

Фармакоэкономические аспекты профилактики развития диабетического кетоацидоза в домашних условиях у больных сахарным диабетом 1 типа при включении в самоконтроль исследований кетонов крови

Петряйкина Е.Е.¹, Белоусов Д.Ю.², Рыбкина И.И.¹, Колтунов И.Е.¹

¹ — ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Резюме. Диабетический кетоацидоз (ДКА) — одно из наиболее тяжёлых острых осложнений, наблюдаемое с частотой 10-100 случаев в год на 1000 больных сахарным диабетом 1 типа (СД 1). Более трети пациентов ДКА поступает в стационары в состоянии диабетической комы (ДК), при которой летальность достигает 19%. Несмотря на серьёзность последствий и высокую социальную значимость, данной проблеме, а также проблеме профилактики ДКА, уделяется мало внимания. *Цель.* Изучение эпидемиологии ДКА и фармакоэкономическая оценка контроля кетонов крови в домашних условиях, как одной из мер профилактики диабетического кетоацидоза у больных с сахарным диабетом 1 типа в РФ. *Материалы и методы.* Литературный поиск в отечественных и зарубежных источниках. Изучение ресурсопотребления, связанного с состояниями ДКА и ДК в отдельных учреждениях здравоохранения РФ. Фармакоэкономическая оценка влияния профилактики ДКА на прямые медицинские затраты госпитального звена системы здравоохранения. *Результаты.* Ежегодно в РФ более 2,05 тыс. детей и подростков, и 14,9 тыс. взрослых больных СД 1 госпитализируются по причине ДКА, в состоянии ДК — 0,62 и 7,47 тыс., что приводит к суммарным затратам на госпитализацию в 63,8 млн. и 528,6 млн. рублей, соответственно. Определение кетоновых тел в домашних условиях — один из основных методов профилактики ДКА. В настоящее время в РФ доступны два метода определения кетоновых тел: точный индикатор количества кетонов в микроциркуляции — измерение β -кетонов в крови, и косвенный показатель уровня кетонемии — измерение ацетоацетата или ацетона в моче. Измерение β -кетонов в крови точный индикатор количества кетонов в микроциркуляции, показывающий уровень кетонов в крови на данный момент, позволяет, своевременно скорректировав лечение, почти в два раза сократить потребность в госпитализациях, что может в условиях РФ привести к сокращению ежегодных затрат на терапию ДКА и ДК в стационарах почти на 300 млн. руб. *Выводы.* Широкое внедрение измерения β -кетонов в крови в рутинную практику ведения больных сахарного диабета первого типа позволит значительно сократить число госпитализаций и смертность по причине диабетического кетоацидоза, а также затраты системы здравоохранения, связанные с этим состоянием.

Ключевые слова: диабетический кетоацидоз, профилактика, измерение кетонов крови, фармакоэкономика

Pharmacoeconomic aspects of the diabetic ketoacidosis prevention in type 1 diabetes mellitus by self-monitoring of blood ketones

Petryaykina E.E.¹, Belousov D.U.², Rybkina I.I.¹, Koltunov I.E.¹

¹ — GBUZ «Morozov Children's Clinical Hospital, Department of Health of the city of Moscow», Moscow

² — Center of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Moscow

Summary. Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the most serious acute complications observed with a frequency of 10-100 cases per year per 1000 patients with type 1 diabetes mellitus (DM1). More than a third of patients with DKA are admitted to hospital in diabetic coma state (DC) with mortality of 19%. In spite of the serious complications and the high social importance, the problem of preventing the DKA has received little attention.

Objective: To evaluate the epidemiology of the DKA and pharmacoeconomic aspects of monitoring blood ketones at home, as one of the measures of prevention of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes in Russia.

Materials and methods. A literature search was conducted among national and international databases. Direct medical costs for treatment of the DKA and DC were studied in several hospitals of the Russian Federation. Cost-effectiveness of preventing the DKA for the public health system was evaluated. Results. Over 2.05 thousands of children's and adolescents, and 14.9 thousand of adults with DM1 and the DKA are hospitalized annually in the Russian Federation, 0.62 and 7.47 thousands respectively in a state of DC that leads to a total cost of hospitalization of 63.8 millions, and 528.6 millions rubles, respectively. Monitoring of ketone bodies at home is one of the main methods for the prevention of DKA. Two methods for detecting ketosis are currently available in the Russian Federation: blood β -hydroxybutyrate testing and urine acetoacetate testing. Measurement of β -ketones in the blood as an accurate indicator of the amount of ketones in the microcirculation, shows the level of ketones in the blood at the present moment, allows adjust therapy and almost twice reduces the need for hospitalization, that may lead to a reduction in the annual cost of treatment of DKA and DC in hospitals by almost 300 million rubles in Russia.

Conclusions. The widespread introduction of measuring β -ketones in the blood in routine practice for patients with DM1 will greatly reduce the number of hospitalizations and deaths due to diabetic ketoacidosis, as well as healthcare costs associated with this condition.

Keywords: diabetic ketoacidosis, prevention, measurement of blood ketones, pharmacoeconomics

Автор, ответственный за переписку:

Петрайкина Елена Ефимовна — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Пирогова МЗ РФ; адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1; e-mail: lepet_morosko@mail.ru

Введение

Последние два десятилетия характеризуются не только неуклонным ростом заболеваемости сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа) [1] и смещением времени дебюта заболевания на более ранний возраст [2-5], но и значительными успехами в сфере понимания генетических и молекулярных механизмов его развития [6], открытием новых видов заболевания, а также прогрессом в терапии — появились аналоги инсулинов ультракороткого и длительного действия, интраназальные инсулины, идут испытания таблетированных форм, широко внедряются в ежедневную клиническую практику инсулиновые помпы. Тем не менее, СД 1 типа остаётся заболеванием, течение которого можно контролировать, но оно остаётся неизлечимым. Возможно, с развитием генной и клеточной терапии и успехами в понимании развития аутоиммунных заболеваний в ближайшие десятилетия проблема излечения СД 1 типа будет решена, но до тех пор будут оставаться актуальными вопросы профилактики развития острых и хронических осложнений заболевания. Данное утверждение находится в полном соответствии с современной парадигмой медицины и задачами, которые ставятся в Государственной программе Развития Здравоохранения на период до 2020 года: развитие профилактической медицины со смещением акцента на амбулаторное звено, выявление факторов риска неинфекционных заболеваний и их коррекция, осуществление ранней диагностики, а также обучение людей навыкам по сохранению и укреплению здоровья [7].

Среди всех осложнений СД 1 типа наиболее опасным, особенно у детей и подростков, является диабетический кетоацидоз (ДКА), определяющий

примерно 50% смертей среди больных в возрасте до 24 лет [8]. Отёк головного мозга (ОГМ) — самое серьёзное осложнение ДКА, ведущее к смерти и инвалидизации. Из всех случаев ДКА ОГМ встречается у 0,4-3,1% больных. Недавние исследования этого вопроса, проводившиеся в США и Великобритании, сообщают об уровне смертности от ОГМ в 21-24% случаев и тяжёлых последствиях для нервной системы больного в 21-35% случаев. ОГМ является причиной 60-90% всех смертей детей, связанных с ДКА [9]. По российским данным [5] летальность от ДК составляет 7-19% и в значительной степени определяется уровнем специализированной помощи.

Данные о частоте встречаемости ДКА разнородны и противоречивы. Одни авторы указывают, что частота ДКА составляет 30-50 случаев на 1000 больных сахарным диабетом в год, при этом чаще всего он возникает у детей подросткового возраста [10]. Другие утверждают, что частота диабетического кетоацидоза (ДКА) в общей популяции в России варьирует от 5 до 20 случаев на 1000 больных в год, но при этом не указывают тип СД [11]. В то же время западные популяционные исследования дают диапазон частоты встречаемости 0,5-10 случаев на 100 пациентов с СД 1 типа в год, указывая, что у детей и подростков значения стремятся к верхней границе диапазона, а у взрослых — к нижней, такая же закономерность отмечается, если речь идёт про СД 1 и 2 типов, соответственно [12-14].

ДКА — результат абсолютного дефицита инсулина или связанных с относительным дефицитом инсулина состояний с комбинированным эффектами повышения контринсулярных гормонов: катехоламинов, глюкагона, кортизола и гормона роста. Абсолютный дефицит инсулина наступает при манифестации СД

I типа, при умышленном или непреднамеренном отсутствии назначения инсулинотерапии, особенно инсулина длительного действия в болюс-базисном режиме терапии. Пациенты, страдающие СД 1 типа, которые используют для инсулинотерапии помповое введение, могут быстро развить ДКА при прекращении по каким-то причинам доставки инсулина. Вторичный дефицит инсулина может возникнуть при повышении концентрации контринсулярных гормонов в ответ на стресс при различных сопутствующих состояниях, таких как сепсис, травма или нарушения работы желудочно-кишечного тракта с диареей и рвотой.

По превалированию клинических проявлений можно выделить 3 варианта течения ДКА: абдоминальный; кардиоваскулярный; с превалированием церебральных нарушений.

ДКА в своём развитии делится на три стадии или степени тяжести. В основе этого деления в отечественной практике лежит степень нарушения сознания:

I степень — сонливость (сонливость);

II степень — сопор;

III степень — собственно кома.

Иногда I и II степень ДКА называют прекоматозным состоянием.

Отмечается достаточно убедительная корреляция между степенью нарушения сознания и глубиной ацидоза по данным кислотно-щелочного состояния крови. В медицинской практике в СССР и в РФ широко применяемый в западных странах показатель уровня бикарбоната HCO_3^- практически для мониторинга показателя тяжести ургентных больных, в том числе при СД 1 типа, не применялся и не применяется. Широкое распространение получил показатель дефицита оснований BE, который также полноценно мониторирует метаболически тяжесть состояния при ДКА, как и HCO_3^- (табл. 1).

Таблица 1

Уровни pH и BE крови при разной степени ДКА

Степень ДКА	pH крови	Дефицит оснований (BE)
I	7,15 — 7,25	(-12) — (-18)
II	7,0 — 7,15	(-18) — (-26)
III	Менее 7,0	Более (-26) — (-28)

Классификация ДКА и ДК, предложенная Мартыновой М.И. (1980 г.), полностью согласуется с современным делением ДКА по тяжести ацидоза по международному консенсусу ISPAD 2009 г. ДК по Мартыновой М.И. — это не кома в неврологическом понимании, но попытка усилить внимание врачей на изменение неврологического статуса пациента как основного критерия оценки тяжести состояния и показателя адекватности терапии с мониторингом риска развития ОГМ, в то время, когда широкого применения шкалы комы Глазго (ШКГ) в клиническом

мониторинге пациентов с ДКА, даже в отделениях интенсивной терапии и реанимации, нет до настоящего времени. Соответственно тяжести ДКА при развитии ДК нарастают и другие симптомы:

- при ДК 1 степени (ДКА слабой степени по критериям ISPAD) — сонливость, тахипноэ, гипорефлексия, мышечная гипотония, тахикардия, тошнота, рвота, боли в животе, запах ацетона изо рта, полиурия, поллакиурия;
- при ДК 2 степени (ДКА средней степени тяжести по критериям ISPAD) — сопор, глубокое шумное дыхание (токсическая одышка Куссмауля), выраженные гипорефлексия и мышечная гипотония, значительная тахикардия, приглушение тонов сердца, артериальная гипотония, многократная рвота, боли в животе, симулирующие острую хирургическую патологию; запах ацетона в выдыхаемом воздухе, ощущаемый на расстоянии; полиурия на этой стадии может отсутствовать из-за быстро развивающейся дегидратации;
- при ДК 3 степени (тяжёлый ДКА по критериям ISPAD, кома по ШКГ) сознание отсутствует, арефлексия, коллапс, частый нитевидный пульс, резкая дегидратация, «мраморность» или серая окраска кожи, цианоз, пастозность и отёки голеней, рвота цвета кофейной гущи, олигоанурия, дыхание глубокое шумное (Куссмауля) или периодическое (Чейн-Стокса);
- при молочнокислом варианте ДК могут преобладать резкие боли в области грудной клетки, сердце, мышцах, в животе. Отмечаются быстрое появление и нарастание одышки, кетоз отсутствует или выражен слабо, гипергликемия умеренная (до 15-17 ммоль/л);
- для сочетания ДК с гиперосмолярностью характерны резкая дегидратация, возбуждение, гиперрефлексия, гипертермия, очаговая неврологическая симптоматика, патологические рефлексы, судороги, гипергликемия выше 30 ммоль/л, возможно повышение натрия и мочевины в сыворотке крови, глюкозурия, кетоз, ацидоз.

Биохимическими критериями диагностики ДКА являются следующие параметры: гипергликемия (глюкоза в крови более 11 ммоль/л или более 200 мг%); венозный pH менее 7,3 или бикарбонат менее 15 ммоль/л. В российской клинической практике традиционно определяют капиллярные показатели pH и дефицита оснований — BE. Определяется кетонемия и/или кетонурия. При небольшом повышении гликемии крови, но наличии кетоацидоза, регистрируется редко встречающийся «этуликемический кетоацидоз». В мировой диабетологии степени тяжести ДКА принято определять по степени ацидоза: лёгкий (венозный pH менее 7,3 или бикарбонат менее 15 ммоль/л); умеренный (pH менее 7,2 или би-

карбонат менее 10 ммоль/л); тяжёлый (рН менее 7,1 или бикарбонат менее 5 ммоль/л).

Имеются лишь единичные упоминания по оценке стоимости ДКА в мире и, фактически, нет таковых для РФ. В Великобритании прямые медицинские расходы на ДКА в 2010-2011 годах оценивались в 16 млн. английских фунтов, что составило 2% прямых затрат на пациентов с СД 1 типа в этот период [15]. В США ежегодно происходит 150 000 эпизодов ДКА. Средняя стоимость лечения одного эпизода ДКА в США составляет \$11 тысяч. В общем затраты на лечение ДКА составляют 25% затрат на помощь больным СД [16, 17].

Цель исследования

Целью настоящего исследования является изучение эпидемиологии ДКА и фармакоэкономическая оценка контроля кетонов крови в домашних условиях, как одной из мер профилактики диабетического кетоацидоза у больных с сахарным диабетом I типа в РФ.

Материалы и методы

Был произведён расширенный поиск по электронным базам ELIBRARY, PUBMED, БД «Российская медицина», ресурсам российского сегмента сети Интернет. Изучены списки литературы доступных публикаций. В связи с относительно ограниченным объёмом найденных ссылок, поисковая стратегия предполагала изучение всех выявленных данных, связанные с ДКА. Цель литературного поиска — получить данные об эпидемиологии, подходах к диагностики и терапии ДКА и ДК, ресурсопотреблении и затратах на терапию этих состояний в Российской Федерации, а также о влиянии на частоту ДКА и ДК контроля кетонов крови.

В случае отсутствия необходимых для проведения экономических оценок данных проводилась их оценка в отдельных лечебных учреждениях.

На основании полученных данных проводилась оценка числа случаев ДКА и ДК в 2012 г. среди взрослого и детского населения РФ. Полученные оценки умножались на длительность госпитализации при этих состояниях и стоимость койко-дня в системе здравоохранения РФ. Проводилась оценка снижения затрат на терапию ДКА и ДК для различных уровней снижения частоты госпитализаций.

При проведении фармакоэкономического анализа использован метод «анализ стоимости болезни» с учётом только прямых медицинских затрат [18].

Все расчёты выполнены в ценах 2012 года.

Использованные при расчётах стоимости и объёмы потребления медицинских услуг отражены в табл. 2.

К среднему значению стоимости госпитализации по итогам 2012 года в 1 721,3 руб. применены коэффициенты по профилю «Эндокринология» для взрослых отделений — 1,3304 и для детских — 1,2030 в редакции информационного письма Минздрава РФ от 22.12.2011 №20-2/10/1-8234 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 год». Для ОРИТ (отделение реанимации и интенсивной терапии) применен коэффициент 1,5986 (патология недоношенных и новорождённых), которую считали наиболее близкую к сложности и затратности необходимой медицинской помощи, оказываемой профильным пациентам в ОРИТ.

Расчёты производились в программе MS Excel, 2010.

Таблица 2

Стоимость и объёмы потребления медицинских услуг

Показатель	Значение	Источник
Стоимость госпитализации в эндокринологическое отделение (дети и подростки), руб./койко-день	2 070,7	[19]
Стоимость госпитализации в эндокринологическое отделение (взрослые), руб./койко-день	2 290,0	[19]
Стоимость госпитализации в ОРИТ, руб./койко-день	2 751,7	[19]
Стоимость вызова бригады скорой медицинской помощи, руб.	1 732,2	[19]
Продолжительность госпитализации больного с ДКА без ДК, дней	13	Данные Морозовской ДГКБ*
Продолжительность госпитализации больного с ДКА с ДК в ОРИТ, дней	2	Данные Морозовской ДГКБ
Продолжительность госпитализации больного с ДКА с ДК с учетом ОРИТ, дней	16	Данные Морозовской ДГКБ/ЗГБ**/ГКБ №81***

Примечания:

* — Морозовская ДГКБ — ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»;

** — ЗГБ — ГБУЗ «Зеленоградская городская больница №3»;

*** — ГКБ №81 — ГБУЗ «Городская клиническая больница №81 Департамента здравоохранения города Москвы»

Результаты и обсуждение

Оценка эпидемиологических показателей ДКА и ДК и объёмов потребления услуг в РФ. В ходе данного исследования использовано значение частоты встречаемости ДКА в 7% в год от общего числа больных с СД 1 типа в возрасте 0-18 лет, т.е. детей и подростков. Значение соответствует средней доле за 15 лет (1996-2011 гг.) ежегодно госпитализированных по поводу ДКА в г. Москве детей и подростков, страдающих СД 1 типа [20]. Это данные наблюдений эндокринологического отделения Морозовской ДГКБ, в которое в течение многих лет поступает большинство детей и подростков с эндокринной патологией, требующих экстренной и неотложной медицинской помощи. Анализ данных этого отделения за 2013 год показывает, что около 50% детей поступает в стационар в состоянии ДКА различных степеней тяжести. В предположении, что полученные данные можно распространить на всех больных с СД 1 типа в возрасте 0-18 лет в РФ по состоянию на 31.12.2012 г. — 29 490 больных [1], получаем, что в 2012 году в РФ было около 2 064 госпитализаций по причине ДКА среди больных указанного возраста и типа СД.

Несколько иначе обстоит ситуация со взрослыми больными. Известно, что по состоянию на 31.12.2012 г. в РФ было зарегистрировано 296 253 больных с СД 1 типа и в течение 2012 года у 2,52% больных была зарегистрирована кетоацидотическая кома [1]. Данные о распределении больных по тяжести ДКА в литературе недоступны. Лишь в одной публикации имеются данные о госпитализациях ограниченного количества взрослых больных с ДКА — 53 медицинские карты стационарных пациентов, которые поступили с диагнозом ДКА в ОРИТ и эндокринологическое отделение в Гродненскую Областную Клиническую Больницу (ГОКБ) в 2010 году [21]. При этом публикация не содержит распределение больных по тяжести ДКА, но указывается, что около 50% пациентов поступили в ОРИТ. Если условно считать, что все поступившие в ОРИТ больные находились в состоянии тяжелого ДКА (ДК), то общая частота встречаемости ДКА у взрослых составит около 5%. Не исключено, что эти данные несколько завышены и вопрос требует дальнейшего изучения, но мы будем использовать данные оценки при расчёте числа взрослых пациентов с ДКА в РФ в 2012 году, госпитализированных в стационары — по 7 466 больных с ДКА и ДК. Продолжительность госпитализации взрослых пациентов с ДК по данным Зеленоградской городской больницы №3 (ЗГБ) составляет 16 койко-дней, в ГКБ №81 г. Москвы — 15 койко-дней, что в целом совпадает с данными Морозовской ДГКБ по этому показателю для детей и подростков. В условиях отсутствия реальных данных о продолжительности госпитализации взрослых пациентов, авторы считали их равными данным Морозовской ДГКБ.

В дальнейших расчётах предполагается использовать следующие значения объёмов потребления медицинских услуг:

- продолжительность госпитализации больного с ДКА лёгкой и средней степени тяжести (без ДК) — 13 койко-дней;
- продолжительность госпитализации больного с ДКА тяжёлой степени (ДК) в ОРИТ — 2 койко-дня;
- продолжительность госпитализации больного с ДКА тяжёлой степени (ДК) с учётом ОРИТ — 16 койко-дней

Профилактика ДКА. Чтобы снизить или предотвратить смертность от тяжёлой метаболической декомпенсации, необходимо предотвращать случаи ДКА. Стратегии предотвращения включают: соответствующее обучение, улучшение качества помощи больным СД и убеждение их как можно точнее следовать рекомендациям врача, а также проведение постоянного мониторинга гликемии. Согласно данным исследования SEARCH for Diabetes in Youth Study Group [22], проведение обучения, включающего информацию о том, как действовать во время сопутствующих заболеваний, и открытие горячих линий в медицинских центрах помогает существенно снизить частоту развития кетонемии при СД и ДКА. У больных, получающих помповую терапию, ДКА можно предотвратить частым мониторингом гликемии и концентрации кетонов в моче и крови, а при необходимости корректировкой дозы инсулина.

Среди методов определения кетоновых тел в домашних условиях в настоящее время в нашей стране, фактически, распространён только качественный метод их определения в моче. В то же время, уже около 10 лет существует возможность количественного определения кетонов в крови. Определение кетонемии дороже и инвазивнее, чем традиционное определение кетонурии с помощью качественных тест-полосок, но по информативности и возможности оптимизации лечения ценность определения кетонов в крови, несомненно, выше. В табл. 3 представлены сравнительные возможности тестирования кетонов в крови и моче.

В настоящее время используются следующие параметры уровня β -кетонов в крови:

- ниже 0,5 ммоль/л — считается нормой;
- 0,5-1,0 ммоль/л — повышенный уровень;
- 3 ммоль/л — состояние ДКА.

Также велика роль определения β -кетонов при лечении ДКА, т.к. с его помощью осуществляется дифференциальный диагноз между ДКА и гипергликемическим гиперосмолярным некетолическим синдромом (ГГНС; гиперосмолярная кома) и обеспечивается контроль адекватности терапии. ДКА и ГГНС близки по патогенезу, но существенно различаются по прогнозу. Смертность от ДКА составляет 3,5-5%, от ГГНС — 15-35%.

Таблица 3

Возможности тестирования кетонов в моче и крови

Измерение β -кетонов в крови	Измерение ацетоацетата или ацетона в моче
β -кетоны — основной вид кетонов при ДКА	Ацетоацетата или ацетона при ДКА меньше
Измерение в крови — точный индикатор количества кетонов в микроциркуляции	Измерение в моче ацетоацетата — косвенный показатель уровня кетонемии
Показывает уровень кетонов в крови на данный момент	Отражает уровень кетонов за 2-4 часа до исследования
Усовершенствованная технология — малое влияние других веществ в крови на результат	Влияние различных средств на результат исследования
Предоставляет точные количественные данные об уровне кетонов	Уровень кетонов оценивается качественно по трём группам: «высокий», «средний», «низкий»
Результаты не зависят от приёма жидкостей	Приём большого количества жидкости даёт ложноотрицательный результат, малого количества — ложноположительный

Таблица 4

Рекомендации для определения кетонов Американской диабетической ассоциации (2005 г.)

Кому нужен тест?	Когда?	Частота проведения
Больные СД 1 типа	Во время болезни или стресса	Каждые 2-4 часа
	При постоянном росте гликемии (>16,7 ммоль/л, возможно, даже >13,3 ммоль/л)	Пока гликемия не станет <13,3 ммоль/л
	При наличии симптомов ДКА (тошнота, рвота, боль в животе)	До купирования симптомов
Женщины с любым типом СД	Во время беременности	Каждый день

Показания к контролю кетонов крови представлены в табл. 4.

Ещё в 2005 году было наглядно продемонстрировано преимущество определения кетоновых тел в крови по сравнению с их определением в моче. Было проведено рандомизированное клиническое исследование по сравнению эффективности контроля уровня β -ОНВ в крови с контролем кетонурии. В нём доказано, что контроль кетонемии снижает количество госпитализаций у детей, подростков и молодых взрослых с СД1 при присоединении интеркуррентных заболеваний [23]. Всего в исследование включены 123 пациента в возрасте от 3-х до 22 лет, которые вместе с семьями прошли Школу обучения самоконтролю гликемии, кетонемии и кетонурии. Больных рандомизировали в 2 группы: у 62 человек определяли кетонемию, у 61 — кетонурию в динамике. Гликемию оценивали более 3 раз в день, кетоны — во время острого заболевания или стресса при гликемии более 13,9 ммоль/л или при присоединении симптомов ДКА: слабости, тошноты, рвоты и др. Учитывали дни болезни, продолжительность гипергликемии и кетоза, госпитализации, необходимость неотложной интенсивной терапии при госпитализации.

Всего зарегистрировано 578 дней болезни за 21 548 дней исследования. В группе кетонемии определение кетонов проводили во время болез-

ни достоверно чаще (276 на 304 эпизода, 90,8%), чем в группе кетонурии (168 на 274 эпизода, 61,3%; $p < 0,001$). Потребность в госпитализациях, в т. ч. с проведением интенсивной терапии, была достоверно ниже в группе кетонемии: 38/100 пациентов против 75/100 пациентов ($p = 0,05$). Таким образом, у пациентов с СД 1 типа определение кетонемии во время болезни предпочтительнее, чем определение кетонурии. За полгода в среднем на одного больного приходилось 5 дней болезни. Условно, можно считать, что за год будет 10 дней болезни. При измерении кетонемии в течение 12 часов с интервалом в 2 часа в реальной практике будет получаться не более 60 измерений на одного больного СД 1 типа в год.

Фармакоэкономическая оценка. В нашем исследовании предпринята первая попытка оценить влияние широкого использования домашнего контроля кетонов крови по сравнению с контролем кетонов мочи на затраты госпитального звена системы здравоохранения при различных сценарных условиях снижения частоты госпитализаций.

В табл. 5 представлены данные о стоимостях госпитализаций различных групп пациентов при ДКА. Считали, что все больные поступают в стационар по скорой помощи, поэтому при расчёте стоимости случая для всех категорий дополнительно учтён вызов бригады скорой медицинской помощи.

Таблица 5

Стоимости госпитализаций различных групп пациентов при ДКА

Группа пациентов	Число в группе	Стоимость случая, руб.	Общая стоимость, руб.
Дети и подростки, ДКА без ДК	1 445	28 651,3	41 401 129
Дети и подростки, ДКА с ДК	619	36 225,4	22 423 523
Взрослые, ДКА без ДК	7 466	31 502,2	235 195 425
Взрослые, ДКА с ДК	7 466	39 295,6	293 380 950
Дети и подростки, всего	2 064	—	63 824 652
Взрослые, всего	14 932	—	528 576 375
В расчёте на одного пациента в популяции			
Дети и подростки	29 490	—	2 164,3
Взрослые	296 253	—	1 784,2
Все категории	325 743	—	1 818,6

Таблица 6

Влияние снижения частоты госпитализаций по причине ДКА на затраты в различных группах больных

Группа пациентов	Снижение частоты госпитализаций, %				
	10	20	30	40	50
Дети и подростки, ДКА без ДК	37 261 016	33 120 903	28 980 790	24 840 677	20 700 564
Дети и подростки, ДКА с ДК	20 181 171	17 938 818	15 696 466	13 454 114	11 211 762
Взрослые, ДКА без ДК	211 675 883	188 156 340	164 636 798	141 117 255	117 597 713
Взрослые, ДКА с ДК	264 042 855	234 704 760	205 366 665	176 028 570	146 690 475
Дети и подростки, всего	57 442 219	51 059 722	44 677 256	38 294 791	31 912 326
Взрослые, всего	475 718 738	422 861 100	370 003 463	317 145 825	264 288 188
Дети и подростки, в расчёте на одного больного в популяции	1 947,9	1 731,4	1 515,0	1 298,6	1 082,2
Взрослые, в расчёте на одного больного в популяции	1 605,8	1 427,4	1 248,9	1 070,5	892,1
Все категории, в расчёте на одного больного в популяции	1 636,7	1 454,9	1 273,0	1 091,2	909,3

Суммарные затраты на всех больных с ДКА составили в 2012 году 592,4 млн. руб. На одного ребёнка и подростка больного СД 1 типа приходилось в среднем 2 164,3 руб., на одного взрослого — 1 784,2 руб. На одного больного СД 1 типа в среднем в 2012 году тратилось 1 818,6 руб. на терапию ДКА.

В табл. 6 представлены различные сценарные условия влияния снижения частоты госпитализаций по причине ДКА на затраты в различных группах больных и на одного больного по субпопуляциям. Считалось, что снижение частоты происходит равномерно вне зависимости от тяжести ДКА.

Расчёты показывают, что даже незначительное снижение частоты госпитализаций на 10% приводит к снижению затрат в стационарном звене системы здравоохранения на 59,2 млн. руб. или на 182 руб. в год в расчёте на одного больного с СД 1 типа в РФ.

Нужно отметить, что полученные данные являются первой попыткой оценить влияние внедрения контроля кетонов крови в домашних условиях, как

одной из мер профилактики диабетического кетоацидоза у больных с сахарным диабетом I типа в РФ. И, как первая попытка, использованный подход требует уточнения и более детального учёта дополнительных факторов, среди которых уже сейчас можно выделить необходимость получения эпидемиологических данных по соотношению во всех категориях больных с ДКА с ДК и без неё, продолжительностей госпитализаций, их стоимость. Также в дальнейшем необходимо учитывать данные по снижению смертности и всех непрямых расходов у исследованных больных и их родственниках. Требуется пристального изучения очень важная группа пациентов — беременные женщины. Осталась без внимания в данном исследовании большая группа больных с СД 2 типа, склонных к кетозу.

Тем не менее, включение самоконтроля кетонемии в стандарт ведения пациентов во время острых заболеваний и при появлении симптомов ДКА может снижать количество госпитализаций с проведением интенсивной терапии по сравнению с контролем кетонурии и

потенциально удешевляет лечение больных СД 1 типа. При 50% снижении частоты госпитализаций экономия в стационарном звене системы здравоохранения составит почти 300 млн. руб. или чуть более 900 руб. в расчёте на одного больного с СД 1 типа в РФ. Важно отметить, что данный эффект достигается, всего лишь, благодаря 60 измерениям в год в расчёте на 1 больного СД 1 типа.

Среди больных СД, находящихся на амбулаторном наблюдении, измерения уровня кетонов в крови позволит улучшить качество самоконтроля при гипергликемии, сопутствующих заболеваниях, при подозрении на ДКА, но для этого необходимо строго следовать советам врача.

Среди не страдающих сопутствующими заболеваниями больных СД1 с ухудшенным гликемическим статусом измерение концентрации кетонов в крови поможет отделить страдающих ДКА от тех, у кого присутствует только гипергликемия, что позволит проводить наиболее оптимальную коррекцию лечения.

Выводы

Результаты проведённого фармакоэкономического исследования свидетельствуют, что определение β -кетонов в крови позволяет почти в два раза сократить потребность в госпитализациях и может в условиях РФ привести к сокращению ежегодных затрат на терапию ДКА стационарного звена почти на 300 млн. руб. или 900 руб. в расчёте на одного больного с СД 1 типа в РФ.

В настоящее время на рынке доступны надёжные анализаторы для домашнего применения с одновременным определением уровней глюкозы и кетонов крови.

Именно этот факт должен мотивировать врачей, организаторов здравоохранения, семьи пациентов и страховые компании перейти к новым подходам в планировании и осуществлении лечения СД 1 типа на современном этапе.

Литература

1. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Сахарный диабет. 2013; (Спецвыпуск): 1–48.
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство для врачей. М.: Гэотар-Медиа. 2007: 8–91.
3. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Емельянов А.О. Эпидемиологические исследования сахарного диабета 1 типа в детском возрасте в Европе. Сахарный диабет. 2005; (3): 2–6.
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачёва Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг; 2002: 15–23, 201–222.
5. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг; 2006: 479–587.
6. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Ремизов О.В., Титович Е.В. Генетические аспекты исследования и профилактики сахарного диабета у детей и подростков. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Пособие для врачей. М.: Медицина для Вас. 2004: 14–52.
7. Распоряжение Правительства РФ от 24.12.2012 № 2511-р «Об утверждении Государственной программы Российской Федерации «Развитие Здравоохранения».
8. Brown T.B. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: Is treatment a factor? Emerg. Med. J. 2004; 21: 141–144.
9. Edge J.A., Jakes R.W., Roy Y., Hawkins M., Winter D., Ford-Adams M.E., Murphy N.P., Bergomi A., Widmer B., Dunger D.B. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. Diabetologia. 2006; 49: 2002–2009.
10. Александрович Ю.С., Пиенищев К.В., Гордеев В.И. Интенсивная терапия диабетического кетоацидоза у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2012; 2 (Т.2): 92–99.
11. Султанова Л.М., Гайсина Л.Р., Шайдуллина М.Р. Диагностика и лечение кетоацидоза при сахарном диабете у детей. РМЖ. 2008; 3 (27): 43–45.
12. Weber C., Kocher S., Neeser K., Joshi S.R. Prevention of diabetic ketoacidosis and self-monitoring of ketone bodies: an overview. Current medical research and opinion. 2009 May;25(5):1197–207. Epub 2009/03/31.
13. Dunger D.B., Sperling M.A., Acerini C.L., Bohn D.J., Daneman D., Danne T.P., et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Archives of disease in childhood. 2004 Feb; 89(2):188–94.
14. Wright J., Ruck K., Rabbitts R., Charlton M., De P., Barrett T. et al. Diabetic ketoacidosis (DKA) in Birmingham, UK, 2000–2009: an evaluation of risk factors for recurrence and mortality. Br J Diabetes Vasc Dis 2009; 9: 278–282.
15. Hex N., Bartlett C., Wright D., Taylor M., Varley D. Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association. 2012 Jul; 29(7):855–62.
16. Bismuth E., Laffel L. Can we prevent diabetic ketoacidosis in children? Pediatric Diabetes. 2007; 8 (6): 24–33.
17. Maldonado M.R., Chong E.R., Oehl M.A., Balasubramanyam A. Economic impact of diabetic ketoacidosis in a multiethnic indigent population: analysis of costs based on the precipitating cause. Diabetes Care. 2003; 26: 1265–1269.
18. Приложение к приказу МЗ РФ № 163 от 27.05.2002 «Отраслевой стандарт. Система стандартизации в здравоохранении РФ. Клинико-экономические исследования. Общие положения».
19. Доклад о реализации Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи в 2012 году.
20. Петряйкина Е.Ф. Неотложные и критические состояния при сахарном диабете у детей и подростков. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2012.
21. Тишковский С.В., Никонова Л.В., Гулинская О.В., Мартинкевич О.Н. Диабетический кетоацидоз: Этиопатогенез, анализ заболеваемости и поиск путей профилактики. Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета. 2011; 1: 82–84.
22. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Liese AD, Agostino RB et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Pediatrics. 2006; 118: 1510–1518.
23. Laffel L.M., Wentzell K., Loughlin C., et al. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. Diabet Med 2006; 23(3): 278–84.