

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ

В. И. Петров, Н. В. Рогова, О. И. Бутранова

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ

Диабетический кетоацидоз (ДКА) представляет собой острую декомпенсацию сахарного диабета (СД), требующую экстренной госпитализации, с гипергликемией (уровень глюкозы плазмы > 13,9 ммоль/л), гиперкетонемией (> 5 ммоль/л), кетонурией ($\geq ++$), метаболическим ацидозом (рН < 7,3) и различной степенью нарушения сознания или без нее [1]. Частота ДКА в развитых странах составляет 0,000 085–0,004 600 случаев/больного в год (без разделения на СД 1 и СД 2) и 0,01–0,05 случаев/больного в год при СД 1 [4]. Примерно в 25 % случаев ДКА отмечается у пациентов со вновь выявленным СД. Средняя летальность при ДКА составляет 2–5 % в странах Европы и в США и, по немногочисленным данным, 7–19 % – в России [4]. Средняя стоимость одного случая ДКА для США составляет 10 875,78 долл. [6]. Ежегодно в РФ более 2,05 тыс. детей и подростков, и 14,9 тыс. взрослых больных СД 1 госпитализируются по причине ДКА, в состоянии ДКА – 0,62 и 7,47 тыс., что приводит к суммарным затратам на госпитализацию в 63,8 млн и 528,6 млн рублей соответственно. В общем затраты на лечение ДКА составляют 25 % затрат на помощь больным СД [2, 4].

Серьезным осложнением ДКА с высокой степенью летальности и инвалидизации является отёк головного мозга (ОГМ). Частота ОГМ при ДКА составляет 0,4–3,1 % больных. По данным исследований в США и Великобритании, уровень смертности от ОГМ составляет

21–24 %, инвалидизация – 21–35 % случаев. В РФ – около 40 и 30 % соответственно.

В педиатрии летальность в результате ОГМ при ДКА составляет 50–80 % всех случаев смертности от ДКА [10]. При благоприятном исходе ДКА, осложнившимся развитием отёка головного мозга, 10–25 % пациентов имеют резидуальные изменения центральной нервной системы [5, 7, 10].

Основная объективная причина ОГМ – быстрое снижение осмолярности плазмы и уровня гликемии на фоне проводимой инфузионной терапии и введения инсулина. ОГМ является преимущественно осложнением ДКА и практически не встречается при гиперосмолярном некетоацидотическом состоянии. Применение гидрокарбоната натрия в целях коррекции ацидоза может создавать дополнительные предпосылки для формирования ОГМ. Разница величин рН периферической крови и спинномозговой жидкости приводит к повышению давления последнего и транспорту воды из межклеточного пространства в клетки мозга [7]. Время развития ОГМ, как правило, составляет 4–6 ч от начала терапии ДКА. При сохраненном сознании симптомы начинающегося ОГМ включают: ухудшение самочувствия, выраженную головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, расстройства зрения, напряжение глазных яблок, нестабильность гемодинамики.

Возможные причины ОГМ при ДКА приведены в табл. 1 [5, 7].

Таблица 1

Возможные причины ОГМ при ДКА

Причина
Присутствие умеренного отека либо иной тканевой патологии до начала лечения
Редкие эпизоды симптоматического ОГМ, манифестировавшего до начала терапии
Характеристики сыворотки крови
Величина осмолярности
Концентрация натрия
Показатели кислотно-щелочного равновесия
Особенности интенсивной терапии кетоацидоза:
резкое снижение концентрации глюкозы в плазме крови на фоне инсулинотерапии
Назначение гидрокарбоната натрия: на фоне инфузии раствора натрия гидрокарбоната развивается вторичная гипоксемия нейронов ЦНС, что обусловлено сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина

По данным исследования N. S. Glaser и др., субклинический ОГМ возможно диагностировать по МРТ данным измерения интракраниальной ширины фронтальных рогов боковых желудочков. Боковые желудочки, согласно полученным данным, были значительно меньше у пациентов во время лечения ДКА, в сравнении с измерениями после выздоровления [средняя ширина ($9,3 \pm 0,3$) мм и ($10,2 \pm 0,3$) мм соответственно] [7].

В настоящий момент основой интенсивной терапии диабетического кетоацидоза является применение инфузионной терапии с возмещением дефицита жидкости в организме и инсулинотерапии. Коррекция метаболического ацидоза должна осуществляться патогенетически под действием инсулина. Раствор натрия гидрокарбоната, по данным ряда исследований [7, 8], считается крайне опасным у пациентов с диабетическим кетоацидозом и может использоваться только при высокой

вероятности развития депрессии миокарда на фоне имеющегося метаболического ацидоза (рН ниже 7,1).

Альтернативой данному препарату может служить, по данным ряда авторов, раствор на основе сукцината, введение которого не сопровождается такими побочными эффектами, как прогрессирование внутриклеточного ацидоза, при этом купирование метаболических сдвигов достигается за счет активации процессов гликолиза и нормализации энергетического обмена клетки [3].

Интенсивная терапия ОГМ при ДКА, применяющаяся в большинстве случаев в настоящее время, была сформирована на основании данных практики лечения пациентов с отеком головного мозга травматического генеза.

Данные о сходстве и различиях ОГМ при ДКА и ОГМ в результате травмы приведены в табл. 2.

Таблица 2

Сходство и различия ОГМ при ДКА и ОГМ в результате травмы

Схожие черты	Различия
Церебральная ишемия, сменяемая в подострой стадии вазогенными процессами	Ацидоз и кетоз специфичны лишь для ДКА
Нарушение процессов саморегуляции гомеостаза в клетках головного мозга	Интубация трахеи и ИВЛ более эффективны в терапии пациентов ОГМ на фоне травмы
Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера	Данные шкалы Глазго более объективно характеризуют пациентов с комой вследствие травмы головного мозга, чем вследствие кетоацидоза
Патологические изменения в структуре белого вещества головного мозга	Мониторинг внутричерепного давления чаще используется у пациентов с травмами головного мозга
Аритмии	
Инсульт как последствие	

Лечение отека мозга на фоне ДКА осуществляется после подтверждения диагноза и исключения гипогликемии. Как результат экстраполяции практики интенсивной терапии травматического отека головного мозга на ОГМ при ДКА на первом месте находится группа осмотических диуретиков: показано внутривенное капельное введение раствора маннитола из расчета 0,5–2 г/кг в течение 5–10 минут с момента возникновения первых неврологических симптомов.

Вслед за этим внутривенно струйно вводят 80–120 мг лазикса и 5 мл/кг 3%-го гипертонического раствора натрия хлорида. С момента диагностики ОГМ необходимо ограничить внутривенное введение жидкостей

до ½ от объема жидкости поддержания (возмещение дефицита жидкости в этом случае должно занимать не 48 часов, а 72, для этого необходима коррекция скорости инфузии).

В настоящий момент выполнено несколько исследований, посвященных эффективности использования гипертонического раствора и маннитола у пациентов с ОГМ при ДКА. Использование 3%-го гипертонического раствора NaCl, согласно данным 11-летнего исследования летальности пациентов с ОГМ при ДКА (n – 43,107), выполненного D. D. DeCoursey и др., было ассоциировано с более высоким уровнем смертности по сравнению с монотерапией маннитолом (скорректированное отношение шансов, 2,71 [95 % CI, 1,01–7,26]) [10].

Вместе с тем за 11 лет наблюдения (1999–2009 гг.) частота применения монотерапии маннитолом уменьшилась с 98 до 49 %, частота применения 3%-го гипертонического раствора, напротив, возросла с 2 до 39 %, назначения комбинированной терапии увеличились с 0 до 10 % [10]. Исследование,

анализирующее источники, описывающие результаты лечения ОГМ при ДКА маннитолом и гипертоническим раствором, было проведено M. D. Josh Vander Lugt и др., 2007 г. [9]. Из 129 источников было отобрано лишь два релевантных. Проведенный анализ продемонстрирован в табл. 3.

Таблица 3

**Сравнительный анализ исследований,
посвященный проблематике терапии ОГМ при ДКА**

Автор, источник, страна	Группа пациентов	Тип исследования	Оцениваемые исходы	Ключевой результат	Уровень свидетельства
Yildizdas D., Altunbasak S., Celik U., et al. 2006, Турция	67 пациентов педиатрических отделений интенсивной терапии с ОГМ вследствие различной этиологии, включая ДКА	Группа 1: назначение только маннитола. Группа 2: только гипертонический раствор. Группа 3: маннитол + гипертонический раствор. Группа 3А: осмоляльность менее 325 мосм/л. Группа 3В: осмоляльность более 325 мосм/л, отмена маннитола, назначение только гипертонического раствора	Уровень смертности и длительность комы	Гипертонический раствор оказался эффективнее маннитола при терапии ОГМ вне зависимости от этиологии	Небольшое ретроспективное исследование. Долгосрочные последствия терапии не оценивались
Marcin J., Glaser N., Barnett P., McCaslin I., Nelson D. 2002, США	Дети и подростки <= 18 лет с ОГМ при ДКА, 10 клинических центров, 5-летнее исследование	Изучено соотношение между исходами у пациентов с ОГМ на фоне ДКА и клиническими исходами в ассоциации с терапевтическими мероприятиями, направленными на лечение ОГМ. Худшие результаты ассоциировались с дегидратацией, глубокими неврологическими нарушениями при ОГМ на фоне проведения гипервентиляции	Эффект от применения маннитола на возникновение неврологических осложнений	Польза или вред применения маннитола не подтверждены	Ретроспективное исследование. Не проведена стандартизация дозы маннитола. Не стандартизировано время терапии

Вопрос о целесообразности назначения глюкокортикоидов (предпочтение отдается исключительно дексаметазону ввиду его минимальных минералокортикоидных свойств) до конца не решен, максимально эффективными данные препараты являются при ОГМ на фоне травмы или опухоли. Вместе с тем способность глюкокортикоидов снижать патологически повышенную проницаемость сосудов и гематоэнцефалического барьера, нормализовывать ионный транспорт через клеточную мембрану и тормозить активность лизосомальных ферментов клеток мозга, вопрос о целесообразности их назначения при отеке мозга при кетоацидозе решается индивидуально. К проводимым терапевтическим мероприятиям добавляются гипотермия мозга и активная гипервентиляция легких с целью снижения внутричерепного давления за счет возникающей при этом вазоконстрикции;

последняя, согласно данным ряда исследований [7, 9, 10, 11], свидетельствует о высоком риске неблагоприятного исхода для пациентов с ОГМ при ДКА.

Исходя из анализа источников, посвященных практике лекарственных назначений пациентам с ОГМ на фоне ДКА, основой терапии являются два препарата: маннитол и 3%-й гипертонический раствор хлорида натрия, имеющий более высокий уровень эффективности, но в то же время характеризующийся повышением уровня смертности. Сохраняющийся высокий уровень летальности и инвалидизации пациентов с данным осложнением указывает на необходимость более пристального мониторинга данного контингента пациентов и поиска путей возможной оптимизации фармакотерапии, направленной на восстановление гомеостаза клеток головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян и др.; под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – № 1 (Спецвыпуск). – С. 1–112.
2. Петров В. И., Недогада С. В., Сабанов А. В. Фармакоэкономические аспекты уменьшения микроальбуминурии у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом типа 2 // Сахарный диабет. – 2004. – № 1. – С. 34–35.
3. Пшениснов К. В., Александрович Ю. С. Применение растворов сукцината в комплексной интенсивной терапии диабетического кетоацидоза у детей (случай из практики) // Медицинский алфавит. – 2014. – № 11. – С. 32–36.
4. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / М. В. Шестакова, Е. Г. Старостина, А. С. Северина и др.; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 477 с.
5. Andrew Muir Cerebral Edema in Diabetic Ketoacidosis: A Look Beyond Rehydration // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2013. – Vol. 85, Iss. 2.
6. Economic impact of diabetic ketoacidosis in a multiethnic indigent population: analysis of costs based on the precipitating cause / M. R. Maldonado, E. R. Chong, M. A. Oehl, et al. // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26(4). – P. 1265–1269.
7. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis / Glaser N. S., Wootton-Gorges S. L., Buonocore M. H., et al. // Pediatr. Diabetes. – 2006. – Vol. 7 (2). – P. 75.
8. Glaser N. S. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis // Current Diabetes Reports February. – 2001. – Vol. 1, Iss. 1. – P. 41–46.
9. Hypertonic Saline vs. Mannitol in Pediatric Diabetic Ketoacidosis with Cerebral Edema. Report By: Josh Vander Lugt, MD Institution: Michigan State University / GRMERC Date Submitted: 25th May 2007. – <http://www.bestbets.org/bets/bet.php?id=1433>
10. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality / D. D. Decourcey, G. M. Steil, D. Wypij, et al. // Pediatr. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 14 (7). – P. 694–700.
11. Monica S. Vavilala MD Treating Cerebral Edema in Diabetic Ketoacidosis: Caveats in Extrapolating from Traumatic Brain Injury // Pediatr. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 14 (7).