

З.П. Ніжинська-Астапенко¹,
М.В. Власенко¹, Л.В. Притуляк²,
Ю.О. Кривов'яз²

¹Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова
²Вінницький обласний клінічний
високоспеціалізований
ендокринологічний центр

МІСЦЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ПРЕПАРАТУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ДІАБЕТИЧНОГО КЕТОЗУ — КЕТОАЦИДОЗУ

Резюме

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) є гострою декомпенсацією цукрового діабету, яка призводить до порушення метаболізму, інтоксикації та ушкодження всіх систем організму. Розроблене лікування ДКА є патогенетичним, яке включає інсулінотерапію, регідраційну інфузійну терапію, корекцію електролітних порушень, застосування дезінтоксикаційних препаратів, гепатопротекторів. На основі проведеного дослідження застосування в комплексній терапії діабетичного кетоацидозу гепатопротекторів істотно покращує самопочуття хворих у процесі лікування, зумовлює більш швидке зникнення симптомів кетозу — кетоацидозу.

Ключові слова

Діабетичний кетоацидоз, лікування, гепатопротектор.

Діабетичний кетоацидоз — гостра декомпенсація цукрового діабету (ЦД), що характеризується різким підвищенням рівня глюкози та кетонових тіл у крові, появою кетонових тіл у сечі та метаболічним ацидозом [8, 9, 11]. Частота діабетичного кетоацидозу в європейських країнах становить близько 0,0046 випадків/хворого/рік, у Росії при ЦД 1-го типу — 0,2-0,26, при ЦД 2-го типу — 2-0,07 випадків/хворого/рік. У хворих, які регулярно контролюють глікемію та самостійно адаптують терапію відповідно до отриманих результатів, частота діабетичного кетоацидозу може бути зведена до нуля [11].

Причинами діабетичного кетозу, кетоацидозу слугує абсолютна чи відносна недостатність інсуліну. До неї призводять стани з різким підвищенням рівня контрінсулярних гормонів: супутні та інфекційні захворювання (особливо інфекції — 20-38%, інші гострі захворювання і травми — 10-20%), вагітність, тривала декомпенсація ЦД обох типів, операції на підшлунковій залозі. Проте частою причиною кетозу, кетоацидозу буває неправильна поведінка пацієнтів: пропуск або самовільна відміна ін'єкцій інсуліну, недостатній самоконтроль, незнання правил корекції дози інсуліну при супутніх захворюваннях або вживанні великої кількості вуглеводів, введення просроченого або інсуліну, який неправильно зберігається, неправильна техніка ін'єкцій або непомічена несправність

шприц-ручки. Нерідко спостерігаються і лікарські помилки: несвоєчасна діагностика вперше виявленого ЦД 1-го типу, запізниті призначення інсуліну при тривалому ЦД типу 2, зменшення дози чи відміна цукрознижувальної терапії при зниженні у хворого апетиту, при нудоті та блюванні [7, 8, 11].

Нестача інсуліну супроводжується підвищенням концентрації глюкагону та інших гормонів-антагоністів інсуліну з підвищенням продукції глюкози печінкою, різким зниженням засвоєння глюкози м'язами та жировою тканиною, в результаті чого розвивається значна гіперглікемія. Дефіцит інсуліну призводить до розпаду білків та жирів організму, внаслідок чого утворені амінокислоти та вільні жирні кислоти також включаються в синтез глюкози в печінці. Різке збільшення рівня вільних жирних кислот при недостатності інсуліну призводить до накопичення кетонових тіл у крові, які в подальшому дисоціюють з утворенням іонів H⁺. При виснаженні буферних систем розвивається метаболічний ацидоз [9, 12].

Лікування діабетичного кетоацидозу складається з п'яти основних компонентів: інсулінотерапії, регідрації, корекції електролітних порушень, відновлення функції печінки, усунення ацидозу та лікування захворювання, яке сприяло розвитку декомпенсації кетоацидозу [7, 8, 12]. Замісна інсулінотерапія є єдиним та провідним видом етіологічного лікування діабетичного кетозу або кетоацидозу.

У клінічній практиці використовують алгоритм лікування діабетичного кетоацидозу залежно від стадій, відповідно до протоколу ведення пацієнтів із ЦД.

Одним із препаратів, який регулює метаболізм аміаку в організмі, є L-орнітин-L-аспартат [1]. Препарат відноситься до гепатопротекторів. Механізм дії його базується на посиленні знешкодження аміаку в печінці. Орнітин активує карбамоїлфосфатсинтетазу й орнітин-карбамоїлтрансферазу та стимулює утворення сечовини і глютаміну [2]. Аспартат активізує синтез глютаміну. Ці механізми сприяють розвитку гіпоамонійного ефекту та проєктивній дії на ЦНС [3, 6, 10, 11]. Крім того, до ефективності L-орнітин-L-аспартату відносять здатність інгібувати катаболізм білка в м'язах, нормалізувати співвідношення амінокислот у крові, а також антиоксидантну дію [4].

Для вивчення можливості дезінтоксикації при діабетичному кетоацидозі в пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2-го типів на клінічній базі кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти ВНМУ — Вінницькому обласному клінічному високоспеціалізованому ендокринологічному центрі — було проведено відкрите порівняльне дослідження ефективності та безпечності препарату L-орнітин-L-аспартат у складі комплексної патогенетичної терапії діабетичного кетозу і кетоацидозу.

Мета дослідження — вивчення ефективності препарату L-орнітин-L-аспартат у комплексному лікуванні діабетичного кетоацидозу.

Матеріали та методи

У дослідження було включено пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2-го типів у стані кетозу чи кетоацидозу I або II ст. Критеріями виключення з дослідження були важкі супутні захворювання (важка серцева, ниркова недостатність, нестабільна стенокардія, енцефалопатії III ст., злоякісні утворення, вірусні хронічні гепатити, цирози). Серед обстежених були пацієнти з діабетичним стеатозом, що розвинувся внаслідок тривалої декомпенсації цукрового діабету (80% пацієнтів). У дослідження було включено 20 осіб (10 жінок — 50%, 10 чоловіків — 50%). Серед досліджуваних було 12 (60%) хворих із ЦД 1-го типу, 7 (35%) — із ЦД 2-го типу та 1 хвора з гестаційним діабетом. Важка форма цукрового діабету серед пацієнтів була в 14 (70%) осіб, середній ступінь важкості — в 6 (30%). Інтенсивна терапія проводилась в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії (спеціалізована реанімація ендокринологічного центру). Серед госпіталізованих хворих було 14 пацієнтів у стані кетозу та 6 — у стані кетоацидозу. Зразу після госпіталізації виконувались невідкладні органі-

заційні заходи — катетеризація крупної венозної судини із забором крові на біохімічні аналізи, газів крові, за потреби — катетеризація сечового міхура із встановленням постійного сечового катетера для оцінки погодинного діурезу, зняття ЕКГ, щоденно проводились очисні содові клізми. Контроль глікемії проводився залежно від важкості стану — від щогодинного до 1 разу кожні 3-4 години. Ацетонурія оцінювалась якісно за допомогою ацетон-тесту щоденно двічі на добу — вранці та ввечері. Оцінка стану кислотно-лужної рівноваги оцінювалась за показниками біохімічного аналізатора електролітів крові та аналізатора газів крові (венозної і/чи артеріальної крові). За всіма хворими організовувався повноцінний цілодобовий догляд.

Діагностику діабетичного кетозу — кетоацидозу проводили відповідно до стандартів ведення таких хворих («Стандарти діагностики та лікування в ендокринології» за редакцією проф. М.Д. Тронька; наказ № 356 МОЗ України «Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичними комами» від 22.05.2009).

Ефективність препарату в складі комплексної патогенетичної терапії оцінювали за динамікою:

- клінічних симптомів (загальна слабкість, нудота, блювання, поліурія, м'язова слабкість, відсутність апетиту, біль у животі);
- оцінки психоемоційного статусу (опитувальник: шкала депресії [5], анкета стану здоров'я EQ-5D);
- лабораторних показників (загальний білок, АЛТ, АСТ, білірубін та його фракції, ШОЕ).

Об'єктивний огляд хворих відповідав прийнятим канонам пропедевтики внутрішніх хвороб з оцінкою стану органів та систем пацієнта. Схема лабораторного обстеження хворого з оцінкою провідних клінічних симптомів (спрага, поліурія, загальна слабкість, м'язова слабкість, головний біль, відсутність апетиту, нудота, блювання, задишка, абдомінальний синдром) включала розгорнутий аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз сечі на ацетон, загальний білок, сечовину, креатинін, електроліти крові, газів крові з визначенням показників кислотно-лужної рівноваги. Першу групу становили 10 хворих, під час лікування яких застосовувався гепатопротектор L-орнітин-L-аспартат. Контрольну групу становили 10 хворих, які не отримували вищевказаний фармакологічний засіб. Препарат L-орнітин-L-аспартат застосовували в дозі 5 г/добу в розведенні на 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду у вигляді інфузійного розчину протягом лікування кетозу — кетоацидозу (час перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії до виведення зі стану кетозу в середньому становив 2-3 доби). Групи були співставлені за ступенем вираженості кетоаци-

дозу (1-2-а стадії на момент початку терапії), віком, статтю, змінами в печінці.

Результати та їх обговорення

Клінічну динаміку оцінювали за психоемоційним статусом та біохімічними показниками. Показники, які оцінювались, включали показники на момент госпіталізації та показники на 3-й день лікування, які збігалися з відсутністю кетонурії. Оцінку психоемоційного стану до та після лікування за допомогою оціночної шкали загального самопочуття, в якій враховували такі скарги: безсоння, сум, виконання роботи через силу, зниження енергії, відчуття самотності, сприйняття майбутнього безнадійним, неотримання задоволення від життя, відсутність сенсу існування, відчуття зникнення радості з життя, відчуття пригніченості, навіть у сім'ї чи серед друзів. Оцінка визначалась у балах: 0 — зовсім відсутній, 1 — слабкий ступінь виразності симптому, 2 — достатньо сильно виражений симптом, 3 — надто сильно виражений симптом. Отримані результати оцінки психоемоційного стану представлені в табл. 1.

Як видно з табл. 1, вже на 3-ю добу хворі відмічали зміни у своєму психоемоційному статусі. Так, у першій групі вірогідно покращувався сон, зменшувалась туга, поліпшувалися працездатність та задоволеність життям. Проте вплив на сенс існування, відчуття радості, пригніченість не був вірогідним. Ці показники самопочуття виразно залежать від соціального статусу хворого. Загалом при порівнянні показників психоемоційного статусу у двох групах додавання до складу патогенетичної терапії препарату L-орнітин-L-аспартат у першій групі вірогідно поліпшувало самопочуття хворих у процесі лікування. Оцінюючи показники психоемоційного статусу в другій групі, можна засвідчити віро-

гідне зменшення туги та роботи через силу на 3-ю добу патогенетичного лікування діабетичного кетоацидозу без застосування гепатопротектора L-орнітин-L-аспартат. У свою чергу, інші показники за шкалою були без чітких динамічних змін. Цей факт впливав на задоволеність лікуванням хворих із другої групи порівняно з пацієнтами першої групи. Отримані результати можна пояснити роллю досліджуваного препарату як детоксикуючого та антиоксидантного засобу, який у цілому нормалізує самопочуття хворих у процесі лікування.

Динаміка біохімічних показників викладена в табл. 2, показники оцінювались на момент госпіталізації та на 3-й день лікування.

Аналізуючи біохімічні показники на 3-ю добу лікування, слід відмітити позитивні зміни АЛТ, АСТ, прямого білірубину в першій групі пацієнтів, хоча й невірогідні. У другій групі, яка не отримувала L-орнітин-L-аспартат, не відмічена на 3-ю добу навіть тенденція до позитивних змін.

Під час аналізу отриманих біохімічних показників відзначено, що додавання гепатопротектора до складу комплексного лікування діабетичного кетоацидозу вірогідно не може впливати на динаміку загального білка, АЛТ, АСТ, білірубину та його фракцій на 3-ю добу застосування. Такий результат може бути зумовлений короткотривалістю застосування препарату, але позитивні зміни вказують на необхідність продовжити приймання препарату в таблетованій формі, враховуючи наявність стеатогепатозу в пацієнтів і позитивної динаміки порівняно з групою пацієнтів, які не отримували препарат L-орнітин-L-аспартат.

Висновки

Зважаючи на викладене вище, можна зробити такі висновки:

Таблиця 1. Психоемоційний статус хворих на діабетичний кетоацидоз

Показник	До лікування		Після лікування	
	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2
Безсоння	1,37±0,52	1,36±0,53	0,50±0,53*	1,00±0,64
Туга	2,00±1,07	1,98±1,07	1,25±0,71*	1,23±0,71*
Робота через силу	2,87±0,35	2,86±0,35	2,13±0,83*	2,12±0,33*
Зниження енергії	2,75±0,46	2,75±0,47	2,37±0,32	2,73±0,46
Самотність	1,13±0,83	1,12±0,79	0,88±1,25*	1,13±0,57
Зневіра в майбутньому	1,75±0,71	1,74±0,76	1,88±0,83	1,69±0,84
Незадоволеність життям	2,25±0,71	2,25±0,72	1,88±0,99*	2,08±0,99
Відсутність сенсу існування	1,25±0,71	1,23±0,74	0,63±0,52	1,24±0,56
Відсутність радості	1,89±0,99	1,88±0,88	1,50±0,76	1,66±0,98
Пригніченість	1,50±1,19	1,50±1,18	0,75±5,17	1,43±1,02
Загальна сума балів	18,75±5,12	18,67±7,49	13,75±5,17*	16,31±7,10

* Порівняння показників до та після лікування всередині груп 1 або 2 ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Біохімічні показники крові пацієнтів із кетоацидозом

Показник	До лікування		Після лікування	
	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2
Загальний білок, г/л	67,05±10,02	68,20±8,02	68,05±10,09	67,04±9,06
АЛТ, мкМ/г/л (норма=4-36)	28,75±14,96	27,76±14,47	21,00±9,5	27,80±13,98
АСТ, мкМ/г/л (норма=5-34)	30,88±12,91	30,28±13,7	29,62±7,633	30,67±13,7
Загальний білірубін, мкмоль/л	15,62±4,33	15,56±4,33	14,00±2,61	15,45±4,86
Прямий білірубін, мкмоль/л	2,37±2,82	2,35±2,68	1,75±1,67	2,34±2,69
Непрямий білірубін, мкмоль/л	13,25±2,815	13,23±2,89	12,25±1,67	13,43±2,68
ШОЕ, мм/год Норма: чол. — 2-12, жін. — 3-15	38,75±18,36	20,00±12,34	35,00±18,48*	19,00±16,6

* $p < 0,05$ — порівняння показників до і після лікування всередині груп 1 або 2.

1. Застосування в комплексній терапії діабетичного кетоацидозу препарату L-орнітин-L-аспартат вірогідно покращує самопочуття хворих у процесі лікування, зумовлює більш швидке зникнення симптомів кетозу — кетоацидозу.
2. Зменшення біохімічних показників при додаванні до складу схеми лікування кетоацидозу L-орнітину-L-аспартату зумовлює можливість продовжити застосування даного гепатопротектора в подальшому лікуванні пацієнтів із некомпенсованим цукровим діабетом.

Список використаної літератури

1. Алмакаева Л.Г. Аргинин и его применение в медицине и фармации / Л.Г. Алмакаева, Е.В. Литвинова // Ліки України. — 2011. — Т. 5, № 1. — С. 23-26.
2. Вдовиченко В.І. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки серед померлих, які страждали на цукровий діабет 2 типу / В.І. Вдовиченко, Х.Б. Аксентійчук // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — Т. 69, № 1. — С. 41-46.
3. Хазанов А.И. Различные формы большой печеночной недостаточности: клинические особенности и исходы / А.И. Хазанов, С.В. Плюсин, А.П. Васильев и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2008. — № 2. — С. 18-27.
4. Передерий В.Г. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени / В.Г. Передерий, В.В. Чернявский, В.П. Шипулин // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 3. — С. 81-83.
5. Харченко Н.В. Печінкова енцефалопатія: особливості медикаментозного та дієтичного лікування / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк та ін. // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 6 (56). — С. 68-72.
6. Salokangas R.K.R. Screening for depression in primary care. Development and validation of the Depression Scale, a screening instrument for depression // R.K.R. Salokangas, O. Poutanen, E. Stengård & // Screening Acta Psychiatrica Scandinavica. — 1995. — № 92. — P. 10-16.
7. Голубовская О.А., Шкурба А.В. Эффективность L-орнитина-L-аспартата (орнитокса) в комплексном лечении фульминантной печеночной недостаточности в клинике инфекционных болезней // Сучасні інфекції. — 2010. — № 2. — С. 111-116.
8. Кравчун Н.А. Особенности лечения диабетического кетоацидоза в современных условиях // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2010. — № 2. — С. 43-48.
9. Лисенко В.Й., Брик Р.П., Карпенко Е.О., Карамушко І.В. Локальний протокол інтенсивної терапії у хворих на цукровий діабет в стадії декомпенсації. Код МКХ-10: Е.10, Е.11 // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2013. — № 2 (8). — С. 286-289.
10. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Другие представления об образовании кетоновых тел, кинетике β -окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — № 3. — С. 14-23.
11. De Alwis N.M. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears // N.M. De Alwis, C.P. Day // J. Hepatol. — 2008. — № 48 (Suppl. 1). — P. 1004-1012.
12. Старостина Е.Г. Диагностика и лечение неотложных состояний при сахарном диабете // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6, № 9. — С. 657-662.

Надійшла до редакції 31.10.2016

PLACE OF HEPATOPROTECTIVE DRUG IN THE COMPLEX THERAPY OF DIABETIC KETOSIS – KETOACIDOSIS

Z.P. Nijinskaya-Astapenko, M.V. Vlasenko, L.V. Pritulyak, J.O. Krivoviyaz

Abstract

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute decompensation of diabetes, which leads to disruption of metabolism, toxicity and damage to all body systems. Designed DKA treatment is pathogenic, which includes insulin therapy, rehydration fluid therapy, correction of electrolyte abnormalities, the use of detoxification agents, hepatic. Based on the research of application in the treatment of diabetic ketoacidosis hepatic significantly improves the health of patients in the treatment process, it causes a more rapid disappearance symptoms of ketosis, ketoacidosis.

Keywords: diabetic ketoacidosis, treatment, hepatoprotector.