

тературы [10], мы полагаем, что развитие стойкой гипергидратации у больных ОДП может обуславливаться депрессией производительности сердца, изменением проницаемости сосудов вследствие выброса провоспалительных цитокинов, объемом и длительностью оперативных вмешательств, качеством инфузионно-трансфузионной терапии.

Заключение

Неинвазивный метод ИДИ может быть использован в клинической практике хирургии и интенсивной терапии ОДП как составная часть врачебного контроля за степенью гидратации пациентов и транссекторальным распределением жидкости, позволяющая выработать тактику обоснованной коррекции дизгидрий, а также в качестве дополнительной оценки тяжести заболевания и прогноза исхода на протяжении процесса лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брискин Б. С., Халидов О. Х., Шебзухов А. Э. и др. Эволюция взглядов на хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита. Вестн. хир. 2008; 167 (6): 105—109.
2. Beger H. G., Rau B., Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis. Pancreatol. 2003; 3: 93—101.

3. Нестеренко Ю. А., Лантев В. В., Михайлузов С. В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. М.: Бином-Пресс; 2004.
4. Савельев В. С., Филимонов М. И., Бурневич С. З. Панкреонекрозы. М.: Мед. информ. агенство; 2008.
5. Интенсивная терапия / Малышев В. Д. (ред.), Веденина И. В., Омаров Х. Т. и др. М.: Медицина; 2002.
6. Симонова А. Ю., Путанова Н. Н., Курилкин Ю. А. и др. Первый опыт использования полисегментного биоимпедансного анализа для определения водных секторов организма у больных с острыми экзотоксикозами. Анестезиол. и реаниматол. 2008; 6: 15—18.
7. Meguid M. M., Lucaski H. C., Tripp M. D. Rapid bedside method to assess changes in postoperative fluid status with bioelectrical impedance analysis. Surgery 1992; 112: 502—508.
8. Николаева И. П., Кураев И. С., Покровский В. Г., Санникова Э. В. Применение индикаторных и импедансометрических методов определения жидкостных секторов организма в клинической практике: Метод. рекомендации / Под ред. В. А. Алмазова, В. К. Новикова. СПб.; 1998.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.
10. Nathens A. B., Curtis J. R., Beale R. J. et al. Management of the critically ill patients with severe acute pancreatitis. Crit. Care Med. 2004; 32: 2524—2536.

Поступила 20.09.11

КОРРИГИРУЮЩАЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.153.284-02:616.379-008.64]-053.2-08

Е. Е. Петрайкина, А. В. Луковенков, Н. А. Семенова, И. Е. Колтунов, А. В. Петрайкин, С. Д. Варфоломеев

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница Департамента Здравоохранения, Москва

Цель исследования — анализ закономерностей лечения диабетического кетоацидоза различной степени тяжести у детей и подростков при сахарном диабете 1-го типа, объяснение полученных результатов с использованием элементов теории устойчивости биологических систем.

Материалы и методы. В исследование было включено 90 детей с сахарным диабетом 1-го типа в диабетическом кетоацидозе разной степени тяжести. С впервые выявленным сахарным диабетом 1-го типа были 56 детей, с "текущим" сахарным диабетом 1-го типа — 34 ребенка.

При оценке состояния определяли глюкозу, рН и другие показатели кислотно-щелочного равновесия крови. Использовали газовый анализатор GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory, CILIA).

Результаты. Все дети лечились по протоколу, утвержденному Департаментом здравоохранения Москвы, были выведены из состояния диабетического кетоацидоза без осложнений. В основе данной методики лежит применение глюкозосодержащих растворов и "малых" доз инсулина с момента старта инфузионной терапии, несмотря на гипергликемию. Эта терапия обеспечивает профилактику отека головного мозга при лечении диабетического кетоацидоза на фоне плавного снижения гликемии. Восстановление рН крови при лечении диабетического кетоацидоза было объяснено существованием -единого патофизиологического процесса. Дано качественное описание этого процесса на основе теории устойчивости биологических систем. Определены 3 стационарных состояния: два — устойчивых рН 7,4 и рН < 6,9; одно — неустойчивое, названное "точкой невозврата" — рН @ 6,9. Выводы теории обосновывают эффективность лечения кетоацидоза предлагаемым в статье методом.

Заключение. Предложенная методика лечения диабетического кетоацидоза на основе инфузии глюкозосодержащих растворов на протяжении всего лечения и "малых" доз инсулина поддерживает значение рН и гликемии в безопасном диапазоне даже у пациентов с выраженным риском отека мозга, что подтверждается теорией устойчивости биологических систем.

Ключевые слова: неотложные состояния у детей, диабетический кетоацидоз, сахарный диабет 1-го типа у детей, рН крови, устойчивость в биологических системах, теория "проточного реактора"

MODERN ASPECTS OF DIABETIC KETOACIDOSIS TREATMENT IN CHILDREN»

Petryaykina E.E., Lukovenkov A.V., Semenova N.A., Koltunov I.E., Petryaykin A.V. Varfolomeev S.D.

The aim of the research — the analysis of the regularities of diabetic ketoacidosis treatment in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus, the explanation of the results obtained with the use of biological systems stability theory elements.

Materials and methods. The study included 90 children with type 1 diabetes mellitus in a state of diabetic ketoacidosis of different severity degree. With newly diagnosed type 1 diabetes mellitus — 56 children, with the "coursed" diabetes — 34 children.

In the evaluation of patients status was defined glucose, pH, and other indicators of acid-base status, using gas analyzer GEM Premier 3000 ("Instrumental laboratory", USA).

Results. All children received treatment under the Protocol, approved by the Moscow Health Department, withdrawn from the state of diabetic ketoacidosis without any complications. In the basis of this methodology is application of glucose solutions and "small" doses of insulin from the start of infusion therapy in spite of hyperglycemia. This therapy helps to prevent cerebral edema against the background of gradually reduce the blood glucose. pH recovery was explained by the existence of a common pathophysiology process. Given the qualitative description of this process on the basis of biological systems stability theory. Were determined 3 stationary state: $pH = 7.4$ and $pH < 6.9$; and one is unstable, called "the point of no return" — $pH \approx 6.9$. The conclusions of this theory substantiate the effectiveness of ketoacidosis treatment with offered method.

Conclusion. The offered technique for diabetic ketoacidosis treatment on the basis of the glucose solutions infusion throughout the treatment and "small" doses of insulin values pH and glucose in a safe range, even in patients with high risk of brain edema, which is confirmed by biological systems stability theory.

Key words: emergency conditions in children, diabetic ketoacidosis, type 1 diabetes mellitus, pH, biological systems stability, "continuous reactor" theory

Введение. Сахарный диабет (СД) у детей — наиболее частое эндокринно-обменное заболевание, негативно влияющее на физическое, психическое и эмоциональное развитие [1]. Заболеваемость и распространенность СД постоянно драматически увеличивается во всем мире. На 2008 г. заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа (СД1) в мире достигла в некоторых странах 40 на 100 000 детского населения ежегодно [2, 3]. По Российской Федерации (РФ) за 1996—2006 гг. средний показатель заболеваемости СД1 у детей составлял 10,2 на 100 000 детского населения [4], а в московском регионе — 11,2 на 100 000 детей. На 01.01.08 в Москве зарегистрировано 1,8 тыс. детей и подростков, страдающих СД1 [5].

Диабетический кетоацидоз (ДКА) — основная причина госпитализации детей и подростков с СД1 по экстренным показателям [6—12]. В стационары Москвы с ДКА разных степеней тяжести ежегодно госпитализируется $5,1 \pm 0,77\%$ всех пациентов от 0 до 18 лет, страдающих СД1 [13].

В основе развития ДКА лежит длительно существующая гипергликемия, кетонемия с развитием ацидоза разной степени тяжести на фоне дефицита инсулина. ДКА развивается при поздней диагностике манифестного СД1 или длительной декомпенсации текущего заболевания. Выраженная дегидратация, гиповолемия, метаболический ацидоз и электролитные нарушения — это основные факторы, определяющие тяжесть состояния больного с ДКА. Гипергликемия, если она не превышает 26—28 ммоль/л, не представляет непосредственной угрозы жизни больного. Первоочередная цель лечения ДКА — не снижение сахара крови, а борьба с ацидозом, дегидратацией, нарушениями электролитного состава крови [14, 16]. Несмотря на современные достижения в помощи пациентам при лечении ДКА, острое, зачастую непредсказуемое, развитие отека и набухания вещества головного мозга — основная причина смертности и инвалидизации пациентов [9—11, 15, 16]. Частота отека головного мозга (ОГМ) у детей и подростков с СД1 при лечении ДКА составляет 0,5—0,9% всех госпитализированных пациентов [11].

Для оптимизации лечения ДКА и диабетической комы (ДК) у детей и подростков с СД1, в Морозовской детской городской клинической больнице (МДГКБ) была предложена оригинальная методика, направленная на снижение риска развития осложнений, утвержденная Департаментом здравоохранения (ДЗ) Москвы в виде методических рекомендаций [14]. Благодаря внедрению этого метода лечения смертность от ДКА у детей и подростков в московском регионе составляет $0,1 \pm 0,05\%$, что ниже мировых данных — $0,15—0,3\%$ [10, 11], от всех поступивших в состоянии ДКА [14, 17—20].

Основным при ДКА является инфузионная терапия и внутривенное введение инсулина. По сравнению с Международным Консенсусом по лечению ДКА, утвержденному International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) [11], методика, принятая в отделении эндокринологии МДГКБ [14], имеет несколько отличий: введение глюкозосодержащих растворов сразу при инициации инфузионной терапии, несмотря на гипергликемию, для профилактики отека мозга при ДКА, поддержания концентрации энергетического субстрата окислительного фосфорилирования. Введение детям в начале лечения только физиологического раствора не оправдано, так как велик риск развития гипернатриемии с синдромом гиперосмолярности и

возникновения дополнительных предпосылок для развития отека мозга. Авторская методика лечения ДКА [14] предполагает внутривенную инфузию "малых" доз инсулина сразу при инициации терапии глюкозосодержащими растворами для снижения уровня кетогенеза и профилактики углубления ацидоза [16].

Несмотря на ряд публикаций, посвященных научному обоснованию лечения ДКА и попыткам рассмотрения патофизиологических механизмов развития осложнений лечения ДКА [21—25], единого объяснения патологических процессов при лечении этого ургентного состояния при СД1 до сих пор не найдено.

Авторы статьи впервые предлагают общую клинко-биохиμическую концепцию, объясняющую динамику восстановления кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови при лечении ДКА с формированием научно обоснованного прогноза лечения на основе теории устойчивости биологических систем. Основные положения этой теории были описаны [25, 26] и основывались на теории "проточного реактора".

Цель исследования — анализ закономерностей лечения ДКА различной степени тяжести у детей и подростков при СД1, объяснение полученных результатов с использованием элементов теории устойчивости биологических систем.

Материал и методы. В исследование было включено 90 детей с ДКА разных степеней тяжести. Пациенты были разделены на 2 основные группы по длительности СД1: впервые выявленный СД1 (ВВСД1) — 56 детей, средний возраст $7,8 \pm 1,05$ года (38 мальчиков, 18 девочек); дети и подростки с разными сроками "текущего" СД1 — 34 пациента, средний возраст $12,2 \pm 0,44$ года (15 мальчиков, 19 девочек), средний стаж заболевания составил $4,15 \pm 0,81$ года. Все дети лечились по протоколу, утвержденному ДЗ Москвы [14], и были выведены из состояния ДКА без осложнений.

В каждой группе детей и подростков с ДКА выделяли по 3 подгруппы в соответствии со степенью выраженности ацидоза (уровень pH при поступлении) 7,3—7,2 — ДКА легкой степени тяжести, pH 7,1—7,2 — ДКА средней степени тяжести и pH менее 7,1 — ДКА тяжелой степени. Степень ацидоза при начале лечения является общепризнанным критерием тяжести ДКА и риска развития отека мозга [6, 11, 14, 21]. Это деление не противоречит оценке тяжести ДКА по критериям ISPAD [11]. Число детей в каждой подгруппе в выделенных группах представлено в таблице. Дополнительно была выделена (по критериям ISPAD) группа с высоким риском развития ОГМ вне зависимости от степени закисления крови: дети до 6 лет при ВВСД1 (21 ребенок).

При оценке состояния метаболизма больных СД1 в фазе ДКА определяли следующие показатели в капиллярной крови: глюкоза, pH, BE (дефицит оснований), гематокрит, калий, натрий, кальций, лактат.

Исследования проводили в динамике с помощью газового анализатора GEM Premier 3000 ("Instrumentation Laboratory", США) с внутренним тройным контролем качества каждые 3 ч или чаще при ухудшении состояния пациента. Метаболические показатели в каждой группе при старте терапии представлены в таблице.

Результаты обрабатывались с помощью методов описательной статистики, рассчитывались средние значения, стандартные отклонения и доверительный интервал ошибки определения среднего значения для $p < 0,05$. При математическом моделировании динамики pH в зависимости от времени использовали методы качественной теории дифференциальных уравнений.

Результаты исследования и их обсуждение. На рис. 1 и 2 представлена динамика параметров снижения гликемии и по-

Информация для контакта.

Петрайкина Елена Ефимовна — канд. мед. наук, зам. глав. врача по мед. части Морозовской больницы. E-mail: lepet_morozko@mail.ru

Характеристика метаболических показателей у детей и подростков с ДКА при поступлении в стационар в зависимости от возраста и стажа СД1

Возрастная группа		ВВСД1 (56 пациентов)			"Текущий" СД1 (34 пациента)		
		(n = 15)	(n = 5)	(n = 1)			
0—6 лет (21 ребенок)	pH	-7,2 ... 7,3	7,1 ... 7,2	< 7,1	7,2 ... 7,3	7,1 ... 7,2	< 7,1
	BE	-19,9 ± 1,73	-24,7 ± 2,32	-29,6			
	K	4,7 ± 0,59	3,7 ± 0,87	4,7			
	Na	135,0 ± 2,53	134,0 ± 1,13	136			
	Ca	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,34	1,81			
	Глюкоза	22,8 ± 2,54	20,8 ± 2,97	34			
	Лактат	2,0 ± 0,55	1,5	2,3			
	Гематокрит	44,5 ± 2,69	44,8 ± 4,36	38,7			
7—18 лет (69 детей и подростков)	Осмоляльность	302,2 ± 3,63	296,2 ± 3,29	315,4			
	BE	(n = 19) -17,7 ± 2,33	(n = 11) -4,9 ± 0,98	(n = 5) -26,9 ± 2,25	(n = 12) -18,3 ± 2,00	(n = 10) -25,5 ± 1,17	(n = 12) -28,1 ± 0,67
	K	5,0 ± 0,39	4,8 ± 0,63	5,0 ± 0,83	4,8 ± 0,34	4,3 ± 0,63	6,1 ± 1,29
	Na	133,7 ± 2,23	135,2 ± 3,23	133,8 ± 6,30	136,1 ± 2,08	135,3 ± 3,38	133,6 ± 1,82
	Ca	1,2 ± 0,04	1,3 ± 0,14	1,4 ± 0,13	1,2 ± 0,06	1,3 ± 0,10	1,3 ± 0,13
	Глюкоза	21,3 ± 4,05	24,5 ± 3,83	38,4 ± 14,06	23,3 ± 2,69	24,6 ± 4,19	31,4 ± 5,46
	Лактат	2,2 ± 0,55	2,4 ± 0,99	4,3	2,7 ± 0,84	3,8 ± 2,20	3,0 ± 0,62
	Гематокрит	49,5 ± 3,59	49,8 ± 2,89	53,9 ± 5,13	48,1 ± 2,24	48,4 ± 4,56	49,9 ± 1,87
Осмоляльность	298,7 ± 4,64	304,5 ± 5,05	316 ± 15,43	305,1 ± 3,42	303,8 ± 5,42	310,8 ± 5,9	

Примечание. n — число пациентов.

вышения pH в зависимости от времени лечения ДКА у детей и подростков с различным исходным уровнем ацидоза и длительностью СД1. На рис. 1 обращает на себя внимание наиболее выраженная гипергликемия при крайней тяжести ацидоза в группе детей с ВВСД1 как фактор риска развития ОГМ при лечении. Оптимальный (безопасный) уровень сахара крови при лечении ДКА составляет 12—18 ммоль/л. Уровень гликемии ниже 8 ммоль/л на фоне тяжелого кетоацидоза опасен развитием гипогликемического состояния. При быстром снижении сахара крови (более 3—5 ммоль/л за 1 ч) вероятность развития ОГМ крайне высока, а что может привести к смерти больного. Как представлено на рис. 1 и 2, на фоне лечения ДКА снижение гликемии у пациентов при повышении pH проводилось медленно и плавно, не более чем на 1—2 ммоль/л/ч. По данным ведущих мировых исследователей

[29, 33], при лечении ДКА плавное снижение гликемии с одновременным повышением pH являются важными факторами безопасности лечения пациентов для профилактики развития ОГМ. Кривые изменения гликемии и pH при лечении ДКА, представленные на рис. 1 и 2, соответствуют безопасному диапазону лечения по данным современных мультицентровых исследований [21]. У детей, несмотря на гипергликемию, обязательно постоянное использование глюкозосодержащих растворов в сочетании с солевыми, начиная со стартового раствора. ОГМ у больных с выраженной начальной гликемией и быстрым снижением гликемии в ходе лечения ДКА связан с быстрым снижением уровня гликемии в плазме крови и сохраняющейся высокой концентрацией глюкозы в межклеточном пространстве головного мозга вследствие более низкой скорости диффузии глюкозы через гематоэнцефали-

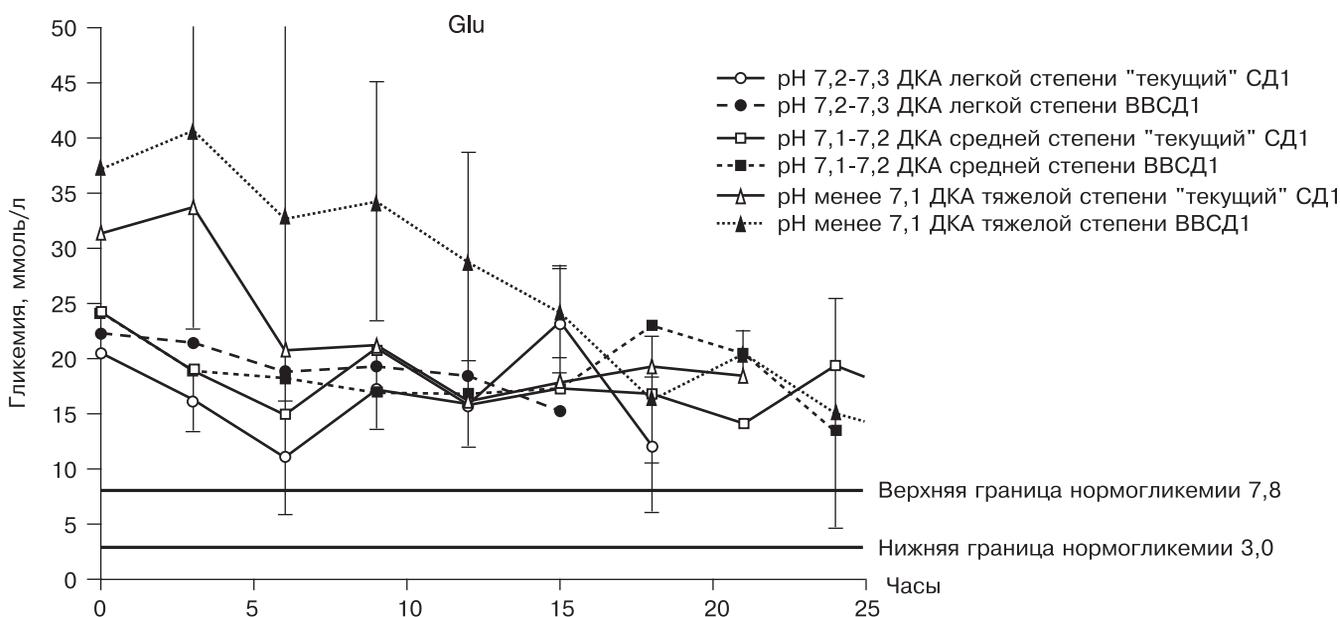


Рис. 1. Зависимость гликемии от времени лечения ДКА.

Представлены зависимости для основных групп ДКА, разделенных по степени первоначального ацидоза. Доверительные интервалы предоставлены для группы с максимальным (ДКА тяжелой степени в группе ВВСД1) и минимальным уровнем гликемии (ДКА легкой степени, "текущий" СД1). Рассмотрен интервал лечения в пределах суток. В ряде групп мониторинг показателей продолжался (графики уходят вправо), в ряде групп графики оканчиваются ранее суток, это означает прекращение инфузионной терапии вследствие удовлетворительного состояния больного.

ческий барьер по сравнению с водой. Это создает предпосылки для "парадоксально-го" поступления воды в межклеточное пространство головного мозга по градиенту осмотического давления и формированию ОГМ. Подобный механизм ОГМ может быть реализован после введения "больших доз" инсулина при лечении ДКА [25].

Таким образом, постоянное введение глюкозы необходимо для профилактики резкого снижения гликемии и ОГМ на фоне лечения. Рекомендуемая нами концентрация глюкозы в растворе зависит от уровня гликемии: 2,5% — при сахаре крови более 25 ммоль/л; 5% — при сахаре крови 14—25 ммоль/л; 7,5—10% — при сахаре крови ниже 14 ммоль/л. В связи с тем что у детей, поступающих в состоянии ДКА, исходно наблюдается нормальный или часто повышенный уровень натрия в сыворотке крови [19, см. таблицу], дополнительное введение натрия при старте терапии может быть опасным вследствие возможности развития гиперосмолярной комы.

Важным аспектом терапии ДКА является ликвидация дефицита калия. С этой целью используется раствор хлорида калия, который добавляется в основную инфузионную среду из расчета 3—5 мэкв/кг/сут (при выраженной гипокалиемии до 6—8 мэкв/кг/сут). Начинать введение раствора хлорида калия нужно уже в начале лечения (при сохраненном диурезе), но в небольшой концентрации — 0,1—0,2 мэкв/кг/ч; затем увеличивать ее до 0,3—0,5 мэкв/кг/ч. Рекомендация такого раннего введения калия основана на клиническом опыте [14, 17—20, 27].

Инсулинотерапия — важный компонент лечения ДКА. Применяется только внутривенное введение инсулина короткого действия. Рекомендовано соблюдение принципа "малых доз". Скорость введения инсулина не должна превышать 0,10—0,12 ЕД/кг/ч, что составляет от 1—2 до 4—6 ЕД в 1 ч в зависимости от возраста ребенка, уровня сахара крови. Не следует резко увеличивать дозы инсулина в ответ на отсутствие снижения сахара крови в первые часы лечения вследствие развития инсулинорезистентности при ДКА [11, 28]. Гипогликемия на фоне ДКА приводит к быстрому развитию отека мозга и многократно увеличивает риск смерти больного. Существенное (до 0,05—0,07 ЕД/кг/ч) уменьшение доз инсулина при значительном снижении сахара крови возможно лишь в том случае, если практически ликвидирован ацидоз. Если ацидоз по-прежнему резко выражен, а сахар крови низкий, унижение дозы должно быть кратковременным, только на время повышения гликемии за счет введения более концентрированных растворов глюкозы. После этого должно быть восстановлено введение инсулина в прежних дозах. В противном случае произойдет нарастание ацидоза из-за дефицита инсулина в комбинации с эффектами повышения контринсулярных гормонов (катехоламинов, глюкокортикоидов, кортизола и гормона роста) при ДКА [11, 29]. Небольшие разовые объемы инфузионных растворов позволяют более оперативно реагировать на изменяющуюся в процессе лечения клиническую и лабораторную ситуацию. Инфузионная терапия и внутривенное введение инсулина проводятся постоянно до полной ликвидации ацидоза, улучшения состояния и появления возможности приема жидкости и кормления ребенка. Подкожно инсулин назначается при начале адекватного кормления ребенка. Цель инфузионной терапии при ДКА — не достижение клинко-метаболической компенсации СД1, а безопасное выведение пациента из состояния кетоацидоза на уровне умеренной гипергликемии. Попытка достичь околонормальных или нормальных показателей гликемии при выведении из состояния ДКА может стоить жизни пациенту. Клинико-метаболическая компенсация СД1 достигается после выведения из ДКА на фоне подбора интенсифицированной болюс-базисной инсулинотерапии с помощью режима многократных подкожных инъекций или непрерывного подкожного введения инсулина с помощью помповой терапии [30].

При анализе кривых восстановления в ходе лечения ДКА было отмечено, что все зависимости относятся к одному классу кривых (см. рис. 2). Различие состоит в разных начальных условиях (разная степень закисления). На основе детального анализа

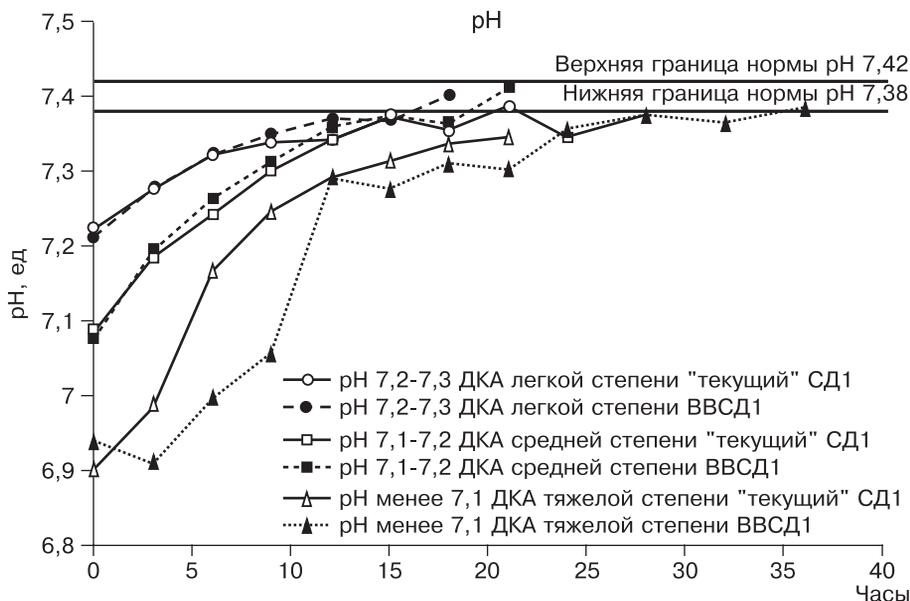


Рис. 2. Динамика ацидоза во время лечения ДКА.

Представлены зависимости для основных групп ДКА, разделенных по степени первоначального ацидоза. Доверительные интервалы не предоставлены ввиду того, что именно по данному показателю и производилось деление на группы. В ряде групп графики оканчиваются ранее суток, это означает прекращение инфузионной терапии вследствие удовлетворительного состояния больного.

формы данных кинетических отдельных пациентов, была обнаружена точка перегиба у кривых при значении $\text{pH} \approx 7,1$. Сделан вывод о том, что для всех пациентов с индивидуальными особенностями (пациента) и имеет сигмоидный характер: 2 горизонтальные асимптоты и плавный переход между ними в определенный момент времени. У пациентов с низкой степенью закисления точка перегиба сдвинута влево и нивелируется вследствие дискретности проводимых измерений (см. рис. 2). Было предположено, что в основе подобного поведения кривых восстановления pH должен лежать единый патофизиологический процесс.

Для объяснения наблюдаемых явлений предложена модель процессов, протекающих в организме пациента при инфузионной терапии, в которой итоговое состояние системы определяется взаимодействием двух процессов — притока и оттока протонов (или ионов OH^- , концентрация которых выражается через pH). Данная модель получила ранее название "проточный реак-

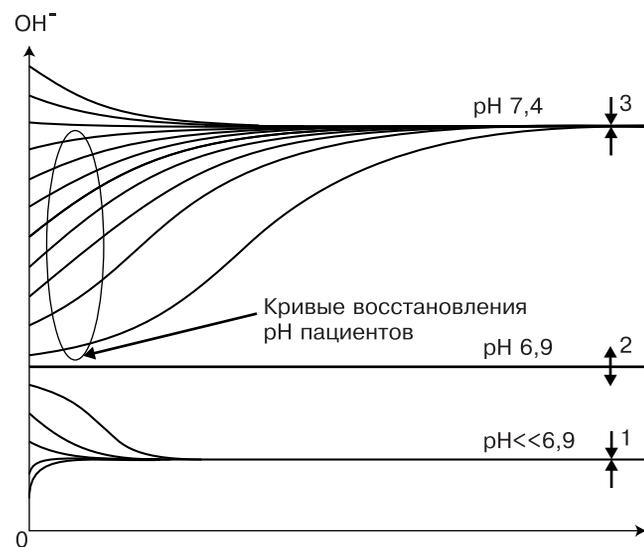


Рис. 3. Вид интегральных кривых, описывающих решения системы дифференциальных уравнений для восстановления pH крови в ходе лечения диабетического кетоацидоза.

Семейство кривых, обозначенных как "восстановление pH пациентов", соответствует ходу кривых реального восстановления pH при лечении ДКА, представленных на рис. 2. Приведенные значения pH 1, 2, 3 соответствуют стационарным состояниям, из них значения 1, 3 — устойчивые, горизонтальная ось — время, вертикальная ось — концентрация гидроксильных ионов.

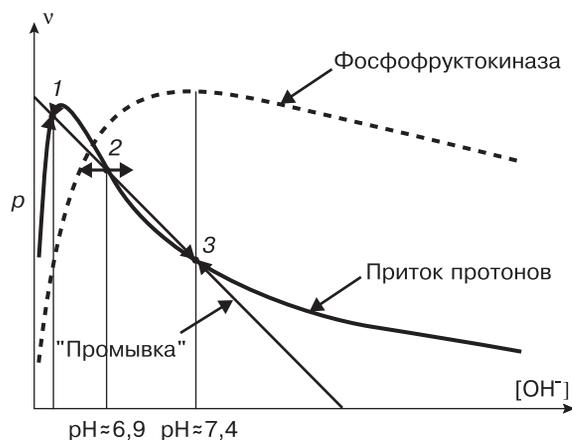


Рис. 4. Влияние кинетики притока и вывода H^+ на активность фосфофруктокиназы при различных значениях рН.

Отмеченные значения рН (точки 1, 2 и 3) соответствуют стационарным состояниям, из которых состояния 1 и 3 — устойчивые, а 2 — нет, горизонтальная ось — концентрация гидроксильных ионов, вертикальная v — скорость реакции.

тор" и описана в ряде публикаций [25, 26]. В графическом виде она представлена на рис. 4.

С точки зрения модели рН в состоянии 1 (асимптотически устойчивом) может сохраняться длительно без изменения, но резкое снижение активности многих ферментов при таких значениях рН приведет к гибели организма, поэтому состояние 1 можно считать устойчивым (в физиологическом смысле) только условно. Фактически оно соответствует биологической смерти.

Стационарное состояние 2 (неустойчивое) — имеет важный физиологический смысл, поскольку представляет собой "точку невозврата" — если "промывка" (инфузионная терапия) больного началась с рН меньшего, чем в данном состоянии, вернуть больного в норму окажется крайне затруднительным, поскольку в этом случае все пути из данного состояния ведут в состояние 1. Можно предположить, что большое значение в отношении перспектив лечения пациентов при рН близком 6,9 имеет состояние буферных систем организма (карбонатная буферная система и гемоглобиновая буферная система). При исчерпании буферных свойств крови риск неблагоприятного исхода повышается [25].

Стационарное состояние 3 (асимптотически устойчивое) является физиологически нормальным — в нем рН внутренней среды организма близок к 7,4, что меньше рН промываемой жидкости, значению которого соответствует абсцисса точки пересечения серой прямой на рис. 3 с горизонтальной осью, активность ферментов, производящих кислоту, снижена, а активность обычных ферментов, например ферментов гликолиза или цикла Кребса, находится в пределах нормы. Если пациент с ДКА имел начальное значение рН между значениями для состояний 2 и 3, то лечение по нашей методике будет эффективным.

Если рассмотреть интегральные кривые дифференциального уравнения, определяющего установление рН в рассматриваемой системе с тремя стационарными состояниями, то они будут выглядеть, как показано на рис. 2 и 3.

Как видно из рис. 4, в точке 1 наблюдается высокая активность ферментов, производящих протоны (вероятно, ферментов β -окисления), в то время как при соответствующем рН (меньше 7, и вероятно близко к значению 6,9, которое может быть определено как критическое) активность многих других важных ферментов снижена, так, например, для фосфофруктокиназы, играющей важную роль в процессе гликолиза, активность которой графически представлена на рис. 4. Учитывая резкий спад кривой активности данного фермента ($n_{ac} = 7$) это означает практически полное прекращение катализируемой данным ферментом реакции (перехода фруктозо-6-фосфата во фруктозо-1,6-дифосфат). Это в свою очередь приводит к утрате единственного альтернативного катаболизму кетокислот пути снабжения энергией мозга. Такой (необратимый в силу устойчивости стационарного состояния 1) процесс приводит к тяжелой устойчивой угнетению мозговой активности, т. е. коме. Вместе с тем это является подтверждением необходимости избытка субстрата для каскада реакций цикла Кребса, т. е. поддержания нормального или даже избыточного содержания глюкозы в ткани головного мозга, что косвенно подтверждает необходимость инфузии растворами на основе глюкозы.

Заключение

При анализе клинико-метаболических показателей лечения ДКА различных степеней тяжести у детей и подростков при СД1, было показано, что в основе восстановления рН в ходе лечения лежит единый биохимический механизм. Применение теории устойчивости к данной системе показало наличие трех стационарных значений рН у пациентов в ходе лечения ДКА. Из них состояние 3 с рН = 7,4 — устойчивое стационарное состояние, состояние 2 с рН около 6,9 — неустойчивое состояние, "точка невозврата", состояние 1 с рН < 6,9 — устойчивое, но не физиологическое состояние, соответствующее гибели организма. У пациентов с исходным значением рН менее или равно 6,9 риск ОГМ многократно возрастает, требует помещения пациента в отделение реанимации для мониторинга состояния. Предложенная методика лечения ДКА на основе инфузии глюкозных растворов на протяжении всего лечения и "малых" доз инсулина поддерживает значение рН и гликемию в безопасном диапазоне даже у пациентов с выраженным риском отека мозга (глубокий ацидоз, ранний возраст).

ЛИТЕРАТУРА

1. Берман Р. Е., Воган В. К. Педиатрия. М.: Медицина; 1994; т. 7.
2. The DIAMOND project group: incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990—1999. *Diabet. Med.* 2006; 23: 857—866.
3. Soltész G., Patterson C. C., Dahlquist G. on behalf of EURODIAB Study Group. Worldwide children type 1 diabetes incidence — what can we learn from epidemiology? *Pediatr. Diabet.* 2007; 8 (Suppl. 6): 6—14.
4. Щербачева Л. Н., Ширяева Т. Ю., Суңцов Ю. И., Кураева Т. Л. Сахарный диабет 1-го типа у детей Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность. *Пробл. эндокринолог.* 2007; 2: 24—29.
5. Анциферов М. Б., Дорофеева Л. Г., Духарева О. В. Организация специализированной помощи больным эндокринными заболеваниями в Москве. В кн.: Материалы 6-го Московского городского съезда эндокринологов (18—19 марта 2008 г.). М.; 2008. 14—17.
6. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А., Щербачева Л. Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум паблишинг; 2002. 15—23, 201—222.
7. Дедов И. И., Петеркова В. А. Детская эндокринология. М.: Универсум паблишинг; 2006. 479—587.
8. Касаткина Э. П. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Медицина; 1996. 239—245.
9. Мартынова М. И., Сапелкина Л. В., Лебедев Н. Б., Губанов Н. В. Летальность среди детей с сахарным диабетом в Москве. *Пробл. эндокринолог.* 1994; 40 (2): 34—35.
10. Лавин Н. (ред.) Эндокринология. М.: Практика; 1999. 803—824.
11. Wolfsdorf J., Craig M. E., Daneman D. et al. ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2006—2007. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Diabet.* 2007; 8: 28—42.
12. Bismuth E., Laffel L. Can we prevent diabetic ketoacidosis in children? *Pediatr. Diabet.* 2007; 8 (Suppl. 6): 24—33.
13. Petryaykina E. E., Dukhareva O. V., Antsiferov M. B. et al. Epidemiology of DKA in children and adolescents in Moscow, 1996—2006. *Pediatr. Diabet.* 2009; 10 (Suppl. 11): 77.
14. Лечение диабетической комы у детей: Метод. рекомендации (№ 16) / Сапелкина Л. В., Пилюттик В. Ф., Петрайкин Е. Е. и др. М.: Правительство Москвы; Департамент здравоохранения г. Москвы; 2006.
15. Glazer N., Barnett P., Mccaslin I. et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of American Academy of Pediatrics.* *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 264—269.
16. Edge J. A., Hawkins M. M., Winter D. L., Dunger D. B. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch. Dis. Child.* 2001; 85: 16—22.
17. Янковская В. Н., Демидова Л. В., Андрейченко А. П. и др. Лечение диабетической кетоацидотической комы у детей. *Педиатрия* 2005; 6: 106—110.
18. Мартынова М. И., Сапелкина Л. В., Петрайкина Е. Е. и др. Ошибки диагностики и клинико-биохимические особенности неотложных состояний при сахарном диабете у детей. *Педиатрия* 2005; 6: 103—105.
19. Сапелкина Л. В., Пилюттик В. Ф., Петрайкина Е. Е. и др. Опыт лечения диабетической кетоацидотической комы у детей. *Педиатрия* 2005; 6: 106—110.
20. Petryaykina E., Pronina E., Rybkina I. et al. Comparison of 2 protocols for treatment of diabetic ketoacidosis in children with RID. *Pediatr. Diabet.* 2007; 8 (Suppl. 7): 18.

21. Edge J. A., Jakes R. W., Roy Y. et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49: 2002—2009.
22. Vanilli M., Chiari G., Capuano C. Cost effectiveness of the direct measurement of 3-hydroxybutyrate in management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabet. Care* 2003; 26 (3): 115—118.
23. Пугерс-Хармел Э., Матур Р. Сахарный диабет. Диагностика и лечение. М.: Практика; 2008. 159—197, 463—466.
24. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков: Руководство для врачей. М.: Гэотар-Медиа; 2007. 8—91.
25. Brown T. B. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: Is treatment a factor? *Emerg. Med. J.* 2004; 21: 141—144.
26. Varfolomeev S.D., Gurevich K. G. J. *Theoret. Biol.* 2001; 212: 367—372.
27. Gardner S. G., Bingley P. J., Sawtell P. A. et al. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aging less than 5 years in the Oxford region time trend analysis. *Br. Med. J.* 1997; 315: 713—717.
28. Танпермен Дж., Тетпермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир; 1989. 492—502.
29. Потемкин В. В., Старостина Е. Г. Неотложная эндокринология: Руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство; 2008. 11—125, 365—387.
30. Петряйкина Е. Е., Духарева О. В., Рыбкина И. Г. и др. Помповая инсулинотерапия у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1. Эффектив. фармакотер. в эндокринол. 2008; 36—41.

Поступила 12.02.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 615.332.03:616.127-089-06-084

А. А. Еременко¹, Е. В. Чернова¹, Л. И. Винницкий², К. А. Бунятян, Е. В. Инвиева², Н. С. Богомолова³,
Л. А. Шишло⁴, И. В. Жбанов⁵, Е. Н. Александрова⁵

ВЛИЯНИЕ КЛАРИТРОМИЦИНА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

ФГБУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, ¹Отделение реанимации и интенсивной терапии № 2; ²лаборатория иммунологии и регуляторных механизмов в хирургии; ³лаборатория профилактики и лечения инфекции в хирургии; ⁴лаборатория клинической биохимии; ⁵отделение хирургии ИБС, Москва

Цель исследования — изучить эффективность фармакологической коррекции синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования при добавлении к стандартной схеме антибактериальной профилактики кларитромицина. Пациенты 1-й группы (25) получали клацид-СР ("Эбботт") в периоперационном периоде на фоне стандартной профилактической антибактериальной терапии: цефалоспорины 3-го поколения; 2-й группы (25) — стандартную терапию. На 1-м скрининговом этапе, а также на 4-е и 4-е сутки после операции фиксировали данные анамнеза, сопутствующую патологию, проводили объективный осмотр, клинический (уровень лейкоцитов, ЛЛН) и биохимический анализы крови (СРБ), определяли концентрацию интерлейкинов (IL-1, 6, 8, 10, 12) и TNF-α. У всех пациентов исследуемые исходные лабораторные и физикальные показатели не выходили за пределы референтных значений, интраоперационные данные, величина кровопотери и длительность ИВЛ статистически значимо не отличались друг от друга ($p > 0,2$). По результатам исследования у пациентов обеих групп отмечались проявления ССВО в виде достоверно значимого повышения температуры тела, уровня СРБ, IL-6, IL-8 и TNF-α; лейкоцитоза, увеличения ЛЛН. При этом в группе кларитромицина температура тела была достоверно ниже ($p = 0,001$) во всех временных точках. Уровень СРБ к 4-м суткам в 1,5 раза ($p = 0,01$), а TNF-α в 4 раза ($p = 0,001$) меньше, чем в контроле, а значения противовоспалительного IL-10 ко 2-м послеоперационным суткам, напротив, почти в 2 раза ($p = 0,01$) превышал таковой в контрольной группе. Таким образом, полученные данные подтвердили, что операции аортокоронарного шунтирования сопровождаются развитием ССВО неинфекционного генеза. В то же время кларитромицин дает доказанный самостоятельный противовоспалительный эффект и может быть рекомендован к применению в схемах профилактической антибактериальной терапии в периоперационном периоде у пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа, кларитромицин, кардиохирургия, аортокоронарное шунтирование

CLARITHROMYCIN EFFECTS ON THE SIRS SEVERITY IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Yeremenko A.A., Chernova E.V., Vinnitskiy L.I., Bunatyan K.A., Inviyeva E.V., Bogomolova N.S., Shishlo L.A., Zhanov I.V., Aleksandrova E.N.

The aim is to investigate the effectiveness of SIRS pharmacological correction in patients after CABG when adding clarithromycin to the standard antibacterial therapy. Patients of the 1st group ($n=25$) received Klacid — CP ("Abbott") in perioperative period plus to standard antibacterial therapy (3rd generation cephalosporins), patients of 2nd group received standard therapy.

At 1st screening stage, as well as on the 2-nd and 4-th day after operation were recorded data of an anamnesis, concomitant pathology, examination, were measured the level of white blood cells, LII, biochemical blood analysis (CRP), defined the concentration of interleukins (IL-1, 6, 8, 10, 12) and TNF - α. In all studied patients, laboratory and physical data did not go beyond the reference values, intraoperation data, blood loss and ALV duration did not statistically differ. According to the results of research in patients of both groups there were manifestations of SIRS in the form of reliable significant increase in body temperature, as well as the level of IL-6, IL-8, CRP, LII, TNF - α, leukocytosis. While in the clarithromycin group body temperature was significantly lower in all time points. The level of CRP for the 4th day in 1.5 times, and TNF in 4 times less than in the control group, and the values of anti-inflammatory IL-10 to the 2nd day, on the contrary, almost in 2 times higher than those in the control group.

Thus, the obtained data confirmed that the CABG is accompanied by non-inflammatory SIRS development. At the same time clarithromycin gives an independent proven anti-inflammatory effect and can be recommended for application in the schemes of prophylactic antimicrobial therapy during perioperative period in this category of patients.

Key words: Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), clarithromycin, cardiosurgery, Coronary artery bypass graft (CABG)