

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ДЕТСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ
РНПЦ РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА
ГОМЕЛЬСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

Л.Л. МИРОНОВ, А.Е. КУЛАГИН, С.Н. КОВАЛЬ,
И.М. КРАСТЕЛЁВА, Я.Л. НАВМЕНОВА, А.Ю. ВОЛКОВА

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ
САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ:
неотложные проблемы у новорождённых,
кетацидоз,
особенности проведения анестезии**



Практическое пособие для врачей

ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2025

Авторы:

канд. мед. наук, доцент кафедры детской анестезиологии и реаниматологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» Л.Л. Миронов;

канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой детской анестезиологии и реаниматологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» А.Е. Кулагин;

зав. отделения анестезиологии и реанимации РНПЦ РМиЭЧ, преподаватель кафедры анестезиологии-реаниматологии ГомГМУ С.Н. Коваль;

канд. мед. наук, доцент, зав. лабораторией клинической неонатологии и реабилитации детей первого года жизни РНПЦ «Мать и дитя» И.М. Крастелёва;

канд. мед. наук, зав. отделения эндокринологии РНПЦ РМиЭЧ Я.Л. Навменова;

врач анестезиолог-реаниматолог ГОКБ (ОАР акушерства и неонатологии), врач-консультант общества «Детский диабет» А.Ю. Волкова.

Рецензенты:

канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом эндокринологии и гематологии №1 УО «ГомГМУ» Василькова Ольга Николаевна;

канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой педиатрии с ФПК ИП УО «ГомГМУ» Зарянкина Алла Ивановна;

канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии УО «ГомГМУ» Коньков Сергей Валентинович.

Миронов, Л.Л.

Практическое пособие для врачей: / Л.Л. Миронов, А.Е. Кулагин, С.Н. Коваль, И.М. Крастелёва, Я.Л. Навменова, А.Ю.Волкова — Гомель: РНПЦ РМиЭЧ, 2025. — 64 с.

В практическом пособии для врачей представлены современные данные об патофизиологии, клинической картине диабетического кетоацидоза в педиатрии, в т.ч. у новорождённых, особенностях интенсивной терапии и профилактике осложнений данного патологического состояния, периоперативной подготовке и подходах при проведении анестезии у детей с сахарным диабетом.

Пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям «Анестезиология и реаниматология» (дисциплина «Частная реаниматология и интенсивная терапия»), «Неонатология» (дисциплина «Анестезия и реанимация новорождённых»), повышения квалификации врачей анестезиологов-реаниматологов детских, врачей анестезиологов-реаниматологов, врачей-неонатологов, врачей-педиатров, а также клинических ординаторов и аспирантов.

Рекомендовано к изданию на заседании Учёного совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»,
протокол №7 от 30.06.2025

УДК 616.379-008.64-053.2-089.5

ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
Неонатальный сахарный диабет, острые метаболические нарушения у новорождённых.....	7
Осложнения СД.....	13
Эпидемиология ДКА.....	14
Патофизиология ДКА.....	15
Дифференциальная диагностика ДКА.....	20
Клинические проявления ДКА.....	21
Неотложные мероприятия при поступлении ребёнка с подозрением на ДКА.....	24
Подтверждение диагноза.....	25
Дальнейшие обследования.....	26
Интенсивная терапия ДКА.....	29
Возмещение дефицита калия и фосфора.....	34
Инсулинотерапия.....	37
Ацидоз и его коррекция.....	41
Осложнения ДКА у детей.....	44
Сочетанные проявления ДКА и ГГС.....	52
Аспекты анестезиологического обеспечения при сахарном диабете в педиатрии.....	53
Приложение 1. Педиатрическая шкала ком Глазго.....	57
Приложение 2. Шкала FOUR.....	58
Приложение 3. Десять правил при лечении ДКА у детей.....	60
Список используемой литературы.....	61

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СД — сахарный диабет

ДКА — диабетический кетоацидоз

КОС — кислотно-основное состояние

НСД — неонатальный сахарный диабет

ГГС — гипергликемический гиперосмолярный синдром

ОПП — острое почечное повреждение

TIVA (ТВВА) — тотальная внутривенная анестезия

PONV (ПОТР) — послеоперационная тошнота и рвота

ГК — гликемия

НМГ — непрерывный мониторинг глюкозы

ПИ — помповая инсулинотерапия

РДС — респираторный дистресс-синдром

ВПС — врождённые пороки сердца

ЭП — энтеральное питание

УЗИ — ультразвуковое исследование

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет — гетерогенная группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции инсулина, действия инсулина или сочетанием этих нарушений [1].

У детей чаще диагностируется диабет 1 типа, однако встречается и диабет 2 типа (обычно связан с ожирением, реже — в связи с другими заболеваниями. Например, муковисцидозом, синдромами Прадера — Вилли, Дауна, Турнера или генетическими дефектами, например, MODY («maturity onset diabetes of the young» — взрослый диабет у молодых)).

В мире среди детей ежегодно диагностируется 70 000 новых случаев СД [4].

В Республике Беларусь за 2024 год зарегистрировано 425 детей с впервые выявленным СД 1 типа, 15 детей с впервые выявленным СД 2 типа, а также 35 детей с другими типами СД. На 1 января 2024 г. на диспансерном учёте находилось 19 252 человека с СД 1 типа (из них 3 195 детей и 16 057 взрослых), 356 396 человек — с СД 2 типа (26 детей и 356 370 взрослых), 1 255 человек с гестационным сахарным диабетом и 3 862 — другими типами диабета (из них дети — 85 человек, взрослые — 3 777 человек). В общей структуре распространённости диабета в Беларуси СД 2 типа занимает 94%; заболеваемость сахарным диабетом в нашей стране ежегодно увеличивается на 8–10 процентов.

Согласно данным, опубликованным в журнале «Lancet», число взрослых, живущих сегодня с диабетом в мире, превышает 800 миллионов человек, и по сравнению с 1990 г. выросло более чем в четыре раза (*P2077-2093, November 23, 2024. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants*); в 98% случаев это СД 2 типа. Количество больных СД 1 типа («диабет молодых») возрастает на 3% в год; статистика также свидетельствует об омоложении диабета 2 типа.

Риск развития СД 2 типа при наличии диабета у родителей или ближайших родственников возрастает в 2–6 раз; вероятность наследования болезни составляет около 40 процентов. Продолжительность жизни заболевших в детстве при компенсированном течении диабета — 50–60 лет и более.

Транзиторный и перманентный сахарный диабет новорождённых (НСД), развивающийся в течение первых нескольких недель или месяцев жизни, относится к специфическим типам СД и наблюдается с частотой 1:300 000 — 1:500 000. Он связан с недостаточной продукцией инсулина, разрешающейся в послеродовом периоде, и ассоциируется с задержкой внутриутробного развития.

К группе риска развития метаболических нарушений у новорождённых относятся недоношенные, гипо- и гипертрофически доношенные новорожденные, дети от мам с СД (и гестационным СД), с полицитемией.

Часто диабет диагностируют с запозданием: первая манифестация обычно проходит с развитием кетоацидоза, уровень глюкозы крови умеренно повышен.

Инфекционные заболевания повышают риск развития ДКА. Если ребёнок заболел, следует проверять ГК каждые 1–2 часа, делать анализ мочи на кетоновые тела при каждом мочеиспускании и пить жидкости (наличие в организме достаточного количества воды помогает предотвратить ДКА). Нельзя заниматься физическими упражнениями, если результат анализа на кетоновые тела положительный.

Причина ДКА — абсолютный недостаток инсулина. Развивается обезвоживание (вплоть до шока вследствие рвоты и глюкозурии). Одышка, полиурия и рвота являются, в том числе, временной защитой организма от начинающегося отёка ГМ. Лечение должно быть начато в максимально ранние сроки — до 16 часов от начала декомпенсации, так как вовремя начатая инфузионная терапия сама по себе способствует снижению уровня гликемии.

Внутривенное титрование 0,1 (0,05) IE/кг МТ инсулина (Актрапид), через час после начала инфузии. Схема разведение инсулина короткого

действия: у детей с массой тела до 10 кг — 50 IE/50 ml 0,9%NaCl, с массой тела более 10 кг — 100 IE/50 ml (1 IE/ml), 0,9%NaCl (2 IE/ml). Нежелательно введение слишком большого объёма жидкости и слишком быстрое снижение гликемии (максимально — до 5 ммоль/час).

Обеспечение анестезиологического пособия при проведении малых и больших плановых хирургических операций требует стабилизации состояния ребёнка. Развитие ДКА и необходимость выполнения оперативного вмешательства представляет особую задачу для анестезиолога. Хирургия «одного дня» у детей с СД нежелательна. Свои особенности имеет и применение помповой инсулинотерапии в периоперативном периоде.

СД в различных его формах представляет собой серьёзный вызов для современной педиатрии и анестезиологии, требующий глубокого понимания патофизиологических механизмов, современных методов диагностики и интенсивной терапии. Настоящее методическое пособие посвящено актуальной и сложной проблеме — оказанию помощи новорождённым и детям с сахарным диабетом (СД), острыми метаболическими нарушениями.

В последние годы отмечается рост заболеваемости СД среди детей, включая неонатальные формы, а также увеличение числа случаев диабетического кетоацидоза (ДКА) и других острых метаболических осложнений. Своевременная диагностика и адекватное лечение этих состояний имеют решающее значение для предотвращения тяжёлых последствий, таких как отёк головного мозга, нарушения сердечного ритма, почечная недостаточность и даже летальный исход.

В данном пособии подробно рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины и дифференциальной диагностики неонатального СД, а также осложнений сахарного диабета, включая ДКА, гипогликемии и гипергликемический гиперосмолярный синдром.

Особое внимание уделено принципам интенсивной терапии ДКА у детей, включая инфузионную терапию, коррекцию электролитных нарушений, инсулинотерапию и профилактику осложнений.

Помимо этого, рассматриваются особенности анестезиологического обеспечения детей с СД, включая предоперационную подготовку, интраоперационный мониторинг и послеоперационное ведение. Подчёркивается важность командного подхода, взаимодействия эндокринологов, анестезиологов, реаниматологов и других специалистов для обеспечения наилучших результатов лечения.

Целью данного методического пособия является предоставление врачам-педиатрам, неонатологам, анестезиологам-реаниматологам и другим специалистам, занимающимся лечением детей, современной и практически значимой информации, необходимой для эффективной диагностики и терапии СД и острых метаболических нарушений у новорождённых и детей. Авторский коллектив надеется, что данное пособие станет ценным инструментом в повседневной практике и поможет улучшить качество оказания медицинской помощи маленьким пациентам с этим серьёзным заболеванием.

Актуальность данной темы обусловлена необходимостью повышения осведомлённости врачей о современных подходах к диагностике и лечению СД у детей, а также совершенствования навыков оказания неотложной помощи при острых метаболических осложнениях.

Важность данного пособия заключается в предоставлении практических рекомендаций, основанных на современных научных данных и клиническом опыте, которые помогут врачам принимать обоснованные решения и улучшать результаты лечения детей с СД.

В заключение, важно подчеркнуть, что СД — это не просто медицинская проблема, а серьёзный социальный и экономический вызов. С ростом заболеваемости среди детей и подростков важно уделять внимание не только клиническому управлению, а и профилактике, образованию и поддержке семей, столкнувшихся с этой патологией. Актуальность разработки эффективных методов лечения и управления СД становится всё более значимой в условиях современных реалий.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ОСТРЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У НОВОРОЖДЁННЫХ

Среди новорождённых с сахарным диабетом в 50–60% случаев преобладают транзиторные формы, при которых дети выздоравливают в течение первого года жизни. Перманентная форма СД у новорождённых встречается редко, при ней дети нуждаются в пожизненном приёме инсулина [60, 63].

Клинически неонатальный сахарный диабет (НСД) проявляется гипергликемией, дегидратацией, кетоацидозом, развитием диабетической комы. Низкая продукция инсулина недостаточна для поддержания нормального уровня глюкозы крови — необходимо его экзогенное введение. Диагностические лабораторные признаки НСД: стойкое повышение в нескольких пробах гликемии $>9,0$ ммоль/л перед кормлением и более 11 ммоль/л через час после кормления, глюкозурия >1 процента. Метаболический ацидоз, как правило, выражен незначительно. Характерно отсутствие островковых аутоантител и гаплотипов класса II главного комплекса гистосовместимости (HLA), наблюдающееся при манифестации СД 1 типа.

При развитии заболевания и отсутствии симптомов дисморфогенеза клинически невозможно разграничить транзиторную и перманентную формы НСД. Перманентная форма СД меньше связана с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), за исключением случаев ЗВУР, сочетающихся с агенезией поджелудочной железы, развивающейся вследствие мутаций инсулинового промотор-фактора (IPF-1) и транскрипционного фактора поджелудочной железы 1 α (PTF-1 α) [61]. Данная аномалия может сочетаться с другими дефектами развития: септальными пороками сердца, гипоплазией мозжечка, отсутствием желчного пузыря [9, 10].

Гипогликемия является частой проблемой в отделениях интенсивной терапии, требующей быстрой диагностики и коррекции. При учащённых эпизодах гипогликемии дети в дальнейшем страдают задержкой нарушениями ментального развития, развитием судорог, спастикой.

Глюкоза является главным источником энергии у новорождённых, она поступает экзогенно или образуется путём глюконеогенеза. После рождения поступление глюкозы прекращается, её концентрация в крови снижается в течение 2 часов до 2,8 ммоль/л; гемостаз гликемии достигается через 48–72 часа. Утилизация глюкозы у зрелого новорождённого — 4–6 мг/кг массы тела/мин.

Гипогликемия: менее 2 ммоль/л в первые 2 часа жизни; менее 2,5 ммоль/л в последующем [61].

Нижние границы гликемии для доношенных новорождённых:

- 0–24 часа жизни — 2,2 ммоль/л (40 мг/дл);
- более 24 часов — 2,5 ммоль/л (45 мг/дл);
- целевые значения — 3,3–5,6 ммоль/л (50–100 мг/дл);
- верхнее значение гликемии — до 8,3 ммоль/л (150 мг/дл) [64].

Гипогликемия часто протекает асимптоматично: развиваются неспецифические неврологические симптомы (нежелание сосать, апатия, тахикардия, гипотония, гипервозбудимость, приступы судорог, дрожь, апноэ, цианоз, брадикардия, гипотермия).

Стандартом является энзиматическое определение глюкозы в плазме крови, в связи с чем в отделении интенсивной терапии часто используют тест-полоски и определение совместно с анализом КОС.

При наличии факторов риска определение уровня глюкозы крови проводят на 1-м, 3, 6, 12, 24 и 48 часах жизни, при гипогликемии контроль перед кормлением осуществляется каждые 2–4 часа. Рекомендуется раннее начало энтерального питания у доношенных детей (по возможности, через 30 минут после рождения, затем — каждые 3 часа). Следует избегать развития гипотермии. У недоношенных новорождённых должна проводиться постоянная инфузия глюкозы (старт: 2,5 мл/кг массы тела/час 10% глюкозы). Всем детям необходимо обеспечить достаточную оксигенацию (дотация кислорода в кювез/назальные канюли/маска/неинвазивная вентиляция/ИВЛ).

При лёгкой, асимптоматической гипогликемии энтерально дают материнское молоко, адаптированную смесь. При умеренной гипогликемии проводится инфузия 10% раствора глюкозы. При развитии гипогликемического приступа судорог экстренно вводится 2,5 мл/кг массы тела 10% глюкозы внутривенно, далее — постоянное титрование. При рецидивирующей гипогликемии увеличение подачи глюкозы до 10–12 мг/кг массы тела/мин.

Максимально возможная концентрация раствора глюкозы для введения в периферические вены — 12,5%; необходимо установить 2 венозных доступа [61].

При персистирующей гипогликемии выполняется диагностика для выяснения причин, после чего назначают преднизолон — 2 мг/кг массы тела/сутки внутрь, глюкагон — 0,2 мг/кг массы тела каждые 4–6 часов подкожно, diazoxid — 2–5 мг/кг массы тела каждые 8–12 часов [61].

Резистентная к терапии гипогликемия (персистирующая, рекуррентная) требует немедленной диагностики и лечения. Следует учитывать следующие ситуации:

- симптоматическая гипогликемия у доношенного новорождённого;
- гипогликемия, ассоциирующаяся с судорогами и нарушениями уровня сознания;
- гипогликемия, требующая дотации глюкозы (более 6–7, до 10 мг/кг/мин);
- гипогликемия в ассоциации с другими клиническими проявлениями (омфалоцеле и др.);
- невыясненные нарушения в развитии, синдром Рейе, синдром внезапной смерти младенца в семье).

Проводится расширенная диагностика:

- | | |
|---|--------------------------|
| - глюкоза крови; | - КОС, лактат; |
| - электролиты, трансаминазы, креатинкиназа, мочевины; | |
| - общий анализ крови, С-РБ; | - общий анализ мочи; |
| - свободные жирные кислоты; | - аммиак; |
| - кетоновые тела; | - профиль ацилкарнитина; |
| - инсулин, С-пептид, гормон роста, кортизол [64]. | |

Диабетическая эмбриопатия. Частота и тяжесть заболевания, дальнейшее развитие ребёнка зависят от степени тяжести СД мамы, качества диеты и медикаментозной коррекции во время беременности. Глюкоза, диффундирующая через плаценту, определяет выраженность фетального гиперинсулинизма (с гипертрофией островковых клеток плода) и опасность для ребёнка.

После рождения гемостаз глюкозы нарушен вследствие сниженной реакции глюкагона и адреналина на спонтанную гипогликемию и уменьшенную базальную концентрацию СТГ (соматотропный гормон). Гепатическая продукция глюкозы ограничена из-за гликогенолиза и глюконеогенеза, гипопаратиреозидизм приводит к склонности к гипокальциемии и гипомагниемии. Замедленный переход фетального γ -глобина в β -глобин и повышенный эритропоэтин приводят к умножению фетального гемоглобина и у 10% детей от матерей с СД — к полицитемии и повышенной вязкости крови [60, 61].

Симптомы и осложнения диабетической фетопатии:

- макросомия, кушингоидный вид;
- гепатомегалия;
- гиповолемия, в первые минуты и часы жизни;
- плетора, полицитемия;
- гипербилирубинемия;
- гипокальци-гипомагниемия;
- транзиторное тахипноэ (до 40% детей), респираторный дистресс-синдром (РДС);
- кардиомиопатия;
- тромбоз почечных вен;
- родовые травмы;
- гипертрихоз ушных раковин.

Риск пороков развития и перинатальной смертности связан с гемоглобином А1с матери во время беременности; типичными являются пороки развития нижних отделов позвоночника, гипоплазия толстого кишечника, врождённые пороки сердца, почек, нисходящих отделов мочевыводящих путей, дефекты брюшной стенки и нейрональной трубки, ног [61].

Диагностика: определение уровня гликемии на 1-м, 3, 6, 12, 24 и 48 часах жизни. При клинической симптоматике: контроль глюкозы крови, анализ газов крови, определение уровня кальция, магния, гематокрита, гемоглобина, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография, УЗИ органов брюшной полости, определение гемоглобина А1с матери.

Терапия: предотвращение и лечение гипогликемии, гипокальциеми, гипомagneмии, полицитемии, гипербилирубинемии, РДС.

Врождённый гиперинсулинизм (незидиобластоз): β -клетки поджелудочной железы в избыточном количестве выделяют инсулин. У детей развиваются рецидивирующие гипогликемии, они нуждаются в большом поступлении глюкозы. Для лечения применяются высококалорийное питание, внутривенное поступление глюкозы, диазоксид, глюкагон и антагонисты кальция. Различают фокальную и диффузную формы: фокальная может быть излечена частичной панкреатектомией; при диффузной форме (при отказе традиционной терапии) удаляется поджелудочная железа до 95–97 процентов.

Гипергликемия (глюкоза крови натощак более 7 ммоль/л).

Причины: избыточное внутривенное поступление глюкозы, медикаменты (катехоламины, кортикостероиды, кофеин), инфекции (сепсис, при некротизирующем энтероколите (НЭК) гипергликемия часто является одним из первых проявлений), стресс (боль, операции), повреждение центральной нервной системы (асфиксия, приступы судорог, внутричерепные/внутрижелудочковые кровоизлияния, менингит), нетолерантность к глюкозе у недоношенных с ЭНМТ, транзиторный и перманентный (генетически обусловленный) неонатальный СД.

Осмолярный диурез (полиурия) приводит к дегидратации и потере массы тела, повышенная осмолярность крови может приводить к повреждениям ЦНС. Имеются сообщения о повышенной смертности, увеличении частоты сепсиса, повреждении белого вещества головного мозга, худшем неврологическом развитии в возрасте от 2 лет у детей с ОНМТ и гипергликемией в первые дни жизни [61].

Необходимые клинические обследования: определение глюкозы крови каждые 2–4 часа; исследование мочи тест-полосками каждые 4–6 часов; ОАК, С-РБ, посев крови, электролиты, осмолярность крови, КОС, масса тела, баланс мочи, С-пептид в сыворотке крови.

Проводимая терапия: лечение основной причины (инфекция, боль); если возможно — отмена катехоламинов, кофеина, стероидов, редукция введения глюкозы до 4–7 мг/кг массы тела/мин, инсулин — 0,01–0,1 IE/кг массы тела/час (и менее) инфузионно; медленная регидратация и снижение осмолярности крови (риск развития судорог, внутричерепных кровотечений), контроль гликемии (ежечасно до стабилизации), уровня K^+ в крови, при необходимости его коррекция, не проводится профилактика введением инсулина.

При использовании титрования инсулина у недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении (ЭНМТ, ОНМТ) можно корректировать гипергликемию и избежать недостаточно калорийного питания, но риск развития гипогликемии высок, поэтому применение рутинной инсулиновой терапии не оправдано [60, 61, 62, 63].

ОСЛОЖНЕНИЯ СД

Сахарный диабет опасен хроническими осложнениями (ретинопатией, нефропатией, нейропатией и макроангиопатическими осложнениями), конечные исходы СД включают:

- нарушения зрения и слепоту;
- почечную недостаточность и артериальную гипертензию;
- болевой синдром, парестезии, мышечную слабость, автономную (вегетативную) дисфункцию;
- кардиальную патологию, заболевания периферических сосудов;
- острое нарушение мозгового кровообращения [1].

По данным ВОЗ, каждые 10 секунд в мире умирает один пациент с СД. Основная причина развития хронических осложнений связана с длительной гипергликемией.

Часто встречающимся острым угрожающим жизни осложнением СД является диабетический кетоацидоз – сложное метаболическое нарушение, проявляющееся гипергликемией, кетозом и ацидозом (вследствие абсолютной или относительной недостаточности циркулирующего инсулина и сочетанных эффектов увеличения уровней контррегуляторных гормонов - катехоламинов, глюкагона, кортизола и гормона роста) [1, 11].

Из-за неоднозначности и неспецифичности клинических проявлений на ранних стадиях ДКА часто наблюдается запоздалая диагностика. Основной причиной смерти детей служит отек головного мозга.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДКА

Имеются широкие географические вариации частоты развития ДКА в дебюте сахарного диабета 1 типа. Частота ДКА обратно пропорциональна региональному уровню заболеваемости сахарным диабетом и колеблется в странах Европы и Северной Америки между 15–70% [12, 13, 14]. Чем лучше диагностируется СД, тем реже встречается ДКА.

Сахарный диабет 1 типа и кетоацидоз более широко распространены у белых детей вследствие ассоциации данной патологии с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) групп DR3 и DR4 (встречаются более часто у людей белой расы). У 30% детей дебют СД начинается с клинических проявлений ДКА, а у 6–8% детей, болеющих сахарным диабетом, эпизоды ДКА наблюдаются ежегодно [15]. ДКА выявляется преимущественно у детей младше 5 лет, и у детей, чьи семьи не имеют доступа к медицинской помощи по социальным и экономическим причинам [16, 17]. При установленном диагнозе СД 1 типа развитие ДКА наблюдается ежегодно у 1–10% пациентов [18].

Риск возникновения ДКА возрастает:

- у детей с плохим метаболическим контролем или предыдущими эпизодами ДКА;
- у девочек в препубертатном и подростковом возрасте;
- у детей с психическими нарушениями, в т.ч. нарушениями пищевого поведения; из неблагополучных семей; которым пропустили введение инсулина; с ограниченным доступом к медицинским услугам;
- при введении инсулина с помощью помпы — вероятность её отказа (закупорка или загиб канюли, воспаление в месте стояния канюли).

Триггеры развития ДКА:

- перерывы во введении инсулина (отказ инсулиновой помпы, пропуск введения дозы);
- физическая или эмоциональная травма;
- лекарственные взаимодействия, алкоголь и кокаин;
- голодание (расстройства пищевого поведения; по медицинским показаниям — предоперационная подготовка, послеоперационный период, заболевания ЖКТ);
- инфекционные заболевания;
- беременность;

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДКА

Патофизиологические механизмы возникновения ДКА у детей имеют отличительные особенности:

- Чем младше ребёнок, тем менее «классически» развивается клиническая картина ДКА. У младенцев и детей младшего возраста сложнее выявить полидипсию, патологическую потерю массы тела, полиурию. Нарастание одышки при прогрессировании ДКА может быть расценено как проявление пневмонии, бронхиальной астмы, бронхиолита, дети могут получать глюкокортикостероиды или симпатомиметики, усугубляя метаболические нарушения. Поскольку СД в начале его развития часто не подозревается, увеличивается время, в течение которого ребёнок остаётся без медицинской помощи, что приводит к более тяжёлому обезвоживанию, ацидозу, нарушению психического статуса (обтупления) и последующему угнетению сознания (вплоть до комы).

- У детей более высока интенсивность основного обмена, большая площадь поверхности тела по отношению к его массе, что требует точности в определении потребностей в воде и электролитах. Расчёт базальных потребностей в воде должен корректироваться при расчёте на единицу массы тела, поскольку количество воды на 1 кг массы тела уменьшается по мере роста ребёнка.

- Механизмы ауторегуляции церебральной гемодинамики у детей раннего возраста развиты недостаточно, что способствует более частому развитию у них отёка головного мозга.

- У детей младшего возраста основной причиной развития ДКА является несвоевременно распознанный СД; у подростков главная причина рецидивирующего ДКА — нерегулярный приём инсулина (5% детей этой возрастной группы обеспечивают 25% всех рецидивов ДКА) [6].

- Кетонурия у новорождённых с перманентным СД обычно умеренная или отсутствует [16], они могут поступать в стационар с клинической картиной, напоминающей сепсис; у новорождённых с лихорадкой, обезвоживанием и потерей массы тела следует исключить СД.

Причиной ДКА является абсолютный дефицит инсулина, возникающий вследствие недостаточности β -клеток поджелудочной железы при впервые диагностированном сахарном диабете, либо относительный его дефицит из-за недостаточного/нерегулярного приёма инсулина при лечении СД, или в результате антагонистического (контринсулярного) действия гормонов стресса (глюкагон, катехоламины, кортизол, гормон роста) у пациентов с СД 1 типа (при СД 2 типа отмечается резистентность клеток периферических тканей к инсулину, а не истинный дефицит инсулина). Описаны случаи возникновения ДКА и при СД 2 типа.

Инсулин требуется для активного поступления источника энергии (глюкозы) в клетки. При его дефиците организм переходит в катаболическое состояние, сопровождающееся повышенным распадом гликогена, белков и жиров в мышечной, жировой ткани и печени.

Несмотря на избыток глюкозы, нарушение её утилизации в тканях приводит к энергодефициту клеток, усиливается выброс гормонов стресса, стимулирующих гликогенолиз, глюконеогенез, протеолиз, липолиз, кетогенез.

Кетоновые тела (ацетоацетат, β -гидроксимасляная кислота, ацетон), продукты протеолиза и липолиза, служат альтернативным источником энергии при сниженном поступлении глюкозы в клетки; одновременно они, истощая буферные системы крови, приводят к развитию метаболического ацидоза. Необходимо измерять уровень β -гидроксимасляной кислоты в крови: повышение её уровня ≥ 3 ммоль/л является чувствительным индикатором ДКА. При исследовании мочи на кетоновые тела тест обнаруживает только ацетоацетат и ацетон, но не β -гидроксимасляную кислоту — основной кетон

при ДКА [19, 20]. Ориентируясь только на анализ мочи можно недооценить тяжесть кетонемии и полноту её коррекции. Некоторые лекарственные средства, содержащие сульфгидрильные группы (каптоприл, N-ацетилцистеин, пеницилламин) и вальпроевая кислота, которая частично выводится в виде кетон-содержащего метаболита, могут приводить к ложноположительным тестам мочи на кетоновые тела.

У некоторых детей, которые получали с диетой мало углеводов или вовсе их не употребляли, кетоацидоз может развиваться на фоне относительно невысоких уровней гликемии. Эугликемический ДКА может быть спровоцирован голоданием/постом, низкоуглеводной диетой с высоким содержанием жиров, диетой при пищевой аллергии и заболеваниях ЖКТ, или использованием SGLT2-ингибиторов — сахароснижающих средств, ингибирующих реабсорбцию глюкозы в почках за счёт подавления натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Диагностировать эугликемический кетоацидоз и оценить его тяжесть можно на основании определения бикарбоната плазмы и уровня венозного pH [21]. Лечение эугликемического кетоацидоза проводится в соответствии с рекомендациями по интенсивной терапии ДКА, за исключением того, что глюкозосодержащие растворы вводятся раньше — сразу после начального болюса изотонического раствора хлорида натрия [19].

Гипергликемия способствует осмотическому диурезу с потерей свободной воды и электролитов, развивается гиповолемия, гипоперфузия тканей и лактатацидоз (рисунок 1).

Прогрессирующее обезвоживание, рост осмолярности плазмы, ацидоз, электролитные расстройства подстегивают дальнейший выброс гормонов стресса и замыкают порочный круг прогрессирующей метаболической декомпенсации. Нарушения электролитного обмена — следствие гипергликемии, ацидоза и гиперосмолярности.

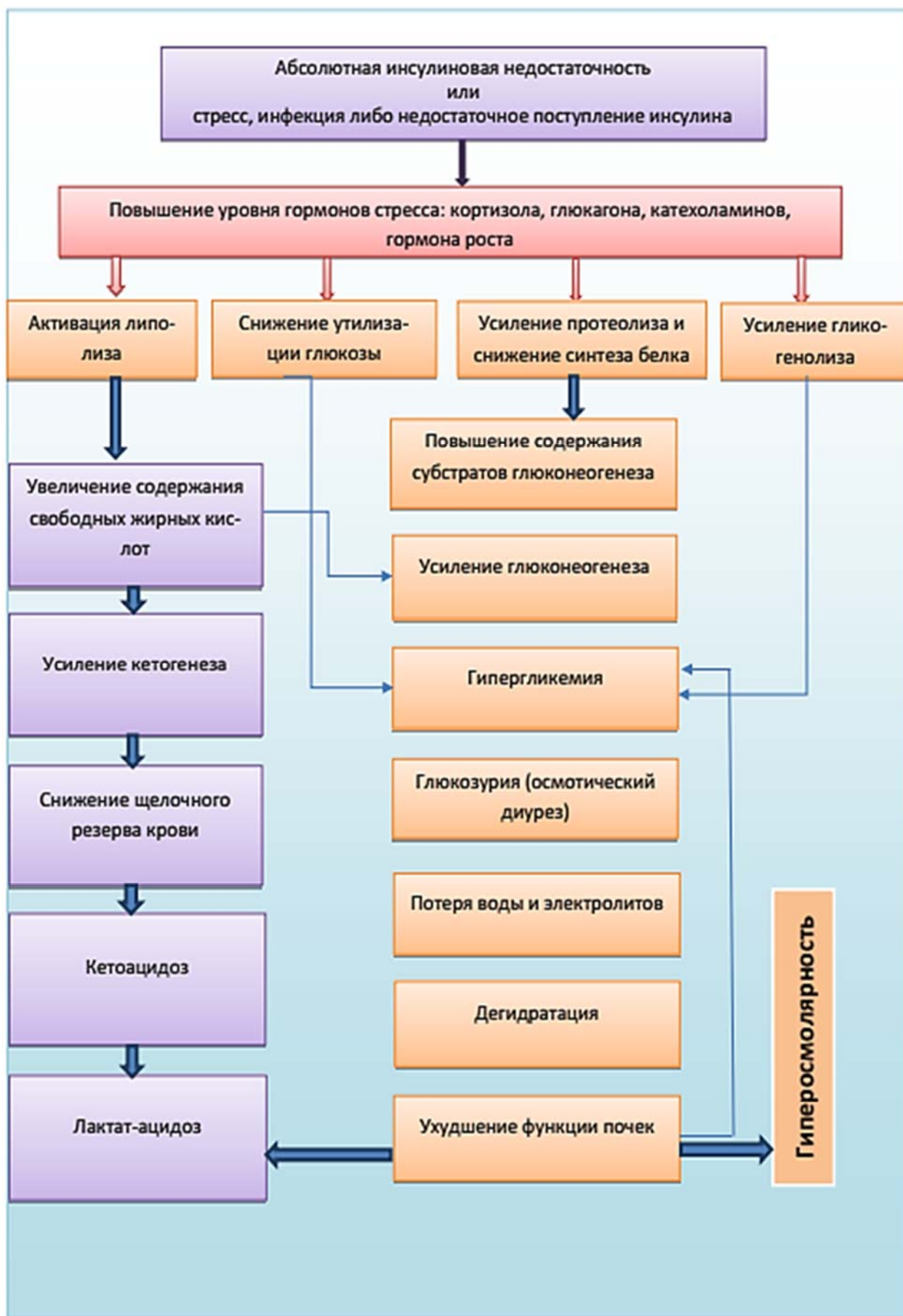


Рисунок 1. Патофизиология диабетического кетоацидоза

Несмотря на значительное истощение запасов ионов калия в организме пациента с ДКА, часто отмечают нормальное или повышенное содержание сывороточного калия по причине выхода ионы калия из клеток, на фоне развивающегося ацидоза и дефицита инсулина и снижения секреции ионов калия почечными канальцами.

Гипонатриемия чаще является гипонатриемией разведения (дилюционной) в результате выхода свободной воды из клеток во внеклеточное пространство вследствие высокой осмолярности плазмы. Необходимо рассчитывать истинную (скорректированную) концентрацию сывороточного Na^+ во избежание ошибок, возникающих при попытке коррекции такой «гипонатриемии».

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДКА

Дифференциальную диагностику ДКА проводят с гипергликемическим гиперосмолярным синдромом (ГГС), который характеризуется значительной гипергликемией и высокой осмоляльностью сыворотки без существенного кетоза и метаболического ацидоза; чаще развивается при СД 2 типа, но встречается и при СД 1 типа, а также при муковисцидозе, и у младенцев, особенно с неонатальным диабетом.

Способствовать развитию ГГС могут лекарственные средства, например, кортикостероиды и атипичные антипсихотики (клозапин, оланзапин и др.).

В 2011 году Педиатрическое эндокринное общество (Pediatric Endocrine Society) предложило следующие критерии ГГС:

- концентрация глюкозы в плазме — $>33,3$ ммоль/л;
- артериальный рН — $>7,30$, венозный — >7.25 ;
- сывороточный бикарбонат — >15 ммоль/л;
- незначительная кетонурия, незначительная кетонемия или её отсутствие;
- эффективная осмоляльность сыворотки — >320 мОсмоль/кг;
- летаргия, агрессивность или судороги (примерно в 50% случаев).

У некоторых детей на клиническую картину ДКА могут наслоиться признаки гипергликемического гиперосмолярного синдрома (ГГС), в частности — выраженная гипергликемия, что требует коррекции проводимой терапии: например, очень медленного снижения гипергликемии минимальными дозами инсулина, чтобы избежать резкого падения осмоляльности сыворотки с возрастанием риска тромбозов и отёка мозга.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДКА

Среди клинических признаков развивающегося ДКА выделяют классические симптомы (полидипсия, чувство голода и полифагия, полиурия) и неспецифические, появляющиеся по мере прогрессирования:

- нечёткость зрения;
- повышенная утомляемость и нарастающая слабость;
- потеря массы тела (обезвоживание);
- медленное заживление порезов и ран;
- головные боли;
- трудности в концентрации внимания;
- инфекции кожи и вульвы;
- абдоминальные боли;
- тошнота и рвота;
- сухость слизистых оболочек;
- появление «фруктового» запаха изо рта (запах «гнилых яблок»);
- быстрое глубокое дыхание (Куссмауля);
- оглушение или летаргия.

Несмотря на тяжёлое обезвоживание, у 12% детей с ДКА возникает артериальная гипертензия, у 16% детей она появляется в процессе лечения [17]. Возможно, это происходит вследствие повышения плазменной концентрации катехоламинов и повышения продукции антидиуретического гормона в ответ на повышение осмоляльности плазмы.

Классические признаки ДКА у маленьких детей часто отсутствуют, или проявляются поздно. ДКА определяется наличием гипергликемии, метаболического ацидоза с низким уровнем сывороточного бикарбоната, высокого уровня кетоновых тел в сыворотке крови и моче.

Таблица 1. Диагностические критерии ДКА [15]

Критерии	Лабораторные тесты	Уровень
Гипергликемия	Глюкоза крови	>11 ммоль/л
Метаболический ацидоз	Венозный рН Сывороточный бикарбонат	<7,3 <15 ммоль/л
Кетонемия	Уровень β-гидроксибутирата в сыворотке	>3 ммоль/л
Кетонурия	Наличие кетоновых тел в моче	От умеренного до выраженного

Степень тяжести ДКА определяется выраженностью метаболического ацидоза (таблица 2).

Таблица 2. Определение степени тяжести ДКА [17]

Степень тяжести ДКА	рН венозной крови	Уровень HCO_3^-
Лёгкая	7,29–7,20	14–10 ммоль/л
Умеренная	7,19–7,10	9–5 ммоль/л
Тяжёлая	<7,1	<5 ммоль/л

Лабораторные исследования при подозрении на ДКА:

- гликемия;
- КОС венозной крови;
- содержание электролитов в сыворотке крови (+ магний и фосфор);
- креатинин в крови;
- β-гидроксибутират в крови;
- общий анализ мочи, содержание кетоновых тел;
- тест на беременность у девочек-подростков [15];
- ЭКГ.

Концентрация натрия в сыворотке — ненадёжный показатель степени снижения объёма внеклеточной жидкости: повышенный уровень глюкозы крови способствует перемещению воды во внеклеточное пространство, вызывая дилуционную гипонатриемию. Следует рассчитывать скорректированную концентрацию натрия ($s\text{Na}^+$) по формуле:

$$s\text{Na}^+ = \text{Na}^+ \text{ пациента} + (1,6 \cdot (\text{глюкоза крови пациента, ммоль/л} - 5,5) / (5,5))$$

Для расчёта можно использовать упрощённую формулу Каца:

$$s\text{Na}^+ = \text{Na}^+ \text{ пациента} + [0,4 \cdot (\text{глюкоза крови пациента, ммоль/л} - 5,5)].$$

Уровень гликированного гемоглобина (A1c) позволяет оценить степень контроля гликемии по сравнению с предыдущими месяцами. Гемоглобин A1c — специфическое соединение гемоглобина эритроцитов с глюкозой; концентрация отражает среднее содержание глюкозы в крови за период около 3 месяцев.

Гликированный гемоглобин образуется в результате реакции Майяра между гемоглобином и глюкозой крови. Время жизни эритроцитов составляет в среднем 120–125 суток, уровень гликированного гемоглобина отражает средний уровень гликемии на протяжении предшествующих 3–4 месяцев.

Норма HbA1c — от 4 до 5,9 процента. Международная федерация диабета рекомендует поддерживать его уровень ниже 6,5 процента. Содержание HbA1c выше 8% указывает на неудовлетворительное лечение сахарного диабета.

НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ РЕБЁНКА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ДКА

А. Обеспечить проходимость дыхательных путей. По возможности интубации трахеи следует избегать [17], но у ребёнка в бессознательном состоянии или с тяжёлой оглушенностью при отсутствии нормальных защитных рефлексов дыхательных путей необходимо обеспечить защиту дыхательных путей: быстрая последовательная индукция и интубация трахеи (снижение риска аспирации путём максимального сокращения времени манипуляции); постановка назогастрального зонда с аспирацией желудочного содержимого (зонд оставляют в желудке открытым).

При декомпенсированном кетоацидозе с наличием дыхания Куссмауля (проявление гипервентиляции как механизма респираторной компенсации метаболического ацидоза) после перевода пациента на ИВЛ очень важно настроить её параметры в соответствии с исходной компенсаторной гипервентиляцией. Если применить стандартные стартовые настройки ИВЛ (нормовентиляция), то снижение альвеолярной вентиляции стремительно оборвет респираторную компенсацию метаболического ацидоза, усугубляя его и приводя к резкому прогрессированию сердечно-сосудистой недостаточности вплоть до остановки сердечной деятельности.

В. Оксигенотерапия — подача 100% кислорода через маску при тяжёлой циркуляторной недостаточности.

С. Катетеризация вены и забор образцов крови для исследования.

Рекомендуется установить два периферических венозных катетера (один — для проведения регидратационной терапии, другой — для забора образцов крови). *Без крайней необходимости не следует катетеризировать центральную вену из-за высокого риска тромбоза.* Если ЦВК установлен, его необходимо удалить сразу же, как только позволит состояние ребёнка. При наличии ЦВК необходимо рассмотреть вопрос о профилактике тромбоза низкомолекулярными гепаринами, особенно у детей старше 12 лет [17].

Д. Кардиальный мониторинг (в первую очередь необходим для оценки изменений ЭКГ, свойственных для тяжёлых нарушений обмена калия (гипо-, гиперкалиемия)).

Е. Независимо от степени тяжести ДКА, все дети нуждаются в болюсном введении 0,9% р-ра NaCl 10 мл/кг в течение 60 минут. **При явлениях шока** (слабый пульс на периферии, увеличенное время заполнения капилляров, тахикардия и/или артериальная гипотензия) — внутривенное введение 0,9% р-ра NaCl в дозе 20 мл/кг болюсом (болюсы можно повторять до суммарной дозы 40 мл/кг). При отсутствии должного гемодинамического эффекта необходимо использовать лекарственные средства инотропного действия [59].

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА

А. Сбор анамнеза: полидипсия, полиурия и др. признаки СД; получал или нет ребёнок противодиабетическое лечение (если да — не было ли пропусков введения инсулина), перехода на другой инсулин, респираторных и кишечных инфекций, приёма стероидных гормонов и β-адреноблокаторов).

В. Выявление клинических признаков ДКА: ацидотическое дыхание, признаки дегидратации, абдоминальные боли, рвота, сонливость, апатия, заторможенность, тахикардия и др.

С. Лабораторные признаки: *в образце крови из пальца* — повышение уровня глюкозы более 11 ммоль/л (или на фоне нормогликемии при нарушениях питания — анорексии, кишечной инфекции; беременности), рН <7,3 и/или HCO₃ <15 ммоль/л, уровень кетонов в крови — >3,0 ммоль/л; *в моче* — наличие глюкозы и кетоновых тел.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Биохимический анализ крови: глюкоза, мочеви́на, креатинин, электролиты, КОС, осмоля́рность плазмы, уровень кетоновых тел, гликированного гемоглобина, общий анализ крови и др.

Оценка степени дегидратации (таблица 3). Степень дегидратации при ДКА у детей обычно завышается. На тяжесть дефицита внеклеточной жидкости может указать концентрация мочевины в сыворотке крови и гематокрит. Концентрация натрия — ненадёжный критерий для оценки дефицита жидкости.

Таблица 3. Оценка степени дегидратации ДКА у детей

Параметр	Легкая Младенцы $\leq 5\%$ дети $\leq 3\%$	Средняя младенцы 6-10% дети 4-6%	Тяжелая младенцы >10-15% дети >6-10%
Клиническое состояние	Беспокойный	Сонливый, раздражительный	Летаргия, obtundация
АД	Норма	Норма	Снижено
Сердечный ритм	Норма	Учащение/ ослабление пульса	Ускоренный/ слабый пульс
Симптом «бледного пятна»	Норма	2 сек.	>3 сек.
Тургор кожи	Норма	Снижен*	Нет
Глаза	Норма	Слегка запавшие, тургор глазных яблок снижен	Запавшие, мягкие глазные яблоки
Слизистые оболочки	Влажные	Сухие	Очень сухие, запекшиеся
Диурез	Норма	Снижен	Анурия

* При тяжелой гиперосмолярности кожа и подкожная клетчатка будут пастозными, а не гипоэластичными

Клиническая оценка степени обезвоживания неточна, поэтому степень обезвоживания при лёгком ДКА условно принимают за 5%, при средней тяжести — 7%, а при тяжёлом ДКА — 10%. Наиболее коррелируют со степенью дегидратации повышение сывороточного уровня мочевины и анионная разница по данным КОС.

Оценка неврологического статуса, выявление признаков отёка головного мозга. Используются шкала ком Глазго (реже FOUR). Наличие коматозного состояния требует незамедлительного выявления признаков и (при их наличии) лечения отёка ГМ. Выраженность коматозного состояния напрямую зависит от степени ацидоза. Наличие признаков повышения внутричерепного давления предполагает развитие отёка ГМ.

Повторное неврологическое обследование после начала лечения: в первые 6 часов ежечасно, затем — каждые 3 часа (оценка уровня сознания, неврологические симптомы, др. признаки отека мозга).

Выявление признаков инфекционного процесса. Одной из причин метаболической декомпенсации при СД является инфекция, которую необходимо распознать как можно раньше. При подозрении на инфекционный процесс до назначения антибиотиков производятся посевы крови, мочи, мазков из зева и др.

Исключение абдоминальной патологии (консультация детского хирурга). Не следует полагать, что абдоминальная боль при ДКА может быть обусловлена только данной патологией.

Взвешивание ребёнка. Если клиническое состояние ребёнка не позволяет это сделать, используют для расчётов данные последнего взвешивания ребёнка или определяют предполагаемый вес при помощи диаграмм. В процессе лечения необходимо дважды в сутки взвешивать пациента для оценки адекватности регидратационной терапии.

Учёт диуреза (у детей младшего возраста и детей с нарушением сознания — постановка мочевого катетера или мочеприёмника).

Ежечасный контроль уровня гликемии для оценки скорости её снижения. При сохраняющемся обезвоживании/ацидозе уровень гликемии **в образце крови из пальца** может быть неточным, возможны резкие колебания концентрации глюкозы крови, поэтому после получения венозного доступа **уровень гликемии определяют в венозной крови.**

Каждые 1–2 часа необходимо **контролировать уровень кетоновых тел** в крови; при отсутствии возможности определения в крови контролируют их содержание в моче.

Дифференциальный диагноз типов СД. При возможности гормонального обследования (областной, республиканский уровень оказания стационарной помощи) до начала инсулинотерапии — забор крови (сыворотки) для определения гормонального статуса (инсулин, С-пептид, антитела к глутамат-декарбоксилазе (GAD), островковым клеткам (ICA) и др.).

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ДКА

Цели:

1. Восстановление перфузии тканей, что позволит увеличить потребление глюкозы, гломерулярную фильтрацию и разрешить метаболический ацидоз.
2. Торможение кетогенеза путём назначения инсулина, что даст возможность ингибировать протеолиз и липолиз, ускорить метаболизм кетонов с образованием из них бикарбоната, увеличить потребление глюкозы и нормализовать ее концентрацию в крови.
3. Нормализация электролитного баланса.
4. Профилактика и максимально быстрая ликвидация возникших осложнений.

Инфузионная (регидратационная) терапия

При отсутствии шока программа регидратационной терапии рассчитывается на 48 часов, однако ДКА в большинстве случаев разрешается в первые 24 часа после начала лечения. Оставшийся до полной регидратации дефицит замещается пероральным приёмом жидкости после перехода на подкожное введение инсулина.

Восстановление внутрисосудистого объёма важно у детей с тяжёлым обезвоживанием или нарушением кровообращения; необходимо обеспечить положительный водный баланс при контроле поступления и выведения жидкости. Потери с мочой обычно не учитываются в общем объёме замещающей жидкости: в некоторых случаях объём мочи необходимо возмещать, в частности, у детей со смешанными проявлениями ДКА и ГГС.

Расчёт скорости инфузии для детей с ожирением должен проводиться так же, как и у других детей: расчёт объёма жидкости на идеальную массу тела не требуется. Если расчётный объём жидкости для детей с ожирением превышает объёмы, рекомендованные для взрослых, следует пользоваться рекомендациями для взрослых (максимум 1 л 0,9% р-ра NaCl на болюсное введение, дальнейшая инфузия жидкости со скоростью 500 мл/час.

Важно обращать внимание на сывороточную концентрацию Na^+ : если она снижена и не повышается в ходе регидратационной терапии по мере снижения глюкозы крови — необходимо увеличить содержание Na^+ в инфузионной среде.

Продолжаются дискуссии по поводу оптимальных режимов регидратационной терапии и её роли в плане развития отёка ГМ у детей с ДКА: нарушение церебральной перфузии и состояние гипервоспаления играют важную роль в повреждении головного мозга, а изменения, связанные с инфузионной терапией, вероятно, оказывают на него минимальное влияние [17].

Содержание Na^+ в р-рах значительно влияет на изменение концентрации Na^+ в сыворотке крови, скорость инфузии оказывает минимальное влияние. Повышение сывороточной концентрации Na^+ не является рутинным направлением лечения ДКА.

В случае выраженной гипо-/гипернатриемии следует корректировать концентрацию Na^+ в растворе, но не скорость инфузии. По мере снижения концентрации глюкозы в крови уровень натрия начинает возрастать, необходим частый контроль его сывороточной концентрации.

Снижение уровня Na^+ в процессе регидратационной терапии является признаком развивающегося отёка ГМ. Быстрое и продолжительное повышение уровня сывороточного Na^+ обусловлено потерей свободной воды с мочой, может быть признаком отека мозга.

Прежние рекомендации по лечению ДКА у детей были более консервативны к введению жидкости во избежание риска быстрых изменений осмоляльности плазмы и отёка ГМ. В январе 2020 г. BSPED (British Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes) опубликовало новые рекомендации по лечению ДКА у детей: первоначальный ограничительный подход к введению жидкости сменился либеральным подходом к регидратации и жидкости поддержания [25], что основано на данных исследований, показавших отсутствие существенной разницы в исходах ДКА при быстрой или медленной регидратации [26].

Начальный уровень сознания ребёнка тесно связан с уровнем рН, слабо связан с возрастом и не зависит от уровней глюкозы и Na^+ в плазме [26, 27].

Это не исключают того, что нарушение водного баланса может способствовать развитию отёка мозга. Кроме того, существуют риски, связанные с неадекватной регидратационной терапией. «Ни скорость введения, ни содержание хлорида натрия во вводимых растворах значительно не влияют на неврологические исходы у детей с ДКА» [26], ограничение введения жидкости «не является обязательным» [28].

При намерении врача осуществить быструю регидратацию необходимо учитывать исходное состояние ребёнка и обеспечить тщательное наблюдение, особенно за динамикой неврологического статуса, при ухудшении состояния необходимо провести соответствующую коррекцию скорости введения жидкости, либо немедленно начать лечение отёка ГМ.

Оценив возможную пользу или вред от быстрой регидратации, во главу угла при выборе программы регидратационной терапии необходимо ставить безопасность пациента.

Регидратационная терапия может проводиться 0,45–0,9% р-рами NaCl, Рингера-лактата и др. (например, Jonosteril-Paed, Ringerfundin, Рингер-ацетат с 1% и 5% глюкозой) с тоничностью в диапазоне 0,45–0,9% р-ра NaCl [59].

Решение об использовании изотонического или гипотонического раствора принимается на основе клинической оценки (степени гидратации ребёнка, концентрации Na⁺ в сыворотке, осмоляльности). До начала регидратационной терапии нужно учесть объёмы жидкости, полученные ребёнком, особенно на догоспитальном этапе.

При расчёте объёма инфузионной терапии учитывается объём дефицита и объём ЖП для восстановления адекватной тканевой перфузии; вычитаются все начальные болюсы, за исключением случаев, когда ребёнок в состоянии шока.

После восстановления ОЦК рассчитывается суточная потребность ребёнка в жидкости:

$$\text{Потребность в жидкости, л} = \text{ЖП} + (\text{Д} - \text{Vp}),$$

где «Д» — дефицит жидкости(л) = дегидратация (%) • массу тела (кг) • 10,
Vp. — объём введённой ребёнку жидкости на догоспитальном этапе и во время проведения начальной регидратационной терапии.

При ДКА выражены потери воды и электролитов из внутри- и внеклеточного водных пространств (таблица 4).

Таблица 4. Потери жидкости и электролитов у детей с ДКА и суточная потребность у здоровых детей

	Диапазон потерь на кг массы тела*	Суточная потребность
Вода	70 мл/кг (30-100)	Расчёт по формулам (см. ниже)
Натрий	6 ммоль/кг (5-13)	2-4 ммоль**
Калий	5 ммоль/кг	2-3 ммоль**
Хлор	4 ммоль/кг	2-3 ммоль**
Фосфор	0,5-2,5 ммоль/кг	1-2 ммоль**

Примечания:

* — у каждого ребёнка индивидуальные потери могут быть больше или меньше указанных;

** — потребность в электролитах указана на 100 мл жидкости поддержания.

Для определения объёма ЖП рекомендованы три метода:

- формула Холидея-Сегара:

100 мл/кг на первые 10 кг веса;

1000 мл+50 мл/кг на каждый кг свыше 10;

1500 мл+20 мл/кг на каждый кг свыше 20;

Максимальный вес для расчёта ЖП — 75 кг.

- упрощённая формула Холидея — Сегара (объём почасовой инфузии):

<10 кг — 4 мл/кг/час;

11–20 кг — 40 мл+2 мл/кг/час;

>20 кг — 60 мл+1 мл/кг/час [24].

- формула, основанная на площади поверхности тела, для детей с

весом менее 10 кг:

1500 мл/м²/сут. [29].

Использование больших объёмов р-ров с высоким содержанием хлоридов может приводить к развитию гиперхлоремического ацидоза, почки преимущественно выводят кетоны, а не хлориды; развивается стойкий дефицит оснований или низкий уровень бикарбоната, что может быть ошибочно расценено как продолжающийся (неразрешенный) кетоацидоз. Необходимо оценить уровень кетоновых тел в крови, и рассчитать анионный промежуток, который при гиперхлоремическом ацидозе не увеличивается.

$$\text{Анионный промежуток} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Нормальное значение анионного промежутка — 12±2 ммоль/л.

При ДКА анионный промежуток составляет обычно 20–30 ммоль/л.

При его повышении более 35 ммоль/л следует исключить сопутствующий лактат-ацидоз.

Гиперхлоремический ацидоз обычно протекает бессимптомно и разрешается спонтанно. Хлоридную нагрузку можно уменьшить, заменив 0,9% р-р NaCl на Рингера-лактат.

Прекращать инфузионную терапию с переходом на пероральный приём жидкости можно, если ДКА разрешился, рН венозной крови $\geq 7,3$, ребёнок в сознании, может принимать жидкость через рот без тошноты и рвоты.

ВОЗМЕЩЕНИЕ ДЕФИЦИТА КАЛИЯ И ФОСФОРА

У детей с ДКА общий дефицит калия от 3 до 6 ммоль/кг. Основная потеря калия происходит из клеточного пространства вследствие гипертоничности плазмы (калий и вода выходят из клеток) и ацидоза, гликогенолиза и протеолиза вследствие дефицита инсулина.

Калий теряется со рвотой и из-за осмотического диуреза, гиповолемия приводит к развитию вторичного гиперальдостеронизма, способствующего увеличению экскреции калия с мочой. Уровень сывороточного K^+ при поступлении ребёнка с ДКА может быть нормальным, повышенным или сниженным. Развитие почечной дисфункции, обусловленной ДКА, снижает экскрецию K^+ , повышая его концентрацию в сыворотке [29].

Введение инсулина и коррекция ацидоза перемещают K^+ в клетки, приводя к снижению его концентрации. Инсулин оказывает альдостероноподобный эффект, увеличивающий потери K^+ с мочой. Продолжительное внутривенное введение инсулина может поддерживать гипокалиемию, несмотря на дотацию с инфузионными растворами.

Тяжёлая гипокалиемия (менее 2,5 ммоль/л) предрасполагает к нарушениям сердечного ритма и является маркером неблагоприятного исхода ДКА. Возмещение K^+ требуется всем детям с ДКА, независимо от его концентрации в крови, за исключением случаев почечной недостаточности. Если у ребёнка с ДКА отмечается гипокалиемия при поступлении в стационар, немедленно начинайте её коррекцию одновременно с болюсным введением жидкости (**до начала инсулинотерапии!**), уровень калия после введения инсулина может снизиться до критических значений.



Рисунок 2. Изменения ЭКГ при гипокалиемии

Возмещение дефицита K^+ проводится после введения начальных болюсов жидкости во время проведения регидратации параллельно с началом инсулинотерапии.

Если у ребёнка при поступлении отмечается повышенный уровень K^+ в крови, следует отложить заместительную терапию препаратами калия до восстановления диуреза. Проводится инфузионная терапия растворами, не содержащими калий, с ежечасным определением уровня K^+ в крови. Как только его уровень снизится до 5,5 ммоль/л и восстановится диурез, начинается дотация K^+ . Возмещение дефицита калия должно проводиться на протяжении всего времени внутривенного введения растворов. Максимальная скорость введения K^+ не должна превышать 0,5 ммоль/кг/час. Если гипокалиемия сохраняется, несмотря на максимальную скорость введения калия, должна быть уменьшена скорость инфузии инсулина, подумать о временной приостановке его инфузии.

Истощение внутриклеточных запасов фосфора при ДКА происходит в результате выхода ионов фосфора из клеток во внеклеточное пространство вследствие метаболического ацидоза. Во время лечения ДКА уровень фосфора в крови может снижаться в результате гемодилюции и вследствие инсулин-опосредованного возврата фосфора в клетки.

Гипофосфатемия может развиваться у 50–60% детей в ходе лечения ДКА, главной детерминантой гипофосфатемии является степень выраженности метаболического ацидоза и голодание.

Тяжёлая гипофосфатемия может иметь серьёзные последствия, обусловленные истощением запасов внутриклеточного фосфора, что приводит к снижению внутриклеточного уровня АТФ и нарушению клеточных функций. Снижение 2,3-ДФГ (2,3-дифосфоглицерата) увеличивает сродство гемоглобина к кислороду и затрудняет отдачу кислорода тканям.

При тяжёлой гипофосфатемии развивается метаболическая энцефалопатия, может наблюдаться судорожный синдром, нарушение сократимости миокарда, желудочковые аритмии, дыхательная недостаточность, гемолитическая анемия, миопатия, рабдомиолиз, дисфагия, паретическая кишечная непроходимость.

Тяжёлую гипофосфатемию ($<0,32$ ммоль/л) необходимо корректировать введением фосфата калия ($\text{KН}_2\text{РО}_4$ 13,6% – 20 мл = 20 ммоль на 1 литр инфузии), может потребоваться снижение дозы инсулина или временное прекращение его введения. Фосфат калия комбинируют с хлоридом калия; необходимо контролировать уровни магния и кальция в крови.

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

Регидратация может снизить концентрацию глюкозы в плазме, но инсулиноterapia необходима для восстановления нормального клеточного метаболизма, подавления липолиза и кетогенеза и для нормализации уровня глюкозы крови.

Инфузию инсулина необходимо начинать не ранее, чем через 1 час после начала инфузионной терапии при условии нормализации уровня сывороточного калия. Если пациент с СД и ДКА пользовался инсулиновой помпой, перед началом внутривенного титрования инсулина необходимо её отключить.

Начальная доза простого инсулина — 0,05–0,1 ед/кг/час (50 единиц инсулина разводят в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия; 1 мл полученного раствора будет содержать 1 единицу инсулина). Доза вводимого инсулина определяется скоростью снижения концентрации глюкозы в сыворотке крови. Если у ребёнка уровень рН >7,15, рекомендуется начинать инсулиноterapia с минимальной дозы — 0,025–0,05 ед/кг/час. У детей в возрасте менее 5 лет с ДКА лёгкой степени достаточная доза инсулина — от 0,025 ед/кг/час.

Путь введения инсулина — внутривенный, в отдельную венозную линию. В начале лечения не следует вводить внутривенный болюс инсулина, что может спровоцировать шок за счёт быстрого снижения осмотического давления плазмы или нарушение сердечного ритма вследствие усугубления гипокалиемии. Катетер для инфузии должен быть промыт раствором инсулина перед началом его титрования.

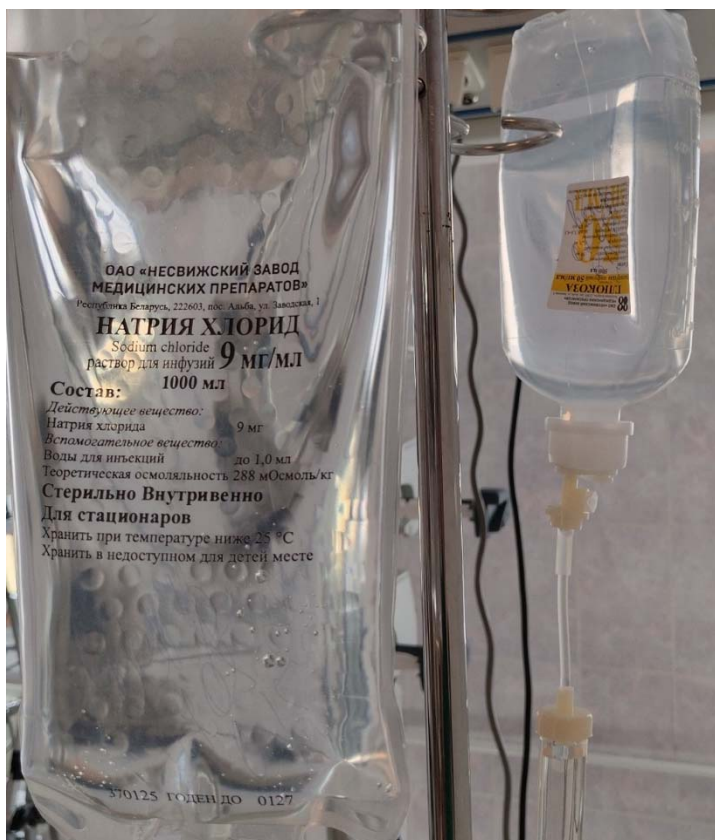
Доза инсулина должна оставаться стабильной до разрешения ДКА (рН — >7,30, бикарбонат — >8 ммоль/л, уровень β-оксигидробутирата — <1,0 ммоль/л или нормализация анионного промежутка), что занимает больше времени, чем нормализация уровня глюкозы крови. С целью контроля степени ацидоза каждые 2 часа нужно контролировать рН венозной крови и уровень β-оксигидробутирата сыворотки.

При адекватной дозе инсулина уровень β -оксигидробутирата должен снижаться примерно на 0,5 ммоль/л в час. Если ожидаемая скорость биохимического улучшения недостаточна — увеличьте дозу инсулина под контролем гликемии.

При повышенной чувствительности к инсулину доза препарата может быть снижена, если метаболический ацидоз разрешается.

Во время введения болюсов растворов и с началом регидратационной терапии концентрация глюкозы крови снижается вследствие гемодилюции. После начала инсулинотерапии скорость снижения уровня глюкозы должна составлять 2,0–5,0 ммоль/л в час.

Чтобы предотвратить её дальнейшее быстрое снижение и гипогликемию после начала регидратационной терапии, во вводимые растворы нужно добавить 5% раствор глюкозы (общий объём инфузии при этом должен оставаться в пределах расчётного), когда уровень глюкозы крови снижается до 17,0–14,0 ммоль/л или даже при более высоких значениях гликемии, если скорость снижения уровня глюкозы превышает 5,0 ммоль/л в час.



Для предупреждения гипогликемии на фоне титрования инсулина понадобится введение 10% или 12,5% раствора глюкозы. С этой целью рекомендуется использовать метод «двух мешков», когда один мешок содержит 0,9% или 0,45% раствор NaCl с 10% глюкозой, а другой — только 0,9% или 0,45% раствор NaCl.

Фото 1. Метод «двух мешков»

Благодаря этому методу можно варьировать скорость введения двух типов растворов, чтобы поддержать уровень глюкозы в пределах 8,3–13,9 ммоль/л.

Если биохимические критерии ДКА не улучшаются после начала инсулинотерапии и регидратации, повторно оцените состояние ребёнка, пересмотрите дозу инсулина и исключите другие возможные причины сниженного ответа на инсулин, например, инфекцию, ошибки в приготовлении раствора инсулина, путь его введения.

Когда непрерывное внутривенное введение инсулина невозможно, а также у детей с неосложнённым ДКА лёгкой и средней степени тяжести, вводится подкожно быстродействующий инсулин — инсулин Лизпро или инсулин Аспарт. Этот метод инсулинотерапии не рекомендуется использовать при нарушении периферического кровообращения.

Подкожная доза инсулина вводится через 1 час после начала регидратационной терапии и составляет 0,15 ед/кг через каждые 2 часа. Доза может быть снижена до 0,1 ед/кг каждые 2 часа, если глюкоза крови снижается более чем на 5,0 ммоль/л/час даже после добавления растворов глюкозы.

Альтернативный путь введения инсулина — подкожное введение простого инсулина каждые 4 часа, когда невозможно внутривенное введение или недоступны быстродействующие инсулины. Рекомендуемая доза составляет 0,13–0,17 ед/кг каждые 4 часа. Доза может быть увеличена или уменьшена на 10–20% в зависимости от уровня глюкозы крови, который должен быть определён перед каждым следующим введением инсулина. Если ацидоз не разрешается, может быть увеличена частота инъекций инсулина (через каждые 2 или 3 часа).

Если уровень гликемии снизился до <14 ммоль/л, а ДКА не разрешился (рН <7,3) — добавляется инфузия раствора глюкозы (5–10% концентрация) и продолжается введение инсулина. Цель — удержать уровень глюкозы крови в пределах 11 ммоль/л до ликвидации ацидоза.

При снижении уровня гликемии после начала инсулинотерапии менее 6 ммоль/л следует повысить подачу глюкозы и, при сохранении кетоза, продолжить титрование инсулина в дозе не менее 0,05 ед/кг/час. Если уровень β -гидроксibuтирата в крови не снижается в течение 6–8 часов, следует обсудить вопрос об увеличении дозы инсулина до 0,1 ед/кг/час или более на фоне подачи глюкозы.

Планировать переход на подкожное введение инсулина рекомендуется после купирования ацидоза и хорошей переносимости принимаемых внутрь растворов. Наиболее удобным временем перехода на подкожное введение инсулина является его введение перед приёмом пищи. При снижении уровня кетоновых тел в плазме ниже 1 ммоль/л переходят на подкожное введение инсулина (при этом в моче ещё могут определяться кетоновые тела) и продолжают внутривенную инфузию растворов до тех пор, пока ребёнок не начнёт в достаточном количестве усваивать воду и пищу энтерально.

При переходе на подкожное введение инсулина необходимо учитывать время начала действия вводимого препарата. Первая подкожная инъекция инсулина должна вводиться за 15–30 минут для инсулина ультракороткого действия: аспарт (Новорапид, РинФаст), глулизин (Апидра), лизпро (Хумалог, РинЛиз) или за 1–2 часа для инсулина короткого действия (Актрапид, Хумулин Рапид) до прекращения внутривенной инфузии инсулина для достаточного времени для начала действия подкожно введенного инсулина.

При возобновлении помповой инсулинотерапии в первые сутки нужно увеличить базальный ультракороткий инсулин на 20% под ежедневным профилем глюкозы (предпочтительно использование датчика непрерывного мониторинга глюкозы). При необходимости — коррекция и подбор новых базальных доз.

Для инсулинов средней продолжительности действия (инсулин НПХ — Протафан, Хумулин N) этот период времени должен быть длиннее. Например, для пациентов, получающих болюсную инсулинотерапию, первая доза базального инсулина может быть назначена вечером и инфузия инсулина прекращена на следующее утро [59].

АЦИДОЗ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Тяжёлый метаболический ацидоз наиболее значимо отражается на функции сердечно-сосудистой системы. Снижение рН крови менее 7,1–7,2 сопровождается снижением сердечного выброса [30], предрасположенностью к желудочковым аритмиям, резистентностью к сосудосуживающему и инотропному действию вводимых катехоламинов [31, 32].

Разрешение ацидоза происходит на фоне регидратации и введения инсулина. Инсулин ингибирует продукцию кетокислот и преобразует анионы кетокислот в эндогенный бикарбонат [33]. Ликвидация гиповолемии в свою очередь улучшает перфузию почек и их функцию, тем самым увеличивая скорость экскреции органических кислот.

Не разрешающийся или медленно разрешающийся метаболический ацидоз связан с присоединением гиперхлоремического ацидоза, обусловленного использованием больших объёмов растворов с высоким содержанием хлоридов. Это может быть расценено, как не разрешающийся кетоацидоз (*необходим контроль уровня кетонов и анионного промежутка!*).

Если ацидоз не разрешается, не повышается рН, не снижается анионный промежуток, необходимо:

- пересмотреть объёмы регидратационной терапии и провести их коррекцию;
- пересчитать анионный промежуток с целью исключения гиперхлоремического ацидоза, в случае его наличия перейти на введение растворов с минимальным содержанием хлоридов (Рингер-лактат);
- при высоком уровне кетоновых тел и отсутствии их снижения следует пересмотреть увеличить дозу инсулина для исключения кетогенеза;
- исключить вероятность развития инфекционного процесса/сепсиса;
- исключить приём лекарственных средств, способных поддерживать ацидоз (салицилаты и пр.).

Внутривенное введение бикарбоната натрия с целью ликвидации метаболического ацидоза рекомендуется в следующих случаях [31, 34]:

- Осторожное введение бикарбоната натрия в ситуации, когда $\text{pH} \leq 7,1$ и имеются признаки нарушения сердечной деятельности. Цель введения — повысить pH до 7,2. Поскольку ожидается нарастание pCO_2 после введения бикарбоната натрия, требуется наличие адекватной вентиляции/дыхания пациента для увеличения элиминации CO_2 . При тяжёлой гипокалиемии введения соды следует избегать.

- Внутривенное введение бикарбоната натрия можно использовать у пациентов, которым с терапевтической целью требуется подщелачивание мочи (tumor-lysis syndrome, рабдомиолиз, гемолиз).

- При отравлении салицилатами ощелачивающая терапия увеличивает почечную экскрецию салицилатов и снижает связанную с ними когнитивную токсичность, поэтому введение бикарбоната натрия при отравлении салицилатами рекомендуется независимо от pH артериальной крови [35].

- Использование бикарбоната натрия рекомендуется при отравлении этиленгликолем и метанолом. Ощелачивающая терапия сохраняет метаболиты этих токсинов в заряженном состоянии, ограничивает их диффузию в конечные органы, снижая их токсическое действие, а также увеличивает почечный клиренс [35].

При диабетическом кетоацидозе назначение бикарбоната натрия следует рассматривать в ситуации, когда спустя 1–2 часа после начала инсулинотерапии и продолжающейся регидратации pH крови остаётся на уровне 7,1 или ниже, анионный промежуток сохраняется на высоких значениях или увеличивается, возникла опасная гиперкалиемия на фоне ухудшения почечной функции и/или появились признаки нарушения сократительной способности миокарда.

Дефицит NaHCO_3 рассчитывается по приведенной ниже формуле:

$$\text{Дефицит, ммоль} = (\text{желаемый } \text{HCO}_3 - \text{измеренный } \text{HCO}_3) \times 0.3 \times m \text{ (кг)}$$

Рассчитанная доза вводится внутривенно медленно (не менее, чем за 60 минут). Быстрое введение бикарбоната натрия может привести к развитию гипокалиемии, а потому следует учесть его влияние на уровень ионизированного кальция в сыворотке крови и совместимость с другими лекарственными средствами. Если уровень ионизированного Ca^{++} в сыворотке меньше 1 ммоль/л, нужно провести коррекцию до начала введения NaHCO_3 ; резкое снижение концентрации ионизированного кальция может привести к развитию аритмий, судорог и даже тетании [32].

Введение бикарбоната натрия может вызвать парадоксальный ацидоз ЦНС (возникает во время быстрого введения NaHCO_3 , когда рН ЦНС и спинномозговой жидкости снижаются на фоне повышения рН крови) и способствовать развитию ГМ.

ОСЛОЖНЕНИЯ ДКА У ДЕТЕЙ

Отёк мозга. Основной причиной неблагоприятного исхода ДКА у детей является повреждение ГМ, проявляющееся клиническими признаками отёка головного мозга. Частота клинически явного повреждения ГМ у детей с кетоацидозом составляет 0,5–0,9%, летальность достигает 21–24 процентов [19].

Ментальные нарушения (<14 баллов по шкале ком Глазго) у 4–15% детей с ДКА часто связаны с умеренно выраженным отёком ГМ, который выявляется только при нейровизуализации. Отёк мозга у данной категории детей не является редким проявлением, но протекает с переменной тяжестью.

Отёк мозга — осложнение, наиболее часто возникающее у детей младшего возраста и при дебюте СД. Версия о том, что причиной отёка мозга при ДКА является быстрое введение жидкости, приводящее к снижению сывороточной осмоляльности, в настоящее время пересмотрена.

Недостаточная церебральная перфузия и состояние гипервоспаления, обусловленные ДКА, играют центральную роль в повреждении головного мозга и развитии отёка [36]. Примечательным является факт, что выраженность отёка ГМ коррелирует со степенью обезвоженности и гипервентиляцией, но не с начальной осмоляльностью или осмотическими изменениями, возникающими во время лечения ДКА [37].

Доказательства наличия воспалительного повреждения головного мозга при данной патологии продемонстрированы экспериментально. При ДКА повышается уровень цитокинов и хемокинов в ткани мозга, активация церебральной микроглии и реактивный астроглиоз [36, 38]. Выявлено повреждение гематоэнцефалического барьера, особенно выраженное при развитии фатального отека мозга.

Чаще повреждение ГМ при ДКА наблюдается у маленьких детей, у детей с дебютом СД и у детей с длительно сохраняющимися симптомами ДКА.

Факторы риска отёка ГМ:

- впервые возникший СД;
- низкое PaCO_2 ;
- выраженная гипокапния при поступлении;
- повышенный уровень мочевины крови;
- тяжёлый ацидоз.

Лечение метаболического ацидоза NaHCO_3 ассоциируется с повышенным риском повреждения ГМ, и эта связь сохраняется после коррекции тяжести ДКА.

Клинически значимое повреждение мозга может произойти в первые 12 часов после начала лечения, проявиться и до начала лечения, реже возникает после 24–48 часов. Выраженный отёк ГМ приводит к 40–90% летальности [39].

Связь между высокой скоростью инфузии жидкости и развитием отёка мозга имеет тенденцию к статистической значимости, но не достигает её.

Наиболее вероятная гипотеза о механизмах развития отёка мозга при ДКА заключается в том, что он возникает вследствие гипоперфузии ткани ГМ, приводящей к цитотоксическому отёку (набуханию и гибели клеток) уже при поступлении ребёнка в стационар, за которым следует вазогенный отёк (разрушение гематоэнцефалического барьера, капиллярная утечка) на фоне проводимой терапии. Имеются доказательства, указывающие на связь между гипоперфузией и факторами риска отёка ГМ (высокий уровень мочевины крови, низкий уровень бикарбоната и PaCO_2). Показано, что отёк ГМ при ДКА является результатом раннего ишемического повреждения головного мозга с последующим реперфузионным повреждением [39].

Симптоматика повреждения ГМ может проявиться лёгкой или умеренной головной болью: если головная боль появилась в процессе лечения и прогрессирует, это — настораживающий признак. Диагностика отёка мозга основана на прикроватной оценке неврологического статуса пациента.

Симптомы, выявленные перед началом лечения, при постановке диагноза «отек головного мозга» не учитываются (таблица 5).

Таблица 5. Диагностические критерии отёка мозга у детей с ДКА

- Изменение неврологического статуса (возбуждение, раздражительность, нарастающая сонливость)
- Неадекватный моторный или вербальный ответ на боль
- Декортикационная или децеребрационная поза
- Паралич черепных нервов (особенно III, IV, VI) *
- Изменённый нейрогенный дыхательный паттерн (тахипноз, хрюканье, дыхание Чейн-Стокса)
- Изменение скорости мышления/флюктуирующий уровень сознания
- Длительное замедление сердечного ритма (снижение ЧСС более, чем на 20 в 1 мин), не связанное с улучшением ОЦК или сном
- Рвота
- Головная боль
- Летаргия или трудное пробуждение
- Диастолическое АД > 90 мм рт. ст.
- Возраст < 5 лет

* — *глазодвигательные нарушения, нтоз, нарушение фотореакции зрачков*

При возникновении этих симптомов необходимо исключить гипогликемию.

Лечение отёка ГМ начинается сразу, как только заподозрено данное осложнение:

- Приподнять головной конец кровати под углом 30–40°.
- Отрегулировать скорость введения жидкости, избежать артериальной гипотензии (снижение церебрального перфузионного давления). Избегать чрезмерного введения жидкости, что может усугубить прогрессирование отёка.

- Внутривенно — маннитол в дозе 0,5–1,0 г/кг (2,5–5,0 мл/кг 20% раствора) в течение 15–20 минут, как только у ребёнка появилась головная боль или замедление пульса. Эффект маннитола должен проявиться через 15 минут и продолжаться около 120 минут. При необходимости ту же дозу маннитола повторить через 30 минут.

- Альтернатива маннитолу — гипертонический (3%) раствор хлорида натрия. Рекомендуемая доза — 2,5–5,0 мл/кг внутривенно в течение 10–15 минут. Может использоваться в качестве дополнения к маннитолу, если после введения последнего не получен ожидаемый эффект (2,5 мл/кг 3% раствора хлорида натрия эквивалентны 0,5 г/кг маннитола).

- Интубация трахеи может понадобиться пациенту при угрожающей дыхательной недостаточности на фоне угнетения сознания и прогрессирования неврологической симптоматики. При переводе пациента на ИВЛ необходимо поддерживать нормокапнию, поскольку гипервентиляция и развивающаяся при этом гипокапния приведут к церебральной вазоконстрикции и ишемии мозга. Гипервентиляция может понадобиться при возникновении необходимости экстренного снижения внутричерепного давления.

После проведения противоотечной терапии и стабилизации состояния пациента следует провести краниоцеребральную визуализацию. Лечение отёка мозга не должно откладываться ради получения данных МРТ.

Нейровизуализация: требуется исключение состояний, при которых придётся проводить нейрохирургическое вмешательство (например, внутричерепное кровоизлияние) или антикоагулянтную терапию (церебральный тромбоз).

Гипогликемия и гипокалиемия. Избежать их развития можно путём контроля скорости введения растворов.

При быстром снижении гликемии показано увеличение подачи глюкозы, даже если её уровень в крови остаётся выше нормы (при этом возможно снижение скорости подачи инсулина менее 0,05 ед/кг в час при сохраняющейся кетонемии).

Введение препаратов K^+ продолжают в течение всего времени инфузионной терапии. Рекомендуемая скорость внутривенного введения препаратов калия — не более 0,5 ммоль/кг в час. Если гипокалиемия сохраняется, несмотря на максимальную скорость введения хлорида калия, следует снизить скорость введения инсулина.

Коагулопатические осложнения. При СД I типа и развитии ДКА отмечается преходящее увеличение активации тромбоцитов, клеток эндотелия и фибринолитической активности [40], снижается уровень активности протеина S, протеина C, повышается активность фактора фон Виллебранда [41]. Развитие ДКА сопровождается повышенной продукцией маркеров воспаления и цитокинов, активацией системы комплемента [42], состояние воспаления в сочетании с нарушением нормального коагуляционного каскада сопровождается повышенным риском тромбозов и инсульта [39].



Фото 2.

Терапия и диагностика в ОАР

У детей с ДКА после катетеризации центральных вен (КЦВ) часто наблюдается тромбоз глубоких вен, особенно в состоянии шока и выраженного обезвоживания.

Так, по наблюдениям Gutierrez et al. [43] и Worly et al. [44] эхографические признаки тромбоза бедренной вены

появляются уже через 48 часов после её катетеризации.

У детей с тромбозом глубоких вен имеет место более высокий уровень гликемии, скорректированный уровень Na⁺ и более низкие значения рН и бикарбоната. При развитии тромбоза глубоких вен рекомендуется удаление ЦВК и терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) до разрешения тромбоза (по данным УЗИ или КТ), которая может занять до 6 месяцев.

Следует максимально избегать катетеризации центральных вен детям с ДКА, при необходимости длительного (более 48 часов) использования ЦВК необходимо проведение профилактики тромботических осложнений низкомолекулярными гепаринами (таблица 6).

Таблица 6. Терапевтические и профилактические дозы НМГ

НМГ	Терапевтическая доза	Профилактическая доза
Эноксапарин:		
• ≤ 2 мес.	1,5 мг/кг 2 раза в сутки п/к	1,5 мг/кг 1 раз в сутки п/к
• > 2 мес.	1,0 мг/кг 2 раза в сутки п/к	1,0 мг/кг 1 раз в сутки п/к
Тинзапарин:		
• ≤ 2 мес.	275 ед/кг 1 раз в сутки, п/к	75 ед/кг 1 раз в сутки, п/к
• 2 мес.- 2 г.	250 ед/кг 1 раз в сутки, п/к	75 ед/кг 1 раз в сутки, п/к
• 1 год – 5 лет	240 ед/кг 1 раз в сутки, п/к	75 ед/кг 1 раз в сутки, п/к
• 5-10 лет	200 ед/кг 1 раз в сутки, п/к	75 ед/кг 1 раз в сутки, п/к
• 10-16 лет	175 ед/кг 1 раз в сутки, п/к	50 ед/кг 1 раз в сутки, п/к
Дальтепарин:		
• ≤ 2 мес.	150 ед/кг 2 раза в сутки п/к	150 ед/кг 1 раз в сутки п/к
• > 2 мес.	100 ед/кг 2 раза в сутки п/к	100 ед/кг 1 раз в сутки п/к

К редким осложнениям ДКА, связанным с нарушениями гемостаза, относятся церебральный венозный тромбоз, который встречается с частотой 0,67 случая на 100 000 детей в год [45] и инсульты (частота — от 2 до 13 случаев на 100 000 детей в год) [46].

Геморрагические и ишемические инсульты составляют 10% всех интракраниальных осложнений ДКА у детей, при этом не все случаи инсульта при ДКА связаны с развитием отёка мозга. Прокоагулянтное состояние при ДКА повышает риск ишемического повреждения ГМ, может произойти последующая геморрагическая конверсия на фоне гипоксемии и повреждения сосудов [42].

Диагностика инсульта на фоне ДКА: симптоматика и лабораторные данные при кетоацидозе и инсульте во многом сопоставимы, очаговые неврологические признаки наблюдаются менее чем у 30% пациентов.

При подозрении на инсульт необходима немедленная неврологическая визуализация и консультация невролога. Показания к тромболизису не сформированы, есть данные об эффективности использования системного тромболизиса путём внутривенного введения тканевого активатора плазминогена [47, 48]. Полное выздоровление после артериального ишемического инсульта, венозного тромботического инсульта и геморрагического инсульта отмечено у 14% детей [42].

Рабдомиолиз. Это распад скелетных мышц, приводящий к выходу в плазму содержимого клеток с потенциальным риском развития миоглобинурийного нефроза и острого почечного повреждения.

Факторы риска: высокий уровень глюкозы крови, мочевины, креатинина, натрия и осмолярности [42]; повышение уровня креатинфосфокиназы, развитие миоглобинемии и миоглобинурии.

Наиболее частыми причинами острого рабдомиолиза у детей с ДКА являются вирусные инфекции (вирусный миозит), травмы, лекарственные средства и метаболические заболевания. Рабдомиолиз может протекать субклинически, миоглобинурия у детей с ДКА составляет 10% [49]; наблюдается смешанная клиническая картина ГГС и ДКА со значительным обезвоживанием и развитием острого почечного повреждения (ОПП) (5% всех случаев рабдомиолиза) [50].

Осложнения рабдомиолиза — выраженная гиперкалиемия и гипокальциемия, которые могут привести к остановке сердечной деятельности. Лечение заключается в проведении инфузионной терапии с введением бикарбоната натрия с целью достижения щелочной реакции мочи («золотой стандарт» для профилактики ОПП).

Острое почечное повреждение. Частота развития ОПП у детей с ДКА составляет 43–64%; в большинстве случаев нарушение функции почек носит преренальный характер (дегидратация). Тяжесть ОПП может достигать 2–3 степени, что указывает на развитие канальцевого повреждения (ренальная форма ОПП). Функция почек обычно нормализуется после разрешения ДКА, но эпизоды ОПП увеличивают риск развития диабетической болезни почек.

Системные инфекции. В ряде случаев инфекции являются триггером развития метаболической декомпенсации и ДКА при сахарном диабете. Дети с кетоацидозом чувствительны к инфекциям. Среди редких, осложняющих ДКА, следует назвать мукормикоз — оппортунистическую грибковую инфекцию, вызываемую сапрофитными распространёнными организмами класса *Zygomycetes*. Риноцеребральный мукормикоз является наиболее агрессивной локализацией. Преимущественно страдают диабетики с декомпенсацией кетоацидоза и ослабленным иммунитетом (фото 3).



*Фото 3.
Случай риноцеребрального
мукормикоза у 4-летней девочки
с впервые возникшим
сахарным диабетом [51]*

Во избежание инфекции мочевыделительной системы следует избегать длительной катетеризации мочевого пузыря. Не рекомендуется рутинное профилактическое назначение антибиотиков при отсутствии признаков инфекционного процесса детям с ДКА. Предупреждение аспирационной пневмонии: декомпрессия желудка с использованием назогастрального зонда.

СОЧЕТАННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДКА И ГГС

Часто не распознаются и не лечатся должным образом.

Дети со смешанными проявлениями ДКА и ГГС соответствуют критериям диагностики ДКА и имеют гиперосмолярность (уровень глюкозы крови превышает 33 ммоль/л и эффективная осмолярность — более 320 мосмоль/кг).

Необходимо контролировать психический статус, для определения плана терапии нужна частая оценка волеического статуса и состояния гемодинамики; требуется скорость введения жидкости, превышающая скорость инфузии, необходимую при типичном ДКА.

Инсулин необходим для устранения кетоза и остановки печеночного глюконеогенеза, но инсулинотерапию рекомендуется отложить до тех пор, пока ребёнок не получит начальные болюсы жидкости и не стабилизируется кровообращение.

Следует помнить о возможности развития тяжёлой гипокалиемии и гипофосфатемии, необходим контроль электролитного состава крови.

АСПЕКТЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ В ПЕДИАТРИИ

Осмотр анестезиолога, сбор анамнеза:

- суточная потребность в инсулине;
- актуальные данные гликемии (диабет должен быть компенсирован до операции, иначе плановые операции отменяют);
- есть ли признаки инфекции (на них указывает, в том числе, повышенная потребность в инсулине);
- склонность к разбежкам интервала гликемии;
- имеются ли осложнения СД (периферическая или автономная нейропатия, нефропатия);
- вид проводимой инсулинотерапии (интенсивная инсулинотерапия, инсулиновая помпа);
- указание на «stiff joint syndrome» (ограниченная подвижность шейного отдела позвоночника и гортани с вероятностью трудной интубации у диабетиков 1 типа (до 40%);

Перед оперативным вмешательством ребёнок должен быть подготовлен:

- отсутствие кетонурии, нормальный уровень электролитов крови, Hb1c ближе к целевым значениям (<7,5 % (в возрасте менее 5 лет — 7–9%), отсутствие эпизодов гипергликемии). В плане операций детей с диабетом ставят на первое место. Утром — введение 50% от обычной дозировки инсулина [58].

Основой периоперативного подхода являются постоянное введение глюкозы (1–5%) с инсулином, минимальные эпизоды энтеральной паузы, избегание стресса и боли, раннее начало энтерального питания и профилактика PONV, например, использование тотальной внутривенной анестезии (TIVA), введение сетронов — в резерве); избегать развития гипогликемии во время анестезии. Растворы глюкозы и электролитные смеси следует титровать отдельно.

Целевые значения гликемии: 5–10 ммоль/л (проснувшийся ребёнок после операции: 4,5–8 ммоль/л). Если уровень глюкозы более 12 ммоль/л, введение инсулина 0,1 ЕЕ/кг внутривенно; при уровне глюкозы менее 3,8 ммоль/л — болюсное введение глюкозы, например, 20% раствор — 2 мл/кг.

Следует избегать развития кетоацидоза! Проводится ежечасный контроль гликемии во время анестезии (при развитии гипогликемии — каждые 15 минут) [56, 57, 58].

Малая хирургия: продолжительность операции — менее 2 часов, возможно быстрое начало энтерального питания, например, при диагностических вмешательствах, орхидопексии; хорошо подготовленные дети не требуют немедленной дотации глюкозы. Амбулаторная хирургия теоретически возможна, но на практике лучше этого не делать [57, 58].

При использовании базис-болюсного принципа 75–100% инсулина длительного действия идёт основой через помпу; измеряется гликемия и ведётся протокол введения. После выключения помпы следует считаться с начинающимся примерно через час нарастанием гликемии (но через час инсулина иногда ещё достаточно и при условии стресса или нагрузки ГК может снижаться, а вот через 2 часа ГК растёт). Дети и родители обычно это знают, сами принимают меры, как поступать, например, при отмене завтрака. Но информировать их нужно всегда [57].

Поскольку при помповой инсулинотерапии используется только инсулин ультракороткого действия (Лизпро (Хумалог, Ринлиз), Аспарт (Ринфаст, Новорапид), Глулизин (Апидра)), диабетический кетоацидоз (ДКА) может развиваться быстро, если какое-то время отсутствовала подача инсулина.

Все пациенты с СД 1 типа должны быть обучены мерам профилактики ДКА: первое — придерживаться установленного графика проверки ГК (4–6 раз в сутки) и второе — никогда не игнорировать высокий уровень гликемии; руководствоваться рекомендациями по поиску и устранению проблем всякий раз, когда имеет место необъяснимое повышение ГК, которое не удаётся устранить с помощью корректирующего болюса глюкозы.

Перед началом использования помпы нужно приобрести тест-полоски для анализа на кетоновые тела; необходимо проводить анализ на кетоновые тела всегда, когда уровень гликемии превышает 13,9 ммоль/л.

Пациенты должны хорошо усвоить следующие правила: нельзя игнорировать необъяснимо высокий уровень ГК, повышение уровня ГК два раза подряд или высокий уровень гликемии при отсутствии ответа на корректирующий болюс — может указывать на проблему с инфузионным набором или инсулиновой помпой; причиной тошноты и рвоты может являться ДКА. Если ДКА развился, помните, что и после лечения ДКА и возвращения уровня глюкозы в норму кетоновые тела могут обнаруживаться ещё до 24 часов.

Ввиду отсутствия базального инсулина спонтанный рост гликемии может начаться уже через 2 часа после отключения помпы. Через 5 часов в организме не остаётся даже остатка инсулина, в отличие от использования инсулинов длительного действия, что чревато наступлением ДКА. Поэтому при длительных операциях нужно измерять уровень сахара каждый час, желательно использовать НМГ (непрерывный мониторинг глюкозы — Dexcom, Fristyle Libre, Sibionix). При повышенных значениях — наладить внутривенную инфузию инсулина и глюкозы.

При спинальной анестезии, учитывая сохранение сознания, следует рассмотреть возможность оставить пациента на помповой инсулинотерапии и НМГ — многие молодые люди и дети сами управляют своими гаджетами или рассказать о них анестезиологу и передать их управление ему.

Учитывая периоперационный стресс, потребность в инсулине может меняться ежеминутно, причём у каждого пациента по-разному; нельзя выделить универсальные принципы по базальному инсулину на помпе интра- и послеоперационно. Процент базального инсулина может быть как 20, так и 300 процентных пунктов. В этом случае хорошо помогает общение с самим пациентом, при условии, что он знает свой диабет.

Большая хирургия: продолжительность операции — более двух часов, невозможно раннее начало энтерального питания, инвазивная хирургия. Вечером перед операцией вводят инсулин продолжительного действия (например, Лантус), в обычном режиме, инсулиновая помпа работает в базальном режиме (возможно, минус 20%). В день операции минимум за два часа до операции инсулиновая помпа выключается, пациент переводится на внутривенное введение глюкозы (2–5 мг/кг/мин) с инсулином короткого действия. Во время операции ребёнок с сахарным диабетом внутривенно получает только изотонические растворы [57].

Убедительных данных об преимуществах помповой инсулинотерапии на этапе хирургического лечения пациентов с СД нет. Нецелесообразен перевод пациента на режим ПИ непосредственно перед хирургическим лечением. Плановое хирургическое вмешательство не является показанием для прекращения ПИ.

Острое заболевание не является показанием для прекращения ПИ, в случаях вынужденного перевода пациента на внутривенную инфузию инсулина и при отсутствии опыта проведения ПИ у врача на этапе госпитализации в связи с острым заболеванием/состоянием продолжение ПИ нецелесообразно.

Приложение 1. Педиатрическая шкала комы Глазго

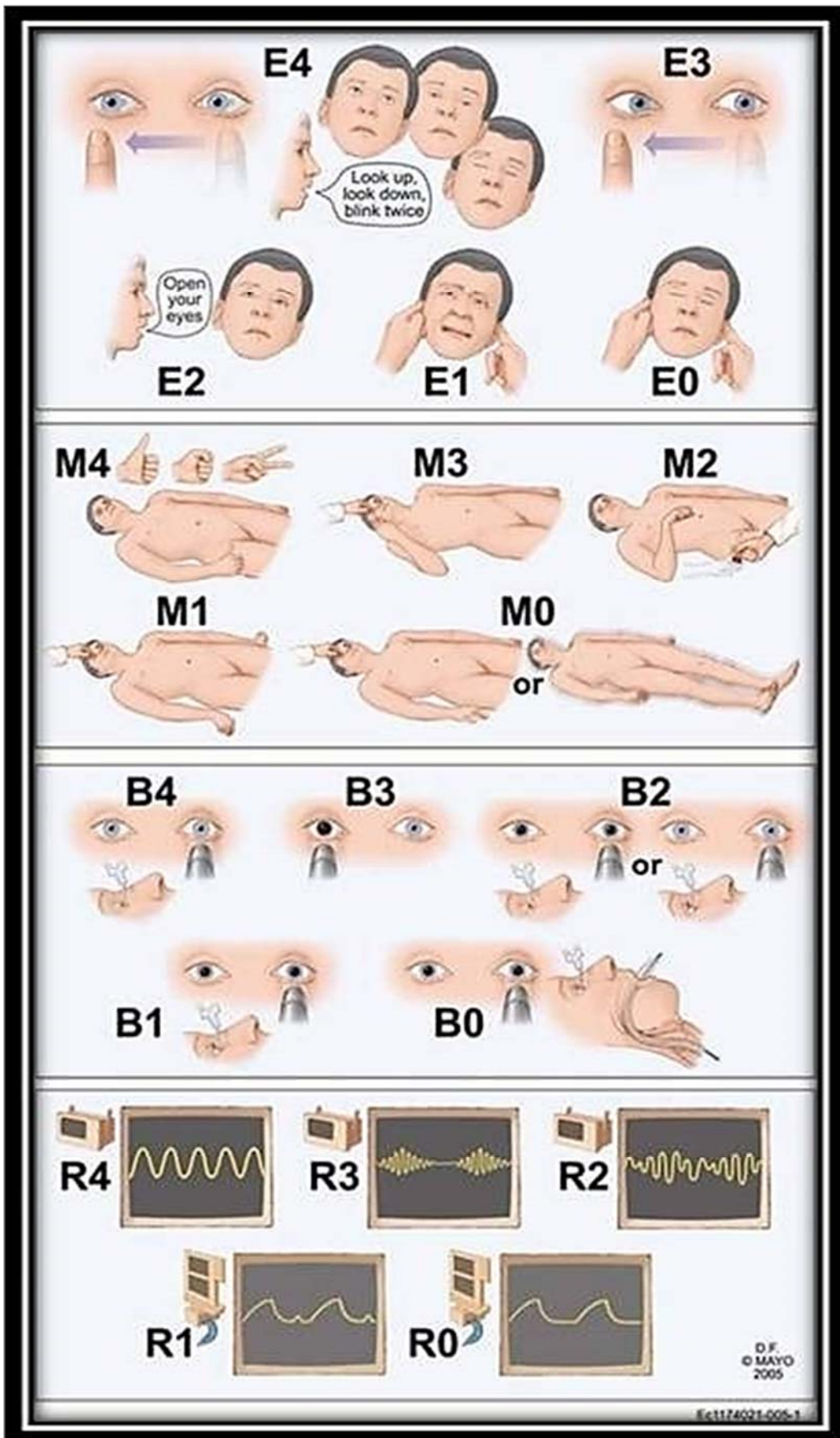
Тест	Возраст пациента			Баллы
	0–1 год	1–5 лет	старше 5 лет	
Открытие глаз	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	1
	На боль	На боль	На боль	2
	На звук	На звук	На звук	3
	Спонтанное	Спонтанное	Спонтанное	4
Эмоциональная реакция на боль или речевая активность	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	1
	Гримаса боли	Беззвучный плач	Бормотание	2
	Беззвучный плач	Крик на боль	Отдельные слова	3
	Тихий плач	Бормотание	Отдельные фразы	4
	Громкий плач	Отдельные фразы, адекватная речь	Адекватная речь	5
Общая двигательная активность (спонтанная или на боль)	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	1
	Патологическое разгибание	Патологическое разгибание	Патологическое разгибание	2
	Патологическое сгибание	Патологическое сгибание	Патологическое сгибание	3
	Отдергивание	Отдергивание	Отдергивание	4
	Двигательное возбуждение	Локализация боли	Локализация боли	5
	Некоординированная спонтанная двигательная активность	Произвольные движения, выполнение команд	Произвольные движения, выполнение команд	6

Интерпретация полученных результатов по шкале комы Глазго¹:

- 15 баллов — сознание ясное
- 13–14 баллов — оглушение
- 9–12 баллов — сопор
- 4–8 баллов — кома
- 3 балла — гибель коры мозга

¹ При оценке уровня сознания по шкале ком Глазго учитывается наилучший

Приложение 2. Шкала Full Outline of UnResponsiveness (FOUR)



Глазные реакции (E)

Глаза открыты, слежение и мигание по команде — 4 балла

Глаза открыты, но нет слежения — 3 балла

Глаза закрыты, открываются на громкий звук, но слежения нет — 2 балла

Глаза закрыты, открываются на боль, но слежения нет — 1 балл

Глаза остаются закрытыми в ответ на боль — 0 баллов

Двигательные реакции (M)

Выполняет команды (знак отлично, кулак, знак мира) — 4 балла

Локализует боль — 3 балла

Сгибательный ответ на боль — 2 балла

Разгибательная поза на боль — 1 балл

Нет ответа на боль или генерализованный миоклонус — 0 баллов

Стволовые рефлексy (B)

Зрачковый и роговичный рефлексy сохранены — 4 балла

Один зрачок расширен и не реагирует на свет — 3 балла

Зрачковый ИЛИ роговичный рефлекс отсутствует — 2 балла

Зрачковый И роговичный рефлексy отсутствуют — 1 балл

Отсутствуют зрачковый, роговичный и кашлевой рефлексy — 0 баллов

Дыхательный паттерн (R)

Не интубирован, регулярное дыхание — 4 балла

Не интубирован, дыхание Чейна-Стокса — 3 балла

Не интубирован, нерегулярное дыхание — 2 балла

Интубирован, сопротивляется аппарату ИВЛ — 1 балл

Полностью синхронен с аппаратом ИВЛ или апноэ — 0 баллов

Максимальное число баллов по шкале FOUR — 16, минимальное — 0.

Интерпретация полученных результатов:

16 баллов — ясное сознание

15 баллов — умеренное оглушение

13–14 баллов — глубокое оглушение

9–12 баллов — сопор

7–8 баллов — кома I

1–6 баллов — кома II

0 баллов — кома III, гибель коры головного мозга.

Приложение 3. Десять правил при лечении ДКА у детей

(Интенсивная терапия диабетического кетоацидоза у детей / Л.Л. Миронов, А.В. Солнцева, И.М. Крастелёва. – Минск: БелМАПО, 2014. – 27 с.):

1. Лечение ДКА начинается с заместительной терапии жидкостями до начала инсулинотерапии. Восполнение ОЦК необходимо для восстановления периферического кровообращения.

2. Последующее введение жидкости, в том числе и пероральное, должно устранить её дефицит в организме пациента в течение 48 часов.

3. Инсулинотерапия начинается с дозы 0,1 ед./кг в час через 1–2 часа после начала заместительной инфузионной терапии.

4. Если концентрация глюкозы крови снижается слишком быстро или слишком снизилась (менее 14 ммоль/л) до разрешения ДКА, необходимо увеличить дозу вводимой глюкозы, но не снижать дозу инсулина.

5. Даже при исходно нормальном или повышенном уровне калия в сыворотке крови пациента всегда имеется его общий дефицит.

6. Введение препаратов калия в дозе возрастной суточной потребности при повышенном его содержании в крови детей с ДКА допустимо только при условии восстановленного диуреза.

7. Нет подтверждения необходимости или безопасности введения бикарбоната натрия при ДКА у детей.

8. Необходимо иметь под рукой маннитол или гипертонический раствор хлорида натрия и правила расчёта их дозы.

9. При развитии выраженной неврологической симптоматики показано немедленное введение маннитола или гипертонического раствора хлорида натрия.

10. Все случаи повторного диабетического кетоацидоза предотвратимы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines, 2009. P. 240.
2. Diabetes Care 2009; 32: S.62-67.
3. WNO/NCD/NGS/99.2.Geneva/ Ref Type: Report, 1999.
4. IDF. Incidence of diabetes // Diabetes Atlas. – 2006. – Vol. 2.
5. Flechtner I, Vaxillaire M, Cave H, Scharfmann R, Froguel P, Polak M. Neonatal hyperglycaemia and abnormal development of the pancreas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;22:17-40.
6. Polak M, Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. Semin Neonatol 2004; 9:59-65.
7. Czernichow P, Polak M, NDM French Study Group. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. J Pediatr 2002;141:483-489.
8. Samaee H, Sadeghi-Moghadam P, rab-Hosseini A, Aramesh MR, Marzban A. Neonatal diabetes mellitus due to pancreatic agenesis. Arch Iran Med 2008;11:335-336.
9. Shield JP. Neonatal diabetes: new insights into aetiology and implications. Horm Res 2000; 53:7-11.
10. Ashraf A, Abdullatif H, Hardin W, Moates JM. Unusual case of neonatal diabetes mellitus due to congenital pancreas agenesis. Pediatr Diabetes 2005;6:239-243.
11. Kisiel M, Marsons L. Recognizing and responding to hyperglycaemic emergencies. Br J Nurs. Oct8-21 2009;18(18):1094-8.
12. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden—a 2-year paediatric population study. Diabet Med. Oct 2007;24(10):1080-5.
13. Lévy-Marchal C., Patterson C.C., Green A. et al. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. European and Diabetes. Diabetologia 2001;44: Suppl 3:B75-B80.
14. Rodacki M, Pereira JR, Nabuco de Oliveira AM, Barone B et al. Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes //Diabetes Res Clin Pract. 2007 Nov;78(2):259-62.
15. Tzimenatos L., Nigrovic L.E. Managing Diabetic Ketoacidosis in Children. Annals Emerg. Med. 2021.
16. Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D. Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? // J Pediatr. 2010 156 (3):472-7.
17. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Diabetes Mellitus in Youth: The Search for Diabetes in Youth Study. Pediatrics. 2008;121:e1258-e1266.
18. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. Pediatr Diabetes 2009 Feb; 10(1): 33–7.
19. Glasser N., Fritsch M., Priyambada L. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines

- 2022: Diabetic Ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state // *Pediatr. Diabetes*. 2022; 23:835-856.
20. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology, and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15:412-426.
 21. von Oettingen J, Wolfsdorf J, Feldman HA, Rhodes ET. Use of serum bicarbonate to substitute for venous pH in new-onset diabetes. *Pediatrics*. 2015;136(2):e371-e377.
 22. Daneman D: Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 146:688–692, 2005
 23. Edge J.A. BSPED Recommended DKA Guidelines 2009 (minor review 2013). Oxford, 2013.
 24. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics*. 1957;19(5):823-832.
 25. Rugg-Gunn CEM, Deakin M, Hawcutt DB. Update and harmonisation of guidance for the management of diabetic ketoacidosis in children and young people in the UK. *BMJ Paediatrics Open* 2021;5:e001079.
 26. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2018;378:2275–87.
 27. Edge JA, Roy Y, Bergomi A, et al. Conscious level in children with diabetic ketoacidosis is related to severity of acidosis and not to blood glucose concentration. *Pediatr Diabetes* 2006;7:11–15.
 28. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. Evidence reviews for fluid therapy for the management of diabetic ketoacidosis. guideline version (draft); 2020.
 29. Glaser N., Fritsch M., Priyambada L. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state /*Pediatr. Diabet*. 2022. Vol. 23, Issue7. P. 835-856.
 30. Urso C et al. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. *Heart Fail Rev*. 2015;20(4):493-503.
 31. Jung B et al.; Société de Réanimation de Langue Française (SRLF); Société Française de Médecine d’Urgence (SFMU). Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):92.
 32. Yorgin P, Mak R. Approach to the child with metabolic acidosis. 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/approacht-to-the-child-with-metabolicacidosis>. Last accessed: 20 April 2022.
 33. Ingelfinger JR, Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 372 (2015): 546-554.
 34. Ghauri SK et al. Bicarbonate therapy for critically ill patients with metabolic acidosis: a systematic review. *Cureus*. 2019;11(3):e4297.

35. Mirrakhimov AE et al. The role of sodium bicarbonate in the management of some toxic ingestions. *Int J Nephrol*. 2017;2017:7831358.
36. Lo W, O'Donnell M, Tancredi D, Orgain M, Glaser N. Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus. *Pediatr Diab*. 2016;17:127-139.
37. Glaser N, Marcin J, Wooton-Gorges S, et al. Correlation of clinical and biochemical findings with DKA-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion weighted imaging. *J Pediatr*. 2008;153:541-546.
38. Glaser N, Chu S, Hung B, et al. Acute and chronic neuroinflammation is triggered by diabetic ketoacidosis in a rat model. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):e001793.
39. Bialo, S.R.; Agrawal, S.; Boney, C.M.; Quintos, J.B. Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J. Diabetes* 2015, 6, 167–174.
40. Bilici M, Tavil B, Dogru O, Davutoglu M, Bosnak M. Diabetic ketoacidosis is associated with prothrombotic tendency in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2011; 28: 418-424.
41. Carl GF, Hoffman WH, Passmore GG, Truemper EJ, Lightsey AL, Cornwell PE, Jonah MH. Diabetic ketoacidosis promotes a prothrombotic state. *Endocr Res* 2003; 29: 73-82.
42. Foster JR, Morrison G, Fraser DD. Diabetic ketoacidosis associated stroke in children and youth. *Stroke Res Treat* 2011; 2011: 219706 [PMID: 21423557 DOI: 10.4061/2011/219706].
43. Gutierrez JA, Bagatell R, Samson MP, Theodorou AA, Berg RA. Femoral central venous catheter-associated deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 2003; 31: 80-83.
44. Worly JM, Fortenberry JD, Hansen I, Chambliss CR, Stockwell J. Deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous catheters. *Pediatrics* 2004; 113: e57-e60.
45. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, Camfield CS, David M, Humphreys P, Langevin P, MacDonald EA, Gillett J, Meaney B, Shevell M, Sinclair DB, Yager J. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417-423.
46. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002;109: 116-123.
47. Shuayto MI, Lopez JI, Greiner F. Administration of intravenous tissue plasminogen activator in a pediatric patient with acute ischemic stroke. *J Child Neurol* 2006; 21: 604-606.
48. Belvís R. Thrombolysis for acute stroke in pediatrics. *Stroke* 2007; 38: 1722-1723.

49. Buckingham BA, Roe TF, Yoon JW. Rhabdomyolysis in diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child* 1981; 135: 352-354.
50. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics* 2006; 118: 2119-2125.
51. Berdai MA, et al. Mucormycose rhinocérébrale compliquant une acidocétose diabétique. *Presse Med.* (2015).
52. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. Frei herunterladbar von [https://www.ispad.org/page/ISPAD-Guidlines 2018](https://www.ispad.org/page/ISPAD-Guidlines-2018)
53. Jefferies C., Rhodes E., Rachmiel M., Agwu J.C., Kapellen T., Abdulla M.A. et al/: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of children and adolescents with diabetes requiring surgery. *Pediatr. Diabetes* (2018) 19 Suppl 27:227-236
54. Martin L.D., Hoagland M.A., Rhodes E.T., Wolfsdorf J.L., Hamrick J.L., Fehr J. et al.: Perioperative management of pediatric patients with type I Diabetes mellitus, updated recommendations for anesthesiologists. *Anesth. Analg.* (2020) 130: 821-827
55. Wolfsdorf J.L., Glaser N., Agus M., Fritsch M., Hanas R., Rewers A. et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr. Diabetes* (2018) 19 Suppl 27: 155-177.
56. *Anaesthesie und Intensivmedizin bei Kindern*, Franz-Josef Kretz, Karin Becke, Thieme, 2007.
57. *Kinderanaesthesie*, M.Johr, 2023.
58. *Kompendium der Kinderanästhesie*. 2. Auflage, Springer, 2017.
59. Luzerner Kantonspital SOP. Therapie der Diabetischen Ketoazidose (DKA). 10/2021.
60. *Checkliste Neonatologie*, 7. Auflage, Thieme, 2022.
61. *Neugeborenen Intensivmedizin*, Rolf F. Maier, Michael Obladen, 7. Auflage, Springer, 2017.
62. *Neonatologie. Die Medizin des Frueh- und Reifgeborenen*, Thieme, 2010.
63. *Heidelberger Leitfaden Neonatologie 2020*. Hans-Jürgen Gausepohl, Johannes Pöschl.
64. *Neugeborenen Notfaelle*, 2.Auflage. Georg Hansmann, Schattauer, 2016.

Миронов Леонид Леонидович
Кулагин Алексей Евгениевич
Коваль Сергей Николаевич
Крастелёва Ирина Михайловна
Навменова Яна Леонидовна
Волкова Александра Юрьевна

Ответственный за выпуск С.Н. Коваль
Корректор Н.Н. Юрченко

Подписано в печать 12.09.2025 г. Формат 60x84 1/16
Бумага офсетная. Гарнитура Таймс
Ризография. Усл. печ. л. 3,9
Тираж 40 экз. Заказ № 4

Отпечатано в ГУ «Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»
Свидетельство № 1/410 от 14.08.2014 г.
246042, Гомель, ул. Ильича, 290