

УДК 616.831-005.98-02:616.379-008.64-06]-053.2/.6
<https://doi.org/10.23888/HMJ2024124664-672>

Отёк головного мозга при диабетическом кетоацидозе у детей и подростков: патофизиологические механизмы и клинические проявления

Ю. В. Быков[✉], А. Н. Обедин, В. В. Фишер, Е. В. Волков, И. В. Яцук

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Быков Юрий Витальевич, yubykov@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Диабетический кетоацидоз (ДКА) является одним из острых и тяжелых осложнений сахарного диабета 1 типа в педиатрической практике.

Цель. На основе анализа данных научной литературы систематизировать патофизиологические механизмы, клинические проявления отёка головного мозга (ОГМ) на фоне ДКА у детей и подростков.

Представлены результаты зарубежных и отечественных исследований по вопросам механизмов развития, клинических особенностей при ОГМ в педиатрической практике. Проанализированы тематические источники из баз данных PubMed и eLibrary. Глубина поиска — 25 лет.

Заключение. Рассмотрены патогенетические механизмы формирования цитотоксического, вазогенного и осмотического ОГМ. Сделан акцент на воспалительной теории и факторов ишемии/гипоксии в развитии ОГМ. Приводятся данные о клинических особенностях ОГМ в детском и подростковом возрасте, факторах риска возникновения данного осложнения, при проведении интенсивной терапии. Понимание патогенетических механизмов, клинических особенностей ОГМ, улучшит терапевтические результаты и снизит риск летальности у данного контингента пациентов.

Ключевые слова: *диабетический кетоацидоз; отёк головного мозга; дети; подростки*

Для цитирования:

Быков Ю. В., Обедин А. Н., Фишер В. В., Волков Е. В., Яцук И. В. Отёк головного мозга при диабетическом кетоацидозе у детей и подростков: патофизиологические механизмы и клинические проявления // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2024. Т. 12, № 4. С. 664–672. <https://doi.org/10.23888/HMJ2024124664-672>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2024124664-672>

Cerebral Edema in Children and Adolescents with Diabetic Ketoacidosis: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Presentation

Yuriy V. Bykov[✉], Aleksandr N. Obedin, Vasiliy V. Fischer, Evgeniy V. Volkov, Ivan V. Yatsuk

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Corresponding author: Yuriy V. Bykov, yubykov@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the acute and severe complications of type 1 diabetes mellitus in pediatric practice.

AIM: To analyzed based on literature data the key pathophysiological mechanisms and clinical features of cerebral edema (CE) in children and adolescents with DKA.

The paper describes the results of foreign and domestic studies dedicated to the mechanisms of development, clinical features of CE in pediatric practice. Topic-related sources from the PubMed and RSCI databases are reviewed. The search depth is 25 years.

CONCLUSION: Reviewed are the pathogenetic mechanisms underlying the development of cytotoxic, vasogenic and osmotic CE. Particular emphasis is made on the inflammation theory and the role of ischemic/hypoxic factors in the development of CE. Data are provided to describe specific clinical features of CE in children and adolescents receiving intensive care, as well as risk factors that predispose to the development of this complication. Understanding of the pathogenetic mechanisms, clinical signs CE will result in better treatment outcomes and bring down the risk of death in this category of patients.

Keywords: *diabetic ketoacidosis; cerebral edema; children and adolescents*

For citation:

Bykov Yu. V., Obedin A. N., Fischer V. V., Volkov E. V., Yatsuk I. V. Cerebral Edema in Children and Adolescents with Diabetic Ketoacidosis: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Presentation. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2024;12(4):664–672. <https://doi.org/10.23888/HMJ2024124664-672>.

Актуальность

Диабетический кетоацидоз (ДКА) является предотвратимым, но тяжёлым острым осложнением сахарного диабета (СД) 1 типа, которое может быть потенциально опасным для жизни [1–5]. ДКА является ведущей причиной летальности у детей и подростков с СД 1 типа [1–4, 6]. Заболеваемость ДКА растёт и на сегодняшний день диагностируется почти у каждого второго ребёнка с СД 1 типа [1, 6].

Уровень смертности при ДКА составляет 0,3–0,5% в развитых странах и гораздо выше в развивающихся странах (около 10,0%) [7]. Дефицит инсулина при СД 1 типа является триггером резкого повышения уровня всех его гормонов-антагонистов, что стимулирует выход липидов из жировых депо и доставку жирных кислот к органам. При этом активность липопротеинлипазы адипоцитов снижается, поэтому свободные жирные кислоты не поступают в жировую ткань. Начинает преобладать эффект глюкагона, стимулирующий глюкогенолиз в печени и гормончувствительную триацилглицероллипазу в адипоцитах [2–5]. Возникающий в результате осмотический диурез вызывает истощение объёма жидкости и обезвоживание [1, 2–4].

ДКА в первую очередь затрагивает детей и подростков с СД 1 типа; однако у пациентов данной группы с СД 2 типа также может развиваться так называемый СД 2 типа склонный к кетозу [8]. ДКА широко распространён как при дебюте СД 1 типа, так и при хроническом течении данного заболевания [5]. Частота ДКА при впервые выявленном СД 1 типа колеблется в диапазоне от 15,0% до 70,0%, а у детей на фоне хронического течения СД 1 типа ДКА развивается в 1,0–10,0% случаев [9, 10].

Отёк головного мозга как осложнение ДКА

ДКА, осложнённый отёком головного мозга (ОГМ), впервые был описан ещё в 1936 г. [10, 11]. По данным современной статистики ОГМ наблюдается примерно у

0,5–1,0% детей и подростков с СД 1 типа [1, 8, 13–15]. ОГМ в педиатрической практике имеет достаточно тяжёлую клиническую симптоматику с высоким летальным исходом [5, 6]. Сообщается, что уровень смертности при ОГМ у детей и подростков составляет 20,0–50,0%, а у 15,0–35,0% выживших детей остаются стойкие пожизненные неврологические нарушения (от лёгких когнитивных нарушений до развития вегетативного состояния) [1, 6, 11, 13, 16, 17]. Помимо этого, перенесённый ОГМ имеет отдалённые негативные последствия для детей, связанных с замедлением роста головного мозга (ГМ) [17]. Обнаружение как острых, так и долговременных нарушений когнитивных функций и функций памяти у детей с ДКА в анамнезе указывает на то, что церебральная травма часто возникает даже без явных клинических признаков ОГМ [1, 17, 18]. Дебют СД 1 типа, дети младшего детского возраста (менее 5 лет) и тяжёлая степень тяжести ДКА связаны с более высоким риском этого осложнения [17, 19]. Дети имеют более высокую частоту клинического ОГМ по сравнению со взрослыми, особенно дети с впервые возникшим СД 1 типа [16].

Патофизиология отёка головного мозга при диабетическом кетоацидозе

Возникновение ОГМ у детей и подростков на фоне ДКА является многофакторным процессом [3, 12, 15, 19, 20]. Согласно результатам обзорных исследований, направленных на изучение развития ОГМ у детей с СД 1 типа, патофизиология данного осложнения была разделена на три категории [15, 19]:

- 1) цитотоксический ОГМ;
- 2) вазогенный ОГМ;
- 3) осмотический ОГМ.

Патогенез ОГМ при ДКА следует модели «двух ударов» [2–4]. «Первым ударом» является вазогенный ОГМ, связанный с изменениями проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), при котором обезвоживание и церебральная гипоперфузия вызывают церебраль-

ное повреждение, приводящее к ишемии [14]. Затем следует «второй удар» — цитотоксический ОГМ, который обусловлен реперфузионным повреждением нейронов, нарушением регуляции высвобождения вазопрессина или внутривенным введением бикарбоната натрия [5, 14]. Рассмотрим основные патофизиологические модели развития ОГМ более подробно.

Цитотоксический отёк

Цитотоксическое повреждение ГМ при ДКА характеризуется нарушением клеточного метаболизма и стабильности мембран, что приводит к задержке в клетках натрия (Na^+) и воды и последующему отёку, что в конечном итоге вызывает гибель нейронов [12]. Цитотоксический ОГМ может быть спровоцирован гипоксическим повреждением, которое способствует оксидативному стрессу и митохондриальной дисфункции [21]. Было высказано предположение, что цитотоксическое повреждение играет важную роль на ранних стадиях развития ОГМ, еще до начала лечения ДКА, и может способствовать его распространению во время лечения [12]. Эта теория подтверждается исследованиями на крысах, которые продемонстрировали значительное снижение кажущегося коэффициента диффузии (ККД) в условиях, имитирующих нелеченый ДКА, что указывает на ограниченную диффузию молекул воды и набухание нейронов [22].

В основе цитотоксического отёка на фоне ДКА лежат два пусковых патофизиологических механизма [6]:

1. В клетках ГМ присутствуют осмотически активные жидкости (осмоилиты или идиогенные осмолы), которые на ранних стадиях ДКА, защищают нейроны от внутриклеточной дегидратации [2, 3, 14]. При резком снижении содержания глюкозы в крови на фоне медикаментозной терапии ДКА эти вещества остаются в клетках ГМ, что создаёт градиент осмотического давления [6, 17]. Осмоляльность плазмы резко снижается и происходит

вытеснение воды из области низкой осмоляльности (плазма) в высокоосмоляльную область ГМ (нейроны) [6].

2. Активация Na^+ и H^+ обмена после введения внутривенного инсулина на этапе оказания неотложной помощи. Этот процесс способствует проникновению Na^+ в клетку и выход H^+ из клетки [6, 17].

Вазогенный отёк

У детей, проходящих лечение ДКА, наблюдались повышенные значения ККД, что указывает на повышенную диффузию воды в ГМ [12, 22]. Эти данные свидетельствуют о вазогенном повреждении нейронов, которое характеризуется разрушением плотных соединений между эндотелиальными клетками, что позволяет внутрисосудистым белкам и жидкости пересекать ГЭБ и проникать во внеклеточную паренхиму ГМ [12, 17]. Увеличение проницаемости ГЭБ провоцирует вазогенный ОГМ с вторичным ухудшением после начала инфузионной терапии из-за цитотоксического отёка, опосредованного реперфузионным повреждением [2–4]. Системная гипоперфузия, вторичная по отношению к гиповолемии, нарушает перфузию ГМ, приводя к потере ауторегуляции нейронов и изменению транспорта $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ и вазогенному отёку [2–4].

В основе вазогенного отёка на фоне ДКА, также лежат два пусковых механизма [6, 17]:

1. Ацидоз и эксикоз на фоне ДКА уменьшают перфузию ГМ и вызывают гипоксию, которая повреждает ГЭБ, в результате чего осмоляльность плазмы падает и происходит перемещение жидкости в ГМ из-за разницы в значениях осмоляльности между ГМ и периферией (жидкость смещается вдоль градиента осмотического давления).

2. Чрезмерно быстрая скорость проведения инфузионной терапии во время начального этапа лечения ДКА, которая увеличивает гидростатическое давление в капиллярах и вытесняет воду в интерстициальное пространство [6].

Осмотический отёк

Продемонстрирована взаимосвязь между резкими изменениями осмотического давления и ОГМ при ДКА у детей и подростков [6, 17]. Избыточная секреция вазопрессина и наличие в ГМ осмотически активных веществ, которые вырабатываются в ответ на повышение осмотического давления крови, являются одними из факторов, связанных с развитием осмотическим ОГМ [6]. Осмотический отёк развивается, когда жидкость перемещается из внеклеточного во внутриклеточное пространство быстрее, чем клетки ГМ могут адаптироваться к увеличенному внутриклеточному объему [6]. Это может произойти при быстрой коррекции гипергликемии, приводящей к острому снижению осмоляльности сыворотки и повышению уровня Na^+ [6].

Роль гипоксии и ишемии в развитии отёка головного мозга

Теория гипоксии/ишемии является альтернативным механизмом, предложенным для возникновения ОГМ при ДКА у детей и подростков [5]. Факторы риска для этой теории связаны с самим ДКА, а не с факторами, связанными с его терапией [2–4]. К ним относятся гиповолемия, ацидоз, компенсаторный респираторный алкалоз и повышенный уровень азота мочевины в крови [23]. Все эти факторы вызывают церебральную вазоконстрикцию, приводящую к церебральной ишемии, гипоксии и повышению проницаемости ГЭБ, что приводит к ОГМ [2–4].

ГМ саморегулирует кровоток для удовлетворения своих метаболических потребностей в широком диапазоне артериального давления (АД), но мозговой кровоток очень чувствителен к парциальному давлению углекислого газа (PaCO_2) [24]. Острая гипервентиляция при ДКА вызывает вазоконстрикцию, а тяжелая гипокания может вызвать ишемию ГМ [24]. Внезапное увеличение PaCO_2 приводит к увеличению внутричерепного давления (ВЧД) и ацидозу спинномозговой жидкости (СПЖ) [24].

Воспалительная гипотеза в развитии отёка головного мозга

Недавние исследования показывают, что ДКА вызывает нейровоспаление, которое может быть причиной повреждения ГМ [20]. ДКА характеризуется выраженным системным повышением уровней воспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе интерлейкина (IL)-1, IL-6, IL-10, фактора некроза опухоли α , интерферона- γ и хемокинового лиганда 1 [20]. На животных моделях во время лечения ДКА также были зарегистрированы клеточные изменения, указывающие на нейровоспаление, такие как активация микроглии ГМ и реактивный астроглиоз, а также повышенные уровни провоспалительных цитокинов в лизатах тканей ГМ [25]. Интерлейкин 1, высвобождаемый мононуклеарными клетками при стимуляции высоким уровнем глюкозы в крови, может участвовать в патогенезе ОГМ [26].

Обнаружено, что изменения в экспрессии матриксных металлопротеинов (ММП) опосредуют дисфункцию ГЭБ при воспалительных состояниях, а более низкие уровни циркулирующей ММП-2 с высокими уровнями ММП-9 наблюдаются у детей во время ДКА [27].

Клинические проявления

ОГМ является потенциально неспецифическим и смертельным осложнением ДКА, которое имеет множество проявлений и связано с многочисленными клеточными патофизиологическими изменениями [5]. Клинический ОГМ обычно возникает через несколько часов после начала терапии ДКА с разнообразной симптоматикой, начиная от головной боли и заканчивая резким неврологическим ухудшением и комой [2, 13, 28, 29]. Признаки и симптомы клинически выраженного ОГМ обычно становятся очевидными в течение первых 12 ч. лечения, но могут возникнуть и до начала лечения, или, реже, уже через 24–48 ч. после начала лечения [13, 17, 30].

Основные клинические критерии ОГМ критерии у детей и подростков при

ДКА включают: нарушения уровня сознания (оглушение-сопор-кома); стойкое замедление сердечного ритма (снижение более 40 уд./мин.) не связанное с улучшением внутрисосудистого объёма или состоянием сна; несоответствующее возрасту недержание мочи с повышением уровня Na^+ в сыворотке [18, 19].

Второстепенные критерии включают: рвоту; головную боль; вялость или трудность пробуждения; диастолическое АД > 90 мм рт. ст. [17, 19].

Поскольку рутинное использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) не требуется и/или может быть недоступным в некоторых клиниках, для диагностики ОГМ полагаются в первую очередь только на клинические критерии [14].

ОГМ, протекающий бессимптомно или связанный только с незначительными клиническими проявлениями (так называемый «субклинический» ОГМ), на практике встречается гораздо чаще, особенно во время лечения ДКА, как результат неадекватной интенсивной терапии [6, 12, 17, 31]. Зачастую «субклинический» ОГМ может быть подтверждён только данными МРТ или компьютерной томографии (КТ) у детей с ДКА [6]. Крейн, и др. обнаружили, что результаты КТ позволяют выявить ОГМ у каждого из шести детей, обследованных во время лечения ДКА, причем ни у одного из этих пациентов не развился

клинически значимый ОГМ [32]. По данным других авторов, около половины детей с ДКА имели «субклинический» ОГМ при МРТ ГМ, что в последующем приводило к неврологическому дефициту [12, 14, 33]. Показано, что МРТ-ассоциированные изменения ГМ у детей и подростков сохраняются в течение трех месяцев после диагностики ОГМ на фоне ранее перенесенного ДКА [31].

Таким образом, необходимо быть крайне внимательным именно к пациентам с ранними и едва выраженными неврологическими симптомами, несмотря на улучшение ацидоза ($\text{pH} > 7,3$) и гипергликемии (глюкоза в крови < 18 ммоль/л) [2–4]. При подозрении на «субклинический» ОГМ необходим тщательный мониторинг уровня глюкозы и электролитов в крови, чтобы избежать осмотического неравновесия [2–4].

Заключение

Отек головного мозга является редким, но тяжелым осложнением диабетического кетоацидоза в педиатрической практике, с высоким риском летального исхода. Лучшее понимание патофизиологических механизмов и факторов риска развития данного осложнения позволит улучшить качество оказания неотложной помощи данному контингенту пациентов.

Список источников

1. Raghunathan V., Jevalikar G., Dhaliwal M., et al. Risk Factors for Cerebral Edema and Acute Kidney Injury in Children with Diabetic Ketoacidosis // *Indian J. Crit. Care Med.* 2021. Vol. 25, No. 12. P. 1446–1451. doi: [10.5005/jp-journals-10071-24038](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24038)
2. Jayashree M., Williams V., Iyer R. Fluid Therapy For Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis: Current Perspectives // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019. Vol. 2019, No. 12. P. 2355–2361. doi: [10.2147/DMSO.S194944](https://doi.org/10.2147/DMSO.S194944)
3. Glaser N.S., Wootton–Gorges S.L., Marcin J.P., et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis // *J. Pediatr.* 2004. Vol. 145, No. 2. P. 164–171. doi: [10.1016/j.jpeds.2004.03.045](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.03.045)
4. Glaser N.S., Ghetti S., Casper T.C., et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Pediatric diabetic ketoacidosis, fluid therapy, and cerebral injury: the design of a factorial randomized controlled trial: pediatric DKA fluid therapy randomized trial // *Pediatr. Diabetes.* 2013. No. 14. P. 435–446. doi: [10.1111/pedi.12027](https://doi.org/10.1111/pedi.12027)
5. Lah Tomulić K., Matko L., Verbić A., et al. Epidemiologic Characteristics of Children with Diabetic Ketoacidosis Treated in a Pediatric Intensive Care Unit in a 10-Year-Period: Single Centre Experience in Croatia // *Medicina (Kaunas).* 2022. Vol. 58, No. 5. P. 638. doi: [10.3390/medicina58050638](https://doi.org/10.3390/medicina58050638)
6. Быков Ю.В., Батулин В.А. Патофизиологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике // *Медицина.* 2021. № 1. С. 116–127. doi: [10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127](https://doi.org/10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127)

7. Benoit S.R., Zhang Y., Geiss L.S., et al. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality — United States, 2000–2014 // *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2018. Vol. 67. P. 362–365. doi: [10.15585/mmwr.mm6712a3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6712a3)
8. Wolfsdorf J.I., Glaser N., Agus M., et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state // *Pediatr. Diabetes.* 2018. Vol. 19, No. 27. P. 155–177. doi: [10.1111/vedi.12701](https://doi.org/10.1111/vedi.12701)
9. Peng W., Yuan J., Chiavaroli V., et al. 10-Year Incidence of Diabetic Ketoacidosis at Type 1 Diabetes Diagnosis in Children Aged Less Than 16 Years from a Large Regional Center (Hangzhou, China) // *Front // Endocrinol.* 2021. Vol. 12. P. 653519. doi: [10.3389/fendo.2021.653519](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.653519)
10. Dillon E.S., Riggs H.E., Dyer W.W. Cerebral lesions in uncomplicated fatal diabetic acidosis // *Am. J. Med. Sci.* 1936. Vol. 192, No. 3. P. 360–365.
11. Maahs D.M., Hermann J.M., Holman N., et al. Rates of diabetic ketoacidosis: International comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38, No. 10. P. 1876–1882. doi: [10.2337/dc15-0780](https://doi.org/10.2337/dc15-0780)
12. Azova S., Rapaport R., Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: Review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema // *Pediatr. Diabetes.* 2021. Vol. 22, No. 2. P. 148–160. doi: [10.1111/vedi.13152](https://doi.org/10.1111/vedi.13152)
13. Ravikumar N., Bansal A. Application of bench studies at the bedside to improve outcomes in the management of severe diabetic ketoacidosis in children — a narrative review // *Transl. Pediatr.* 2021. Vol. 10, No. 10. P. 2792–2798. doi: [10.21037/tp-21-5](https://doi.org/10.21037/tp-21-5)
14. Williams V., Mohandoss V. Portending Complications in Pediatric Diabetic Ketoacidosis // *Indian J. Crit. Care Med.* 2021. Vol. 25, No. 12. P. 1339–1340. doi: [10.5005/jp-journals-10071-24064](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24064)
15. Jafari H., Dadashian P., Ghaffari J., et al. Predisposing Factors of Cerebral Edema in Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review // *J. Pediatr. Rev.* 2023. Vol. 10, No. 1. P. 3–13. doi: [10.32598/jpr.10.1.994.1](https://doi.org/10.32598/jpr.10.1.994.1)
16. Tasker R.C., Acerini C.L. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: vasogenic rather than cellular? // *Pediatr. Diabetes.* 2014. Vol. 15, No. 4. P. 261–270. doi: [10.1111/vedi.12153](https://doi.org/10.1111/vedi.12153)
17. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики // *Забайкальский медицинский вестник.* 2021. № 2. С. 85–95. doi: [10.52485/19986173_2021_2_85](https://doi.org/10.52485/19986173_2021_2_85)
18. Aye T., Mazaika P.K., Mauras N., et al. Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain // *Diabetes Care.* 2019. Vol. 42, No. 3. P. 443–449. doi: [10.2337/dc18-1405](https://doi.org/10.2337/dc18-1405)
19. Yau M., Sperling M.A. Treatment of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2021.
20. Glaser N.S., Quayle K.S., McManemy J.K., et al. Clinical Characteristics of Children with Cerebral Injury preceding Treatment of Diabetic Ketoacidosis // *J. Pediatr.* 2022. Vol. 250. P. 100–104. doi: [10.1016/j.jpeds.2022.07.033](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.07.033)
21. Leinonen V., Vanninen R., Rauramaa T. Raised intracranial pressure and brain edema // *Handb. Clin. Neurol.* 2017. Vol. 145. P. 25–37. doi: [10.1016/B978-0-12-802395-2.00004-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00004-3)
22. Glaser N., Bundros A., Anderson S., et al. Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis // *Pediatr. Diabetes.* 2014. Vol. 15, No. 7. P. 484–493. doi: [10.1111/vedi.12114](https://doi.org/10.1111/vedi.12114)
23. Long B., Koyfman A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids // *J. Emerg. Med.* 2017. Vol. 53. P. 212–221. doi: [10.1016/j.jemermed.2017.03.014](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.03.014)
24. Sweney J., Bratton S.L. Protecting the Brain During Pediatric DKA Treatment // *Pediatrics.* 2021. Vol. 148, No. 3. P. e2021050611. doi: [10.1542/peds.2021-050611](https://doi.org/10.1542/peds.2021-050611)
25. Lo W., O'Donnell M., Tancredi D., et al. Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus // *Pediatr. Diabetes.* 2016. Vol. 17, No. 2. P. 127–139. doi: [10.1111/vedi.12251](https://doi.org/10.1111/vedi.12251)
26. Eisenhut M. In diabetic ketoacidosis brain injury including cerebral oedema and infarction is caused by interleukin-1 // *Med. Hypotheses.* 2018. Vol. 121. P. 44–46. doi: [10.1016/j.mehy.2018.09.005](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.09.005)
27. Garro A., Chodobski A., Szymdynger-Chodobska J., et al. Circulating matrix metalloproteinases in children with diabetic ketoacidosis // *Pediatr. Diabetes.* 2017. Vol. 18, No. 2. P. 95–102. doi: [10.1111/vedi.12359](https://doi.org/10.1111/vedi.12359)
28. Islam S., Sarmin M., Ahmed T., et al. Factors associated with cerebral edema in children under 5 years of age admitted in an intensive care unit and their outcome // *SAGE Open Medicine.* 2019. Vol. 7. P. 2050312119874622. doi: [10.1177/2050312119874622](https://doi.org/10.1177/2050312119874622)
29. Neu A., Bürger-Büsing J., Danne T., et al. Diagnosis, therapy and follow-up of diabetes mellitus in children and adolescents // *Exp. Clin. Endocrin. Diabetes.* 2019. Vol. 127, No. S01. P. S39–S72. doi: [10.1055/a-1018-8963](https://doi.org/10.1055/a-1018-8963)
30. Glaser N., Barnett P., McCaslin I., et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric emergency medicine collaborative research Committee of the American Academy of Pediatrics // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344, No. 4. P. 264–269. doi: [10.1056/NEJM200101253440404](https://doi.org/10.1056/NEJM200101253440404)
31. Магомедова К.Ш., Быков Ю.В., Батурин В.А. Диабетический кетоацидоз и когнитивные нарушения у детей и подростков // *Бюллетень*

- сибирской медицины. 2023. Т. 22, № 3. С. 132–140. doi: [10.20538/1682-0363-2023-3-132-140](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-132-140)
32. Krane E.J., Rockoff M.A., Wallman J.K., et al. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 312, No. 18. P. 1147–1451. doi: [10.1056/NEJM198505023121803](https://doi.org/10.1056/NEJM198505023121803)
33. Kendir O.T., Yilmaz H.L., Ozkaya A.K., et al. Determination of cerebral edema with serial measurement of optic nerve sheath diameter during treatment in children with diabetic ketoacidosis: a longitudinal study // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 32. P. 943–949. doi: [10.1515/jpem-2019-0016](https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0016)

References

1. Raghunathan V, Jevalikar G, Dhaliwal M, et al. Risk Factors for Cerebral Edema and Acute Kidney Injury in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(12):1446–51. doi: [10.5005/jp-journals-10071-24038](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24038)
2. Jayashree M, Williams V, Iyer R. Fluid Therapy For Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis: Current Perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;2019(12):2355–61. doi: [10.2147/DMSO.S194944](https://doi.org/10.2147/DMSO.S194944)
3. Glaser NS, Wootton–Gorges SL, Marcin JP, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2004;145(2):164–71. doi: [10.1016/j.jpeds.2004.03.045](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.03.045)
4. Glaser NS, Ghetti S, Casper TC, et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Pediatric diabetic ketoacidosis, fluid therapy, and cerebral injury: the design of a factorial randomized controlled trial: pediatric DKA fluid therapy randomized trial. *Pediatr Diabetes.* 2013;(14):435–46. doi: [10.1111/pedi.12027](https://doi.org/10.1111/pedi.12027)
5. Lah Tomulić K, Matko L, Verbić A, et al. Epidemiologic Characteristics of Children with Diabetic Ketoacidosis Treated in a Pediatric Intensive Care Unit in a 10-Year-Period: Single Centre Experience in Croatia. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(5):638. doi: [10.3390/medicina58050638](https://doi.org/10.3390/medicina58050638)
6. Bykov YuV, Baturin VA. Pathophysiological mechanisms of cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children's practice. *Medicine.* 2021;(1):116–27. (In Russ). doi: [10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127](https://doi.org/10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127)
7. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, et al. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality — United States, 2000–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:362–5. doi: [10.15585/mmwr.mm6712a3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6712a3)
8. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(27):155–77. doi: [10.1111/pedi.12701](https://doi.org/10.1111/pedi.12701)
9. Peng W, Yuan J, Chiavaroli V, et al. 10-Year Incidence of Diabetic Ketoacidosis at Type 1 Diabetes Diagnosis in Children Aged Less Than 16 Years from a Large Regional Center (Hangzhou, China). *Front Endocrinol.* 2021;12:653519. doi: [10.3389/fendo.2021.653519](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.653519)
10. Dillon ES, Riggs HE, Dyer WW. Cerebral lesions in uncomplicated fatal diabetic acidosis. *Am J Med Sci.* 1936;192(3):360–5.
11. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: International comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1876–82. doi: [10.2337/dc15-0780](https://doi.org/10.2337/dc15-0780)
12. Azova S, Rapaport R, Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: Review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema. *Pediatr Diabetes.* 2021;22(2):148–60. doi: [10.1111/pedi.13152](https://doi.org/10.1111/pedi.13152)
13. Ravikumar N, Bansal A. Application of bench studies at the bedside to improve outcomes in the management of severe diabetic ketoacidosis in children — a narrative review. *Transl Pediatr.* 2021;10(10):2792–8. doi: [10.21037/tp-21-5](https://doi.org/10.21037/tp-21-5)
14. Williams V, Mohandoss V. Portending Complications in Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(12):1339–40. doi: [10.5005/jp-journals-10071-24064](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24064)
15. Jafari H, Dadashian P, Ghaffari J, et al. Predisposing Factors of Cerebral Edema in Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review. *J Pediatr Rev.* 2023;10(1):3–13. doi: [10.32598/jpr.10.1.994.1](https://doi.org/10.32598/jpr.10.1.994.1)
16. Tasker RC, Acerini CL. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: vasogenic rather than cellular? *Pediatr Diabetes.* 2014;15(4):261–70. doi: [10.1111/pedi.12153](https://doi.org/10.1111/pedi.12153)
17. Bykov YuV. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. *Zabaikalsky Medical Bulletin.* 2021;(2):85–95. (In Russ). doi: [10.52485/19986173_2021_2_85](https://doi.org/10.52485/19986173_2021_2_85)
18. Aye T, Mazaika PK, Mauras N, et al. Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care.* 2019;42(3):443–9. doi: [10.2337/dc18-1405](https://doi.org/10.2337/dc18-1405)
19. Yau M, Sperling MA. Treatment of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. In: *Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2021.
20. Glaser NS, Quayle KS, McManemy JK, et al. Clinical Characteristics of Children with Cerebral Injury preceding Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr.* 2022;250:100–4. doi: [10.1016/j.jpeds.2022.07.033](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.07.033)
21. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Raised intracranial pressure and brain edema. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:25–37. doi: [10.1016/B978-0-12-802395-2.00004-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00004-3)

22. Glaser N, Bundros A, Anderson S, et al. Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(7):484–93. doi: [10.1111/pedi.12114](https://doi.org/10.1111/pedi.12114)
23. Long B, Koyfman A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids. *J Emerg Med*. 2017;53:212–21. doi: [10.1016/j.jemermed.2017.03.014](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.03.014)
24. Sweney J, Bratton SL. Protecting the Brain During Pediatric DKA Treatment. *Pediatrics*. 2021;148(3):e2021050611. doi: [10.1542/peds.2021-050611](https://doi.org/10.1542/peds.2021-050611)
25. Lo W, O'Donnell M, Tancredi D, et al. Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(2):127–39. doi: [10.1111/pedi.12251](https://doi.org/10.1111/pedi.12251)
26. Eisenhut M. In diabetic ketoacidosis brain injury including cerebral oedema and infarction is caused by interleukin-1. *Med Hypotheses*. 2018;121:44–6. doi: [10.1016/j.mehy.2018.09.005](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.09.005)
27. Garro A, Chodobski A, Szmydynger-Chodobska J, et al. Circulating matrix metalloproteinases in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(2):95–102. doi: [10.1111/pedi.12359](https://doi.org/10.1111/pedi.12359)
28. Islam S, Sarmin M, Ahmed T, et al. Factors associated with cerebral edema in children under 5 years of age admitted in an intensive care unit and their outcome. *SAGE Open Medicine*. 2019;7:2050312119874622. doi: [10.1177/2050312119874622](https://doi.org/10.1177/2050312119874622)
29. Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, et al. Diagnosis, Therapy and Follow-Up of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(S01):S39–S72. doi: [10.1055/a-1018-8963](https://doi.org/10.1055/a-1018-8963)
30. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric emergency medicine collaborative research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med*. 2001;344(4):264–9. doi: [10.1056/NEJM200101253440404](https://doi.org/10.1056/NEJM200101253440404)
31. Magomedova KSh, Bykov YuV, Baturin VA. Diabetic ketoacidosis and cognitive disorders in children and adolescents. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):132–40. (In Russ). doi: [10.20538/1682-0363-2023-3-132-140](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-132-140)
32. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, et al. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1998;312(18):1147–51. doi: [10.1056/NEJM198505023121803](https://doi.org/10.1056/NEJM198505023121803)
33. Kendir OT, Yilmaz HL, Ozkaya AK, et al. Determination of cerebral edema with serial measurement of optic nerve sheath diameter during treatment in children with diabetic ketoacidosis: a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(9):943–9. doi: [10.1515/jpem-2019-0016](https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0016)

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Информация об авторах:

✉ *Бьков Юрий Витальевич* — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, SPIN: 8201-6023, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>, e-mail: yubykov@gmail.com

Обедин Александр Николаевич — д-р мед. наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, SPIN: 9119-0790, <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>, e-mail: volander@mail.ru

Фишер Василий Владимирович — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>, e-mail: vvfisher26@gmail.com

Волков Евгений Владимирович — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, SPIN: 2515-7594, <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>, e-mail: volkov26@mail.ru

Яцук Иван Викторович — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, SPIN: 6529-4691, <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>, e-mail: yatsukiv@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Information about the authors:

✉ *Yuriy V. Bykov* — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, SPIN: 8201-6023, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>, e-mail: yubykov@gmail.com

Aleksandr N. Obedin — MD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, SPIN: 9119-0790, <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>, e-mail: volander@mail.ru

Vasily V. Fischer — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>, e-mail: vvfisher26@gmail.com

Evgeniy V. Volkov — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, SPIN: 2515-7594, <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>, e-mail: volkov26@mail.ru

Ivan V. Yatsuk — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, SPIN: 6529-4691, <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>, e-mail: yatsukiv@gmail.com

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