

Применение меглюмина натрия сукцината при диабетическом кетоацидозе

М. И. Неймарк^{1,2}, Е. А. Клостер^{2*}, А. А. Булганин^{1,2}, А. В. Иощенко², Е. А. Субботин¹

¹ Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул, Россия, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Молодежная, д. 20

Для цитирования: Неймарк М. И., Клостер Е. А., Булганин А. А., Иощенко А. В. Применение меглюмина натрия сукцината при диабетическом кетоацидозе. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 12–19. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-12-19> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Евгений Александрович Клостер, e.kloster@mail.ru

Резюме

Наиболее распространенной средой для инфузионной терапии пациентов с диабетическим кетоацидозом (ДКА) является изотонический раствор натрия хлорида 0,9%. Однако, его применение в требуемых объемах может привести к развитию ятрогенных осложнений — усугублению метаболического гиперхлоремического ацидоза на фоне исходного нарушения кислотно-основного состояния у больных с ДКА. Альтернативой «физиологическому раствору» являются сбалансированные кристаллоидные растворы.

Цель исследования. Обосновать целесообразность применения сбалансированного кристаллоидного раствора меглюмина натрия сукцината при ДКА.

Материал и методы. Обследовали 2 группы пациентов (по 30 человек в каждой), поступивших в отделение анестезиологии и реанимации с диабетическим кетоацидозом средней и тяжелой степени. В обеих группах инсулинотерапию и инфузионную терапию проводили согласно существующим клиническим рекомендациям по ведению больных с осложнениями сахарного диабета. В группе сравнения она включала раствор натрия хлорида 0,9%, калия хлорида 4%, декстрозы 5%. В группе исследования часть инфузионной терапии достигалась переливанием меглюмина натрия сукцината в дозе 10 мл/кг/сут. Объем и темп инфузии в обеих группах был сопоставим. Оценивали показатели: скорость и частоту разрешения ДКА за период наблюдения (в течение первых 48 ч терапии), время (в часах) до прекращения инфузии инсулина; время полного восстановления сознания (15 баллов по шкале ком Глазго (ШКГ)); длительность (в часах) нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), динамику электролитов крови; параметры кислотно-основного состояния; показатели гликемии и лактатемии.

Результаты. Всех пациентов перевели с улучшением в профильные отделения, летальность составила 0%. Установили, что использование меглюмина натрия сукцината сокращает время разрешения ДКА (30,0 ч [24,0 ч; 36,0 ч] в группе исследования, против 44,5 ч [36,5 ч; 51,5 ч] в группе сравнения ($p=0,001$)); частоту разрешения ДКА в первые 2 суток терапии (90,0% (27) в группе исследования, против 66,7% (20) в группе сравнения ($p=0,060$)); продолжительность внутривенного введения инсулина (32,0 ч [24,5 ч; 40,0 ч] в группе исследования, против 48,0 ч [40,0 ч; 55,5 ч] в группе сравнения ($p=0,001$)); длительность лечения в ОРИТ (41,0 ч [30,0 ч; 48,0 ч] в группе исследования, против 56,0 ч [50,0 ч; 66,3 ч] в группе сравнения ($p=0,001$)).

Заключение. Применение сбалансированного сукцинатсодержащего кристаллоидного раствора улучшает результаты лечения пациентов с ДКА в сравнении с инфузией 0,9% натрия хлорида.

Ключевые слова: меглюмина натрия сукцинат; диабетический кетоацидоз; сахарный диабет; инфузионная терапия; ацидоз; кристаллоидный раствор; Реамберин

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» не являлось инициатором проведения исследования и не оказывало влияния на определение структуры, анализ полученного материала, интерпретацию результатов и написание статьи.

Meglumine Sodium Succinate in Diabetic Ketoacidosis

Mikhail I. Neimark^{1,2}, Evgenij A. Kloster^{2*},
Andrej A. Bulganin^{1,2}, Andrej V. Ioshhenko², Evgenij A. Subbotin¹

¹ Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, 40 Lenin Av., 656038 Barnaul, Altai District, Russia

² Barnaul Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine» 20 Molodezhnaya Str., 656038 Barnaul, Russia

Summary

The most common agent used for infusion therapy in patients with diabetic ketoacidosis (DKA) is isotonic 0.9% sodium chloride solution. However, infusion of required volumes can result in development of iatrogenic

complications — i. e., worsening of metabolic hyperchloremic acidosis in DKA patients with already altered acid-base balance. Balanced crystalloid solutions can be used as alternative to saline.

Objective. To evaluate the feasibility of using meglumine sodium succinate (MSS) balanced crystalloid solution in DKA.

Material and methods. We examined 2 groups of patients, 30 subjects each, with moderate and severe diabetic ketoacidosis admitted to anesthesiology and intensive care unit. Patients from both groups were administered with insulin and an infusion therapy was employed according to current clinical guidelines for the management of patients with complications of diabetes mellitus. In the comparison group, infusion therapy included 0.9% sodium chloride, 4% potassium chloride, and 5% dextrose. In the study group MSS intravenous drip infusions 10 ml/kg/daily were added to the infusion protocol. Volumes and infusion rates were comparable in both groups. The following indicators were evaluated: time to resolution and DKA resolution rates during thorough monitoring (first 48 hours of therapy), the time (in hours) before discontinuation of insulin infusion; the time to complete consciousness recovery (15 items on the Glasgow Coma scale); the duration (in hours) of stay in the intensive care unit (ICU), dynamics of blood electrolytes; parameters of acid-base balance; levels of glycemia and lactatemia.

Results. All patients improved and were transferred from ICU, the mortality rate was 0%. Infusion of MSS shortened the time to DKA resolution (30.0 h [24.0 h; 36.0 h] in the study group, vs 44.5 h [36.5 h; 51.5 h] in the comparison group ($P=0.001$)); DKA resolution rates during 48 hours from initiation of therapy achieved 90.0% (27) in the study group, vs 66.7% (20) in the comparison group ($P=0.060$)); duration of intravenous insulin infusion was 32.0 h [24.5 h; 40.0 h] in the study group vs 48.0 h [40.0 h; 55.5 h] in the comparison group ($P=0.001$)); duration of ICU stay was 41.0 h [30.0 h; 48.0 h] in the study group, vs 56.0 h [50.0 h; 66.3 h] in the comparison group ($P=0.001$).

Conclusion. Infusion of a balanced succinate-containing crystalloid solution improves the results of DKA treatment, as compared to traditional infusion of 0.9% sodium chloride.

Keywords: meglumine sodium succinate; diabetic ketoacidosis; diabetes mellitus; infusion therapy; acidosis; crystalloid solution; Reamberin

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest. LLC «NTFF «POLISAN» was not the initiator of the study and had no influence on study design, analysis of obtained data, interpretation of the results and writing of this paper.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Диабетический кетоацидоз (ДКА) является грозным осложнением неконтролируемого течения сахарного диабета (СД), требующим неотложного медицинского вмешательства.

Общая численность больных с сахарным диабетом в РФ на 01.01.2019 г. составила 4 584 575 (3,12% населения РФ), в том числе: СД 1 типа — 5,6% (256,2 тыс.), СД 2 типа — 92,4% (4,24 млн), другие типы СД — 2%. В мире СД болеют 3–4% взрослых людей, причем у 95% из них СД 2 типа. По прогнозам, его распространенность к 2030 г. может достичь 552 млн человек. Распространенность ДКА — 46 случаев в год на 10 000 пациентов, страдающих СД. Преобладающий возраст — до 30 лет [1]. О различиях вероятности ДКА при разных типах СД можно судить по частоте распространенности кетоацидотических ком в РФ: при СД 1 типа — 1,25%, при СД 2 типа — 0,05% [2].

ДКА характеризуется клинико-лабораторной триадой: гипергликемией, кетонемией, метаболическим ацидозом с увеличенным анионным интервалом (Anion Gap) [3]. Кетонные тела образуются из β -гидроксированных жирных кислот в условиях голодания или инсулиновой недостаточности. К ним относятся ацетат, ацетоуксусная кислота и бета-гидроксипропануат, которые действуют как сильные ионы. У пациентов с ДКА ацидоз обусловлен повышением содержания кетонов и лактата

из-за тканевой гипоперфузии. Для них характерно обезвоживание вследствие индуцированного гипергликемией диуреза [4].

В этой связи первоочередным лечебным мероприятием, которое предшествует устранению инсулиновой недостаточности, является инфузионная терапия. Технология ее проведения до настоящего времени является предметом дискуссии. Общеизвестной точкой зрения является использование для лечения ДКА изотонических кристаллоидных растворов. В существующих рекомендациях по проведению инфузионной терапии ДКА фигурирует изотонический 0,9% раствор натрия хлорида с возможным добавлением растворов калия хлорида [1, 5–7].

Однако использование несбалансированного раствора может привести к гиперхлоремии и усугублению уже имеющегося ацидоза, который способствует нарушению коагуляции, сократительной функции миокарда, расстройству иммунной системы и функции почек из-за сужения почечных артериол, провоцирует олигурию и замедление коррекции ацидоза [4, 7–9, 11]. Предпочтение следует отдавать сбалансированным полиионным растворам [12].

Поскольку меглумин натрия сукцинат (Реамберин) имеет электролитный состав, приближенный к электролитному составу плазмы крови и содержит носитель резервной щелочности сукцинат, предполагается, что включение Реамберина в состав терапии приведет к более

быстрому разрешению ДКА, в том числе за счет коррекции гипоксических нарушений, сопровождающих большинство ургентных состояний [7, 9, 13]. В то же время использование при лечении ДКА сбалансированных кристаллоидов чревато риском развития алкалоза и гиперкалиемии, что требует углубленного изучения данной проблемы.

Цель исследования — обоснование целесообразности применения сбалансированного кристаллоидного раствора меглюмина натрия сукцината при ДКА.

Материал и методы

Провели неинтервенционное проспективное исследование. Обследовали 60 пациентов (32 мужчины, 28 женщин) в возрасте от 18 до 75 лет, поступивших в экстренном порядке в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул» с осложнением СД в виде ДКА. У 34 пациентов диагностировали СД 1 типа, у 26 — СД 2 типа. При поступлении у 32 пациентов степень тяжести ДКА оценивали как умеренную, у 28 — как тяжелую по классификации И. И. Дедова и соавт. (2021) [5].

В зависимости от характера инфузионной терапии больных разделили на 2 группы по 30 пациентов в каждой. Рандомизацию провели методом «слепых» конвертов. Распределение больных по подгруппам в зависимости от типа сахарного диабета (первого или второго) считали нецелесообразным ввиду их малочисленности. Пациентам первой группы инфузионную терапию проводили согласно алгоритму, изложенному в клинических рекомендациях [5]. Применяли раствор 0,9% натрия хлорида с добавлением в случае необходимости раствора калия хлорида. Во второй группе часть базисной инфузионной терапии заменили сбалансированным раствором Реамберин в дозе 10 мл/кг в сут до купирования кетоацидоза. По достижению концентрации глюкозы плазмы 14 ммоль/л (как правило, к концу 2-х сут) регидратацию продолжали с помощью приема жидкости внутрь и введения 150–200 мл 5% раствора декстрозы в зависимости от текущей потребности [1, 5, 6].

Время начала инфузионной терапии, темп ее проведения и ежедневный объем в обеих группах были сопоставимы (табл. 1).

Инфузионную терапию начинали сразу же при поступлении больного в реанимационное отделение. Через 2 ч вводили инсулин по следующей методике:

начальная доза инсулина короткого действия 0,1 ЕД/кг реальной массы тела в/в болюсно через инфузомат после начальной инфузионной нагрузки. Проводили коррекцию скорости внутривенного введения инсулина в зависимости от темпа снижения гипергликемии — в среднем 3 ммоль/л/ч (не более 4 ммоль/л/ч) [1, 5].

Критериями включения были: возраст пациентов обоего пола от 18 до 75 лет включительно; достоверно выявленный и документально зафиксированный сахарный диабет; наличие диагностических критериев декомпенсации СД в виде кетоацидоза: уровень глюкозы плазмы >13 ммоль/л; гиперкетонемия (>5 ммоль/л); кетонурия (≥ ++); метаболический ацидоз (рН <7,3); наличие клинических, функциональных и лабораторных признаков дегидратации.

Критериями исключения были: гиперчувствительность к компонентам препарата Реамберин; состояния, требующие введения раствора бикарбоната натрия; отсутствие клинико-лабораторных критериев для установления ДКА; наличие ургентной патологии других органов и систем, требующей специфической медикаментозной терапии либо хирургического вмешательства.

Клиническое состояние пациента и потребность в его регидратации определяли волевым статусом по итогам PLR-теста. Увеличение сердечного индекса (СИ) на 15% при поднятии ног больного, зарегистрированное по данным мониторинга гемодинамики, и его возвращение к исходному уровню при опускании ног позволило оценить пациента как респондера (все оказались в их числе) и провести планируемую регидратационную терапию.

Для оценки центральной гемодинамики, в том числе для проведения PLR-теста, методом тетраполярной реовазографии использовали комплекс контроля кардио-респираторной системы и гидратации тканей КМ-АР-01 ДИАМАНТ. Регистрировали:

- Частоту сердечных сокращений (ЧСС).
- Сердечный индекс (СИ).
- Удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС).
- Ударный индекс (УИ).
- Объем внеклеточной жидкости (ВнеКЖ).
- Объем внутриклеточной жидкости (ВнутриКЖ).

В качестве группы контроля при оценке показателей центральной гемодинамики обследовали 20 здоровых людей.

Таблица 1. Качественная и количественная характеристика инфузионной терапии (M±SE).

Этапы	Суммарный объем (качественный состав) инфузии в группах, мл		p
	Сравнения	Реамберин	
В первые 2 ч	1413,78±179,18 (KCl 4%; NaCl 0,9%)	1500,8±191,4 (Реамберин; KCl 4%; NaCl 0,9%)	0,094
В 1-е сут	4523,7±313,64 (KCl 4%; NaCl 0,9%)	4802,56±321,31 (Реамберин; KCl 4%; NaCl 0,9%)	0,056
Во 2-е сут	2544,48±199,96 (KCl 4%; NaCl 0,9%; Декстроза 5%)	2701,44±213,88 (Реамберин; KCl 4%; NaCl 0,9%; Декстроза 5%)	0,062

В условиях ОРИТ мониторировали неинвазивное артериальное давление (НИАД), электрокардиограмму, SpO₂, частоту дыхания (ЧД), температуру тела, темп диуреза, контролировали гидробаланс путем подсчета вводимой и выводимой жидкости.

Степень тяжести ДКА, кислотно-основного состояния, концентрацию ионов плазмы, а также лабораторные критерии функций органов и систем определяли с периодичностью:

- экспресс-анализ гликемии — ежедневно до снижения концентрации глюкозы плазмы (ГП) до 13 ммоль/л, затем при условии стабильности 1 раз в 3 ч. Материал — капиллярная кровь, исследуемая на аппарате Biosen C-Line Clinic/GP+.

- анализ мочи или плазмы на кетоновые тела — 2 раза в сут в первые 2 сут, затем 1 раз в сут на аппарате URILIT-150.

- Na⁺, K⁺ плазмы — исходно, затем минимум 2 раза в сут. Венозную кровь исследовали на аппарате EasyLite Calcium Na/K/Ca/pH.

- биохимический анализ крови: мочевина, креатинин, лактат — исходно, затем 1 раз в сут. Венозную кровь исследовали на аппарате Thermo Scientific Indiko Plus.

- газоанализ и pH (венозной крови) — 1 раз в 6 ч до разрешения ДКА, затем 1–2 раза в сут до нормализации КОС. Смешанную венозную кровь из центрального венозного катетера забирали вблизи правого предсердия и исследовали тест-системой Abbott i-Stat CG4+Cartridge.

Оценивали следующие конечные точки эффективности.

Первичные конечные точки эффективности:

- 1) Частота разрешения ДКА за период наблюдения (в течение первых 48 ч терапии).

- 2) Время (в часах) от начала терапии до момента разрешения ДКА. Критерии разрешения ДКА: глюкоза плазмы <11,1 ммоль/л и два из следующих критериев: бикарбонат плазмы ≥18 ммоль/л, pH венозной крови >7,3 или разница сильных анионов ≤12 ммоль/л.

- 3) Время (в часах) до прекращения инфузии инсулина.

- 4) Время полного восстановления сознания (15 баллов по ШКТ).

- 5) Длительность (в часах) нахождения в ОРИТ.

- 6) Летальность в ОРИТ.

Вторичные конечные точки эффективности:

- 1) Динамика электролитов крови.

- 2) Динамика параметров кислотно-основного состояния.

- 3) Динамика гликемии и лактатамии.

Использовали различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной цели исследования [14, 15].

Для оценки типа распределения признаков использовали показатели асимметрии и эксцесса, характеризующие форму кривой распределения. Нормально распределенные непрерывные величины представляли в виде $M \pm SE$, где M — выборочное

среднее и SE — стандартная ошибка среднего. Для величин с распределением, отличным от нормального, указали медианы, первый и третий квартили. Значения качественных признаков представляли в виде наблюдаемых частот и процентов.

В случаях нормального распределения, а также равенства дисперсий, для сравнения средних использовали T -критерий Стьюдента. Равенство дисперсий оценивали по F -критерию Фишера. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни.

Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона для четырехпольных таблиц сопряженности. При наличии малых частот (от 5 до 10) использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали точный метод Фишера для четырехпольных таблиц сопряженности.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, где p — вероятность ошибки первого рода при проверке нулевой гипотезы. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев.

Обработку и графическое представление данных осуществляли с помощью компьютерных программ Statistica 12.0 (StatSoft) и Microsoft Office Excel 2017.

Результаты и обсуждение

Показатели исходного статуса пациентов сравниваемых групп представили в табл. 2.

Исходный статус пациентов двух групп оказался несопоставим по ряду критериев (возраст, индекс массы тела (ИМТ)), содержание исходного гликированного гемоглобина, глюкозы и мочевины), что было связано с разнообразием клинического течения СД и сравнительно небольшой выборкой больных. В то же время обращает на себя внимание тот факт, что в группе с применением Реамберина содержание в крови глюкозы, гликированного гемоглобина и мочевины оказалось выше, чем в группе сравнения.

Показатели центральной гемодинамики и водных секторов у обследованных больных и здоровых оказались идентичными. Показатели ОЦК и доли внеклеточной жидкости при поступлении пациентов были значимо ниже аналогичных параметров группы контроля (здоровые) на 18,9% ($p=0,001$). Доля внутриклеточной жидкости также была ниже на 1,9% ($p=0,001$), а УИ — на 40,5% ($p=0,001$). СИ в выборках больных и здоровых не различался (табл. 3), а его поддержание в нормальных пределах на фоне сниженного ударного объема достигалось за счет значительной тахикардии.

Вышеприведенные результаты (табл. 4) свидетельствуют об обратном развитии гемодинамических нарушений под влиянием проводимой инфузионной терапии.

Таблица 2. Показатели исходного статуса пациентов ($M \pm SE$, $Me [Q1; Q3]$, % (абс.)).

Показатели	Значения показателей в группах		p_{1-2}
	Сравнения, $n=30$	Реамберин, $n=30$	
Возраст, лет	36,67±3,29	49,37±3,09	0,007
ИМТ, кг/м ²	24,27±0,90	28,30±1,25	0,011
СД (доля 1 типа)	70,0% (21)	43,3% (13)	0,068
HbA1c, %	9,70 [8,27; 10,70]	11,18 [10,16; 12,24]	0,025
Причина ДКА: манифестация СД	6,7% (2)	10,0% (3)	0,999
Причина ДКА: заболевание, операция, травма	43,3% (13)	46,7% (14)	0,795
Причина ДКА: нарушение режима	50,0% (15)	43,3% (13)	0,605
Оценка тяжести ДКА			
Глюкоза, ммоль/л	21,74 [19,11; 26,90]	28,82 [21,36; 32,69]	0,028
pH	7,21±0,02	7,22±0,02	0,755
Бикарбонат, ммоль/л	11,99±1,37	12,88±1,19	0,623
Анионная разница, мэкв/л	21,70±1,41	21,84±1,33	0,945
Шкала Глазго, баллы	15,00 [15,00; 15,00]	15,00 [13,25; 15,00]	0,844
Тяжелый ДКА (доля тяжелого ДКА)	53,3% (16)	40,0% (12)	0,301
Другие показатели до начала лечения			
Na, ммоль/л	132,61±0,95	132,56±1,36	0,976
Cl, ммоль/л	98,96±0,92	97,83±0,98	0,406
K, ммоль/л	4,17±0,17	3,98±0,22	0,489
Лактат, ммоль/л	2,86 [2,00; 3,94]	3,01 [2,06; 4,56]	0,291
Мочевина, ммоль/л	9,93±0,89	13,95±1,47	0,024
Креатинин, мкмоль/л	112,5 [95,4; 128,5]	116,7 [86,4; 138,3]	0,247

Примечание. Здесь и в табл. 3–8: выделены значения p — значимые различия.

Таблица 3. Исходные показатели гемодинамики у обследованных пациентов и здоровых, $M \pm SE$.

Показатели	Значения показателей в выборках		p_{1-2}
	Пациенты, $n=60$	Здоровые, $n=20$	
ЧСС, мин ⁻¹	113,9±1,9	67±4,1	0,001
УИ, мл/м ²	22,5±1,5	37,8±3,3	0,001
СИ, л/мин/м ²	2,6±0,2	2,5±0,3	0,07
УПСС, дин×сек×см ⁻⁵ /м ²	2332,6±196,8	3000,2±403,4	0,001
Темп диуреза, мл/кг/ч	0,32±0,09	1,04±0,13	0,04
Внеклеточная жидкость, %	81,1±2,6	100,2±0,6	0,001
Внутриклеточная жидкость, %	98,1±1,0	100±0,1	0,001
Объем циркулирующей крови (ОЦК), %	81,1±2,6	100,2±0,6	0,001

Таблица 4. Изменения показателей центральной гемодинамики в общей выборке пациентов в процессе лечения ($n=60$, $M \pm SE$).

Показатели	Значения показателей на этапах инфузионной терапии		p_{1-2}
	Перед началом	Через 2 часа после начала	
ЧСС, мин ⁻¹	113,9±1,9	91,4±8,3	0,001
УИ, мл/м ²	22,5±1,5	31,7±3,6	0,001
СИ, л/мин/м ²	2,6±0,2	2,8±0,3	0,22
УПСС, дин×сек×см ⁻⁵ /м ²	2332,6±196,8	2539,6±473,1	0,491
Темп диуреза, мл/кг/ч	0,32±0,09	0,71±0,18	0,05

Таблица 5. Результаты лечения по группам исследования ($Me [Q1; Q3]$, % (абс.)).

Показатели	Значения показателей в выборках		p_{1-2}
	Сравнения ¹ , $n=30$	Реамберин ² , $n=30$	
Длительность ДКА, ч	44,5 [36,5; 51,5]	30,0 [24,0; 36,0]	0,001
Разрешение ДКА до 48 ч, доля	66,7% (20)	90,0% (27)	0,060
Длительность инфузии инсулина, ч	48,0 [40,0; 55,5]	32,0 [24,5; 40,0]	0,001
Время до полного восстановления сознания, ч	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 4,0]	0,627
Длительность лечения в ОРИТ, ч	56,0 [50,0; 66,3]	41,0 [30,0; 48,0]	0,001
Летальность в ОРИТ, %	0	0	—

Результаты эффективности лечения больных привели в табл. 5. Полученные данные показывают, что длительность ДКА, инфузии инсулина и лечения в ОРИТ в группе «Реамберин» была значимо меньше, чем в группе сравнения ($p=0,001$).

Динамику показателей кислотно-основного состояния крови в сравниваемых группах больных представили в табл. 6.

Добавление в схему инфузионной терапии Реамберина обеспечивало коррекцию нарушений основных параметров кислотно-основного состояния, свойственных кетоацидозу.

Динамику показателей электролитного состава плазмы у больных двух групп представили в табл. 7.

Содержание мочевины в группе больных, получавших Реамберин, в 1-е и 2-е сут оставалось

Таблица 6. Динамика показателей кислотно-основного состояния в группах исследования ($M \pm SE$, $Me [Q1; Q3]$).

Показатели, этапы терапии	Значения показателей в группах				P_{1-2}
	n	Сравнения	n	Реамберин	
pH венозной крови					
В первые 24 ч					
1–6 ч	30	7,21±0,02	30	7,22±0,02	0,703
7–12 ч	29	7,27±0,02	30	7,30±0,02	0,187
13–18 ч	25	7,30±0,01	30	7,34±0,01	0,037
19–24 ч	27	7,33±0,01	30	7,38±0,01	0,003
Через 25–48 ч					
25–30 ч	15	7,32±0,01	18	7,38±0,01	0,003
31–36 ч	25	7,36±0,01	14	7,40±0,01	0,029
37–42 ч	11	7,35±0,01	6	7,42±0,01	0,010
43–48 ч	20	7,38±0,01	7	7,43±0,01	0,010
Бикарбонат, ммоль/л					
В первые 24 ч					
1–6 ч	30	11,99±1,37	30	12,88±1,19	0,623
7–12 ч	29	14,05±1,12	30	16,88±0,90	0,053
13–18 ч	25	16,83±1,23	30	19,81±0,75	0,045
19–24 ч	27	17,79±0,99	30	22,38±0,62	<0,001
Через 25–48 ч					
25–30 ч	15	17,60±1,34	18	23,04±0,84	0,001
31–36 ч	25	20,42±0,80	14	24,05±0,71	0,004
37–42 ч	11	19,39±1,07	6	24,60±0,81	0,005
43–48 ч	20	22,65±0,55	7	24,61±0,91	0,078
Анионная разница, мэкв/л					
В первые 24 ч					
1–6 ч	30	21,60±1,40	30	21,67±1,36	0,970
7–12 ч	29	21,06±1,18	30	17,91±1,09	0,054
13–18 ч	25	18,04±1,27	30	15,37±0,94	0,092
19–24 ч	27	16,40 [13,00; 18,95]	30	12,24 [10,43; 15,44]	0,038
Через 25–48 ч					
25–30 ч	15	17,36±1,74	18	13,24±0,94	0,049
31–36 ч	25	14,20 [9,90; 17,79]	14	10,30 [9,53; 11,54]	0,107
37–42 ч	11	15,32±1,26	6	11,92±1,11	0,093
43–48 ч	20	11,86±1,01	7	9,65±1,26	0,250

Примечание. Здесь и в табл. 7: n — количество исследований.

выше, чем в группе сравнения. Существенного различия в динамике параметров электролитного состава плазмы в сравниваемых группах не обнаружили.

Обсуждение

Согласно современным руководствам по интенсивной терапии при диабетическом ацидозе, первостепенной задачей является коррекция водно-электролитных нарушений. Купирование дегидратации производится путем увеличения объема внеклеточной жидкости за счет внутривенной инфузии кристаллоидных растворов. Восполнение ОЦК способствует стабилизации состояния сердечно-сосудистой системы, повышает чувствительность тканей к инсулину за счет снижения осмоляльности плазмы, улучшения перфузии тканей, а также уменьшения выработки контринсулярных гормонов [6, 16], чем и объясняется целесообразность введения, в первую очередь, кристаллоидных растворов, а затем инсулина. Это сопровождается более управляемым снижением гликемии в ответ на введение инсулина, чем при его использовании в условиях выраженной дегидратации пациента.

Восполнение ОЦК проводится у пациентов респондеров к инфузионной терапии, выявленных путем проведения PLR-теста. Ответ в виде увеличения сердечного индекса на 15% после поднятия ног и возвращения СИ к исходному уровню после их опускания свидетельствует о том, что имеет место дегидратация, и реакция на инфузионную терапию будет положительной.

Дефицит жидкости у пациентов с диабетическим кетоацидозом составляет 50–100 мл/кг реальной массы тела и зависит от тяжести течения ДКА. При этом за 24–48 ч необходимо заместить большой объем жидкости. Рекомендуемым раствором для инфузионной терапии является изотонический раствор натрия хлорида 0,9%, либо 0,45% — при показателях гипернатриемии более 145 ммоль/л [5, 17].

В настоящее время все больше клиницистов склонны к рестриктивной тактике проведения инфузионной терапии с контролем показателей гемодинамики, водных секторов организма. Рестриктивная инфузионная терапия в выполненном исследовании предполагала восполнение ОЦК при реально существующей гиповолемии, а также ее продолжение в объе-

Таблица 7. Динамика электролитов и биохимических показателей крови в группах исследования ($M \pm SE$, $Me [Q1; Q3]$).

Показатели, ммоль/л	Значения показателей в группах				P_{1-2}
	<i>n</i>	Сравнения	<i>n</i>	Реамберин	
Na⁺					
12 ч	30	134,73±0,97	30	135,16±1,15	0,777
24 ч	30	135,60 [133,20; 138,13]	30	136,00 [133,63; 138,65]	0,761
36 ч	27	136,63±0,70	20	137,83±1,04	0,324
48 ч	25	137,43±0,69	14	137,69±1,03	0,829
Cl⁻					
12 ч	30	99,73±0,85	30	100,17±0,76	0,705
24 ч	30	102,17±0,79	30	100,63±0,69	0,147
36 ч	27	102,11±0,79	20	102,15±0,71	0,972
48 ч	25	103,00 [102,00; 105,00]	15	102,00 [99,00; 105,00]	0,275
K⁺					
12 ч	30	3,92±0,12	30	3,87±0,12	0,764
24 ч	30	3,91±0,10	30	4,01±0,08	0,402
36 ч	27	3,90±0,11	20	3,94±0,10	0,818
48 ч	25	3,87±0,11	15	3,82±0,09	0,785
Лактат					
24 ч	29	1,93 [1,21; 2,31]	30	1,29 [0,86; 2,01]	0,576
48 ч	24	1,28±0,12	14	1,31±0,19	0,914
Мочевина					
24 ч	30	6,86±0,52	30	9,82±1,00	0,012
48 ч	25	6,03±0,54	14	9,56±1,35	0,026
Креатинин					
24 ч	30	86,57 [76,75; 95,79]	30	86,87 [72,83; 105,26]	0,186
48 ч	25	79,33±3,38	14	91,42±10,37	0,284

мах, не предполагавших опасной избыточной инфузии.

Темп восполнения гиповолемии в первые 2 ч составлял около 10 мл/кг/ч и не зависел от качественного состава инфузионных сред. Для определения скорости дальнейшей регидратации учитывали показатели центральной гемодинамики, темп диуреза. Она составила в среднем 2–3 мл/кг/ч в течение первых суток. При положительной клинической динамике, улучшении показателей КОС, стабилизации сахарной кривой, инфузионную терапию ограничивали скоростью 1–3 мл/кг/ч в течение вторых суток. Этот подход позволил избежать таких ятрогенных осложнений, как отек головного мозга и отек легких.

Несмотря на первостепенную значимость изотонического раствора натрия хлорида при ДКА, согласно последним клиническим рекомендациям [1, 5], его применение, ввиду высокого содержания хлоридов (154 ммоль/л) несет риск развития гиперхлоремического метаболического ацидоза. Увеличение в плазме концентрации хлоридов уменьшает содержание бикарбоната, а разбавление крови большим объемом жидкости, не содержащей буфер, ведет к формированию дилуционного ацидоза. Следовательно, использование изотонического раствора натрия хлорида при ДКА может даже ухудшить его течение [18].

Литература

1. *Заболотских И.Б., Протченко Д.Н.* Интенсивная терапия: национальное руководство. Т. 2. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 1056. [Zabolotskikh I. B., Protsenko D. N. In-

Это, а также антиоксидантные, антигипоксантажные и энергопротективные свойства меглюмина натрия сукцината [19–21], позволяет полагать, что его применение улучшит результаты интенсивной терапии пациентов с диабетическим кетоацидозом.

В выполненном исследовании включение Реамберина в состав инфузионных сред обеспечило более быстрое устранение кетоацидоза, чем применение только «физиологического раствора». Увеличение емкости бикарбонатного буфера за счет метаболизма сукцината приводило к более ранней нормализации рН. Анионная разница в группе Реамберина в динамике снижалась в отличие от группы сравнения. Это объясняет более быстрое разрешение ДКА, что позволило перевести пациентов на подкожное введение инсулина.

Заключение

Добавление сбалансированного сукцинат-содержащего кристаллоидного раствора Реамберин (меглюмина натрия сукцинат) в состав инфузионной терапии при ДКА ускоряло купирование кетоацидоза, прекращение внутривенного введения инсулина, перевод из отделения реанимации интенсивной терапии. Указанные эффекты достигаются за счет увеличения буферной емкости крови и более ранней нормализации рН крови.

tensive care: national guidelines. Vol. 2. 2nd ed., rev. and exp. M.: GEOTAR-Media; 2022: 1056. (in Russ.)] DOI: 10.33029/9704-5018-5. ISBN 978-5-9704-6259-1.

2. *Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И.* Эпидемиология сахарного диабета в Российской

- Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019; 91 (10): 4–13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Ter. Arkh/Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019; 91 (10): 4–13. (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
3. Jahangir A., Jahangir A., Siddiqui F.S., Niazi M.R.K., Yousaf F., Muhammad M., Sahra S. et al. Normal saline versus low chloride solutions in treatment of diabetic ketoacidosis: a systematic review of clinical trials. *Cureus* 14 (1): e21324. DOI: 10.7759/cureus.21324. PMID: 35186583
 4. Roizen M. F., Fleisher L. A. Периперационное ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями. В кн.: «Анестезия» Рональда Миллера (ред.) в 4 т. СПб.: Человек; 2015 (2): 1139–1234. [Roizen M. F., Fleisher L. A. Perioperative management of patients with concomitant diseases. In the book: «Anesthesia» by Ronald Miller (ed.) in 4 vols. St. Petersburg: Man/Chelovek; 2015 (2): 1139–1234. (in Russ.)]
 5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 10-й выпуск (дополненный). М.; 2021. [Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th ed. (revised). M.; 2021. (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12802
 6. Коваленко А.Л., Ризаханов Д.М., Яковлев А.Ю., Симутис И.С., Парфенов С.А., Бобовник С.В., Сорокин С.В. Предварительные результаты включения меглюмина натрия сукцината в лечение пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (1): 46–56. [Kovalenko A.L., Rizakhanov D.M., Yakovlev A.Yu., Simutis I.S., Parfenov S.A., Bobovnik S.V., Sorokin S.V. et al. Preliminary results of adding meglumine sodium succinate to the treatment of patients with moderate and severe acute pancreatitis. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (1): 46–56. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-1-0-1
 7. Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., Петровский Д.С., Коваленко А.Л., Сапожников К.В. Новый взгляд на коррекцию COVID-19-опосредованных нарушений лёгочного газообмена. *Казанский медицинский журнал*. 2021; 102 (3): 362–372. [Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuryev M.Yu., Petrovsky D.S., Kovalenko A.L., Sapozhnikov K.V. A new look at the correction of COVID-19-mediated pulmonary gas exchange disorders. *Kazan Medical Journal/Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2021; 102 (3): 362–372. (in Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2021-362.
 8. Handy J.M., Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth*. 2008; 101 (2): 141–150. DOI: 10.1093/bja/aen148. PMID: 18534973
 9. Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., Петровский Д.С., Коваленко А.Л., Сапожников К.В. Первый опыт применения меглюмина натрия сукцината в коррекции COVID-19-ассоциированной коагулопатии. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 50–64. [Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuryev M.Yu., Petrovsky D.S., Kovalenko A.L., Sapozhnikov K.V. Meglumine sodium succinate to correct COVID-19-associated coagulopathy: the feasibility study. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (3): 50–64. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-50-64.
 10. Федерякин Д.В., Парфенов С.А., Веселов С.В., Колгина Н.Ю., Майоров М.О., Сабитов Т.Ф., Гончарук А.В. и соавт. Гемодилюция меглюмина натрия сукцинатом при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020; 13 (2): 114–119. [Federyakin D.V., Parfenov S.A., Veselov S.V., Kolgina N.Yu., Mayorov M.O., Sabitov T.F., Goncharuk A.V. et al. Hemodilution with meglumine sodium succinate during heart surgery in on-pump cardiac surgery. *Cardiology and cardiovascular surgery/ Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2020; 13 (2): 114–119. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/kardio202013021114
 11. Carrillo A.R., Elwood K., Werth C., Mitchell J., Sarangarm P. Balanced crystalloid versus normal saline as resuscitative fluid in diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother*. 2022; 56 (9): 998–1006. DOI: 10.1177/10600280211063651. PMID: 34986659
 12. Self W.H., Evans C.S., Jenkins C.A., Brown R.M., Casey J.D., Collins S.P., Coston T.D. et al. Clinical effects of balanced crystalloids vs saline in adults with diabetic ketoacidosis: a subgroup analysis of cluster randomized clinical trials. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (11): e2024596. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.24596. PMID: 33196806
 13. Белкин А.А., Лейдерман И.Н., Коваленко А.Л., Ризаханова О.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Цитофлавин как компонент реабилитационного лечения пациентов с ишемическим инсультом, осложненным ПИТ-синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (10): 27–32. [Belkin A.A., Leiderman I.N., Kovalenko A.L., Rizakhanova O.A., Parfenov S.A., Sapozhnikov K.V. Cytoflavin as a modulator of rehabilitation treatment of patients with ischemic stroke complicated by post-intensive care syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova*. 2020; 120 (10): 27–32. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202012010127
 14. Гланц С.А. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998: 459. [Glantz S.A. Medico-biological statistics. Translated from English M.: Praktika; 1998: 459]
 15. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере для профессионалов. СПб.: Питер; 2001: 656. [Borovikov V.P. STATISTICA: the art of data analysis on a computer for professionals. St. Petersburg: Peter; 2001: 656. (in Russ.)]
 16. Eledrisi M.S., Elzouki A.-N. Management of diabetic ketoacidosis in adults: a narrative review. *Saudi J Med Med Sci*. 2020; 8 (3): 165–173. DOI: 10.4103/sjms.sjms_478_19. PMID: 32952507
 17. Besen B.A.M.P., Boer W., Honore P.M. Fluid management in diabetic ketoacidosis: new tricks for old dogs? *Intensive Care Med*. 2021; 47 (11): 1312–1314. DOI: 10.1007/s00134-021-06527-7. PMID: 34608527
 18. Марино П.Л. Под ред. Ярошецкого А.И. Интенсивная терапия. Второе издание. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 1152. ISBN 978-5-9704-7041-1. [Marino P.L. Ed. Yaroshevsky A.I. Intensive therapy. Second edition. Translated from English. M.: GEOTAR-Media; 2022: 1152. ISBN 978-5-9704-7041-1]
 19. Спичак И.И., Копытова Е.В. Применение полиионного раствора реамберина в медицине и опыт его использования в детской онкологии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018; 7 (5): 47–55. [Spichak I.I., Kopytova E.V. Application of polyionic reamberin solution in medicine and experience with its use in pediatric oncology. *P.A. Herzen Journal of Oncology/ Oncologiya. Zhurnal im. P.A. Herzena*. 2018; 7 (5): 47–55. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/onkol2018705147
 20. Тихонова Е.О., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Сатарова С.А. Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (11): 121–127. [Tikhonova E.O., Lyapina E.P., Shuldyakov A.A., Satarova S.A. Use of succinate-containing agents in the treatment of infectious diseases. *Ter. Arkh/Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016; 88 (11): 121–127. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20168811121-127
 21. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырнышев А.Г., Смирнов Д.Б., Кравченко-Бережная Н.Р. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (1): 33–42. [Shah B.N., Lapshin V.N., Kyrnyshv A.G., Smirnov D.B., Kravchenko-Berezhnaya N.R. Metabolic effects of a succinic acid. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2014; 10 (1): 33–42. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-1-33-42

Поступила 16.01.2023
Принята в печать 28.04.2023