

Диабетический кетоацидоз у детей: диагностика и интенсивная терапия (междисциплинарный консенсус на основе систематизации российского и зарубежного опыта)

Ю. С. Александрович¹, Д. В. Прометной², Е. Е. Петряйкина², А. В. Кияев³,
В. А. Петеркова⁴, В. В. Копылов⁵, П. А. Муратов⁶, Ф. Н. Брезгин³,
С. М. Степаненко², А. В. Лазукин⁷, К. В. Пшениснов¹, А. А. Алехина⁸

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Российская детская клиническая больница-филиал Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
Россия, 119571, Москва, Ленинский пр-т, д. 117

³ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, Свердловская область, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии
Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России,
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

⁶ Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К. А. Раухфуса
Россия, 190961, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8

⁷ Областная детская клиническая больница Свердловской области
Россия, 620149, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32

⁸ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: Ю. С. Александрович, Д. В. Прометной, Е. Е. Петряйкина, А. В. Кияев, В. А. Петеркова, В. В. Копылов, П. А. Муратов, Ф. Н. Брезгин, С. М. Степаненко, А. В. Лазукин, К. В. Пшениснов, А. А. Алехина. Диабетический кетоацидоз у детей: диагностика и интенсивная терапия (междисциплинарный консенсус на основе систематизации российского и зарубежного опыта). *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 40–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-40-54> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Дмитрий Владимирович Прометной, prometnoy.d.v@mail.ru

Резюме

Диабетический кетоацидоз (ДКА) — основная причина смертности и инвалидизации детей, страдающих сахарным диабетом первого типа (СД1). Смертность от СД1 у детей достигает 1% в развитых странах, 13% в развивающихся странах. Основная причина смерти при ДКА — отек головного мозга, клинические проявления которого развиваются у 0,5–0,9% детей с ДКА, а летальность достигает 24%.

Цель. Разработка рекомендаций на основе систематизации литературных данных и консолидированного мнения авторов по вопросам интенсивной терапии детей с диабетическим ацидозом для предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений.

Материалы и методы. Изучили мнения экспертов по вопросам диагностики и лечения ДКА у детей с СД1 и 1200 литературных источников начиная с января 1970 г., опубликованных в российских рецензируемых научных журналах и зарубежных изданиях, представленных в онлайн репозитории Medline (Pubmed). Поиск публикаций осуществляли по ключевым словам: «дети», «ДКА», «СД1», «дегидратация», «отек головного мозга».

Результаты. Рассмотрели вопросы эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики, интенсивной терапии при ДКА, а также клиники, диагностики, лечения, профилактики отека головного мозга у детей. Ограничениями исследования явилось небольшое количество современных исследований с высоким уровнем доказательности (рандомизированные контролируемые исследования, мета-анализы) за последние 5 лет, посвященных ДКА у детей.

Заключение. С учетом обобщения российского и зарубежного опыта сформулировали рекомендации по диагностике ДКА, его ведущих осложнений и лечению детей с СД1 и ДКА. Своевременная и точная диагностика ДКА, интенсивная терапия с доказанной эффективностью, лабораторный и клинический мониторинг призваны прервать цепь патологических событий, предотвратить развитие жизнеугрожающих состояний и осложнений и улучшить исходы лечения детей с ДКА.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; дети; дегидратация; отек головного мозга; интенсивная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and Intensive Care in Children's Diabetic Acidosis: an Interdisciplinary Viewpoint

Yuri S. Aleksandrovich¹, Dmitry V. Prometnoy^{2*}, Elena E. Petryaykina²,
Alexey V. Kiyaev³, Valentina A. Peterkova⁴, Vladimir V. Kopylov⁵, Petr A. Muratov⁶,

Fedor N. Brezgin³, Sergey M. Stepanenko², Alexander V. Lazukin⁷,
Konstantin V. Pshenisnov¹, Alexandra A. Alyokhina⁸

¹ State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia,
2 Litovskaya Str, 194100 Saint-Petersburg, Russia

² Russian Children's Clinical Hospital-Branch of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia,

117 Leninsky Prospekt, 119571 Moscow, Russia

³ Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia,
3 Repin Str., 620028 Yekaterinburg, Sverdlovsk region, Russia

⁴ National Medical Research Center for Endocrinology
11 Dmitry Ulyanov Str., 117292 Moscow, Russia

⁵ V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia,
2 Akkuratova Str., 197341 Saint Petersburg, Russia

⁶ Rauchfuss Children's City Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies
8 Ligovsky Ave., 190961 St. Petersburg, Russia

⁷ Regional Children's Clinical Hospital, Sverdlovsk Area
32 S. Deryabina Str., 620149 Ekaterinburg, Russia

⁸ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

Diabetic ketoacidosis (DKA) is the main cause of death and disability in children with type I diabetes mellitus (T1DM). Children's mortality from T1DM reaches 1% in developed countries and 13% in developing countries. The main cause of death in DKA is cerebral edema, clinical manifestations of which develop in 0.5–0.9% of children with DKA, while mortality reaches 24%.

Objective. Developing recommendations to prevent life-threatening complications of children with DKA using analysis of literature data and consolidated opinion of experts on the issues of intensive care in children with T1DM.

Materials and methods. We analyzed and discussed studies in diagnosis and treatment of DKA in children with type 1 diabetes and 1200 literature sources since January 1970, published in Russian peer-reviewed scientific journals and international publications presented in the online repository Medline (Pubmed). The search for publications was carried out using the keywords: «children», «DKA», «DM1», «dehydration», «cerebral edema».

Results. We considered issues of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, intensive care for DKA, as well as clinical and diagnosis, treatment, prevention of cerebral edema issues in children. Limitations of the study were the small number of modern studies with a high level of evidence (randomized controlled trials, meta-analyses) over the past 5 years on DKA in children.

Conclusion. Taking into account the national and international experience, joint recommendations on a consensus format were developed and formulated for the diagnosis of DKA, its leading complications and treatment recommendations for children with T1DM and DKA. Timely and accurate diagnosis of DKA, intensive therapy options based on proven therapeutic efficacy, laboratory and clinical monitoring are warranted to interrupt the DKA pathogenesis, prevent the development of life-threatening conditions, and improve treatment outcomes for children with DKA.

Key words: *type 1 diabetes mellitus; diabetic ketoacidosis; children; dehydration; cerebral edema; intensive therapy*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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

Введение

Диабетический кетоацидоз (ДКА) является жизнеугрожающим осложнением сахарного диабета 1 типа (СД1), которое развивается вследствие абсолютной недостаточности инсулина, проявляется дегидратацией, гипергликемией, метаболическим ацидозом, кетонемией и кетонурией, а при несвоевременной диагностике и оказании медицинской помощи приводит к отеку головного мозга и летальному исходу в отдельных случаях [1, 2].

Триста двадцать третий федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» содержит определение понятия «Клинические рекомендации», которые являются документами, содержащими «основанную на научных доказательствах структу-

рированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи» [3]

В Российской Федерации с 2019 г. действуют клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у детей», которые характеризуются краткой информацией по диагностике и лечению при ДКА, не акцентируют внимание на оказание реанимационной помощи и особенностях интенсивной терапии. При этом

лечение детей с ДКА является уделом анестезиологов-реаниматологов.

Учитывая изложенное, систематизация накопленного опыта и литературных данных, посвященных ДКА у детей с акцентом на интенсивную терапию, диагностику и лечение осложнений является насущной необходимостью.

Цель российского Консенсуса — разработка рекомендаций на основе систематизации литературных данных и консолидированного мнения авторов по вопросам интенсивной терапии детей с диабетическим ацидозом для предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений.

Задачи междисциплинарного Консенсуса между врачами эндокринологами и анестезиологами-реаниматологами:

1) анализ и систематизация международных и российских публикаций (клинические рекомендации, стандарты, алгоритмы, протоколы, приказы), которые содержат различные, зачастую противоречивые подходы к интенсивной терапии детей с ДКА, и не отражают единства мнений врачей-эндокринологов и реаниматологов;

2) анализ и систематизация фундаментальных принципов заместительной инсулинотерапии при сахарном диабете, которые базируются на имитации секреции инсулина у здорового человека и должны быть заложены в ее основу;

3) достижение взаимопонимания о ключевой роли глюкозы, как основного энергетического субстрата для инсулинозависимых тканей, процессах торможения и блокады образования кетонов при купировании метаболического ацидоза на фоне введения инсулина;

4) пересмотр подходов к коррекции дегидратации при ДКА на основании понимания механизма развития гиповолемии, в основе которой лежит хроническое обезвоживание, поскольку они не соответствуют классическим правилам неотложной терапии гиповолемического шока, развивающегося вследствие быстрой потери жидкости;

5) оптимизация и принятие простого протокола интенсивной терапии при ДКА, доступного для понимания и исполнения врачами любой специальности, оказывающих первичную медико-санитарную и специализированную помощь с учетом особенностей организации медицинской помощи в медицинских организациях Российской Федерации.

Внедрение собственных протоколов ведения детей с ДКА медицинскими организациями, которые основаны на методах диагностики и лечения с доказанной эффективностью, позволяет существенно уменьшить число лечеб-

но-диагностических мероприятий, не соответствующих национальным протоколам и снизить риск развития неблагоприятных исходов [4–6].

В последнее время концепция оказания медицинской помощи детям с ДКА претерпела изменения за счет отказа от повсеместного агрессивного лечения в пользу индивидуального лечения на основе углубленного мониторинга пациентов, стремления максимально быстро перейти на подкожное введение инсулина после внутривенного, преимущественного применения оральной гидратации вместо внутривенной, использования изотонического 0,9% раствора натрия хлорида для жидкостной реанимации и формулы Holiday-Segar для расчета суточной физиологической потребности в жидкости [7, 8].

Эпидемиология

ДКА — основная причина смертности и инвалидизации детей, страдающих СД1. Частота развития ДКА у детей, больных СД1, колеблется от 13 до 80% в разных популяциях [9–13]. Смертность от ДКА достигает 1,0% в странах с развитой системой здравоохранения и высоким уровнем доходов, и составляет 3–13% в странах со средним и низким уровнем развития здравоохранения и доходов [14, 15]. Основная причина смерти от ДКА — отек головного мозга, частота которого составляет 0,5–0,9% среди детей с ДКА, а летальность — 21–24% [16–19].

Частота ДКА у детей с СД1 в экономически развитых регионах ниже по сравнению с менее развитыми. Число детей с ДКА выше в сельской местности по сравнению с городами и их пригородами [20, 21]. Риск развития ДКА возрастает у детей с низким индексом массы тела, из малых этнических групп, в возрасте 6–15 лет, при уровне гликированного гемоглобина $HbA_{1c} \geq 8,87\%$, у детей, которые не используют инсулин короткого действия и системы продленного мониторинга гликемии, при нефротическом синдроме, тяжелой гипогликемии и гипогликемической коме, аутоиммунным тиреоидите, COVID-19 [22, 23]. Дети, перенесшие ДКА, характеризуются более низким уровнем интеллекта по уровню IQ, чем их сверстники, страдающие СД1, но без ДКА в анамнезе [24].

Этиология и патогенез

Патогенез диабетического кетоацидоза. ДКА возникает преимущественно в начале заболевания СД1 из-за недостаточности инсулина. Происходит аутоиммунное разрушение клеток островков Лангерганса, одновременное повышение содержания контринсулярных гормонов (глюкагон, катехоламины, кортизол, гормон роста) в крови, в печени и почках активируется гликогенолиз и глюконеогенез, на-

рушается утилизация глюкозы в тканях, нарастает гипергликемия и гиперосмолярность. Дефицит глюкозы, необходимой для синтеза энергии в митохондриях клеток в процессе окислительного фосфорилирования, приводит к усилению липолиза и кетогенеза (ацетон, бета-оксимасляная, ацетоуксусная кислоты), метаболическому ацидозу и кетонемии. Гипергликемия (увеличение более, чем на 10 ммоль/л от обычного уровня) и гиперкетонемия приводят к осмотическому диурезу, который сопровождается потерей электролитов (натрия, калия, фосфора, магния) и воды. Указанные вещества теряются и с рвотой, которая наблюдается при выраженном кетозе. Вследствие дегидратации в тканях наблюдается гипоперфузия, способствующая накоплению лактата и лактат-ацидозу [25–32, 13, 19].

Этиология и патогенез отека мозга при диабетическом кетоацидозе. Отек мозга — жизнеугрожающее состояние, которое обычно развивается через 12 ч от начала интенсивной терапии при ДКА, а в некоторых случаях — до начала лечения [19, 33, 34].

Ошибки терапии при ДКА могут стать причиной отека мозга, однако нельзя рассматривать это осложнение как исключительно ятрогенное [33].

Патогенез отека головного мозга при ДКА остается не до конца понятным [33].

Основными звеньями его патогенеза мозга при ДКА являются: повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, отек астроцитов головного мозга, дисфункция клеточной мембраны [33]. В последние десятилетия рассматривается концепция «двух ударов» — ишемия с последующей реперфузией. Первый «удар» — ишемия: гипергликемия, приводящая к дегидратации, осмодиурезу, повышению осмолярности крови, и метаболический ацидоз с компенсаторным дыхательным алкалозом и гипокапнией, ведущими к длительному спазму мозговых сосудов, вызывающим ишемию головного мозга и нарушение ауторегуляции мозгового кровотока. На фоне инфузионной и инсулинотерапии происходят обратные процессы: снижение осмолярности крови; нормализации CO_2 после длительной гипокапнии с последующей мозговой гиперемией.

Второй «удар»: осмотический и вазогенный отек головного мозга. Изменение осмолярности крови и усиление мозгового кровотока на фоне повышенной проницаемости капилляров приводят к развитию Leak-синдрома, который лежит в основе вазогенного отека. Осмотический отек возникает при быстром снижении осмолярности крови (гликемии), тогда как концентрация осмотически активных веществ внут-

ри клеток (в первую очередь глюкозы) нормализуется медленнее [33].

Мозговая дисфункция при ДКА также связана с нарушением глутаматергической и дофаминергической систем, что подтверждается значимым повышением концентрации аутоантител к глутаматергическим рецепторам 1 типа NMDAR1 и допаминергическим рецепторам 2 типа DAR 2, особенно у детей с глубоким нарушением сознания [35, 36]. Дети с когнитивными нарушениями после перенесенного ДКА характеризовались низкой концентрацией ферментов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, что подтверждает роль окислительного стресса в церебральной дисфункции [37].

Факторы, повышающие риск развития отека мозга у детей при ДКА:

1. Младший возраст (до 5 лет).
2. Впервые выявленный диабет (увеличение риска почти в 3 раза).
3. Длительное течение ДКА до начала терапии.
4. Длительная гипергликемия, высокая концентрация мочевины в крови, выраженная гипокапния, метаболический ацидоз с низким уровнем pH, повышение уровня азота мочевины крови [38, 39].

Изменения на компьютерной томографии (сужение боковых желудочков) встречаются у 50–100% пациентов при поступлении в стационар, но только у 4–15% из них отмечаются нарушения ментального статуса [40, 41].

Ошибки терапии, которые являются факторами развития отека головного мозга:

1. Превышение скорости и объема инфузионной терапии [1].
2. Неадекватный качественный состав инфузионных растворов
3. Необоснованное применение бикарбоната натрия.
4. Быстрое снижение гликемии (> чем на 5 ммоль/л/час) [19].

Диагностика. Клинические симптомы

Дегидратация. При ДКА регистрируется дегидратация различной степени [19]. Тяжелая дегидратация сопровождается значительным снижением pH, дефицитом оснований, анионным провалом, повышением мочевины, гипертензией за счет диастолического артериального давления [42]. Степень тяжести дегидратации оценивается по шкале дегидратации (табл. 1). Оценка степени дегидратации, дефицитов жидкости и массы тела является ориентировочной.

Рекомендация: следует обязательно оценивать степень дегидратации при госпитализации и в процессе лечения.

Таблица 1. Шкала оценки дегидратации

Признаки	Степень выраженности (частота встречаемости)		
	Легкая ($\leq 5\%$)	Средняя (6–9%)	Тяжелая ($\geq 10\%$)
Общие проявления	Жажда, беспокойство, тревожность	Жажда, сонливость, постуральная гипотония	Сонливость, вялость, потливость, похолодание и синюшность конечностей
Пульс на лучевой артерии	Нормальная частота и сила	Учащенный и слабый	Учащенный, нитевидный, иногда неосязаемый
Дыхание	Нормальная глубина	Глубокое, возможно тахипноэ	Глубокое и учащенное
Передний родничок	Нормальный	Запавший	Выраженное западание
Систолическое артериальное давление	Нормальное	Нормальное или низкое	Низкое
Эластичность кожи (расправление складки)	Быстро	Медленно	Очень медленно
Глазные яблоки	Нормальные	Запавшие	Выраженно запавшие
Слезы	Имеются	Отсутствуют	Отсутствуют
Слизистая оболочка	Влажные	Сухие	Очень сухие

Примечание. По [34, 81].

Изменение характера дыхания. В тяжелых случаях наблюдается тахипноэ, глубокое, шумное дыхание, нарушения ритма дыхания, вплоть до развития дыхания Куссмауля [43, 44].

Гастроинтестинальный синдром. Вызывается раздражением брюшины выделяющимися кетонами. Проявляется тошнотой, рвотой, болями в животе, что может приводить к ошибочной диагностике хирургической или инфекционной патологии желудочно-кишечного тракта, некорректной маршрутизации и задержке оказания медицинской помощи [45].

У пациентов с диабетом на фоне рвоты нередко развивается эзофагит, в т. ч. с грибковым поражением слизистой пищевода [45].

Рекомендация: при сохранении болевого синдрома следует выполнить диагностическую фиброгастроуденоскопию.

Сонливость и нарушение уровня сознания. Уровень сознания (бодрствования, активности) оценивают по шкале ком Глазго (табл. 2).

Рекомендация: следует обязательно оценивать уровень сознания у пациентов с ДКА.

Острое почечное повреждение. Частота острого почечного повреждения (ОПП) достигает 41,5–47% у детей с ДКА. Средне-тяжелая и тяжелая формы регистрируются у 15,5%; частота умень-

шается с возрастом. ОПП чаще наблюдается у детей с ДКА с уровнем сознания ниже 14 баллов по шкале ком Глазго и высокой концентрацией хлоридов в крови [46]. Частота тяжелого ОПП достигает 28% [47]. В основе ОПП при ДКА лежит дефицит жидкости и гипергликемия, которые приводят к повреждению почечных канальцев и воспалению. Факторами риска повреждения почек также являются низкие показатели рН, сывороточного бикарбоната и скорректированного натрия, высокие — гликемии и азота мочевины, а также мужской пол [46–50]. При ДКА ОПП ассоциирована с гиперхлоремией у 90% пациентов по сравнению с 56% среди детей без ОПП. Содержание хлора достоверно прямо коррелирует с длительностью госпитализации, концентрацией креатинина в крови и отношением альбумин/креатинин [51]. Среднее время развития ОПП от момента манифестации ДКА — $13,21 \pm 6,78$ ч [48]. В диализной терапии нуждается 4% пациентов с ДКА. ОПП при ДКА характеризуется благоприятными исходами, однако отдаленные последствия ОПП до конца не определены [47]. ОПП при ДКА у детей ассоциировано с развитием отека головного мозга [52].

ДКА характеризуется аминокацидурией. Содержание аминокислот в моче наиболее вы-

Таблица 2. Оценка уровня сознания у детей.

Признак	Ответ у детей, возраст		Баллы
	<1 года	≥ 1 года	
Открывание глаз	На звук	На звук	3
	Только на боль	Только на боль	2
	Нет реакции	Нет реакции	1
Вербальный ответ	«Воркование» или лепет	Спонтанный, осознанный	5
	Возбужденный крик	С задержкой	4
	Крик на боль	Отдельные слова	3
	Постанывания на боль	Отдельные звуки	2
	Нет реакции	Нет реакции	1
Двигательный ответ	Спонтанные или целенаправленные движения	Выполняет команды	6
	Отдергивания на прикосновение	Локализация боли	5
	Отдергивание на боль	Отдергивание на боль	4
	Аномальное сгибание на боль	Сгибание на боль	3
	Аномальное разгибание на боль	Разгибание на боль	2
	Нет реакции	Нет реакции	1

Примечание. Синтез данных из текста [82].

соко при манифестации ДКА и снижается в последующем. В первые 8 часов развития ДКА в моче наиболее высока концентрация гистидина, треонина, триптофана, лейцина [53].

Рекомендация: у пациентов с ДКА следует оценивать концентрацию маркеров ОПП – креатинина и мочевины

Лабораторные признаки. В составе кетонных тел при ДКА преобладает β -оксимасляная кислота (β -оксибутират). Доля ацетоуксусной кислоты (ацетоацетата) составляет 15–40%. Широко применяемая для определения содержания кетонных тел лабораторная реакция с нитропруссидом определяет только ацетоацетат, что может искусственно занижать результат. Необходимо помнить, что у пациентов, получающих противосудорожное лечение препаратами вальпроевой кислоты возможен ложноположительный тест с нитропруссидом. Кетонные тела появляются в крови раньше, чем в моче, что делает их определение в крови более значимым [13].

Рекомендация: лабораторным критерием развития у ребенка ДКА является гипергликемия > 11 ммоль/л при $\text{pH} < 7,3$.

Рекомендация: следует оценивать тяжесть ДКА.

Степени тяжести диабетического кетоацидоза определяются согласно табл. 3. Принципы интенсивной терапии не зависят от степени тяжести ДКА.

Таблица 3. Степени тяжести диабетического кетоацидоза.

Степень	Значения показателей	
	pH	AB, ммоль/л
Легкая	$< 7,3$	< 15
Средняя	$< 7,2$	< 10
Тяжелая	$< 7,1$	< 5

Примечание. По [83].

Лабораторные критерии купирования диабетического кетоацидоза:

- а) $\text{pH} > 7,3$;
- б) актуальный бикарбонат (AB) > 15 ммоль/л [45].

Лечение

Антибактериальная и антимикотическая терапия. Рутинная антибактериальная и антимикотическая терапия не проводится — только при выявленной инфекции [45].

Принципы интенсивной терапии. Основными принципами интенсивной терапии при ДКА являются:

- 1) инсулинотерапия;
- 2) инфузионная (волемическая) терапия;
- 3) коррекция электролитных нарушений.

Доказано, что волемическая и инсулинотерапия при ДКА позволяют предотвратить осложнения (полиорганная дисфункция с острым по-

чечным повреждением, рабдомиолиз, панкреатит, аритмии) и неблагоприятные исходы [54].

Инсулинотерапия. Рекомендация: используется только инсулин короткого действия или аналог человеческого инсулина ультракороткого действия, который вводят исключительно внутривенно-капельно [43, 44].

Запрещается болюсное введение инсулина вследствие повышенного риска отека головного мозга. Механизм развития отека головного мозга в указанном случае — быстрое снижение осмотического давления плазмы крови и усугубление гипокалиемии. Для удобства применения инсулин в расчетном количестве (масса тела в кг \times 1 ЕД инсулина) разводят растворителем, конечный объем раствора — 20 мл. При таком разведении скорость введения раствора 1 мл/ч соответствует скорости введения инсулина в 0,05 ЕД/кг/ч.

Рекомендация: рекомендуемая стартовая скорость введения инсулина 0,05–0,1 ЕД/кг/ч.

Доказано, что низкая доза инсулина (0,05 ЕД/кг/ч) по сравнению со стандартной (0,1 ЕД/кг/ч) также эффективна [55, 56].

При подборе дозы инсулина важно помнить, что цель коррекции кетоацидоза — устойчивая динамика уменьшения ацидоза, а не только и не столько снижение гликемии. Критерием адекватной инсулинотерапии (наряду с правильной инфузионной терапией), по консолидированному мнению авторов, является повышение BE — не менее чем на 5 ммоль/л за 6 ч. При отсутствии таковой динамики следует пересмотреть подходы к терапии.

Рекомендация: введение инсулина начинают одновременно с началом инфузионной терапии или не позднее, чем через час от ее начала.

Коррекция скорости введения (дозы) инсулина и глюкозы проводится на основании динамики гликемии за интервал между измерениями [43, 44].

Тактика связана с динамикой гликемии и проводимой на данный момент инфузионной терапии:

1. Если пациент получает только солевые растворы (на первом этапе лечения, до подключения инфузии глюкозы):

- а) при отсутствии снижения или нарастании гликемии более, чем на 5 ммоль/л нужно увеличить скорость введения инсулина на 0,025 ЕД/кг/час;
- б) при снижении гликемии менее чем на 5 ммоль/л скорость введения не меняется;
- в) при снижении гликемии более, чем на 5 ммоль/л необходимо начать введение раствора глюкозы без изменения скорости введения инсулина. Снижение дозы инсулина на этом этапе может спровоцировать

остановку динамики кетоацидоза или даже его нарастание.

2. Если пациент уже получает глюкозосодержащие растворы:

а) при снижении гликемии менее чем на 5 ммоль/л/час, скорость введения инсулина не меняется;

б) при снижении гликемии более чем на 5 ммоль/л/час — скорость введения инсулина нужно снизить на 25% или увеличить скорость инфузии глюкозы. Выбор определяется динамикой течения кетоацидоза: при его снижении — решение об уменьшении дозы инсулина (но не ниже 0,05 ЕД/кг/час), при его сохранении — увеличение скорости инфузии глюкозы;

в) при отсутствии динамики гликемии — нужно увеличить скорость введения инсулина на 0,025 ЕД/кг/час или снизить скорость введения глюкозосодержащих растворов. Выбор определяется динамикой течения кетоацидоза: при его снижении — решение об уменьшении дозы глюкозы, при его сохранении — увеличение скорости инфузии инсулина.

3. Не допускается полное прекращение внутривенной инфузии инсулина до ликвидации метаболического ацидоза (минимальная доза: 0,025 ЕД/кг/час);

4. При нормализации рН и/или исчезновении кетонов в моче, пациент переводится на подкожные инъекции инсулина (по стандартным схемам), а внутривенное введение инсулина прекращается через 30–40 мин после первой подкожной инъекции.

Скорость снижения гликемии на 5 ммоль/л в час является критической, угрожаемой по развитию фатального отека головного мозга. В то же время, не было выявлено значимых различий неврологических исходов ДКА и остаточных неврологических нарушений при повышении скорости снижения гликемии до 5,5 ммоль/л/ч [57]. Однако мы не рекомендуем допускать скорость снижения гликемии более, чем на 5 ммоль/л/ч.

Рекомендация: оптимальная скорость снижения гликемии: 1–2 ммоль/л в час, допустимая — до 3–5 ммоль/л в час.

Рекомендация: рекомендуется поддерживать безопасный уровень гликемии при коррекции ДКА: 10–15 ммоль/л.

Перспективным методом контроля гликемии является транскутанный продленный мониторинг глюкозы крови у детей с ДКА. Однако величина гликемии, измеренная этим методом, отличалась на 11,33–13,40% (в среднем на 13,20%) от показателей капиллярной глюкометрии. Это могло быть обусловлено ацидозом и снижением

содержания бикарбоната крови, что влияет на точность мониторинга [58].

Инфузионная терапия. Рекомендация: инфузионная терапия проводится до нормализации рН=7,35–7,45.

Купирование кетоацидоза происходит в разные сроки в зависимости от его тяжести [59]. Доказано, что быстрое введение жидкости, по сравнению с медленным, при ДКА быстрее корригирует анионный провал и нормализует содержание натрия крови, рСО₂, что уменьшает риск отека головного мозга, однако характеризуется частым развитием гиперхлоремического ацидоза. Использование 0,9% раствора натрия хлорида по сравнению 0,45% раствором медленнее снижает концентрацию калия за счет большего роста концентрации хлора [60].

Рекомендация: Тактика инфузионной терапии зависит от степени дегидратации и показателей гликемии.

Объем инфузионной терапии. Инфузионная терапия при ДКА состоит из 2 этапов:

1. Первичная «жидкостная реанимация» (табл. 4).

Таблица 4. Объем жидкости, используемый для «жидкостной реанимации».

Степень дегидратации	Назначение
Легкая	Не проводится
Средняя	10 мл/кг за 30–60 мин, далее инфузионная терапия проводится в объеме ФП
Тяжелая	10–20 мл/кг за 20 мин при отсутствии эффекта повторить до 2-х раз, далее инфузионная терапия проводится в объеме ФП

Примечание. Консолидированное мнение авторов с учетом рекомендаций [45]. ФП — физиологическая потребность в жидкости, суточная/часовая.

2. Регидратационная терапия — восполнение оставшегося дефицита:

Первичная «реанимация» введением жидкости проводится только изотоническим 0,9% раствором натрия хлорида [42, 43, 61].

Применение высокого (>15 мл/кг) либо низкого (<5 мл/кг) объема болюса не влияет на скорость купирования ОПП у детей с ДКА [62].

При дегидратации легкой степени проводят оральное введение жидкости, если пациент толерантен к водной нагрузке. Предпочтение отдают растворам для оральной регидратации [43, 44].

Физиологическая потребность в жидкости может быть рассчитана согласно табл. 5. У детей с избыточной массой тела расчет производят на идеальную массу тела для фактического роста [43, 44].

Избыточный объем жидкости приводит к задержке восстановления функции почек в случае ОПП, а также развитию гиперхлоремии [52].

Качественный состав инфузионной терапии. Рекомендации по качественному составу инфузионных растворов, коррекции инфузионной и инсулинотерапии в зависимости от динамики гликемии представлены на рисунке.

Вопрос о коррекции качественного состава инфузионной терапии решается каждые 2 ч терапии после контроля гликемии. Использование сбалансированных буферированных электролитных растворов, в сравнении с изотоническими, по данным небольших рандомизиро-

Таблица 5. Расчет физиологической потребности в жидкости.

Масса тела	Требуемый объем жидкости	
	почасовой	суточный
≤10 кг	4 мл/кг/ч	100 мл/кг/24 ч
11–20 кг	40 + 2 мл/кг/ч на каждый кг от 11 до 20	1000 мл + 5 мл/кг/24 ч на каждый кг от 11 до 20
>20 кг	60 + 1 мл/кг/ч на каждый кг >20 кг	1500 мл + 20 мл/кг/24 на каждый кг >20 кг

Примечание. Данные синтезированы по [84].

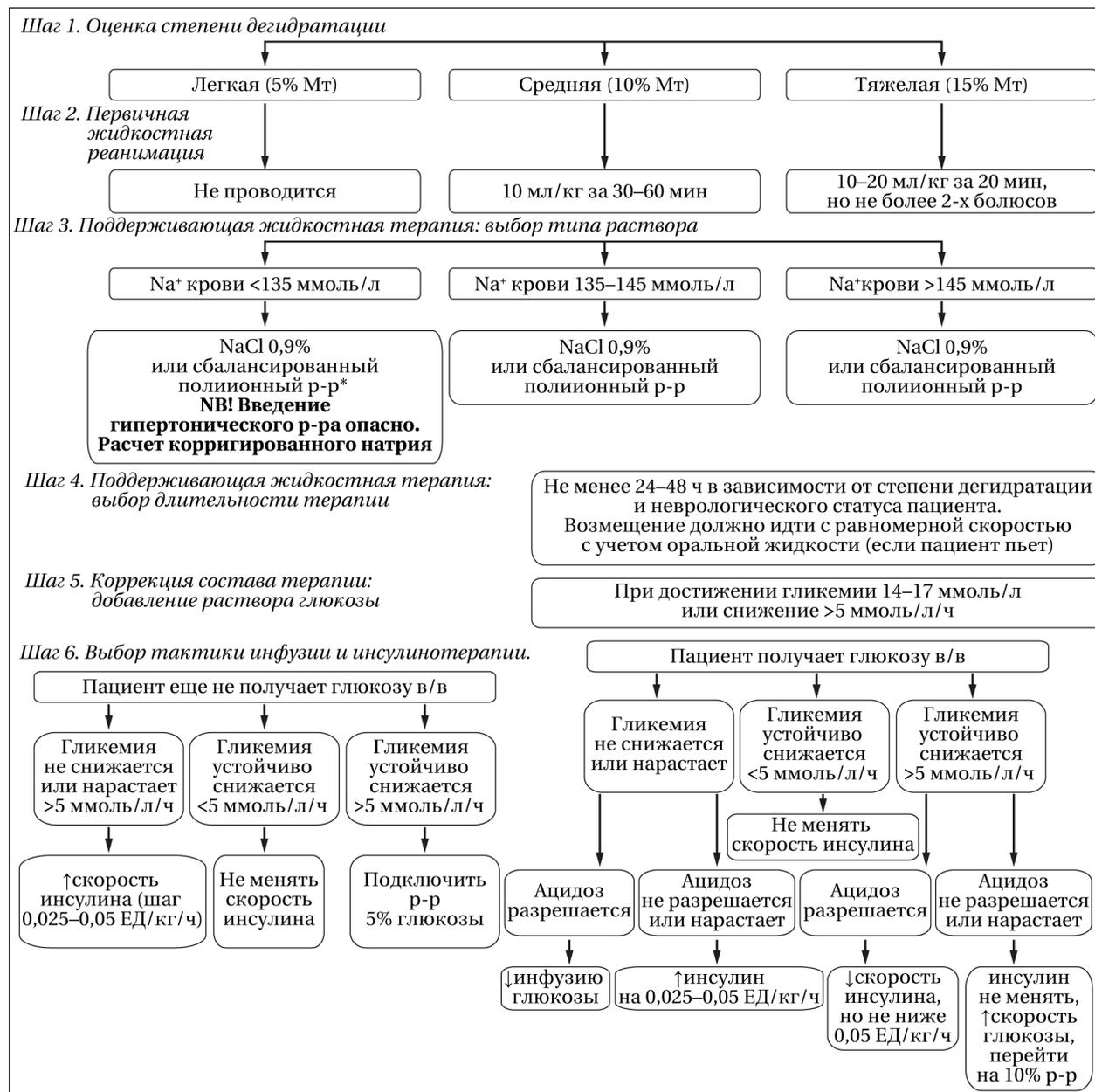


Рис. Алгоритм инфузионной терапии при диабетическом кетоацидозе (авторский рисунок).

Примечание. * — возможно применение раствора NaCl 0,45%. Также доказана эффективность стартового применения раствора декстрозы 5% при гликемии более 17 ммоль/л [28]. Инсулинотерапия начинается одновременно с началом инфузионной терапии по принципу «4 НЕ»: 1) не вводить болюс; 2) не снижать скорость <0,05 ЕД/кг/ч до устойчивого разрешения ацидоза; 3) не прерывать инфузию инсулина до полного купирования кетоацидоза. Минимальная скорость введения инсулина составляет 0,025 ЕД/кг/ч; 4) не отключать инсулин ранее, чем через 30 мин после первого п/к введения инсулина (на этапе перевода на п/к введение инсулина).

ванных исследований способствуют более быстрому купированию ацидоза [63, 64]. Отсутствуют статистически значимые различия длительности госпитализации, частоты развития отека головного мозга, скорости восстановления сознания при использовании либеральной стратегии инфузионной терапии по сравнению с рестриктивной [65].

Рекомендация: к проводимой инфузионной терапии обязательно добавляется раствор калия хлорида [43, 44].

Коррекция электролитных нарушений

Натрий. Подавляющая часть пациентов с ДКА имеет нормальное или пониженное содержание сывороточного натрия.

Гипонатриемия (<130 ммоль/л), может быть обусловлена:

- гемодилюцией за счет перемещения свободной воды из интестициальной ткани;
- вторичным гипoadостеронизмом (истощение функции коркового слоя надпочечников), в случаях крайне позднего обращения в медицинскую организацию;
- псевдогипонатриемией за счет увеличения содержания в крови липидов.

Гипонатриемия, в большинстве случаев, не требует коррекции концентрированными растворами натрия. По мере восполнения ОЦК и купирования осмотического диуреза, нормализуется уровень альдостерона, стабилизируется трансмембранный Na^+ - K^+ обмен и дополнительного введения натрия обычно не требуется [45].

Гипернатриемия может быть обусловлена компенсаторным гиперальдостеронизмом с усилением реабсорбции натрия в ответ на гиповолемию. Выраженная гипернатриемия сопровождается тяжелый отек головного мозга и является плохим прогностическим признаком [33, 39, 45].

Установлено, что высокие концентрации натрия и хлора снижаются на фоне проведения инфузионной терапии. Высокая скорость инфузии значительно снижает исходно высокую концентрацию натрия только через 12 ч. от начала лечения даже при использовании 0,45% раствора натрия хлорида. Уровень сознания по шкале ком Глазго у пациентов со спонтанным снижением натрия и пациентов со снижением натрия на фоне инфузионной терапии был сопоставим. На показатели натрия влияет соотношение потерь воды и натрия в начале развития ДКА и содержание натрия в составе инфузионных сред. Не выявлено ассоциации снижения концентрации натрия в процессе инфузионной терапии при ДКА с выраженностью нарушений ментального статуса [18, 45].

Рекомендация: коррекция гипернатриемии проводится только 5% раствором глюкозы (изотонический раствор, приготовленный без применения натрия и соляной кислоты) до нормализации концентрации натрия в плазме крови.

Калий. При кетоацидозе в организме происходят следующие процессы:

- трансминерализация, при которой внутриклеточный калий замещается на протоны;
- потеря калия с мочой при полиурии.

Таким образом, калий плазмы не отражает общего истощения пула калия в организме, общие потери которого обычно достигают который достигает 2–3-х величин суточной физиологической потребности в калии [45].

Раствор калия хлорида добавляется не ранее, чем через 2 ч от начала инфузионной терапии при документированной концентрации калия в крови <5,3 ммоль/л из расчета 40 ммоль K^+ на 1 л жидкости. В 1 мл раствора KCl 7,5% содержится 1 ммоль K^+ , в 1 мл раствора KCl 4% содержится около 0,5 ммоль K^+ .

Рекомендация: раствор калия хлорида не применяется при концентрации калия $\geq 6,5$ ммоль/л и анурии (почасовой диурез $\leq 0,5$ мл/кг/ч).

Рекомендация: при исходной гипокалиемии, составляющей менее 3 ммоль/л, до начала инсулинотерапии вводится 0,5 ммоль/кг раствора калия хлорида.

Контроль калия крови осуществляется не реже, чем 1 раз в 6 ч. При необходимости — проводится дополнительное введение калия хлорида внутривенно со скоростью не более 0,5 ммоль/кг/ч (с учетом калия, вводимого в растворе глюкозы) [45].

Использование калия-магния-аспарагината (панангин, аспаркам, КМА) не повышает концентрацию калия в крови и не может корригировать гипокалиемию.

Рекомендация: введение растворов натрия гидрокарбоната при ДКА не рекомендуется!

Данные исследований свидетельствуют об отсутствии клинических преимуществ применения бикарбоната при ДКА [66–69]. Использование бикарбоната может вызвать парадоксальный ацидоз центральной нервной системы [70–72].

Рекомендация: при ДКА начиная с первого часа должно наблюдаться как минимум отсутствие отрицательной клинико-лабораторной динамики: ухудшения ментального статуса, нарастания гликемии, гипокапнии, уменьшения рН.

При отсутствии динамики или отрицательной клинико-лабораторной динамике следует проанализировать причины:

1. Технические: правильность разведения растворов инсулина, установки венозного ка-

тетера, соответствие назначенной скорости введения растворов инфузоматами и т. п.

2. Клинические: причиной как самого развития ДКА, так и его торпидного течения, помимо погрешности в диете или инсулинотерапии, может быть сопутствующая патология. Наиболее часто выявляется:

— оториноларингологическая патология (отит, синусит) — у больных с диабетом картина может быть стертой;

— кишечная инфекция;

— острая хирургическая патология брюшной полости: не всегда следует боли в животе трактовать исключительно как проявления кетоацидоза;

— инфекция мочевыводящих путей: необходимы анализ мочи и осмотр наружных гениталий у больных — нередки проявления баланопостита, вульвовагинита, бартолинита;

— инфекции мягких тканей — чаще воспалительные изменения в промежности вплоть до формирования флегмон и абсцессов.

Маршрутизация

Рекомендация: лечение детей с ДКА проводят в условиях или под контролем центра, специализированного по СД1.

Доказано, что госпитализированные дети с ДКА, у которых нет нарушений ментального статуса при $pH = 7,07 \pm 0,07$, могут безопасно лечиться в нереанимационных отделениях больниц [73].

Рекомендация: лечение детей с ДКА при $pH < 7,3$ с нарушением уровня сознания ниже 14 баллов по шкале ком Глазго проводят в условиях отделений реанимации.

Консультации осуществляют врачи — анестезиологи-реаниматологи реанимационно-консультативного центра субъекта Российской Федерации или федерального дистанционного реанимационно-консультативного центра для детей Российской Федерации с привлечением врачей-эндокринологов. Указанные центры

определяют порядок и сроки маршрутизации пациентов с ДКА.

Не допускается транспортировка детей с ДКА:

1) до восстановления уровня сознания, соответствующего 10 и более баллам. Транспортировка может быть начата и при более низком уровне сознания по решению врача — анестезиолога-реаниматолога РКЦ субъекта РФ, бывшего на место;

2) при отсутствии возможности проведения интенсивной терапии (точного дозированного введения инсулина, проведения инфузионной терапии, аппаратного мониторинга жизненно-важных функций организма) и контроля глюкозы крови в ходе транспортировки ребенка.

При отсутствии возможности госпитализации пациента в педиатрическое отделение реанимации лечение ДКА осуществляют в реанимационном отделении для взрослых [74].

Осложнения диабетического кетоацидоза

Осложнениями ДКА являются: аритмии, инфекции, повреждение почек, но самым тяжелым и частым считается отек головного мозга. С отеком головного мозга ассоциировано большинство летальных исходов при ДКА. Его диагностику проводят по клиническим критериям (табл. 6).

Доказано, что при отеке головного мозга с клиническими проявлениями повышается систолическое артериальное давление и частота сердечных сокращений. Пациенты с отеком головного мозга характеризуются более длительными сроками госпитализации и коррекции ацидоза [59].

Нейровизуализацию выполняют только после начала лечения. Предпочтение отдают РКТ головного мозга [45].

Для своевременной диагностики отека головного мозга при ДКА может быть использо-

Таблица 6. Диагностические критерии отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе.

Критерии	Описание
Диагностические	— аномальный моторный или вербальный ответ на боль — декортикационная или децеребрационная позы — парез черепных нервов (особенно III, IV, VI) — аномальные нейрогенные респираторные паттерны («хрюканье», тахипноэ, дыхание Чейна-Стокса, апноэ)
Большие	— нарушение мышления, заторможенность, изменения уровня сознания — постоянное замедление частоты сердечных сокращений (снижение более, чем на 20 в 1 мин), не связанные с увеличением внутривенного объема или сном — недержание мочи
Малые	— рвота — головная боль — сонливость или затруднённое пробуждение — диастолическое артериальное давление >90 мм рт. ст. — возраст <5 лет

Примечание. 1 диагностический + 2 малых критерия или 1 большой + 2 малых критерия обладают чувствительностью 92%. Синтезировано из текста по [78].

вано ультразвуковое исследование — прикроватное определение диаметра оболочки зрительного нерва и его измерение в динамике. Указанный диаметр измеряется на 3 мм кзади от глазного яблока в передней аксиальной трансбульбарной позиции. Также измеряют поперечный и вертикальный диаметры глазного яблока и рассчитывают отношения диаметра оболочки зрительного нерва к поперечному диаметру и диаметра оболочки зрительного нерва к вертикальному диаметру. Указанные показатели в процессе лечения должны уменьшаться, что свидетельствует об уменьшении отека зрительного нерва. Величины диаметра оболочки зрительного нерва более 4,5 мм, соотношение диаметра оболочки зрительного нерва к поперечному диаметру более 0,22 и к вертикальному — более 0,29 считаются избыточными [75].

Дополнительным методом, позволяющим оценить степень выраженности отека головного мозга при ДКА, является отношение нейтрофилов к лимфоцитам. У детей с ДКА без клинических проявлений отека головного мозга этот показатель составляет 2,82 (2,28–4,23), субклиническими проявлениями — 5,66 (3,95–7,88), клиническими проявлениями — 8,60 (4,73–12,17) ($p < 0,001$) [59].

Для лечения при развитии отека головного мозга используют следующие методы.

1. Гиперосмолярные растворы:

а) маннитол 0,5–1 г/кг внутривенно капельно в течение 10–15 мин [76]. Развитие эффекта наступает через 15 мин, продолжительность составляет 120 мин. Повторная доза вводится через 30 мин. Противопоказание к введению маннитола — гипернатриемия (>165 ммоль/л) [45].

б) гипертонический раствор натрия хлорида 3% 2,5–5 мл/кг внутривенно капельно в течение 10–15 мин. Может быть альтернативой маннитолу [77], однако ассоциирован с более высокой смертностью [78]. В то же время применение церебральной оксиметрии на фоне введения 3% гипертонического раствора натрия хлорида позволяет улучшить исходы при ДКА и отеке головного мозга [79].

2. Позиционирование пациента:

- а) поднятие головного конца на 30°;
- б) центрирование головы по средней линии;
- в) «нюхательное» положение головы;
- г) опускание ножного конца.

3. Интубация трахеи. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Используется при снижении уровня сознания (бодрствования) < 9 баллов по шкале ком Глазго.

При выборе начальных параметров ИВЛ необходимо чтобы $p\text{CO}_2$ после перевода больного на ИВЛ соответствовал таковому до интубации трахеи во избежание нарастания ацидоза и отека мозга.

Нормализация $p\text{CO}_2$ должна идти параллельно с нормализацией ВЕ и pH.

Мониторинг

Рекомендация: в первые 6 ч значения гликемии определяют каждый час, затем, при стабильном поступательном их снижении — каждые 2 ч [45].

Рекомендация: контроль КОС проводится не реже чем 1 раз в 6 часов. При исходно тяжелом ДКА первое контрольное измерение — не позже, чем через 3 часа от начала терапии [45].

У детей с ДКА при поступлении и каждые 2 ч лечения в отделении реанимации минимально необходимым объемом мониторинга является расчет и оценка жидкостного баланса, определение в крови концентрации глюкозы, натрия, калия. Каждый час оценивают уровень сознания (бодрствования), постоянно мониторируют показатели частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, артериального давления (систолическое, диастолическое, среднее), сатурации пульсирующей артериальной крови (SpO_2), электрокардиографической кривой на предмет изменений зубца Т (возможно его уплощение или инверсия, обусловленные гипокалиемией ниже 3 ммоль/л) [45].

Доказана высокая прогностическая ценность показателя «отношение азота мочевины крови к альбумину» для предсказания вероятности летального исхода при ДКА [80].

Реабилитация

Проводится по общим принципам реабилитации пациентов детского возраста после перенесенных критических состояний и детей с СД1. При развитии неврологической недостаточности после перенесенного отека головного мозга требуется комплексная программа реабилитации с привлечением мультидисциплинарной команды.

Заключение

ДКА является значимой проблемой, так как характеризуется относительно высоким уровнем летальности в детском возрасте, обусловленном развитием отека головного мозга. С учетом обобщения российского и зарубежного опыта выработали рекомендации по диагностике ДКА, его ведущих осложнений и лечению детей с СД1 и ДКА. Следование критериям диагностики ДКА, применение препаратов инсулина короткого действия совместно с монито-

рингом уровня гликемии крови в декретированные сроки, коррекция дегидратации с обоснованным применением растворов глюкозы в зависимости от уровня гликемии, профилакти-

тика, своевременное выявление признаков отека головного мозга и ранняя противоотечная терапия предотвращают неблагоприятные исходы при ДКА.

Литература

1. Leung K. K. Y., Tung J. Y. L., Lee Y. T. K., Tsang S., Hon K. L. A Narrative review on diabetic ketoacidosis in children. *Curr. Pediatr. Rev.* 2024; DOI: 10.2174/0115733963276045240123154733. PMID: 38299411.
2. Dhataria K. K., Glaser N. S., Codner E., Umpierrez G. E. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6 (1): 40. DOI: 10.1038/s41572-020-0165-1. PMID: 32409703.
3. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Federal Law No. 323-FZ dated 11/21/2011 «On the basics of public health protection in the Russian Federation».
4. Flood K., Nour M., Holt T., Cattell V., Krochak C., Inman M. Implementation and evaluation of a diabetic ketoacidosis order set in pediatric type 1 diabetes at a tertiary care hospital: a quality-improvement initiative. *Can J Diabetes.* 2019; 43 (5): 297–303. DOI: 10.1016/j.jcjd.2018.12.005. PMID: 30777707.
5. Alsaedi H., Lutfi R., Abu-Sultaneh S., Montgomery E. E., Pearson K. J., Weinstein E., Whitfill T., et al. Improving the quality of clinical care of children with diabetic ketoacidosis in general emergency departments following a collaborative improvement program with an Academic Medical Center. *J. Pediatr.* 2022; 240: 235–240.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.08.081. PMID: 34481806.
6. Thawer Z., Gregoire K., Coe H., Saleh D.S. Variability in emergency management of pediatric diabetic ketoacidosis. *Can J Diabetes.* 2021; 45 (8): 757–760. DOI: 10.1016/j.jcjd.2021.03.003. PMID: 34112617.
7. Ravikummar N., Bansal A. Application of bench studies at the bedside to improve outcomes in the management of severe diabetic ketoacidosis in children—a narrative review. *Transl Pediatr.* 2021; 10 (10): 2792–2798. DOI: 10.21037/tp-21-5. PMID: 34765501.
8. Rugg-Gunn C. E., Deakin M., Hawcutt D.B. Update and harmonisation of guidance for the management of diabetic ketoacidosis in children and young people in the UK. *BMJ Paediatr Open.* 2021; 5 (1): e001079. DOI: 10.1136/bmjpo-2021-001079. PMID: 34151029.
9. Levy-Marchal C., Patterson C., Green A., EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia.* 2001; 44 (3): B75–B80. DOI: 10.1007/pl00002958. PMID: 11724421.
10. Cherubini V., Skrami E., Ferrito L., Zucchini S., Scaramuzza A., Bonfantini R., Buono P., et al; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004–2013. *Sci Rep.* 2016; 6: 38844. DOI: 10.1038/srep38844. PMID: 27991500.
11. Dabelea D., Rewers A., Stafford J. M., Standiford D. A., Lawrence J. M., Saydah S., Imperatore G., et al, SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics.* 2014; 133 (4): e938–e945. DOI: 10.1542/peds.2013-2795. PMID: 24685959.
12. Cherubini V., Grimsmann J.M., Åkesson K., Birkebaek N.H., Cinek O., Dovč K., Gesuita R., et al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of pediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia.* 2020; 63 (8): 1530–1541. DOI: 10.1007/s00125-020-05152-1. PMID: 32382815.
13. Kostopoulou E., Sinopidis X., Fouzas S., Gkentzi D., Dassios T., Roupakias S., Dimitriou G. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents; diagnostic and therapeutic pitfalls. *Diagnosics (Basel).* 2023; 13 (15): 2602. DOI: 10.3390/diagnosics13152602. PMID: 37568965.
14. Cengiz E., Xing D., Wong J.C., Wolfsdorf J.I., Haymond M.W., Rewers A., Shanmugham S., et al., T1D Exchange Clinic Network. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes.* 2013; 14 (6): 447–454. DOI: 10.1111/pedi.12030. PMID: 23469984.
15. Maahs D.M., Hermann J.M., Holman N., Foster N.C., Kapellen T.M., Allgrove J., Schatz D.A., et al.; National Paediatric Diabetes Audit and the Royal College of Paediatrics and Child Health, the DPV Initiative, and the T1D Exchange Clinic Network. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the US, Austria, and Germany. *Diabetes Care.* 2015; 38 (10): 1876–1882. DOI: 10.2337/dc15-0780. PMID: 26283737.
16. Poovazhagi V. Risk factors for mortality in children with diabetic ketoacidosis from developing countries. *World J Diabetes.* 2014; 5 (6): 932–938. DOI: 10.4239/wjd.v5.i6.932. PMID: 25512799.
17. Benoit S.R., Zhang Y., Geiss L.S., Gregg E.W., Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality—United States, 2000–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67 (12): 362–365. DOI: 10.15585/mmwr.mm6712a3. PMID: 29596400.
18. Glaser N.S., Stoner M.J., Garro A., Baird S., Myers S.R., Rewers A., Brown K.M., et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Serum sodium concentration and mental status in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatrics.* 2021; 148(3): e2021050243. DOI: 10.1542/peds.2021-050243. PMID: 34373322.
19. Burcul I., Arambasic N., Polic B., Kovacevic T., Bartulovic I., Ardalic T.C., Markic J. Characteristics of children with diabetic ketoacidosis treated in pediatric intensive care unit: two-center cross-sectional study in Croatia. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (7): 362. DOI: 10.3390/medicina55070362. PMID: 31295949.
20. Auzanneau M., Rosenbauer J., Warncke K., Maier W., Kamrath C., Hofmann T., Wurm M., et al. Frequency of ketoacidosis at diagnosis of pediatric type 1 diabetes associated with socioeconomic deprivation and urbanization: results from the German multicenter DPV registry. *Diabetes Care.* 2022; 45 (8): 1807–1813. DOI: 10.2337/dc21-2227. PMID: 35727029.
21. Kao K.-T., Lei S., Cheek J.A., White M., Hiscock H. Paediatric diabetes-related presentations to emergency departments in Victoria, Australia from 2008 to 2018. *Emerg Med Australas.* 2024; 36 (1): 101–109. DOI: 10.1111/1742-6723.14320. PMID: 37783473.
22. Rugg-Gunn C.E.M., Dixon E., Jorgensen A.L., Usher-Smith J.A., Marcovecchio M.L., Deakin M., Hawcutt D.B. Factors associated with diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes among pediatric patients: a systematic review. *JAMA Pediatr.* 2022; 176 (12): 1248–1259. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.3586. PMID: 36215053.
23. Ibald-Mulli A., Seufert J., Grimsmann J.M., Laimer M., Bramlage P., Civet A., Blanchon M., et al. Identification of predictive factors of diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes using a subgroup discovery algorithm. *Diabetes Obes. Metab.* 2023; 25 (7): 1823–1829. DOI: 10.1111/dom.15039. PMID: 36867100.

24. Ghetti S., Kuppermann N., Rewers A., Myers S.R., Schunk J.E., Stoner M.J., Garro A., et al. Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in young children with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2023; 6 (3): e 412. DOI: 10.1002/edm.2.412. PMID: 36788736.
25. Foster D., McGarry J.N. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1983; 309 (3): 159–169. DOI: 10.1056/NEJM198307213090307. PMID: 6408476.
26. McDonnell C.M., Pedreira C.C., Vadamalayan B., Cameron F.J., Werther G.A. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hypernatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diab.* 2005; 6 (2): 90–94. DOI: 10.1111/j.1399-543X.2005.00107.x. PMID: 15963036.
27. Hanas R., Lindgren F., Lindblad B. A 2-year national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10 (1): 33–37. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00441.x. PMID: 18761647.
28. Deeter K.H., Roberts J.S., Bradford H., Richards T., Shaw D., Marro K., Chiu H., et al. Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diab.* 2011; 12 (4Pt): 295–301. PMID: 21443581.
29. Cox K., Cocchi M.N., Salciccioli J.D., Carney E., Howell M., Donnino M.W. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care.* 2012; 27 (2): 132–137. DOI: 10.1016/j.jccr.2011.07.071. PMID: 22033060.
30. Palmer B.F., Clegg D.J. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2015; 373 (6): 548–559. DOI: 10.1056/NEJMra1503102. PMID: 26244308.
31. DePiero A., Kuppermann N., Brown K.M., Schunk J.E., McManemy J.K., Rewers A., Stoner M.J., et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Hypertension during diabetic ketoacidosis in children. *J Pediatr.* 2020; 223: 156–163.e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.04.066. PMID: 32387716.
32. Dhatriya K. K., Glaser N. S., Codner E., Umpierrez G. E. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6 (1): 40. DOI: 10.1038/s41572-020-0165-1. PMID: 32409703.
33. Быков Ю. В., Батурин В. А. Патфизиологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике. *Медицина.* 2021; 9 (1): 116–127. Выков Ю. В., Батурин В. А. Pathophysiological mechanisms of cerebral edema in diabetic ketoacidosis in pediatric practice. *Medicine=Medicina.* 2021; 9 (1): 116–127. (in Russ.). DOI: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127.
34. Steiner M.J., DeWalt D.A., Byerley J.S. Is this child dehydrated? *JAMA.* 2004; 291 (22): 2746–2754. DOI: 10.1001/jama.291.22.2746. PMID: 15187057.
35. Быков Ю.В., Батурин В.А., Волков Е.Е. Уровень аутоантител к дофаминовым и NMDA рецепторам у детей в зависимости от степени тяжести диабетического кетоацидоза. *Забайкальский медицинский вестник.* 2022; 3: 18–26. Выков Ю.В., Батурин В.А., Волков Е.Е. Level of autoantibodies against dopamine and NMDA receptors in children depending on the severity of diabetic ketoacidosis. *Zabaikalsky Medical Bulletin=Zabaikalsky Meditsinskiy Vestnik.* 2022; 3: 18–26. (in Russ.). DOI: 10.52485/19986173_2022_3_18.
36. Быков Ю.В., Батурин В.А., Углова Т.А. Оценка уровней аутоантител к NMDA и дофаминовым рецепторам у детей больных сахарным диабетом I типа в зависимости от тяжести течения заболевания. *Медицина.* 2020; 2: 73–80. Выков Ю.В., Батурин В.А., Углова Т.А. Estimating the levels of autoantibodies to NMDA and dopamine receptors in children with diabetes mellitus type I, subject to the condition severity. *Medicine=Medicina.* 2020; 8 (2): 73–80. (in Russ.). DOI: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-73-80.
37. Быков Ю.В. Глутатионпероксидаза и супероксиддисмутазы как маркеры мозговой дисфункции при диабетическом кетоацидозе у подростков. *Уральский медицинский журнал.* 2023; 22 (4): 77–84. Выков Ю.В. Glutathione peroxidase and superoxide dismutase as markers of brain dysfunction in adolescents with diabetic ketoacidosis. *Ural Medical Journal=Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2023; 22 (4): 77–84. (in Russ.). DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-4-77-84.
38. Glaser N.S., Quayle K.S., McManemy J.K., Nigrovic L.E., Tzimenatos L., Stoner M.J., Bennett J.E., et al., Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Clinical characteristics of children with cerebral injury preceding treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2022; 250: 100–104. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.07.033. PMID: 35944716.
39. Raghunathan V., Jevalikar G., Dhaliwal M., Singh D., Sethi S.K., Kaur P., Singhi S. C. Risk factors for cerebral edema and acute kidney injury in children with diabetic ketoacidosis. *Indian J Crit Care Med.* 2021; 25 (12): 1446–1451. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24038. PMID: 35027807.
40. Glaser N.S., Marcin J.P., Wootton-Gorges S.L., Buonocore M.H., Rewers A., Strain J., DiCarlo J., et al. Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Pediatr.* 2008; 153 (4): 541–546. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.04.048. PMID: 18589447.
41. Glaser N.S., Wootton-Gorges S.L., Buonocore M.H., Marcin J.P., Rewers A., Strain J., DiCarlo J., et al. Frequency of subclinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes.* 2006; 7 (2): 75–80. DOI: 10.1111/j.1399-543X.2006.00156.x. PMID: 16629712.
42. Trainor J.L., Glaser N.S., Tzimenatos L., Stoner M.J., Brown K.M., McManemy J.K., Schunk J.E., et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) FLUID Study Group. Clinical and laboratory predictors of dehydration severity in children with diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med.* 2023; 82 (2): 167–178. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2023.01.001. PMID: 37024382.
43. Heddy N. Guideline for the management of children and young people with diabetic ketoacidosis (British Society for paediatric endocrinology and diabetes). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2021; 106 (4): 220–222. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320076. PMID: 33627326.
44. Diabetes (Type 1 and Type 2) in Children and Young People: Diagnosis and Management: NICE guideline NG18, 2020. Доступ=Access: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/diabetes-in-childrenand-young-people/diabetic-ketoacidosis-in-children-and-youngpeople#content=view-node%3Aanodes-recognition-referral-anddiagnosis>. PMID: 26334077.
45. Glaser N., Fritsch M., Priyambada L., Rewers A., Cherubini V., Estrada S., Wolfsdorf J.I., et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2022; 23 (7): 835–856. DOI: 10.1111/pedi.13406. PMID: 36250645.
46. Hegab A.M., Khalil F.F., Abosedera M.M. Incidence and factors associated with acute kidney injury among children with type 1 diabetes hospitalized with diabetic ketoacidosis: a prospective study. *Pediatr Diabetes.* 2022; 23 (6): 783–791. DOI: 10.1111/pedi.13370. PMID: 35644034.
47. Meena J., Yadav J., Kumar J., Dawman L., Tiewosh K., Mittal A., Kumar R., et al. Incidence, predictors, and short-term outcomes of acute kidney injury in children with diabetic ketoacidosis: a systematic review. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38 (7): 2023–2031. DOI: 10.1007/s00467-023-05878-1. PMID: 36705755.
48. Al Khalifah R., Al-Eyadhy A., Musibeeh N., Alshalawi A., Alanazi N., Alhboob A., Hassan G., et al. Risk factors, outcomes, and predictors of resolution of acute kidney injury

- in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38 (2): 573–582. DOI: 10.1007/s00467-022-05578-2. PMID: 35585363.
49. Yang E.M., Lee H.G., Oh K.Y., Kim C.J. Acute kidney injury in pediatric diabetic ketoacidosis. *Indian J Pediatr.* 2021; 88 (6): 568–573. DOI: 10.1007/s12098-020-03549-9. PMID: 33210207.
 50. Huang S.K., Huang C.Y., Lin C.H., Cheng B.W., Chiang Y.T., Lee Y.C., Yeh S.N., et al. Acute kidney injury is a common complication in children and adolescents hospitalized for diabetic ketoacidosis. *PLoS One.* 2020; 15 (10): e0239160. DOI: 10.1371/journal.pone.0239160. PMID: 33027293.
 51. Ahmed H.M., Elnaby H.R.H., El Kareem R.M.A., Hodeib M. The relationship between hyperchloremia and acute kidney injury in pediatric diabetic ketoacidosis and its impact on clinical outcomes. *Pediatr Nephrol.* 2022; 37 (6): 1407–1413. DOI: 10.1007/s00467-021-05279-2. PMID: 34738144.
 52. Hay R.E., Parsons S.J., Wade A.W. The effect of dehydration, hyperchloremia and volume of fluid resuscitation on acute kidney injury in children admitted to hospital with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Nephrol.* 2024; 39 (3): 889–896. DOI: 10.1007/s00467-023-06152-0. PMID: 37733096.
 53. Melena I., Piani F., Tommerdahl K.L., Severn C., Chung L.T., MacDonald A., Vinovskis C., et al. Aminoaciduria and metabolic dysregulation during diabetic ketoacidosis: results from the diabetic kidney alarm (DKA) study. *J Diabetes Complications.* 2022; 36 (6): 108203. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108203. PMID: 35523653.
 54. Brar P. C., Tell S., Mehta S., Franklin B. Hyperosmolar diabetic ketoacidosis-review of literature and the shifting paradigm in evaluation and management. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15 (6): 102313. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102313. PMID: 34731818.
 55. Rameshkumar R., Sathesh P, Jain P, Anbazhagan J., Abraham S., Subramani S., Parameswaran N., et al. Low-dose (0,05 unit/kg/hour) vs standard-dose (0,1 unit/kg/hour) insulin in the management of pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized double-blind controlled trial. *Indian Pediatr.* 2021; 58 (7): 617–623. PMID: 33612484.
 56. Forestell B., Battaglia F., Sharif S., Eltoriki M., Samaan M. C., Choong K., Rochweg B. Insulin infusion dosing in pediatric diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critl Care Explor.* 2023; 5 (2): e0857. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000857. PMID: 36844374.
 57. Maurice L., Jullian S., Polak M., Bismuth E., Storey C., Renolleau S., Dauger S., et al. Management of severe inaugural diabetic ketoacidosis in paediatric intensive care: retrospective comparison of two protocols. *Eur J Pediatr.* 2022; 181 (4): 1497–1506. DOI: 10.1007/s00431-021-04332-4. PMID: 34993625.
 58. Park E., Kim M. Clinical use of continuous glucose monitoring in critically ill pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Technol Ther.* 2023; 25 (8): 529–537. DOI: 10.1089/dia.2023.0012. PMID: 37155338.
 59. Scutca A.C., Nicoară D.M., Mang N., Jugănar I., Brad G. F., Mărginean O. Correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and cerebral edema in children with severe diabetic ketoacidosis. *Biomedicines.* 2023; 11 (11): 2976. DOI: 10.3390/biomedicines11112976. PMID: 38001976.
 60. Rewers A., Kuppermann N., Stoner M.J., Garro A., Bennett J.E., Quayle K.S., Schunk J.E., et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) FLUID Study Group. Effects of fluid rehydration strategy on correction of acidosis and electrolyte abnormalities in children with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2021; 44 (9): 2061–2068. DOI: 10.2337/dc20-3113. PMID: 34187840.
 61. Gripp K. E., Trottier E. D., Thakore S., Sniderman J., Lawrence S. Current recommendations for management of paediatric diabetic ketoacidosis. *Paediatr Child Health.* 2023; 28 (2): 128–138. DOI: 10.1093/pch/pxac119. PMID: 37151932.
 62. Bergmann K.R., Boes M., Velden H.V., Abuzzahab M.J., Watson D. Intravenous fluid bolus volume and resolution of acute kidney injury in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care.* 2023; 39 (2): 67–73. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002616. PMID: 36719386.
 63. Catahay J.A., Polintan E.T., Casimiro M., Notarte K.I., Velasco J.V., Ver A.T., Pastrana A., et al. Balanced electrolyte solutions versus isotonic saline in adult patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2022; 54: 74–79. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.03.014. PMID: 35358905.
 64. Ramanan M., Delaney A., Venkatesh B. Fluid therapy in diabetic ketoacidosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024; 27 (2): 178–183. DOI: 10.1097/MCO.0000000000001005. PMID: 38126191.
 65. Hamud A.A., Mudawi K., Shamekh A., Kadri A., Powell C., Abdelgadir I. Diabetic ketoacidosis fluid management in children: systematic review and meta-analyses. *Arch Dis Child.* 2022; 107 (11): 1023–1028. DOI: 10.1136/archdischild-2022-324042. PMID: 35738870.
 66. Morris L.R., Murphy M.B., Kitabchi A.E. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med.* 1986; 105 (6): 836–840. DOI: 10.7326/0003-4819-105-6-836. PMID: 3096181.
 67. Okuda Y., Adroque H.J., Field J.B., Nohara H., Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 (1): 314–320. DOI: 10.1210/jcem.81.1.8550770. PMID: 8550770.
 68. Green S.M., Rothrock S.G., Ho J.D., Gallant R.D., Borger R., Thomas T.L., Zimmerman G.J. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med.* 1998; 31 (1): 41–48. DOI: 10.1016/s0196-0644(98)70279-3. PMID: 9437340.
 69. Ohman Jr.J.L., Marliss E.B., Aoki T.T., Munichoodappa C.S., Khanna V.V., Kozak G.P. The cerebrospinal fluid in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1971; 284 (6): 283–290. DOI: 10.1056/NEJM197102112840601. PMID: 4992715.
 70. Assal J.P., Aoki T.T., Manzano F.M., Kozak G.P. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 1974; 23 (5): 405–411. DOI: 10.2337/diab.23.5.405. PMID: 4208463.
 71. Narins R.G., Cohen J.J. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Ann Intern Med.* 1987; 106 (4): 615–618. DOI: 10.7326/0003-4819-106-4-615. PMID: 3103511.
 72. Deeter K.H., Roberts J.S., Bradford H., Richards T., Shaw D., Marro K., Chiu H., et al. Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diab.* 2011; 12 (4 Pt1): 295–301. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00695.x. PMID: 21443581.
 73. Raleigh Z.T., Drapkin Z.A., Al-Hamad D.M., Mutyala K., Masih J.R., Raman V.S. Outcomes of children with severe diabetic ketoacidosis managed outside of a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022; 36 (2): 174–178. DOI: 10.1515/jpem-2022-0457. PMID: 36473079.
 74. Приказ Минздрава РФ от 12.11.2012 № 909н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю «анестезиология и реаниматология». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 11/12/2012 No. 909n «On approval of the Procedure for providing medical care to children in the field of «Anesthesiology and intensive care». (in Russ.).
 75. Şyk N., Erbaş Y.M., Demir K., Yılmaz D., Duman M. Bedside sonographic measurements of optic nerve sheath diameter in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes.* 2021; 22 (4): 618–624. DOI: 10.1111/pedi.13188. PMID: 33538381.
 76. Kamat P., Vats A., Gross M., Checchia P.A. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2003; 4 (2): 239–242. DOI: 10.1097/01.PCC.0000059340.19010.CE. PMID: 12749659.

77. Decourcey D. D., Steil G. M., Wypij D., Agus M.S.D. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14 (7): 694-700. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182975cab. PMID: 23863818.
78. Muir A.B., Quisling R G., Yang M.C.K., Rosenbloom A.L. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care.* 2004; 27 (7); 1541-1546. DOI: 10.2337/diacare.27.7.1541. PMID: 15220225.
79. Abramo T.J., Szlam S., Hargrave H., Harris Z.L., Williams A., Meredith M., Hedrick M., et al. Bihemispheric cerebral oximetry monitoring's functionality in suspected cerebral edema diabetic ketoacidosis with therapeutic 3% hyperosmolar therapy in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2022; 38 (2): e511-e518. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001774. PMID: 30964851.
80. Hang T., Huang J., He G., Li J., Tao T. Blood urea nitrogen to serum albumin ratio as a new prognostic indicator in critically ill patients with diabetic ketoacidosis: a retrospective cohort study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2024 Feb 22. DOI: 10.1055/a-2274-0389. PMID: 38387890.
81. Vega R.M., Avner J.R. A prospective study of the usefulness of clinical and laboratory parameters for predicting percentage of dehydration in children. *Pediatr Emerg Care.* 1997; 13 (3):179-182. DOI: 10.1097/00006565-199706000-00001. PMID: 9220501.
82. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974; 2 (7872): 81-84. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0. PMID: 4136544.
83. Chase H.P., Garg S.K., Jelley D.H. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev.* 1990; 11 (10): 297-304. DOI: 10.1542/pir.11-10-297. PMID: 2114610.
84. Holliday M. A., Segar W. E. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957; 19 (5): 823-832. PMID: 13431307.

Поступила 16.03.2024
Принята 05.04.2024