

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН  
ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

**НІЖИНСЬКА-АСТАПЕНКО ЗОРІНА ПЕТРІВНА**

УДК 616.379-008.64:612.127:616-08

**ПОРУШЕННЯ ГАЗОВОГО СКЛАДУ КРОВІ  
ПРИ ДІАБЕТИЧНОМУ КЕТОАЦИДОЗІ ТА ШЛЯХИ  
ЇХ КОРЕКЦІЇ**

14.01.14 – ендокринологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Київ – 2019**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університету імені М.І. Пирогова МОЗ України

### **Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор **Власенко Марина Володимирівна**, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, завідувачка кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти

### **Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Комісаренко Юлія Ігорівна**, заслужений лікар України, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, завідувачка кафедри ендокринології

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Зінич Олеся Вадимівна**, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», завідувачка відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології

Захист відбудеться « 10 » грудня 2019 р. о 13:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 з ендокринології в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за адресою: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69.

Автореферат розісланий « 8 » листопада 2019 року.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат біологічних наук



**І.В. Гончар**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Поширеність ургентних госпіталізацій в стані діабетичного кетоацидозу (ДКА) у світі зростає (Desai D. et al., 2018). Вдосконалення підходів до діагностики та лікування діабетичного кетоацидозу зумовили зниження смертності від ДКА, проте ускладнення в процесі його лікування виникають і на даний час (Phillips C., & Sinha A., 2018; Desai D. et al., 2018; Dhatariya K. et al., 2019). Незважаючи на скорочення термінів госпіталізації з приводу діабетичного кетоацидозу, витрати на лікування одного його випадку зростають, особливо при розвитку набряку мозку (Dhatariya K. et al., 2017; Patel A. et al., 2016).

Біохімічними критеріями ДКА на даний час є глікемія  $> 11$  ммоль/л, рівень рН венозної крові  $< 7,3$  або вміст бікарбонатів сироватки  $< 15$  ммоль/л, кетонемія  $3$  ммоль/л та  $>$  за рівнем  $\beta$ -оксибутирату крові або помірна чи висока кетонурія (Wolfsdorf J. et al., ISPAD 2018). До обов'язкових лабораторних методів обстеження хворого з ДКА належать: визначення глюкози, електролітів кетонів та газів крові (Wolfsdorf J. et al., ISPAD 2018; Goundan P. et al., 2019). Описані випадки еуглікемічного кетоацидозу нівелюють цінність показника глікемії в якості діагностичного критерію (Pereyra M. et al., 2017; Rawla P. et al., 2017; Valek R., Von der Mark J., 2017; Chou, Y. et al., 2018; Yeo S. et al., 2019). Лабораторними показниками в такому разі залишаються вміст кетонів та газів крові, дослідження останніх в багатьох лікувальних закладах України та світу є недоступними (von Oettingen J. et al., 2018).

Згідно з результатами останніх клінічних досліджень ДКА показники газів крові рекомендують розглядати критерієм важкого ДКА або лабораторним маркером ризику розвитку набряку мозку (Dhatariya K. et al., 2018; Wolfsdorf J. et al., ISPAD 2018). Більшість досліджень газового складу крові обмежуються аналізом вмісту напруги вуглекислого газу, бікарбонату крові, рідше напруги кисню (Barski L. et al., 2012; Willie C. et al., 2015; Nyenwe E. et al., 2016, Ramaesh A., 2016).

Слід зазначити, що результати проведених досліджень газового складу крові хворих в стані ДКА були неоднозначними: ряд дослідників виявили гіпоксемію артеріальної крові та десатурацію венозної крові, інші – гіпероксію крові та ознаки тканинної гіпоксії в умовах порушення засвоєння кисню тканинами (Седінкін В., Клігуненко О., 2006; Демидов Ю., 2010). Bauer P. з співавторами встановили, що на тлі важкої тканинної гіпоксії спостерігаються як відсутність змін показників напруги кисню, так і підвищення їх за межі референтних значень (Bauer P. et al., 2008). Дослідники вважали перевищення у венозній крові напруги кисню «не корисним резервом, а невикористаним ресурсом».

Позитивні ефекти використання антигіпоксантів були встановлені як при діабетичному кетоацидозі, так і при інших патологічних станах (Фокин В., 2017; Седінкін В., Клігуненко О., 2006 р.; Демидов Ю., 2010; Пшениснов К., 2014).

Разом з тим в літературі не висвітлені дані щодо газового складу крові на стадії кетозу, послідовних ступенях важкості ДКА. Дотепер залишаються

обмеженими дані щодо результативності загальноприйнятої погодинної дози інсуліну в лікуванні ДКА та добової потреби в екзогенному інсуліні при різних клінічних варіантах його перебігу. Потребує уточнення ефективність антигіпоксантаї дії фармакологічних препаратів при лікуванні діабетичного кетоацидозу.

**Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами.** Тема дисертації пов'язана з науковою темою кафедри ендокринології ВНМУ «Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія як фактори розвитку макроангіопатій у хворих на цукровий діабет: генез, діагностика, лікування» (№ державної реєстрації 0110 U 003253, 2011-2016 рр.).

Автором проведено відбір, комплексне обстеження, лікування хворих на ЦД, статистичну обробку даних та аналіз результатів.

**Мета дослідження** – оптимізувати діагностику та лікування хворих у стані діабетичного кетоацидозу на основі вивчення закономірностей змін газового складу крові і кислотно-лужної рівноваги за умов діабетичного кетозу і кетоацидозу різних ступенів важкості та використання антигіпоксантив в комплексній терапії гострого ускладнення цукрового діабету.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити газовий склад венозної та артеріальної крові за умов діабетичного кетозу, кетоацидозу різних ступенів важкості.
2. Встановити взаємозв'язки між показниками кислотно-лужної рівноваги, гематокриту, електролітів крові та газовим складом крові у хворих з діабетичним кетоацидозом.
3. З'ясувати відповідність ступенів важкості діабетичного кетоацидозу за клінічними проявами та лабораторними критеріями.
4. Визначити особливості газообмінних та кислотно-лужних порушень, дегідратації та електролітних змін крові при різних клінічних варіантах перебігу діабетичного кетоацидозу.
5. Проаналізувати результативність стартової дози інсуліну у першу годину лікування діабетичного кетоацидозу щодо динаміки зниження глікемії та порівняти добові дози інсуліну при різних клінічних варіантах його перебігу.
6. Оцінити ефективність патогенетичної терапії діабетичного кетоацидозу за газовим складом крові з та без використання антигіпоксантив.

**Об'єкт дослідження** – діабетичний кетоацидоз.

**Предмет дослідження** – газообмін при діабетичному кетоацидозі.

**Методи дослідження** – загальноклінічні, інструментальні, біохімічні; потенціометричні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше в Україні в межах дисертаційної роботи виконано дослідження газового складу венозної та артеріальної крові у хворих з гострою декомпенсацією цукрового діабету в стані кетозу, кетоацидозу різних ступенів важкості.

Встановлено, що напрямок порушень газового складу крові (гіпероксія у поєднанні зі зниженням напруги вуглекислого газу) при кетозі аналогічний зі змінами при діабетичному кетоацидозі.

Вперше визначені особливості газообмінних та кислотно-лужних порушень, лабораторних змін крові при різних клінічних варіантах перебігу діабетичного кетоацидозу.

Вперше встановлена невідповідність ступенів важкості діабетичного кетоацидозу за клінічними симптомами ступеням важкості за лабораторними критеріями, що є доказом обмеженості оцінки лише ацидозу при посиленому кетогенезі.

Визначена добова доза інсуліну, яка необхідна для лікування хворих з діабетичним кетоацидозом при різних клінічних варіантах його перебігу. Найвища потреба в екзогенному інсуліні зафіксована при енцефалопатичному (1,59 ОД/кг за добу) та нефропатичному (2,55 ОД/кг) варіантах перебігу діабетичного кетоацидозу. Серед досліджуваних пацієнтів з діабетичним кетоацидозом вперше встановлена частка хворих (36 %), у яких внутрішньовенно введена шприцевим насосом стартова доза інсуліну в розрахунку 0,1 ОД/кг маси тіла пацієнта через годину лікування потребувала корекції.

Вперше обґрунтована доцільність застосування антигіпоксантів в комплексній терапії ДКА на основі результатів визначення газового складу венозної та артеріальної крові.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі проведених досліджень встановлено, що порушення газового складу крові визначаються на стадії діабетичного кетозу і прогресують при кетоацидозі.

Задля попередження ускладнень в процесі лікування ДКА загальноновизнана погодинна доза інсуліну в 36 % випадків потребує корекції, тому контроль глікемії кожну годину при лікуванні ДКА є обов'язковим.

Гіпервентиляційний синдром як респіраторна компенсація метаболічного кетоацидозу супроводжується гіпероксією крові та не повинен бути показанням для інвазивної кисневої терапії (при відсутності показів з боку дихальної, серцево-судинної чи нервової систем).

Виявлені зміни газового складу крові корегуються етіопатогенетичною базовою терапією, утилізація кисню тканинами поліпшується при додатковому використанні препаратів з антигіпоксантною дією.

Практичні рекомендації, що впливають із результатів виконаних досліджень, впроваджені в клінічну практику відділення анестезіології та інтенсивної терапії Миколаївської міської лікарні № 1, ендокринологічного відділення обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківська, відділення анестезіології та інтенсивної терапії Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії Вінницького обласного клінічного ендокринологічного високоспеціалізованого центру, відділення анестезіології та інтенсивної терапії Калинівської центральної районної лікарні у Вінницькій області, відділення анестезіології з дитячими ліжками інтенсивної терапії Вінницького міського центру матері та дитини. Теоретичні положення та практичні рекомендації використовуються при проведенні навчального процесу на кафедрі ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, на кафедрі внутрішньої медицини

№ 1 ДВНЗ «Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Напрямок дослідження та головна ідея дисертаційної роботи сформульовані здобувачем спільно з науковим керівником. Здобувачем самостійно виконано патентно-інформаційний пошук та проаналізована література за темою наукового дослідження, спільно з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження. Дисертантом самостійно проведено первинне обстеження та підбір пацієнтів, самостійно виконано забір артеріальної крові у досліджуваних для визначення газового складу, призначено терапію, проведено обстеження та аналіз газового складу крові в динаміці через добу лікування. Самостійно систематизовано отримані результати та проведено статистичний аналіз за допомогою програми «Statistica – 6.0», написано всі розділи дисертаційної роботи, підготовлено до друку наукові праці та дисертаційну роботу до захисту, впроваджено наукові результати в роботу лікувально-профілактичних заходів України. Формулювання основних положень дисертації, висновків, узагальнення даних проведено спільно з науковим керівником. Автор не запозичувала ідеї та розробки співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи оприлюднено на науково-практичних форумах різного рівня: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, Україна, 13-14 квітня, 2011 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, Україна, 27-28 жовтня, 2011 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології», (Харків, Україна, 1-2 березня 2012 р.); VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань» (Вінниця, Україна, 25-26 листопада 2013 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, Україна, 27-28 листопада 2014 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю (П'ятнадцяті Данилевські читання) «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Харків, Україна, 10-11 березня 2016 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю (Шістнадцяті Данилевські читання) «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Харків, Україна, 2-3 березня 2017 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, Україна, 27-28 листопада 2017 р.); 1-ій Подільській міжрегіональній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих» (Вінниця, Україна, 5-6 жовтня 2017 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, Україна,

23-24 листопада 2017 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, Україна, 22-23 листопада 2018 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукова робота: 9 статей, з яких 6 статей у виданнях України, рекомендованих МОН України, які включені до фахових наукових видань медичного напрямку (2 з них прирівнюються до публікації в закордонному журналі згідно Наказу МОН № 1112 від 17.10.2012 р.), 12 тез опубліковано у матеріалах наукових конференцій з міжнародною участю.

**Обсяг і структура дисертації.** Повний обсяг дисертації становить 212 сторінок тексту, з них 168 сторінок основного тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу, що характеризує матеріали і методи дослідження та лікування, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Роботу ілюстровано 13 рисунками та 29 таблицями. Список використаної літератури містить 290 посилань, з яких 34 публікації – з кириличною графікою і 156 публікацій – з латинською графікою, що складає 29 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 173 особи з ЦД, з них 115 хворих на ЦД 1 типу та 58 хворих на ЦД 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в Вінницькому обласному клінічному високоспеціалізованому ендокринологічному центрі в період з 2010 по 2014 рік включно. Усіх досліджуваних розподілили на 3 групи. До першої основної групи включено 55 пацієнтів з діабетичним кетоацидозом (ацетонурія, рН крові  $< 7,35$ ), до другої (порівнювальної групи 1) – 68 пацієнтів з діабетичним кетозом (ацетонурія, рН крові  $7,35-7,45$ ), до третьої (порівнювальної групи 2) – 50 пацієнтів із ЦД без кетозу (ацетон в сечі негативний, рН крові  $7,35-7,45$ ).

Гострі ускладнення цукрового діабету на стадії кетозу, кетоацидозу діагностувались відповідно до клінічної симптоматики згідно протоколів надання медичної допомоги дітям та дорослим.

Надалі пацієнти основної групи були поділені на чотири підгрупи за клінічним варіантом перебігу діабетичного кетоацидозу: 1а – абдомінальний тип перебігу кетоацидозу ( $n = 27$ ), 1б – енцефалопатичний ( $n = 13$ ), 1в – кардіоваскулярний ( $n = 8$ ), 1г – нефротичний ( $n = 7$ ). У виділених групах пацієнтів вивчали клініко-лабораторні особливості та газовий склад крові.

З метою оцінки впливу ефективності лікування хворих основної групи розподілили на дві групи залежно від терапії, яка застосовувалась: група А ( $n = 19$ ) з базисною терапією та група В ( $n = 19$ ) з додатковим використанням антигіпоксантів (1000 мг актовегіну в 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду та 10 мл цитофлавіну в 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду). Період оцінки динамічних змін газового складу крові – 1 доба.

Для реалізації мети роботи використано комплекс клінічних, біохімічних, потенціометричних та статистичних методів дослідження. Гематокрит визначали з капілярної крові центрифужним методом. Біохімічні показники крові визначали з сироватки венозної крові на біохімічному напіваавтоматичному фотометрі-аналізаторі Мікролаб 300. Глікозильований гемоглобін визначали хроматографічним методом на аналізаторі Д-10 фірми «Bio-Rad». Всім досліджуваним проводили газовий аналіз венозної та артеріальної крові методом потенціометричного вимірювання за допомогою іон-селективних електродів з використанням автоматичного аналізатору «Easy Blood Gas» (США, 2008 р.) Проби взятої крові протягом 1-2 хвилин доставляли в лабораторію.

Обробку результатів дослідження статистичних показників проводили за допомогою програми «Statistica 6.1» StatSoft, 1995 в системі «Windows XP». Для аналізу кількісних показників використовували методи непараметричної статистики. Визначали медіану, мінімальне значення, максимальне значення, міжквартильний розмах від 25 % до 75 %. Достовірність різниці значень між незалежними групами визначали за допомогою U-критерію Мана-Уїтні, між залежними – критерію Вілкоксона, кореляцію показників – критерію Спірмена. Статистично значима різниця даних та кореляція між даними прийнята на рівні  $p < 0,05$ .

Протоколи дослідження погоджені комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 4 від 16.02.2012 р.). Члени Комісії з питань біоетики дійшли погодженої думки, що надані до експертизи матеріали дослідження не заперечують основним біоетичним нормам і можуть бути використані в науковій роботі (протокол № 10 від 6.12.2018 р.).

**Результати дослідження та їх обговорення.** На основі аналізу вікової структури досліджуваних в стані кетоацидозу була виявлена найбільша кількість пацієнтів (81 %) у віковій групі 18-65 років, що відповідає групі дорослого працездатного населення. Іншу категорію склали діти пубертатного віку (19 %).

Медіана віку хворих основної групи становила 29 років, міжквартильний розмах [25; 75 %] коливався від 21 до 44 років, першої порівнювальної групи – 37 [22;56] років, другої порівнювальної групи – 39 [27;57] років. Питома вага пацієнтів жіночої статі серед усіх досліджуваних склала 55 % (95 осіб), чоловічої статі – 45 % (78 осіб), та в кожній групі однаково незначно переважали представники жіночої статі: в основній групі склали 55 %, в порівнювальній групі з кетозом – 56 %, в порівнювальній групі без кетозу – 54 %. Отримані дані щодо гендерної різниці при ДКА відповідали результатам робіт в інших країнах з превалюванням жіночої статі (від 55 % до 63 % (Usher-Smith J. et al., 2012; Weiss, J. et al., 2017)).

В основній групі переважали особи з цукровим діабетом 1-го типу (85 %), що збігається з даними літературних джерел (Fredheim S. et al., 2013; Guisado-Vasco, P., et al., 2015).

Серед множинних факторів діабетичного кетоацидозу у дослідженні найпоширенішими були порушення дієти та інсулінотерапії, вперше виявлений цукровий діабет, що і відповідає чинникам розвитку кетоацидозу у різних



популяціях (Lohiya S. et al., 2013; Hallett A. et al., 2015; Randall L. et al., 2011; Trikha S., 2015; Султанова Л., 2016; XuY. et al., 2016).

Усі пацієнти перебували в декомпенсованому стані (глікозильований гемоглобін 10,3-12,5 %). При порівнянні Me:25%;75% глікозильованого гемоглобіну між групою 1 (12,35;11,6;13,7) та групою 2 (12,75;10,6;14,6) статистично значимої різниці не встановлено ( $p = 0,671$ ), а між групами 1 та 3 (10,35;8,8;12,7) і 2 та 3 встановлено ( $p = 0,008$ ,  $p = 0,005$  відповідно). Межі глікозильованого гемоглобіну в основній групі були типовими для обраної вибірки (від 12 % при ДКА I ст. до 12,5 % при ДКА III ст.). Такі результати свідчать про відсутність ролі декомпенсації ЦД у важкості діабетичного кетоацидозу. Рівень глікозильованого гемоглобіну впливає на ступінь важкості ДКА до 6 місяців захворювання, надалі цей факт нівелюється (Khanolkar, Amal R. et al., 2018).

Аналіз клінічної симптоматики виявив серед досліджуваних основної групи кетоацидоз I ст. у 8 чоловік (11 %), II ст. – у 41 особи (74 %), III ст. – у 6 пацієнтів (15 %).

Оцінка важкості діабетичного кетоацидозу за рівнем рН артеріальної крові (Wolfsdorf J.I., 2009) зумовила інший розподіл хворих: ДКА I ст. (рН = 7,21-7,34) у 42 %, ДКА II ст. (рН = 7,1-7,2) – у 22 %, ДКА III ст. (рН <7,1) – у 36 % (табл. 1).

Таблиця 1

**Лабораторні зміни крові у пацієнтів з різними стадіями діабетичного кетоацидозу залежно від рівня рН венозної крові (Me:25;75)**

Показники	ДКА I ст. (n=23)	ДКА II ст. (n=12)	ДКА III ст. (n=20)	p1	p2	p3
Глюкоза, ммоль/л	17,5 (12,30; 9,20)	16,5 (14,5; 20,7)	23,4 (15,30; 28,40)	0,785	0,354	0,007
рН	7,31 (7,24; 7,33)	7,14 (7,12; 7,16)	6,98 (6,91; 7,03)	<0,001	<0,001	<0,001
Бікарбонати, ммоль/л	14,9 (12,30; 18,50)	10,05 (7,50; 10,90)	6,2 (5,00; 7,10)	<0,001	0,001	<0,001

Примітки: p1 – статистична значимість різниці показників між групами ДКА I та II ст.; p2 – статистична значимість різниці показників між групами ДКА II та III ст.; p3 – статистична значимість різниці показників ДКА I та III ст.

У досліджуваних основної групи визначені показники гематокриту, калію, кальцію, натрію при різних ступенях важкості ДКА залежно від рівня рН крові (табл. 2).

Встановлено, що рівень калію підвищувався при поглибленні ацидозу. Аналогічний характер змін виявили у концентрації іонізованого кальцію крові. Натрій крові характеризувався стабільністю та коливався на рівні нижньої межі референтних норм (132,30-136,85 ммоль/л), опускаючись нижче неї при I та III ступенях важкості ДКА.

**Гематокрит та електроліти крові у пацієнтів з ДКА різних ступенів важкості в залежності від рН крові (Me:25;75)**

Лабораторні показники	ДКА I ст. (n=23)	ДКА II ст. (n=12)	ДКА III ст. (n=20)	p1	p2	p3
Гематокрит	0,46 (0,4;0,5)	0,50 (0,46;0,52)	0,55 (0,50;0,58)	0,122	0,020	0,002
Калій, ммоль/л	3,76 (3,3;4,26)	4,20 (3,26;4,33)	4,69 (4;5,16)	0,395	0,053	0,001
Натрій ммоль/л	135,30 (129,4;138,9)	136,85 (130,9;139,45)	132,30 (128,4;138,8)	0,702	0,248	0,277
Кальцій ммоль/л	1,23 (1,13;1,3)	1,28 (1,21;1,37)	1,34 (1,28;1,47)	0,085	0,272	0,004

Примітки: p1 – статистична значимість різниці показників між групами ДКА I та II ст.; p2 – ДКА II та III ст.; p3 – ДКА I та III ст.

Отримані дані продемонстрували наявність особливостей у змінах газового складу венозної та артеріальної крові в обстежених групах хворих. Встановлено, що для осіб з діабетичним кетозом характерним було зменшення напруги та загального вмісту вуглекислого газу при збереженні рН крові порівняно з хворими без кетозу (39,40 мм рт. ст.,  $p < 0,001$  та 25,80 мм рт. ст.,  $p < 0,001$  відповідно). В групі 1 газообмінні зміни мали аналогічний напрямок з порушеннями у групі кетозу, проте значно поглиблювались та статистично були відмінними за напругою та загальним вмістом вуглекислого газу: 27,67 мм рт. ст. (22,30; 32,50,  $p < 0,001$ ) та 11,50 (7,75; 15,75,  $p < 0,001$ ). Медіана напруги кисню венозної крові 37,00 мм рт. ст. у групі 1 відповідала референтним значенням норми (30-50 мм рт. ст.), хоча міжквартильний розмах 25 %;75 % мав ширші межі 23,00; 48,00 мм рт. ст. (рис. 1).

Аналогічні зміни були відмічені і для загального вмісту кисню: медіана 13,00 мг/дл (норма 12-16 мг/дл) при міжквартильному розмаху 25 %;75 % (6,30; 14,70) мг/дл. Ці два показники венозної крові мали статистично достовірну різницю при порівнянні з параметрами групи без кетозу 22,00 мм рт. ст. (18,50; 29,50,  $p = 0,019$ ) та 7,20 мг/дл (5,20; 11,50,  $p = 0,007$ ) відповідно.

Зміни газового складу венозної крові групи з кетозом характеризувались зниженням загального вмісту та напруги вуглекислого газу та збільшенням напруги та вмісту кисню при порівнянні з хворими без кетозу, проте їх показники були проміжними між групами ДКА та без кетозу. Рівень загального вуглекислого газу знижувався в порівняльній групі кетозу у порівнянні з групою без кетозу на 15 %, а рівень кисню підвищувався на 15 %. А при порівнянні показників групи 1 з групою 3, зниження загального вмісту вуглекислого газу на 57 % відповідало приросту вмісту кисню вже на 83 %, тобто при ДКА порушення засвоєння тканинами кисню переважало над компенсаторним збільшенням віддачі вуглекислого газу.

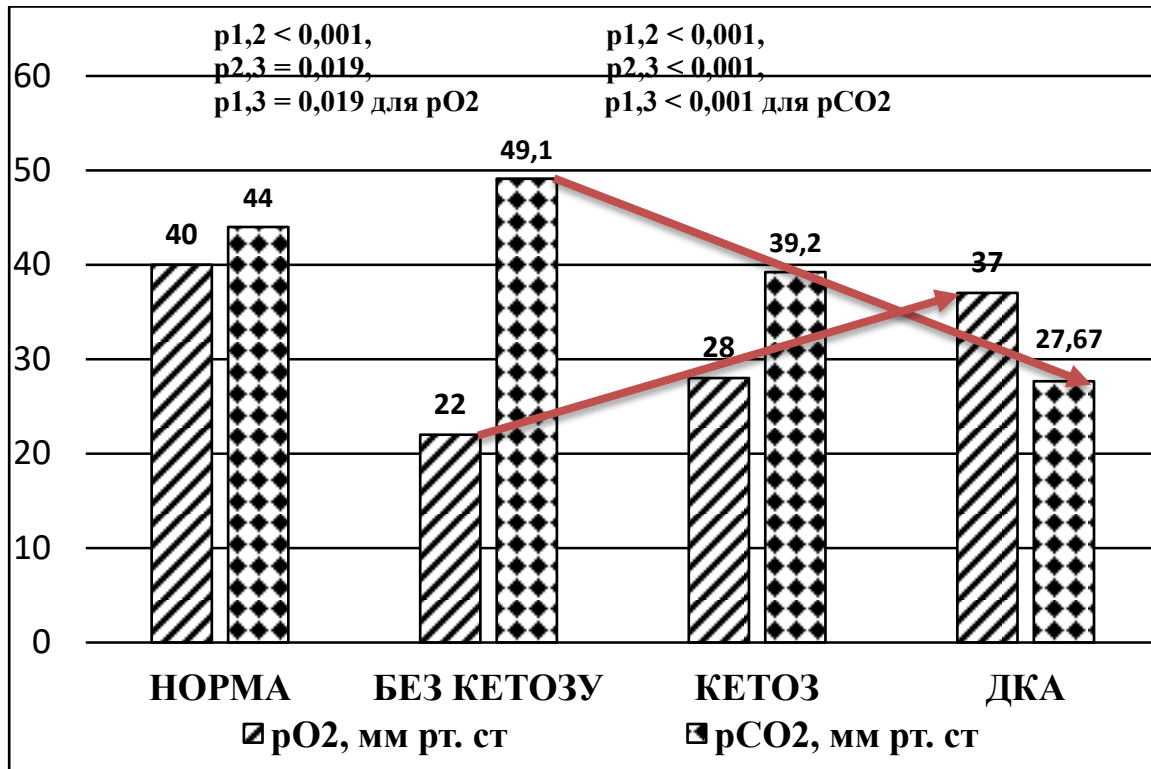


Рис. 1. Показники медіан pO<sub>2</sub> та напруги кисню та pCO<sub>2</sub> венозної крові в хворих різних груп (група 3 – без кетозу, група 2 – кетоз, група 1 – ДКА).

Рівень газів артеріальної крові у пацієнтів 1 та 2 груп в першу добу госпіталізації суттєво відрізнявся. Так, рівень напруги кисню в групі 1 зафіксовано в межах від 109 до 127 мм рт. ст. В групі 2 pO<sub>2</sub> – від 75 до 110 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Отже, дані свідчать, що гіпероксія крові є типовою ознакою ДКА. Водночас гіпоксемія артеріальної крові може вказувати про можливий розвиток набряку легень (Wolfsdorf J. et al., ISPAD 2018). Напруга вуглекислого газу та загальний вміст вуглекислого газу в крові значно був нижче за норму у пацієнтів обох груп, проте найвираженіші зміни рівня газу були серед хворих групи 1.

Напруга вуглекислого газу в артеріальній крові у пацієнтів з діабетичним кетоацидозом була нижчою в 2,2 рази за норму, а рівень загального вуглекислого газу – в 3,25 рази. Схожий характер змін газів крові спостерігався і серед хворих з діабетичним кетозом. Так, рівень напруги вуглекислого газу знижувався в 1,4 рази, а рівень загального вуглекислого газу – в 1,28 рази при статистичній достовірності ( $p < 0,001$ ). Отже, при наявності кетозу знижується рівень напруги вуглекислого газу та загального вуглекислого газу в артеріальній крові. А в стані діабетичного кетоацидозу – наростає гіпокапнія та знижується вміст розчиненого в крові вуглекислого газу. Таким чином, порушення газового складу крові простежуються в періоді кетозу та при ДКА наростають.

Стосовно показників насиченості кисню (% SO<sub>2</sub>) при нормальному P 50 (парціальний тиск кисню при половинній насиченості гемоглобіну киснем) та вмісту кисню в артеріальній крові, то різниці у групі 1 та 2 не встановлено. Альвеолярно-артеріальний градієнт кисню, який відображає об'єм шунтового

кровотоку та дифузійну здатність легень, був знижений у пацієнтів групи 1. Ймовірно, зниження альвеолярно-артеріального градієнту кисню у пацієнтів з кетоацидозом зумовлено порушенням кровотоку на рівні мікроциркуляторного русла внаслідок прогресуючої дегідратації.

Отримані результати співпали з даними літератури. Так, Демидов Ю. з співавторами встановили наявність гіпоксії без гіпоксемії при збереженій гемодинамічній складовій газообміну у пацієнтів з вперше виявленим ЦД 1 типу в стані кетоацидозу (Демидов Ю., 2009).

У проведеному дослідженні встановлена нормоксія венозної та гіпероксія артеріальної крові, гіпокапнія венозної та артеріальної крові. Дані газообмінні порушення поєднувались з клінічними проявами тканинної гіпоксії, поглиблювались при важких ступенях кетоацидозу.

Напруга кисню артеріальної крові коливалась від 94 до 113 мм рт. ст. у хворих з I ступенем ДКА, у хворих з II ступенем – від 94 до 119 мм рт. ст., а з III ступенем – від 115 до 142,50 мм рт. ст. Рівень напруги кисню перевищував верхню межу норми при легкому ДКА на 5 %, при II ступені важкості – на 10 %, а при важкому вже на 23 %. Статистично вірогідна різниця між показниками напруги кисню виявлена при I та III, II та III ступенях ДКА (рис. 2).

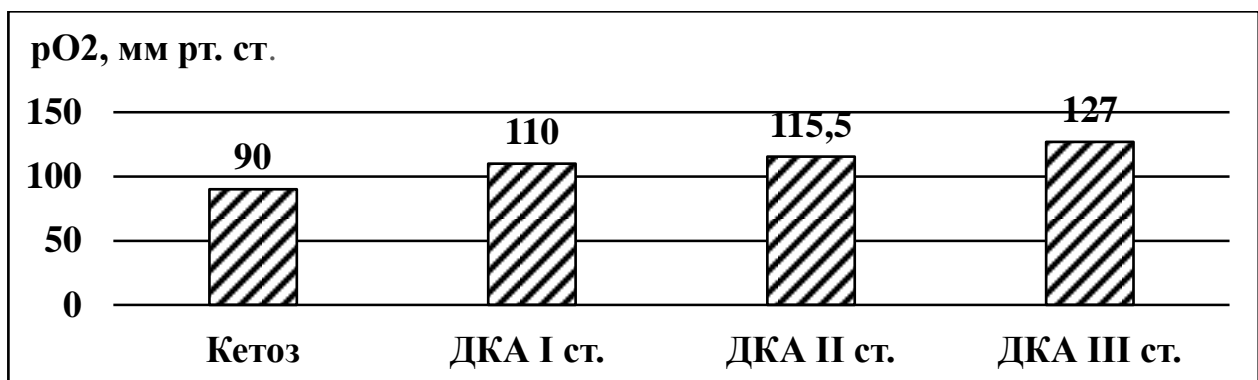


Рис. 2. Напруга кисню в артеріальній крові хворих з цукровим діабетом).

Примітки: \* – різниця статистично значима при порівнянні кетозу/ДКА I-III ст., \*\* – ДКА II/III ст.; \*\*\* – ДКА I та III ст.

Рівень напруги вуглекислого газу діаметрально відрізнявся від напруги кисню. У пацієнтів з I ступенем ДКА рівень напруги вуглекислого газу у більшості становив 13,70-23,20 мм рт. ст., з II ступенем – 19,80-27,80 мм рт. ст., з III ступенем – 12,55-21,65 мм рт. ст. В цілому, зниження рівня напруги вуглекислого газу в артеріальній крові пацієнтів в стані ДКА коливалось від 54 % при I ступені до 63 % при III ступені. Різниця напруги вуглекислого газу статистично достовірною була лише при співставленні крайніх ступенів – I та III.



Рис. 3. Напруга вуглекислого газу (мм рт. ст.) в артеріальній крові хворих на групи 2 (кетоз) та хворих при ДКА I-III ст. (група 1).

Примітки: \* – різниця статистично значима при порівнянні кетозу/ДКА I-III ст., \*\* – ДКА II/III ст.; \*\*\* – ДКА I та III ст.

Вміст загального вуглекислого газу в артеріальній крові був значно знижений у пацієнтів в стані діабетичного кетоацидозу. При нормі 22,7-28,6 ммоль/л показник коливався від 4,8 ммоль/л за умови III ступеня важкості ДКА до 13,70 ммоль/л при легкому ДКА. Проміжні значення даного показника були серед хворих з ДКА II ступеня. Цей параметр газів крові знижувався при зниженні рівня рН артеріальної крові.

Значний дефіцит бікарбонату крові зафіксований при діабетичному кетоацидозі. Вже при I ступені виснажувався бікарбонат на 53 %, при II – на 76 %, при третьому – на 85 % .

При порівнянні газового складу венозної та артеріальної крові в хворих встановлена статистично достовірна різниця в показниках при різних ступенях важкості ДКА з однаковою тенденцією зрушень з рН крові за рівнем бікарбонату, загального вмісту вуглекислого газу.

Приріст напруги кисню у крові зростав при поглибленні кетоацидозу. У венозній крові різниця напруги кисню не була статистично достовірною при різних ступенях важкості ДКА. В артеріальній крові гіпероксія була статистично достовірною при порівнянні II та III, I та III ступенів важкості ацидозу.

В нормі різниця між напругою вуглекислого газу в артеріальній (40 мм рт. ст.) та венозній (46 мм рт. ст.) крові становить 13 %. При ДКА за рахунок компенсаторної задишки різниця збільшувалась: 25 % – при I ступені важкості, 40 % – при II ступені важкості, 44 % – при III ступені важкості.

У всіх випадках вміст загального вуглекислого газу вищим був у венозній крові. Різниця його між венозною та артеріальною кров'ю становила 15 % – при I ступені важкості, 27 % – при II ступені важкості, 50 % – при III ступені важкості. Отримані результати свідчать про домінування розчиненої фракції CO<sub>2</sub> при важкому ступені ДКА.

Встановлено прямий зв'язок між рівнем рН та pCO<sub>2</sub> ( $r_s = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ), між рівнем рН та TCO<sub>2</sub> і HCO<sub>3</sub> ( $r_s = 0,78$  та  $r_s = 0,88$  відповідно,  $p < 0,05$ ). А

взаємозв'язок рівня рН з рівнем напруги кисню та гематокритом – зворотній ( $r_s = -0,44-0,54$  при різних ступенях важкості ДКА,  $p < 0,05$ ).

Згідно останніх даних літератури встановлено, що перебіг ДКА має певні особливості: поширені клінічні симптоми ДКА (нудота, блювання, біль в животі) відповідають найпоширенішому абдомінальному типу перебігу ДКА; виникнення ЕКГ-змін у вигляді феномену Бругада 1 типу внаслідок електролітних зрушень з кардіальною симптоматикою – кардіальному варіанту (Nice-Sugar Study Investigators, 2009; Alanzalon R. et al., 2018; Omar H. et al., 2017).

Аналіз розподілу досліджуваних за клінічними варіантами перебігу ДКА виявив значну перевагу гастроентерологічного варіанту – 49,09 % осіб. Енцефалопатичний варіант перебігу ДКА був у 23,64 %, кардіоваскулярний – в 14,55 %, нефротичний – у 12,73 % осіб.

У дослідженні клінічні симптоми діабетичного кетоацидозу вперше співставлені і проаналізовані з лабораторними показниками. Аналіз змін газообміну за наявності ДКА залежно від клінічного перебігу ДКА встановив, що рівень напруги вуглекислого газу в артеріальній крові очікувано був зниженим у всіх пацієнтів в стані діабетичного кетоацидозу. Рівень напруги вуглекислого газу в артеріальній крові був найнижчим за умови абдомінального та кардіального варіантів перебігу, при яких клінічно спостерігалась виражена задишка (рис. 4).

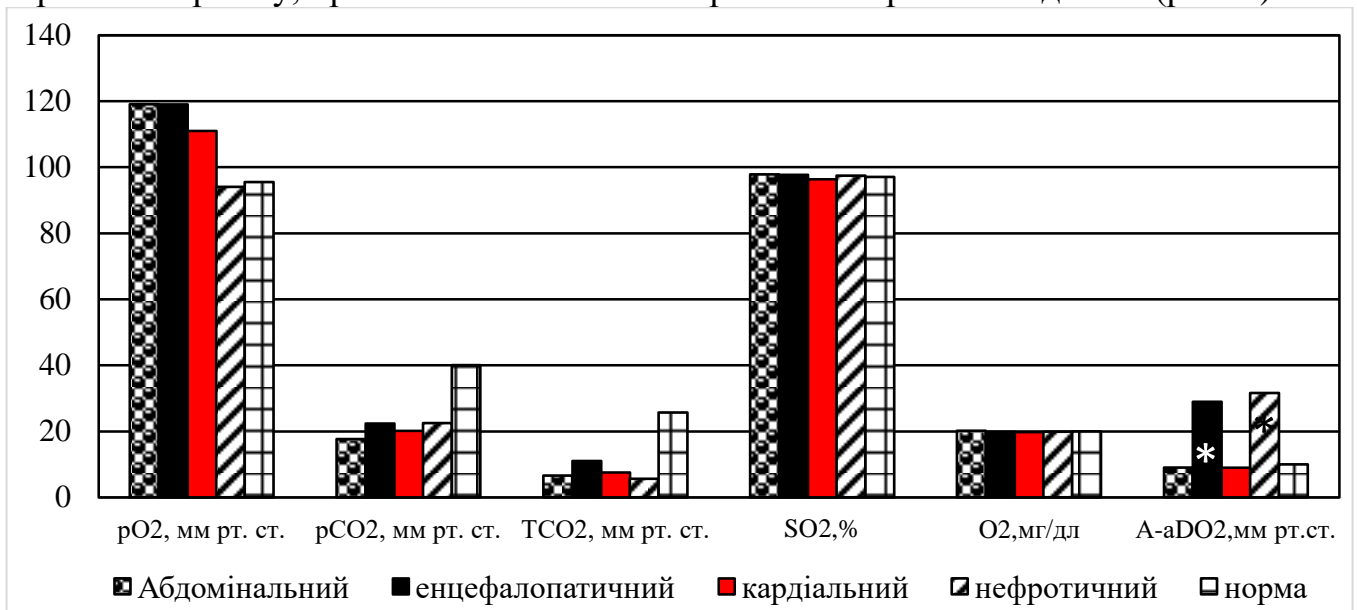


Рис. 4. Газы артеріальної крові при різних клінічних варіантах перебігу ДКА в при госпіталізації.

При нефротичному варіанті ДКА напруга вуглекислого газу в артеріальній крові у порівнянні з іншими клінічними варіантами залишалась нижче норми, але була найвищою, що вказує на участь інших компенсаторних механізмів при такому варіанті клінічного перебігу ДКА. Насиченість кисню при нормальному P50 була нормальною у більшості хворих, за виключенням хворих з кардіальним варіантом перебігу, при якому даний показник виявився зниженим, що вказує на вклад гіпоксії в клініку кардіального перебігу ДКА. При енцефалопатичному варіанті перебігу ДКА загальний вміст вуглекислого газу в артеріальній крові перевищував

показник у венозній, при всіх інших варіантах в артеріальній крові цей показник був нижчим.

Додатково була оцінена ефективність патогенетичної терапії діабетичного кетоацидозу за газовим складом крові та показників кислотно-лужної рівноваги. Спочатку проведений аналіз результатів дослідження венозної крові. Компенсація ацидозу фіксувалась вже на другу добу, проте відновлення рівня рН крові було динамічнішим у групі з застосуванням антигіпоксантив. Проведення патогенетичного лікування протягом доби вело до зниження напруги кисню в обох групах після лікування та підвищення напруги вуглекислого газу. Зниження напруги кисню становило без використання антигіпоксантив 3 %, а додаванням вищевказаних препаратів – 5 %. Засвоєння кисню клітинами, яке визначалось за даними коефіцієнту утилізації кисню було вищим при використанні антигіпоксантив.

Аналіз ефективності лікування діабетичного кетоацидозу протягом доби оцінювався за даними газового складу артеріальної крові у виділених раніше групах. Найважливіша різниця рН між групами в 0,09 (1,2 %) після лікування знизилась до 0,02 (0,3 %). Нижчою медіаною рН артеріальної крові була в групі В як до, так і після лікування.

Встановлено на момент госпіталізації підвищення напруги кисню артеріальної крові (гіпероксія крові) в обох групах. Проведення лікування зумовлювало зниження напруги кисню в артеріальній крові до нормальних показників напруги кисню в групі А та субнормальних показників в групі В. Напруга кисню знизилась після лікування в групі А на 25 %, в групі В – на 47 %. Напруга вуглекислого газу в артеріальній крові обох груп була нижчою за норму та статистично достовірно не відрізнялась як до лікування, так і після лікування. Вихідний нижчий рівень медіани вказаного параметру газів крові в групі В після проведеного лікування став перевищувати медіану напруги вуглекислого газу артеріальної крові хворих групи А.

Вміст загального вуглекислого газу був значно зниженим в артеріальній крові в обох групах. При незмінних відмінностях газоподібної фракції до та після лікування, розчинна фракція вуглекислого газу та кисню наростала більш виразно при використанні антигіпоксантив.

Вирахували коефіцієнт утилізації кисню до і після лікування ДКА в групі А та В (Пасічник Г., 2015).

$$\text{КУК} = (\text{O}_2\text{ст арт.} - \text{O}_2\text{ст вен.}) / \text{O}_2\text{ст арт.} * 100.$$

До лікування КУК = 30 % та після лікування КУК = 14,65 % при використанні антигіпоксантив. А без використання вказаних препаратів: КУК = 42,5 % та КУК = 44 % відповідно. Засвоєння кисню тканинами на другу добу у групі А не поліпшувалось при стабілізації показників кислотно-лужної рівноваги.

Тобто, при співставимих показниках газового складу артеріальної крові, клінічні прояви пригнічення нервової системи були виразнішими в групі В (8-12 балів за шкалою ком Глазго проти 12-14 балів групі А). Венозна кров хворих груп А та В не відрізнялась за рівнем рН, але була відмінною за декількома

параметрами. Таким чином, включення антигіпоксантів до комплексного лікування діабетичного кетоацидозу вплинуло в більшій мірі на порушення газового складу венозної крові. Оскільки венозна кров відображає метаболізм та газообмін на рівні клітини, то фармакологічна дія даних препаратів була направленою на поліпшення обмінних процесів на рівні клітини.

При початковому співставимому рівні рН венозної крові – 7,08 (7,02; 7,24) в групі з використанням антигіпоксантів та 7,22 (7,12; 7,28),  $p = 0,06$  у групі без додавання антигіпоксантів – в сформованих групах була статистично достовірна різниця до лікування респіраторного коефіцієнту – 1,65 (1,02; 2,34) проти 2,73 (1,50; 5,07) відповідно,  $p = 0,04$ ; вмісту загального вуглекислого газу – 8,20 мм рт. ст. (6,40; 15,80) проти 13,00 мм рт. ст. (11,50; 16,20) відповідно,  $p = 0,03$ ; бікарбонату крові – 7,30 ммоль/л (5,90; 11,80) проти 4,10 ммоль/л (3,30; 4,60) відповідно,  $p = 0,01$  та стандартного бікарбонату – 7,30 ммоль/л (5,10; 13,00) проти 12,85 ммоль/л (9,40; 14,50) відповідно,  $p = 0,01$ , була усунута після лікування. Відсутність статистично достовірної різниці до лікування вмісту кисню у венозній крові після лікування стала достовірно вищою у групі з використанням антигіпоксантів та досягла верхньої межі норми (16,6 мг/дл,  $p = 0,02$ ).

Описані результати впливу антигіпоксантів підтверджують їх ефективність при дисметаболических енцефалопатіях (Пшениснов К., 2014; Пирадов М., 2015).

Результати дослідження обґрунтували доцільність використання аналізу газового складу крові для діагностики та динамічної оцінки ефективності лікування ДКА, оскільки газообмінні порушення передували зниженню рН крові і визначались при кетозі. Тканинна гіпоксія супроводжувалась понаднормальною напругою кисню в артеріальній крові, що можна вважати характерною ознакою діабетичного кетоацидозу. В процесі лікування покращувалась утилізація тканинами, тому зниження напруги кисню та концентрації калію вже на другу добу лікування є очікуваним результатом лікування. Результати роботи підтвердили клінічну ефективність антигіпоксантів в компенсації газообмінних зрушень, а базової терапії – в усуненні ацидозу.

## ВИСНОВКИ

В дисертації вирішено та узагальнено актуальне завдання клінічної ендокринології щодо удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування пацієнтів в стані діабетичного кетоацидозу на основі вивчення динаміки змін газового складу крові хворих за умов діабетичного кетозу, кетоацидозу різних ступенів важкості та різних варіантів клінічного перебігу захворювання. Отримані дані свідчать про ефективність застосування антигіпоксантів в комплексній терапії хворих з діабетичним кетоацидозом.

1. Встановлено, що порушення газового складу артеріальної та венозної крові (гіпероксія та десатурація вуглекислого газу крові) визначаються на стадії кетозу та прогресують при кетоацидозі. Напруга кисню артеріальної крові статистично значимо відрізняється між II та III, I та III, венозної крові – I та III ступенем важкості діабетичного кетоацидозу.



2. Визначено обернену кореляцію між рівнем рН у венозній крові та  $pO_2$ , калієм, кальцієм, гематокритом ( $r_s = -0,08$ ;  $r_s = -0,32$ ;  $r_s = -0,46$ ,  $r_s = -0,42$  відповідно) та пряму з  $pCO_2$  ( $r_s = 0,36$ ); в артеріальній крові – сильніший прямий кореляційний зв'язок з  $pCO_2$  та зворотній з  $pO_2$  ( $r_s = 0,80$ ;  $r_s = -0,75$  відповідно). Помірні прояви електролітних та газообмінних порушень, збільшення гематокриту при ДКА I ст. свідчать про можливість в такому разі альтернативного використання підшкірного шляху введення інсуліну.

3. Встановлена невідповідність між ступенями важкості за рівнем рН та клінічною симптоматикою. Гіпердіагностика II ст. важкості діабетичного кетоацидозу обумовлена газообмінними зрушеннями. Клінічна недооцінка III ст. важкості діабетичного кетоацидозу вказує на неоднозначність визначення рН в якості основного критерію діабетичного кетоацидозу.

4. При енцефалопатичному та нефротичному варіанті перебігу за результатами дослідження газового складу артеріальної крові встановлено високий альвеолярно-артеріальний градієнт кисню крові, який вказує на ризик розвитку набряку легень та мозку. При кардіальному варіанті перебігу діабетичного кетоацидозу встановлені найвищі гіпероксія та десатурація вуглекислого газу крові, підвищення гематокриту та в 50 % випадків гіпокаліємія при маніфестації діабетичного кетоацидозу, а при нефротичному – відсутність типових змін газового складу крові та множинний дефіцит електролітів, що свідчить про залучення додаткових компенсаторних шляхів, окрім гіпервентиляції.

5. Погодинне введення інсуліну короткої дії з розрахунку 0,1 ОД/кг в в 36 % випадків потребувало корекції: в 7 % – зниження, в 29 % – підвищення дози. При встановлених енцефалопатичному та нефротичному варіантах перебігу діабетичного кетоацидозу застосовували вищі дози інсуліну (1,59 та 2,55 ОД/кг за добу відповідно) порівняно з іншими варіантами.

6. Застосування антигіпоксантив у комплексній терапії діабетичного кетоацидозу приводить до зниження коефіцієнту утилізації кисню з 30 % до 15 % порівняно з приростом від 43 до 44 % при базовій терапії.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Доцільно визначати причинний фактор (порушення газообміну в легенях, доставки крові до тканин, розвиток набряку головного мозку тощо) при гіпоксемії артеріальної крові у хворих з ДКА за даними дослідження газового складу та використовувати кисневу терапію при ДКА разом з лікуванням супутнього захворювання чи ускладнення.

2. Рекомендовано враховувати показники гематокриту та калію крові у діагностиці ступенів важкості ДКА при відсутності можливості дослідження газів крові. Показники гематокриту на рівні 0,46 (0,43; 0,51) рекомендовано вважати характерним для I ступеня ДКА; 0,5 (0,45; 0,56) – II ступеня ДКА; 0,55 (0,50; 0,58) – ДКА III ст. Показники каліємії в межах 3,76 (3,3; 4,26) ммоль/л є типовими для ДКА I ст., в межах 4,20 (3,26; 4,33) ммоль/л – ДКА II ст., а при рівні 4,69 (4,00; 5,16) ммоль/л – ДКА III ст.

3. В якості альтернативи внутрішньовенному шляху введення інсуліну короткої дії використовувати підшкірний при I ступені важкості ДКА.

4. При технічній неможливості забору крові з артерії для дослідження газового складу в якості альтернативи може бути використана венозна кров лише для підтвердження метаболічного ацидозу, а для об'єктивного моніторингу утилізації кисню тканинами та оцінки ефективності проведеного лікування необхідними є артеріальна та венозна кров одночасно.

5. З метою підвищення ефективності лікування ДКА рекомендовано використання антигіпоксантів в комплексній терапії ДКА (1000 мг актовегіну в 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду та 10 мл цитофлавіну в 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду протягом першої доби) згідно схеми використання препаратів.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові праці (фахові видання), в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Клініко-діагностичні аспекти діабетичного кетоацидозу / **З. П. Ніжинська-Астапенко, М. В. Власенко** // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – № 4 (76). – С. 87-94 (\*).

2. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Газообмінні зрушення при різних клінічних варіантах діабетичного кетоацидозу / **З. П. Ніжинська-Астапенко, М. В. Власенко** // Проблеми ендокринної патології. – 2017. – № 3. – С. 55-64 (\*).

3. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Особливості перебігу діабетичного кетоацидозу / **З. П. Ніжинська-Астапенко, М. В. Власенко** // Ендокринологія. – 2017. – № 3. – С. 219-227 (\*).

4. **Nizhynska-Astapenko Z. P.** Nuances of insulin therapy in the treatment of the diabetic ketoacidosis / **Z. P. Nizhynska-Astapenko, M. V. Vlasenko** // International Journal of Endocrinology. – 2017. – Т. 13. – № 5. – Р. 87-94 (\*).

5. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Лікування діабетичного кетоацидозу під контролем динаміки газового складу венозної та артеріальної крові / **З. П. Ніжинська-Астапенко, М. В. Власенко** // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 4 (93). С. 47-54 (\*).

6. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Поширеність діабетичного кетоацидозу та його причинні фактори: огляд літератури та власні спостереження у Подільському регіоні України / **З. П. Ніжинська-Астапенко, Т. В. Секрет, М. В. Власенко** // Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2018. – Т. 18. № 4. – С. 33-40 (\*).

### *Наукові праці апробаційного характеру:*

7. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Епідеміологія вчасності виявлення цукрового діабету 1 та 2 типів // **З. П. Ніжинська-Астапенко, Г.О. Вуколова** // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2011. – № 1. – С. 193 (\*\*).

8. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Застосування цитофлавіну в комплексній терапії діабетичного кетоацидозу під контролем газового складу крові та показників кислотно-лужної рівноваги у венозній крові / **З. П. Ніжинська-Астапенко, М. В. Власенко** // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб», Вінниця, Україна, 13-14 квітня, 2011. – Збірник тез. – С. 66-67 (\*).

9. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Електроліти венозної крові при діабетичному кетоацидозі у хворих дитячого віку / **З. П. Ніжинська-Астапенко, М. В. Власенко** // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті», Харків, Україна, 27-28 жовтня, 2011. Збірник тез. – С. 68-69 (\*).

10. **Ніжинська-Астапенко, З. П.** Газообмінні зрушення в патогенезі діабетичного кетоацидозу / **З. П. Ніжинська-Астапенко, М. В. Власенко** // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (П'ятнадцяті Данилевські читання), Харків, Україна, 1-2 березня, 2012. Збірник тез. – С. 90-91 (\*).

11. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Цитофлавін в комплексній терапії діабетичного кетоацидозу / **З. П. Ніжинська-Астапенко, М. В. Власенко** // Матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань», Вінниця, Україна, 25-26 листопада, 2013. – Збірник тез. – С. 139-140 (\*).

12. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Газовий склад та показники кислотно-лужної рівноваги венозної крові у хворих цукровим діабетом працездатного віку в залежності від індексу маси тіла та глікозильованого гемоглобіну / **З. П. Ніжинська-Астапенко, М. В. Власенко** // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті», Харків, Україна, 27-28 листопада, 2014. Збірник тез. – С. 63-64 (\*).

13. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Стан серцево-судинної системи у хворих на діабетичний кетоацидоз / **З. П. Ніжинська-Астапенко, М. В. Власенко** // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (П'ятнадцяті Данилевські читання), Харків, Україна, 10-11 березня, 2016. Збірник тез. – С. 95-96 (\*).

14. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Чинники розвитку діабетичного кетозу у хворих дитячого та дорослого віку / **З. П. Ніжинська-Астапенко** // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті», Харків, Україна, 27-28 листопада, 2017. Збірник тез. – С. 78-79.

15. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Газовий склад крові у хворих з цукровим діабетом та серцево-судинною недостатністю при застосуванні глюкофажу (метформіну) / **З. П. Ніжинська-Астапенко, М. В. Власенко, Н. І. Гуріна** // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Шістнадцяті Данилевські читання), Харків, Україна, 2-3 березня, 2017. Збірник тез. – С. 80 (\*).

16. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Кореляція показників газового складу венозної та артеріальної крові при діабетичному кетоацидозі / **З. П. Ніжинська-Астапенко, М. В. Власенко** // Матеріали 1-ї Подільської міжрегіональної науково-практичної конференції «Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих» з міжнародною участю, Вінниця, Україна, 5- 6 жовтня, 2017. – Збірник тез. – С. 73-75 (\*).

17. Власенко М. В. Стан фосфатемії у хворих на цукровий діабет середньої вікової групи на фоні кетозу / М. В. Власенко, С. О. Сокур, Л. В. Притуляк, Н. А. Шевчук, **З. П. Ніжинська-Астапенко** // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті», Харків, Україна, 23-24 листопада, 2017. Збірник тез. – С. 25-26 (\*\*).

18. **Ніжинська-Астапенко З. П.** Причинні фактори діабетичного кетоацидозу в осіб дитячого та молодого віку у Подільському регіоні / **З. П. Ніжинська-Астапенко, Т. В. Секрет** // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті», Харків, Україна, 22-23 листопада, 2018. Збірник тез. – С. 8 (\*\*).

*Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати:*

19. Особливості перебігу кетоацидозу в дітей із цукровим діабетом 1-го типу / П. Г. Прудіус, О. О. Фіщук, В. В. Скомаровський, **З. П. Ніжинська-Астапенко** // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – № 3 (21). – С. 108-110 (\*).

20. Використання препарату «Ксилат» у хворих з декомпенсованим ЦД / П. Г. Прудіус, В. В. Скомаровський, Л. Ю. Катрук, **З. П. Ніжинська-Астапенко, С. В. Геранін** // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2010. – № 3. – С. 26-29 (\*\*).

21. Місце гепатопротекторного препарату в комплексній терапії діабетичного кетозу – кетоацидозу / М. В. Власенко, **З. П. Ніжинська-Астапенко, Л. В. Притуляк, Ю. О. Кривовяз** // Практикуючий лікар. – 2016. – № 4. – С. 47-51 (\*\*).

Примітка. Здобувачу належить:

(\*) вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, проведення аналізу і статистичної обробки, підготовка статті до друку;

(\*\*) вивчення літератури за темою, обстеження хворих, участь в узагальненні результатів обстеження, участь у підготовці матеріалу до друку.

## АННОТАЦІЯ

**Нижинская-Астапенко З. П. Нарушения газового состава крови при диабетическом кетоацидозе и пути их коррекции.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев, 2019.

В диссертационній роботі на основі комплексного аналізу венозної і артеріальної крові встановлені порушення газового складу крові (гіпероксія і гіпокапнія) ще на стадії кетоза і їх прогресування при кетоацидозі, які можуть вважатися типовими показниками метаболічних змін утилізації кисню при ДКА.

На основі дослідження калію, іонізованого кальцію крові, рН і газового складу крові встановлені напрямки порушень при діабетичному кетоацидозі всіх ступенів тяжкості і встановлена взаємозв'язок між ними. На основі комплексного лабораторного обстеження хворих в стані діабетичного кетоацидоза доповнені клінічні характеристики варіантів перебігу ДКА.

Представлені нові додаткові дані щодо комплексного лікування хворих з ДКА. Вивчена антигіпоксанта дія актовегіну та цитофлавіну за допомогою одночасного визначення газового складу артеріальної і венозної крові і обчислення коефіцієнту утилізації кисню після доби проведеного лікування.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетичний кетоацидоз, кислотно-лужний баланс, газовий склад крові, антигіпоксанти, електроліти крові.

## АНОТАЦІЯ

**Ніжинська-Астапенко З.П. Порушення газового складу крові при діабетичному кетоацидозі та шляхи їх корекції.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2019.

В дисертаційній роботі на підставі комплексного аналізу венозної та артеріальної крові встановлені порушення газового складу крові (гіпероксія та гіпокапнія) ще на стадії кетозу та їх прогресування при кетоацидозі, які можуть вважатися типовими показниками метаболічних змін утилізації кисню при ДКА.

На підставі дослідження калію, іонізованого кальцію крові, рН та газового складу крові встановлені напрямки порушень при діабетичному кетоацидозі усіх ступенів важкості і встановлено взаємозв'язок між ними.

На основі комплексного лабораторного обстеження хворих в стані діабетичного кетоацидозу доповнені клінічні характеристики варіантів перебігу ДКА.

Представлені нові додаткові дані щодо комплексного лікування хворих з ДКА. Вивчена антигіпоксанта дія актовегіну та цитофлавіну за допомогою одночасного визначення газового складу артеріальної та венозної крові та обчислення коефіцієнту утилізації кисню після доби проведеного лікування.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетичний кетоацидоз, кислотно-лужний баланс, газовий склад крові, антигіпоксанти, електроліти крові.

## ANNOTATION

**Nizhynska-Astapenko Z. P. Imbalance of blood gas composition in diabetic ketoacidosis and ways of its correction.** – The qualification scientific work as manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.14 «Endocrinology». – State Institute «Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komisarenko NAMS of Ukraine», Kyiv, 2019.

In the dissertation on the basis of complex analysis of venous and arterial blood disorders of gas composition of blood (hyperoxia and hypocapnia) are found at the stage of ketosis and their progression in ketoacidosis, which can be considered as typical indicators of metabolic changes of oxygen utilization in DKA.

Based on the study of potassium, ionized blood calcium, pH and gas composition of the blood, the directions of disorders in diabetic ketoacidosis of all severity were established and the relationship between them is established.

On the basis of a comprehensive laboratory examination of patients with diabetic ketoacidosis, clinical characteristics of DKA course options were supplemented.

New additional data on complex treatment of patients with DKA are presented. The antihypoxant effect of actovegin and cytoflavin was studied by simultaneous determination of the gas composition of arterial and venous blood and the calculation of the oxygen utilization coefficient after the day of treatment.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, acid-alkaline balance, gas composition of blood, antihypoxants, blood electrolytes.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ЦД	– цукровий діабет;
ДКА	– діабетичний кетоацидоз;
ЕКГ	– електрокардіограма;
pH	– від’ємний десятковий логарифм концентрації іонів водню;
TCO <sub>2</sub>	– загальний вміст вуглекислого газу;
% SO <sub>2</sub>	– насиченість кисню при нормальному P50 (%);
O <sub>2</sub> ct	– вміст кисню в крові – об’єм кисню, зв’язаного з гемоглобіном та кисню в розчині на 100 мл;
A-aDO <sub>2</sub>	– альвеолярно-артеріальний градієнт кисню, відображає об’єм шунтового кровотоку та дифузійну здатність легень;
P <sub>I</sub>	– респіраторний коефіцієнт;
HCO <sub>3</sub>	– бікарбонат крові;
pO <sub>2</sub>	– напруга кисню;
pCO <sub>2</sub>	– напруга вуглекислого газу;
SBC	– стандартний бікарбонат;
КУК	– коефіцієнт утилізації кисню;
ШКГ	– шкала ком Глазго.