госпіталізації;
- визначення газів артеріальної крові при госпіталізації, потім – визначення рівня бікарбонату за потребою.

Важливо проводити повторні лабораторні дослідження рівнів калію, глюкози, електролітів та, за необхідністю, фосфатів. Початкова терапія повинна включати агресивну корекцію об'єму рідини, рівнів глюкози та електролітів. Важливо пам'ятати, що високий рівень глюкози сироватки може призвести до дилуційної гіпонатріємії, високий рівень тригліцеридів – до хибного низького рівню глюкози, а високий рівень кетонових тіл – до хибного підвищення рівня креатиніну.

#### ✓ Визначення рівня глюкози плазми

Рівень цукру крові у пацієнтів з ДКА зазвичай перевищує 250 мг/дл. Лікар може провести визначення рівня глюкози в капілярній крові, поки очікує на результати вимірювання її в плазмі.

#### ✓ Тест-смужки для аналізу сечі

Тест-смужки для визначення в сечі кетонових тіл та глюкози показують високопозитивні результати у пацієнтів з ДКА. Іноді експрес-тести можуть показувати негативний результат, оскільки більшість доступних для використання тест-смужок визначають лише наявність ацетоацетату, тоді як домінуючим кетоновим тілом при важкому нелікованому ДКА є бета-гідроксибутират. Коли в результаті лікування стан пацієнта покращується, результат експрес-тестів стає позитивним завдяки відновленню домінуючої ролі ацетоацетату.

#### ✓ Кетонові тіла

У пацієнтів з ДКА в сироватці крові наявні кетонові тіла. В неускладнених випадках однаково ефективним є визначення рівня бета-гідроксибутирату в крові, як за допомогою індикаторних смужок (Ketostix, N-Multistix та Labstix), так і за допомогою реакції з нітропрусидом.

Тест-системи Acetest та Ketostix визначають рівень ацетону та ацетооцтової кислоти в крові та сечі, однак не визначають бета-гідроксибутират, тому може здаватися, що пацієнт має «парадоксальне погіршення», оскільки бета-гідроксибутират піддається окисненню до ацетоацетату поза печінкою в тканинах, в яких перфузія та оксигенація покращились. Діагностика кетонурії вимагає, аби пацієнт мав нормальну функцію нирок. Крім того, кетонурія може спостерігатись довше, аніж триватиме тканинний ацидоз.

Одне з досліджень припускає, що рутинне тестування сечі на кетонові тіла нині не є обов'язковим для діагностики ДКА. Визначення бета-гідроксибутирату капілярної крові дає змогу уникнути проведення зайвих обстежень. Згідно з настановою з лікування діабетичного кетоацидозу Об'єднаного британського діабетичного товариства (Joint British Diabetes Society, JBDS) 2011 року, для моніторингу відповіді на лікування ДКА слід визначати рівень кетонових тіл в капілярній крові. Методом вибору є вимірювання

рівня кетонів крові біля ліжка хворого за допомогою кетометрів. При неможливості визначення кетонів крові, для оцінки відповіді на лікування необхідно визначити рН та бікарбонат венозної крові одночасно з моніторингом рівня глюкози крові біля ліжка пацієнта.

✓ Бета-гідроксибутират

Бета-гідроксибутират сироватки або капілярної крові може бути використаний для оцінки відповіді на лікування у пацієнтів з ДКА. Рівень вище 0.5 ммоль/л вважається патологічним, а рівень 3 ммоль/л визначає необхідність лікування.

✓ Газовий склад артеріальної крові

У пацієнтів з ДКА результати газометрії артеріальної крові найчастіше демонструють типові для метаболічного ацидозу зміни – зниження рівня бікарбонату та рН нижче 7.3. Настанови JBDS 2011 року для моніторингу відповіді на лікування рекомендують використовувати венозну, а не артеріальну кров в газових аналізаторах, за винятком випадків, при яких респіраторна патологія зумовлює необхідність проведення газометрії артеріальної крові.

Визначення рН венозної крові може проводитись повторно. Бранденбург (Brandenburg) та Дайр (Dire) виявили, що рівень рН венозної крові у пацієнтів з ДКА був на 0.03 нижчим за показник рН артеріальної крові. Оскільки ця різниця відносно надійна та не є клінічно значущою, причини проводити більш болісну процедуру визначення газового складу артеріальної крові практично відсутні. Парціальний тиск вуглекислого газу наприкінці видиху у видихуваному повітрі також може застосовуватись для оцінки ацидозу.

✓ Визначення рівнів електролітів сироватки

Початковий рівень калію сироватки у пацієнтів з ДКА є високим або нормальним внаслідок його переходу в позаклітинний простір в обмін на гідроген, що накопичується при ацидозі, хоча загальний рівень калію в організмі буде значно зниженим. Тому необхідно проводити багаторазове визначення рівня калію, оскільки останній може стрімко впасти під час проведення терапії. Для оцінки впливу значних змін концентрації калію на серцеву діяльність можна застосовувати ЕКГ.

Рівень натрію сироватки у пацієнтів з ДКА зазвичай знижується, що відбувається внаслідок переходу води з позасудинного простору в судини завдяки осмотичному ефекту гіперглікемії. На кожні 100 мг/дл глюкози понад 100 мг/дл, рівень натрію сироватки знижується приблизно на 1.6 мекв/л, при зниженні рівня глюкози, концентрація натрію зростає на відповідну величину. Окрім цього, у пацієнтів з ДКА завжди визначається знижений рівень хлоридів та фосфатів сироватки.

✓ Бікарбонат

Визначаєте рівень бікарбонату в поєднанні з аніонним проміжком для оцінки ступеня ацидозу, що розвинувся.

✓ Аніонний проміжок (anion gap)

Для пацієнтів з діабетичним кетоацидозом характерне збільшення аніонного проміжку ( $[Na + K] - [Cl + HCO_3]$ ) понад 10 мекв/л при легкому та понад 12 мекв/л при помірному та важкому ДКА.

✓ Загальний аналіз крові

В загальному аналізі крові у пацієнтів з ДКА виявляється підвищення кількості лейкоцитів навіть за відсутності інфекції. Високий лейкоцитоз (більше  $15 \times 10^9/л$ ) або помітний зсув лейкоцитарної формули вліво можуть вказувати на наявність супутньої інфекції.

✓ Дослідження функції нирок

У пацієнтів з діабетичним кетоацидозом спостерігається підвищення азоту сечовини в крові.

✓ Осмолярність

У пацієнтів з діабетичним кетоацидозом зазвичай підвищується осмолярність плазми понад 290 мОсм/л, також зростає й осмолярність сечі. При неможливості напруму

визначити показник осмолярності плазми, можна використати наступну формулу для його розрахунку:

Осмолярність плазми =  $2 (Na + K) + \text{азот сечовини крові}/3 + \text{глюкоза}/18$ .

Пацієнти з діабетичним кетоацидозом, які знаходяться в коматозному стані, зазвичай мають рівень осмолярності понад 330 мОсм/кг H<sub>2</sub>O. Якщо ж у такого пацієнта осмолярність нижча, необхідно проводити пошук інших причин порушення свідомості.

#### ✓ Мікробіологічне дослідження

Результати мікробіологічного дослідження сечі та крові допомагають визначити можливого збудника інфекційного захворювання у пацієнтів з діабетичним кетоацидозом.

#### ✓ Амілаза

Гіперамілаземія може виявлятися у пацієнтів з діабетичним кетоацидозом навіть за відсутності у них панкреатиту.

#### ✓ Фосфати, кальцій та магній

Необхідно визначати рівень фосфатів у пацієнтів, які знаходяться в групі ризику розвитку гіпофосфатемії (наприклад, мають порушення харчового статусу чи хронічний алкоголізм).

#### ✓ Рентгенографія грудної клітини

Для виключення пневмонії слід проводити рентгенографію грудної клітини.

#### ✓ МРТ

Проведення МРТ допомагає виявити набряк головного мозку на ранніх стадіях. Варто проводити дане дослідження лише якщо пацієнт має порушення свідомості.

#### ✓ КТ

Не варто відтерміновувати проведення КТ голови в дітей з діабетичним кетоацидозом та порушенням свідомості, оскільки останнє може бути викликаним набряком головного мозку.

Велика кількість змін можуть запізно виявлятися на знімках голови, але це не повинно затримувати призначення гіпертонічного розчину NaCl або манітолу при підозрі на набряк головного мозку.

#### ✓ Електрокардіографія

Діабетичний кетоацидоз може бути викликаним кардіальною патологією, і навпаки, порушення фізіологічних процесів при ДКА може спричинити виникнення ускладнень з боку серця. Необхідно проводити ЕКГ кожні 6 годин в перший день після госпіталізації, якщо не використовується монітор пацієнта. ЕКГ може виявити ознаки гострого інфаркту міокарда, який інколи перебігає у безбольовій формі у пацієнтів з діабетом, особливо у тих, що мають автономну нейропатію.

Також за допомогою ЕКГ можна швидко оцінити значні гіпо- або гіперкаліємію, першою ознакою яких є зміни зубця Т. Низький Т-зубець та помітний U-зубець завжди є ознакою гіпокаліємії, тоді як високий Т-зубець спостерігається при гіперкаліємії.

#### ✓ Телеметрія

Розгляньте використання телеметрії для пацієнтів з супутньою патологією, особливо кардіальною, виявленими значними порушеннями рівнів електролітів, важкою дегідратацією або важким ацидозом.

Переклад: Артемчук Аліна

Джерело: UpToDate