

ПРАКТИКУЮЧОМУ ЕНДОКРИНОЛОГУ

**ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ
ТА ШЛЯХИ СВОЄЧАСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ
КЕТОАЦИДОТИЧНИХ СТАНІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ***

Тихонова Т. М.¹, Смілка Ю. М.²

¹ Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна,
кафедра внутрішньої медицини медичного факультету, Харків, Україна;

² ТОВ «Долфі-Україна»
tmykhonova@gmail.com

У клініці внутрішніх хвороб лікарю нерідко доводиться стикатися з кетоацидотичними станами (КС), розвиток яких у хворих вимагає своєчасної діагностики та проведення негайних терапевтичних заходів. Для правильної оцінки зазначених ситуацій слід зауважити, що кетонові тіла, до яких відносять ацетоацетат, β -оксимасляну кислоту (або β -гідроксибутират) та ацетон, є проміжними продуктами розпаду, головним чином, жирних кислот та, так званих, кетогенних амінокислот. У нормі рівень кетонових тіл у крові незначний (менш ніж 0,6 ммоль/л), що обумовлено рівновагою між швидкістю їх утворення та утилізацією. Проте, порушення балансу між кетогенезом та кетолізом призводить до збільшення концентрації кетонових тіл у крові та виділення їх з сечею (кетонурії) з розвитком кетозу. Визнано, що кетонові тіла є альтернативним джерелом енергії, зокрема, при «глюкозному голоді». За певних умов (тривалі фізичні навантаження,

голодування і т.п.) виникнення кетозу розглядається як компенсаторно-приспосувальна реакція [1]. Однак, оскільки кетонові тіла за своєю структурою належать до класу органічних кислот, то подальша стимуляція кетогенезу або пригнічення процесів кетолізу супроводжується зменшенням лужного резерву крові та розвитком кетоацидозу. На відміну від кетозу, кетоацидоз являє собою первинно патологічний стан, та ототожнення цих двох понять, що іноді спостерігається у клінічній практиці, є принципово помилковим. Проте, зазначене обумовлено низкою факторів. Насамперед, невірна інтерпретація кетозу та кетоацидозу пов'язана з відсутністю чітких лабораторних критеріїв верхньої межі нормального рівня кетокислот у крові, тобто фізіологічного кетозу, який є компенсаторно-приспосувальною реакцією. Окрім того, інтенсивність кетогенезу та швидкість поглинання кетокислот тканинами — величини вкрай варіабельні, інди-

* Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 21.03.2019.

відуальні [2]. Лабораторними критеріями КС визначено рН крові менш ніж 7,35 та концентрація стандартного бікарбонату сироватки крові менш ніж 21 ммоль/л.

Спектр захворювань, при яких на певному етапі їх еволюції є ризик виникнення КС, доволі значний [2–4]. На сьогодні КС поділяють на первинні та вторинні. До первинних відносять ацетонемічний синдром, що спостерігається у 4–6% дітей віком від 1 року до 12–13 років та відноситься до дисметаболических генетично детермінованих патологічних станів. Вторинні КС розвиваються на тлі соматичних захворювань, при хірургічних втручаннях, ураженнях центральної нервової системи, тривалому голодуванні, хронічному алкоголізмі, вагітності, застосуванні значних доз глюкокортикоїдів та ін.

Серед ендокринних захворювань найчастіше КС визначаються у хворих на цукровий діабет (ЦД). Зазвичай, діабетичний кетоацидоз (ДКА) є проявом незадовільного метаболічного контролю з такими маркерами, як гіперглікемія (рівень глюкози у плазмі крові більш ніж 14 ммоль/л у дорослих та більш ніж 11 ммоль/л у дітей), кетонурія, метаболічний ацидоз ($\text{pH} < 7,3$), а також порушення свідомості різного ступеня.

Традиційно ДКА пов'язується з ЦД 1 типу та може виявлятися на будь-якому етапі еволюції захворювання. За нашими даними, майже у 80% хворих при маніфестації ЦД 1 типу визначалася ацетонурія, а у 25% діагноз встановлювався за розвитку пре- або коматозного КС [5]. Певними дослідниками, стверджується, що наявність вираженого кетоацидозу у дебюті ЦД 1 типу є предиктором подальшого тривалого незадовільного метаболічного контролю внаслідок пошкоджуючої дії кетоацидозу на β -клітини підшлункової залози при маніфестації захворювання [6].

За умов лабільного перебігу ЦД 1 типу з різкими непередбачуваними коливаннями глікемії протягом доби, а також при синдромі хронічного передозування інсуліну (феномен Сомоджі) гіпоглікемії чергуються з гіперглікеміями у поєднанні з кетозом. Обидві ці ситуації обумовлені вики-

дом контрінсулярних гормонів у відповідь на гіпоглікемічний стрес, що і призводить до зазначених метаболічних зсувів. До інших чинників, які можуть спровокувати розвиток ДКА у хворих на ЦД 1 типу відносять неадекватну інсулінотерапію (порушення режиму введення інсуліну, пропуск ін'єкцій, застосування простроченого препарату інсуліну). Окрім того, розвиток гострих судинних катастроф, приєднання інфекційних захворювань, травми, хірургічні втручання, вагітність, стрес призводять до декомпенсації ЦД та, відповідно, до ДКА. Водночас, у $\frac{1}{4}$ хворих на ЦД 1 типу навіть за умов ретельного обстеження причину розвитку ДКА встановити не вдається.

Гіперглікемія визначається як ключовий діагностичний критерій ДКА; однак у деяких випадках може бути присутнім нормальний рівень цукру крові. Встановлено, що еуглікемічний варіант перебігу ДКА спостерігається у хворих на ЦД 1 типу, які значно зменшили споживання вуглеводів за наявності достатнього застосування рідини у поєднанні з адекватною дозою інсуліну. Визнання цієї надзвичайної ситуації лікарем має вирішальне значення щодо лікування ДКА, незалежно від рівня глікемії [7].

Згідно з епідеміологічними даними, близько 1% жінок дітородного віку страждають на ЦД. При цьому ризик розвитку ДКА на тлі вагітності зростає на 40%. Найчастіше кетоацидоз виникає в 2-му та 3-му триместрах, коли відзначається посилення інсулінорезистентності. Водночас у 2–17% вагітних діагностується гестаційний діабет з розвитком ДКА у дебюті захворювання [8, 9]. До факторів, що призводять до розвитку ДКА у вагітних, відносять голодування, зневоднення при токсикозі першої половини вагітності, зниження буферної ємності крові (дихальний алкалоз вагітності), збільшення продукції антагоністів інсуліну та стрес [8–10]. Необхідність своєчасного виявлення ДКА та негайного проведення терапевтичних заходів обумовлено негативним впливом супутніх кетоацидозу метаболічних та гемореологічних зсувів не тільки на організм жінки, а й на плід.

Як вже зазначалося, ДКА при ЦД 2 типу виявляється значно рідше, ніж при ЦД 1 типу, так як при декомпенсації ЦД 2 типу відбувається переважно зростання глікемії, а ліполіз та кетогенез майже не посилюються. Ризик розвитку кетозу і кетоацидозу при ЦД 2 типу виникає за умов метаболічних порушень на тлі кетогенних факторів. Багаторічний досвід свідчить, що ДКА при ЦД 2 типу перебігає важче, ніж при ЦД 1 типу [11]. Зазначене пов'язується з віком хворих та супутньою патологією. В якості скринінгового маркера можливого розвитку кетозу у хворих на ЦД 2 типу пропонується визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). За думкою дослідників, виникнення ДКА ймовірно при значеннях HbA1c $\geq 10,1\%$ у пацієнтів з нещодавно діагностованим ЦД 2 типу та значеннях HbA1c на рівні $\geq 8,6\%$ у хворих з тривалим діабетичними анамнезом [12].

Згідно з концепцією гетерогенності ЦД стверджується, що виділення двох основних типів цього захворювання не відбиває всі можливі варіанти «діабетичних розладів» [13]. Підтвердженням правомірності цієї точки зору є визначення в останні роки ЦД 2 типу зі схильністю до кетозу. Дана форма захворювання характеризується значною гіперглікемією та розвитком ДКА при маніфестації захворювання. Попри гострий початок, на тлі скасування інсулінотерапії після досягнення нормалізації глікемії та усунення КС можлива тривала ремісія цієї форми ЦД [14–16].

З усього вищевикладеного випливає, що, будучи проявом вираженої декомпенсації, ДКА може стати причиною розвитку низки ускладнень та за відсутності своєчасного адекватного лікування являє собою загрозу для життя хворого. До складових ефективної профілактики та раннього визначення ДКА на сьогодні віднесено: обізнаність пацієнта про можливий розвиток ДКА і клінічні ознаки цього стану, навчання хворого методам самоконтролю та виховання у нього активної мотивації щодо самостійного визначення не тільки показників глікемії, а й кетонурії та кетонемії [17].

На даний час в Україні доступним є широкий вибір глюкометрів. Приладом вибору

є GAMMA DIAMOND PRIMA (рис. 1). Детальна інструкція, що додається, зводить до мінімуму можливість помилок з експлуатації користувачем.



Рис. 1. Глюкометр GAMMA DIAMOND PRIMA.

До безперечних переваг GAMMA DIAMOND PRIMA відносяться: оснащення універсальним звуковим сигналом визначення результатів тесту, що особливо важливо для людей зі зниженням гостроти зору, виведення результатів у вигляді серії універсальних звукових сигналів, відсутність необхідності введення коду; наявність позначок «до» та «після їжі» для можливості моніторингу глікемії та будильника-нагадування, оснащення пам'яттю на 450 вимірювань з датою та часом визначення, можливість обчислення середнього показника за період 7, 14, 21, 28, 60, 90 днів. Основною ознакою, що принципово відрізняє GAMMA DIAMOND PRIMA від аналогічних приладів, є можливість користувача отримати інформацію про підвищення рівня кетонів у крові. При наявності гіперкетонемії на дисплеї приладу відображується символ: **KETONE?**. Окрім того, розроблена та впроваджена медична комп'ютерна програма для спостереження за рівнем глікемії з використанням глюкометра GAMMA DIAMOND PRIMA (рис. 2).

Слід також зазначити, що виробники ТМ Gamma вдалося добитися збільшення термінів придатності тест-смужок після відкриття флакона в два рази, завдяки удосконаленню технології абсорбції тест-смужок і спеціальному прошарку усередині флакона для зберігання тест-смужок.



DOLPHI-UKRAINE
IS A MEMBER OF
MEDPACK SWISS GROUP,
SWITZERLAND

GAMMA PRIMA



Медична програма
для спостереження за рівнем глюкози в динаміці
Результати вимірювань можуть бути завантажені за
допомогою з'єднання micro-USB з персональним
комп'ютером.

Підключіть глюкометр GAMMA PRIMA до комп'ютера за допомогою
USB- кабелю. На екрані відобразиться «USB». Нові результати
вимірювань будуть виявлені і передані для обробки в спеціальній
медичній програмі. Медичну програму можна безкоштовно
завантажити на сайті gamma-farm.com.ua і встановити на комп'ютер.

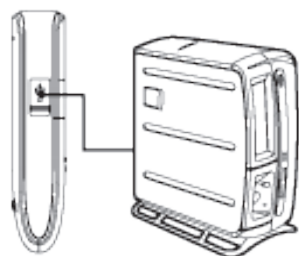


Рис. 2. Медична програма для спостереження
за рівнем глікемії з використанням глюкометра GAMMA DIAMOND PRIMA.

Новинки Express Test на визначення кетонів

express test



KETON

25 шт

Штрих код 7 640 162 323 581

Показник	Опис
Результат тестування	Через 40 секунд
Чутливість	0,5 – 1,0 ммоль/л
Кількість в упаковці	25 тест-смужок
Термін зберігання закритого контейнера	24 місяці

expresstest.com.ua

Рис. 3. Express Test
(тест для визначення кетонів).

Можливість виявлення кетонурії є також доступним з використанням спеціальних тест-смужок Express Test (тест для визначення кетонів) (рис. 3).

Застосування Express Test забезпечує якісне одноетапне виявлення кетонів у сечі, що, у свою чергу, обумовлено простою процедури тесту, високою чутливістю визначення (0,5–0 ммоль/л) та швидким отриманням результатів (час зчитування — 40 секунд).

На підставі загального досвіду, слід наголосити, що одним з найбільш важливих шляхів профілактики важкого ДКА визнає раннє виявлення підвищення кетонових тіл в крові або появи їх у сечі, а навчання хворих на ЦД принципам самоконтролю дозволяє значно зменшити ризик виникнення цього стану.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Gubs'kyj JuI. *Biologichna himija, Kyi'v; Vinnycja*, 2011: 656 p.
2. Luk'janchikov VS. *RMZh* 2004; 12 (23): 1301-1305.
3. Georgijanc MA. *Medicina Neotlozhnyh Sostojanij* 2006; 5(4): 82-84.
4. Mozhina TL. *Ostrye i neotlozhnye sostojanija v praktike vracha* 2010; 3: 52-56.
5. Tihonova TM. *Saharnyj Diabet* 2014; 1: 15-20.
6. Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. *Diabetes Care* 2017; 40(9): 1249-1255. doi: 10.2337/dc17-0558.
7. Thawabi M, Studyvin S. *N Am J Med Sci* 2015; 7(6): 291-294. doi: 10.4103/1947-2714.157490.
8. Makarenko MV, Govseev DO, Gulam JaM, et al. *Zdorov'e Zhenshhiny* 2016; 1(107).
9. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TA. *Postgraduate Med J* 2003; 79(934): 454-457.
10. Carroll MA, Yeomans ER. *Crit Care Med* 2005; 33(10): S347-S353.
11. Barski L, Nevzorov R, Jotkowitz A, et al. *Am J Med Sci* 2013; 345(4): 326-330. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31827424ab.
12. Zhu B, Bu L, Zhang M, et al. *Sci Rep* 2016;6: 39687. doi: 10.1038/srep39687.
13. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, et al. *Lancet* 2014; 383 (9922): 1084-1094. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62219-9.
14. Colloby M. *J Diab Nurs* 2014; 18(9): 352-360.
15. Smiley D, Chandra P, Umpierrez GE. *Diabetes Manag (Lond)* 2011; 1(6): 589-600.
16. Smolenski S, George NM. *J Am Assoc Nurse Pract* 2019. doi: 10.1097/JXX.0000000000000183.
17. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Dillard-Cannon E. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7: 255-264. doi: 10.2147/DMSO.S50516.

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТА ШЛЯХИ СВОЄЧАСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ КЕТОАЦИДОТИЧНИХ СТАНІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Тихонова Т. М.¹, Смілка Ю.М.²

¹ Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна,
кафедра внутрішньої медицини медичного факультету, Харків, Україна;

² ТОВ «Долфі-Україна»
tmtkhnova@gmail.com

У клініці внутрішніх хвороб лікарю нерідко доводиться стикатися з кетоацидотичними станами, розвиток яких у хворих вимагає своєчасної діагностики та проведення негайних терапевтичних заходів. Діабетичний кетоацидоз (ДКА) може виникнути при будь-якому типі та варіанті перебігу цукрового діабету (ЦД) як при маніфестації, так і на різних етапах еволюції захворювання. За умов лабільного перебігу ЦД 1 типу, а також при синдромі хронічного передозування інсуліну гіпоглікемії чергуються з гіперглікеміями у поєднанні з кетозом. Обидві ці ситуації обумовлені викидом контринсулярних гормонів у відповідь на гіпоглікемічний стрес. У хворих на ЦД на тлі вагітності ризик розвитку ДКА зростає на 40 %. При ЦД 2 типу ДКА виявляється значно рідше, але перебігає важче, ніж при ЦД 1 типу. В останні роки визначений також ЦД 2 типу зі схильністю до кетозу. Будучи проявом вираженої декомпенсації, ДКА може стати причиною розвитку низки ускладнень та за відсутності своєчасного лікування являє собою загрозу для життя хворого. Одним з шляхів профілактики ДКА визнано навчання хворих на ЦД засобом самоконтролю. На даний час в Україні доступним є широкий вибір глюкометрів. Приладом вибору є GAMMA DIAMOND PRIMA, основною перевагою якого є можливість користувача отримати інформацію про підвищення рівня кетонових тіл у крові. Виявлення кетонури є також доступним з використанням спеціальних тест-смужок Express Test.

Ключові слова: цукровий діабет, кетонемія, кетонурия, засоби визначення.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПУТИ СВОЕВРЕМЕННОГО ВЫЯВЛЕНИЯ КЕТОАЦИДОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Тихонова Т. М.¹, Смілка Ю. Н.²

¹ Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина,
кафедра внутренней медицины медицинского факультета, Харьков, Украина;

² ООО «Долфи-Украина»
tmtkhnova@gmail.com

В клинике внутренних болезней врачу нередко приходится сталкиваться с кетоацидотическими состояниями, развитие которых у больных требует своевременной диагностики и проведения незамедлительных терапевтических мероприятий. Диабетический кетоацидоз (ДКА) может возникнуть при любом типе и варианте течения сахарного диабета (СД) как при манифестации, так и на разных этапах эволюции заболевания. При лабильном течении СД 1 типа, а также при синдроме хронической передозировки инсулина гипогликемии чередуются с гиперглицемиями в сочетании с кетозом. Обе эти ситуации обусловлены выбросом контринсулярных гормонов в ответ на гипогликемический стресс. У больных СД на фоне беременности риск развития ДКА возрастает на 40 %. При СД 2 типа ДКА развивается значительно реже, но протекает тяжелее, чем при СД 1 типа. В последние годы выделен СД 2 типа со склонностью к кетозу. Будучи проявлением выраженной декомпенсации, ДКА может стать причиной развития ряда осложнений и при отсутствии своевременного лечения представляет собой угрозу для жизни больного. Одним из путей профилактики ДКА признано обучения больных СД средствам самоконтроля. В настоящее время в Украине доступным является широкий выбор глюкометров. Прибором выбора является GAMMA DIAMOND PRIMA, основным преимуществом которого является возможность пользователя получить информацию о повышении уровня кетоновых тел в крови. Выявление кетонурии также является доступным с использованием специальных тест-полосок Express Test.

Ключевые слова: сахарный диабет, кетонемия, кетонурия, средства определения.

**RISK FACTORS OF DEVELOPMENT AND WAY
OF TIMELY IDENTIFICATION OF KETOACIDOTIC CONDITIONS
IN DIABETES MELLITUS**

T. M. Tykhonova¹, Y. M. Smilka²

¹ *V. N. Karazin Kharkiv National University, Department of Internal Medicine,
Medical Faculty, Kharkiv, Ukraine;*

² *Dolphi-Ukraine LLC
tmtikhonova@gmail.com*

In the clinic of internal diseases, a doctor often has to deal with ketoacidotic states, whose development in patients requires timely diagnosis and immediate medical interventions. Diabetic ketoacidosis (DKA) can occur with any type and variant of the course of diabetes mellitus (DM), both during manifestation and at different stages of the evolution of the disease. In labile current type 1 diabetes, as well as syndrome of chronic insulin overdose hypoglycemia alternate with hyperglycemia combined with ketosis. Both of these situations are caused by the releasing of contrinsular hormones in response to hypoglycemic stress. In patients with DM during pregnancy the risk of developing DKA increases by 40%. In DM type 2, DKA develops much less frequently, but it is more severe than in DM type 1. In recent years, ketosis-prone diabetes type 2 has been isolated. Being a manifestation of severe decompensation, DKA can cause a number of complications and, in the absence of timely treatment, represents a threat to the patient's life. One of the ways of prevention of DKA is the training of patients with DM self-control means. At present, a wide range of glucometers is available in Ukraine. The device of choice is GAMMA DIAMOND PRIMA, the main advantage of which is the user's ability to get information about raising the level of ketone bodies in the blood. The detection of ketonuria is also available using the Express Test test strips.

Key words: diabetes mellitus, ketonemia, ketonuria, facilities of determination.