

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
И ПЕРЕПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КАФЕДРА ДЕТСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Л. Л. Миронов, А. Е. Кулагин, И. М. КРАСТЕЛЁВА

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 616.379-008.64-036.111-053.2(075.9)

ББК 54.15я78

М64

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 26.06.2024 г., протокол № 18

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зам. директора Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» Е. А. Улезко; каф. анестезиологии и реаниматологии Гродненского государственного медицинского университета

Миронов, Л. Л.

М64 Интенсивная терапия диабетического кетоацидоза у детей : учебно-методическое пособие / Л. Л. Миронов, А. Е. Кулагин, И. М. Крастелёва. – Минск : БГМУ, 2025. – 47 с.

ISBN 978-985-21-2082-1.

Представлены современные данные об эпидемиологии, патофизиологии, клинической картине диабетического кетоацидоза у детей, особенностях интенсивной терапии и профилактике осложнений данного патологического состояния.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Анестезиология и реаниматология», повышения квалификации врачей — анестезиологов-реаниматологов детских, врачей — анестезиологов-реаниматологов, врачей-педиатров, врачей-неонатологов.

УДК 616.379-008.64-036.111-053.2(075.9)

ББК 54.15я78

ISBN 978-985-21-2082-1

© Миронов Л. Л., Кулагин А. Е., Крастелёва И. М., 2025

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2025

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является гетерогенной группой метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции инсулина, действия инсулина или сочетанием этих нарушений [1].

Специалисты Международной диабетической федерации (IDF) отметили, что в 2021 г. СД был диагностирован у 537 млн человек. В 98 % случаев это диабет 2-го типа. Количество больных СД 1-го типа, который называют «диабетом молодых», возрастает на 3 % в год. Однако медицинская статистика свидетельствует, что диабет 2-го типа также «молодеет».

Риск развития СД 2-го типа при наличии диабета у родителей или ближайших родственников возрастает в 2–6 раз. Вероятность дальнейшего наследования болезни в этом случае составляет 40 %.

Продолжительность жизни заболевших в детстве при компенсированном течении диабета — 50–60 лет и более.

По данным ВОЗ, ежегодно от диабета умирает около 4,6 млн больных (больше, чем от СПИДа и гепатита), и это при том, что диабет часто не упоминается как основная причина смерти в тех случаях, когда к летальному исходу приводит одно из его типичных осложнений: инфаркт миокарда, инсульт или почечная недостаточность. К тому же диабет — болезнь весьма затратная. Только прямые издержки на борьбу с диабетом и его осложнениями в развитых странах составляют не менее 15–25 % бюджета здравоохранения.

Ежегодно среди детей диагностируется 70 000 новых случаев СД [4]. В Республике Беларусь на 1 января 2021 г. на диспансерном учете находилось 356 945 пациентов с СД, в том числе с СД 1-го типа — 18 110 человек, СД 2-го типа — 330 957 человек (распространенность — 4,2 %), гестационным СД — 511, другими специфическими типами диабета — 3096. В общей структуре распространенности диабета в Республике Беларусь СД 2-го типа занимает 94 %. Заболеваемость СД в нашей стране ежегодно увеличивается на 8–10 %.

По данным на конец 2021 г., в Республике Беларусь на диспансерном учете состояло более 2,6 тыс. детей и подростков, из них 98 % имели СД 1-го типа.

КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Этиологическая классификация, рекомендованная Американской диабетологической ассоциацией [2] и экспертным комитетом ВОЗ по классификации и диагностике СД [3], представлена ниже:

1. Тип 1: деструкция β -клеток, обычно ведущая к абсолютной инсулиновой недостаточности:

- 1) аутоиммунная;
- 2) идиопатическая.

2. Тип 2. Может варьировать от преобладающей инсулинорезистентности с относительным дефицитом инсулина до преобладающего дефицита секреции инсулина в сочетании или без сочетания с инсулинорезистентностью.

3. Тип 3 (другие специфические типы):

1) генетические дефекты β -клеточной функции:
– разновидности MODY-диабета (дефект генов HNF4, HNF1, IPF 1, глюкокиназы);

– мутации митохондриальной ДНК и др.;

2) генетические дефекты действия инсулина:

– резистентность к инсулину типа А;

– липоатрофический диабет;

– лепрехуанизм;

– синдром Рабсона–Менденхолла и др.;

3) эндокринопатии:

– акромегалия;

– синдром Кушинга;

– феохромоцитома;

– гипертиреоз;

– соматостатинома;

– альдостерома;

– глюкагонома и др.;

4) заболевания экзокринной части поджелудочной железы:

– панкреатит;

– заболевания, причиной которых явилась травма;

– панкреатэктомия;

– неоплазия;

– кистозный фиброз (муковисцидоз) и др.

5) инфекции:

– врожденная краснуха;

– эпидемический паротит;

- вирус коксаки;
- цитомегаловирус и др.
- б) диабет, индуцированный лекарствами или химикатами:
 - глюкокортикоидами;
 - тиреоидными гормонами;
 - тиазидовыми диуретиками;
 - α -интерфероном;
 - никотиновой кислотой;
 - диазоксидом и др.
- 7) другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом:
 - синдром Дауна;
 - синдром Клайнфельтера;
 - синдром Шерешевского–Тернера;
 - синдром Вольфрама (DIDMOAD);
 - синдром Лоренса–Муна–Бидля;
 - миодистрофия;
 - синдром Прадера–Вилли и др.
- 8) необычные формы иммуноопосредованного диабета:
 - системная красная волчанка;
 - ревматоидный артрит;
 - склерокистоз яичников;
 - аутоиммунные поражения ЦНС;
 - синдром полиэндокринной аутоиммунной недостаточности I и II типов и др.;

4. Гестационный диабет.

Транзиторный и перманентный СД новорожденных (неонатальный СД), который развивается в течение первых нескольких недель или месяцев жизни, относится к другим специфическим типам СД, наблюдается редко, с частотой 1 : 300 000–500 000 [5, 6]. Транзиторный СД новорожденных связан с недостаточной продукцией инсулина, которая разрешается в послеродовой период и ассоциируется, главным образом, с задержкой внутриутробного развития [6]. Среди новорожденных с СД 50–60 % детей имеют транзиторные формы и выздоравливают в течение первого года жизни. Перманентная форма СД у новорожденных встречается реже, и эти пациенты нуждаются в пожизненном приеме инсулина.

Клинически неонатальный СД проявляется гипергликемией, дегидратацией, кетоацидозом, развитием диабетической комы. Неадекватно низкая продукция инсулина недостаточна для поддержания нормального уровня глюкозы крови и обуславливает необходимость экзогенного введения гормона. Диагностическими лабораторными признаками неонатального СД являются стойкое повышение в нескольких пробах гликемии выше 9 ммоль/л

перед кормлением и более 11 ммоль/л через час после кормления, показатели глюкозурии — более 1 %. Метаболический ацидоз в большинстве случаев выражен незначительно. Характерно отсутствие островковых аутоантител и гаплотипов класса II главного комплекса гистосовместимости (HLA), которые наблюдаются при манифестации СД 1-го типа.

В момент манифестации заболевания при отсутствии симптомов дисморфогенеза невозможно клинически разграничить транзиторную и перманентную формы неонатального диабета. Считается, что перманентная форма СД в меньшей степени связана с задержкой внутриутробного развития [7], за исключением случаев задержки внутриутробного развития, сочетающихся с агенезией поджелудочной железы [8]. Агенезия поджелудочной железы развивается вследствие мутаций инсулинового промотор-фактора (IPF-1) и транскрипционного фактора поджелудочной железы 1α (PTF-1α) [5]. Эта аномалия может сочетаться с другими дефектами развития: гипоплазия мозжечка, септальные дефекты сердца, отсутствие желчного пузыря [9, 10].

СД опасен своими хроническими осложнениями (ретинопатией, нефропатией, нейропатией и макроангиопатическими осложнениями). Конечные исходы СД включают:

- нарушение 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 с в мире умирает один пациент с СД. Основная причина развития хронических осложнений СД связана с длительно существующим повышенным уровнем сахара крови — гипергликемией.

Наиболее часто встречающимся острым угрожающим жизни осложнением СД является диабетический кетоацидоз (ДКА). Это сложное метаболическое нарушение, проявляющееся гипергликемией, кетозом и ацидозом, возникающими 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 его запоздалая диагностика. Летальность при ДКА составляет от 2 до 5 %, и основной причиной смерти детей служит отек головного мозга.

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ

Эпидемиология

Истинная частота возникновения ДКА неизвестна. Имеются широкие географические вариации частоты его развития в дебюте СД 1-го типа. Частота ДКА обратно пропорциональна региональному уровню заболеваемости СД и колеблется в странах Европы и Северной Америки между 15–70 % [12, 13, 14], т. е. чем лучше диагностируется СД, тем реже встречается его осложнение в виде ДКА.

СД 1-го типа и кетоацидоз более широко распространены у белых детей вследствие ассоциации данной патологии с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) групп DR3 и DR4 (которые встречаются более часто у людей белой расы). У 30 % детей дебют СД начинается с клинических проявлений ДКА, а у 6–8 % детей, болеющих СД, 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-го 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 том числе с нарушениями пищевого поведения; из неблагополучных семей; которым пропустили введение инсулина; с ограниченным доступом к медицинским услугам; при введении инсулина с помощью помпы (вероятность ее отказа).

Потенциальными триггерами развития ДКА являются:

- инфекционные заболевания;
- перерывы во введении инсулина (отказ инсулиновой помпы, пропуск введения дозы инсулина);
- физическая или эмоциональная травма;
- беременность;
- лекарственные взаимодействия, включая алкоголь и особенно кокаин.

Патофизиология

Основные патофизиологические механизмы ДКА у детей и взрослых сходны. Однако ребенок не является миниатюрной копией взрослого человека, и возникновение ДКА у детей имеет ряд отличительных особенностей:

1. Чем меньше ребенок, тем менее классически развивается у него клиническая картина ДКА. У младенцев и детей младшего возраста в домашних условиях сложнее выявить полидипсию, патологическую потерю массы тела, полиурию. Нарастание одышки при прогрессировании ДКА зачастую может

быть расценено как проявление пневмонии, бронхиальной астмы, бронхопневмонии, в связи с чем эти пациенты могут получать лечение глюкокортикостероидами или симпатомиметиками, что еще больше усугубляет метаболические нарушения. Поскольку СД у этих детей в начале его развития часто не подозревается, увеличивается время, в течение которого ребенок остается без медицинской помощи, что приводит к более тяжелому обезвоживанию, ацидозу, нарушению психического статуса (обтундации) и последующему угнетению сознания вплоть до комы.

2. У детей более высока интенсивность основного обмена, а также большая площадь поверхности тела по отношению к его массе, что требует чрезвычайной точности в определении потребностей в воде и электролитах. Расчет базальных потребностей в воде должен тщательно корректироваться при расчете на единицу массы тела, поскольку количество воды на 1 кг массы тела уменьшается по мере роста ребенка.

3. Механизмы ауторегуляции гемодинамики в ЦНС у детей раннего возраста развиты недостаточно или не развиты вовсе, что способствует более частому развитию у них отека головного мозга.

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

5. Кетонурия у новорожденных с перманентным СД обычно умеренная или отсутствует [16]. Эти пациенты могут поступать в стационар с клинической картиной, напоминающей сепсис, вследствие чего у всех новорожденных с лихорадкой, обезвоживанием и потерей массы тела следует предполагать СД.

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

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

Однако, несмотря на избыток глюкозы, нарушение ее утилизации в тканях приводит к тому, что клетки продолжают испытывать энергодефицит.

На этом фоне усиливается выброс упомянутых выше гормонов стресса, стимулирующих гликогенолиз, глюконеогенез, протеолиз, липолиз, кетогенез с целью нормализации обеспечения клеток энергией.

Кетоновые тела (ацетоацетат, β -гидроксималяная кислота, ацетон), являющиеся продуктом протеолиза и липолиза, служат альтернативным источником энергии при сниженном поступлении глюкозы в клетки. Одновременно они, истощая буферные системы крови, приводят к развитию метаболического ацидоза. При возможности необходимо измерять уровень β -гидроксималяной кислоты в крови, поскольку повышение ее уровня ≥ 3 ммоль/л является чувствительным индикатором ДКА. При исследовании мочи на кетоновые тела тест обнаруживает только ацетоацетат и ацетон, но не β -гидроксималяную кислоту — основной кетон при ДКА [19, 20]. В связи с этим, ориентируясь только на анализ мочи, можно недооценить тяжесть кетонемии и полноту ее коррекции. Некоторые лекарственные средства, содержащие сульфгидрильные группы (каптоприл, N-ацетилцистеин, месна, пеницилламин), и вальпроевая кислота, которая частично выводится в виде кетон-содержащего метаболита, могут приводить к ложноположительным тестам мочи на кетоновые тела, а просроченные тест-полоски могут дать ложноотрицательный результат.

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

Гипергликемия приводит к осмотическому диурезу с потерей свободной воды и электролитов, в результате чего развиваются гиповолемия, гипоперфузия тканей и как следствие этого — лактатацидоз (рис. 1).

Прогрессирующее обезвоживание, рост осмолярности плазмы, ацидоз, электролитные расстройства подстегивают дальнейший выброс гормонов стресса и замыкают порочный круг прогрессирующей метаболической декомпенсации. Наблюдающиеся при ДКА нарушения электролитного обмена являются следствием гипергликемии, ацидоза и гиперосмолярности.

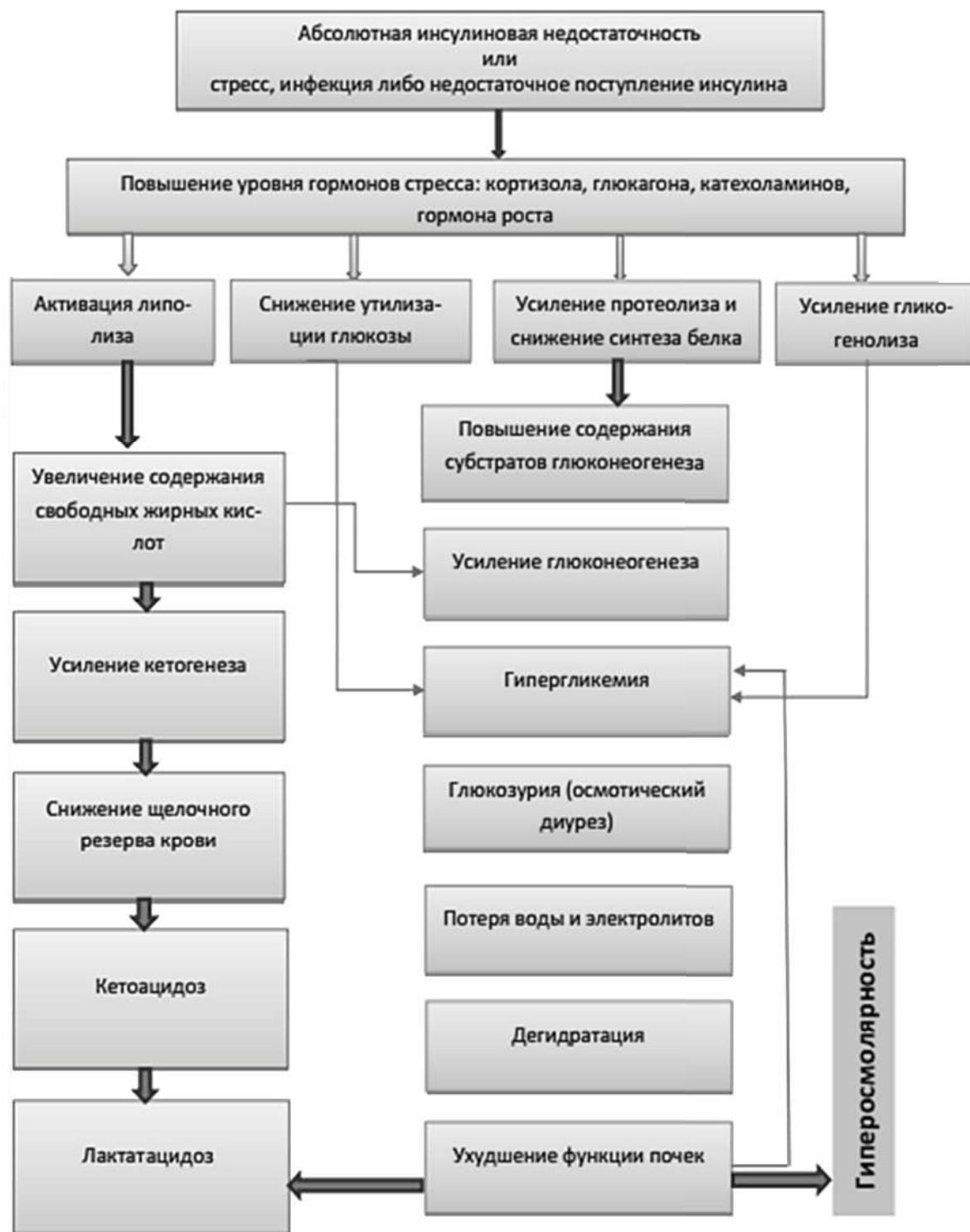


Рис. 1. Патофизиология ДКА

Несмотря на значительное, иногда тяжелое истощение запасов ионов калия в организме пациента с ДКА, часто можно отметить нормальное или повышенное содержание сывороточного калия. Это происходит по причине того, что на фоне развивающегося ацидоза и дефицита инсулина ионы калия

выходят из клеток, а также снижается секреция ионов калия почечными канальцами.

Гипонатриемия, наблюдающаяся у детей с ДКА, чаще всего является гипонатриемией разведения (дильуционной) и возникает в результате выхода свободной воды из клеток во внеклеточное пространство вследствие высокой осмолярности плазмы. В связи с этим необходимо рассчитывать истинную (скорректированную) концентрацию сывороточного Na^+ во избежание ошибок, возникающих при попытке коррекции такой «гипонатриемии», о чем будет сказано ниже.

Клинические проявления

Среди клинических признаков развивающегося ДКА выделяют группу классических симптомов, таких как полидипсия, чувство голода и полифагия, полиурия, а также большую группу неспецифических признаков, появляющихся по мере прогрессирования ДКА. К ним относятся:

- нечеткость 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;
- быстрое глубокое дыхание (Куссмауля);
- obtundация или летаргия.

Несмотря на тяжелое обезвоживание, у 12 % детей с ДКА возникает артериальная гипертензия, и еще 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 осмолярности плазмы. Классические признаки ДКА у маленьких детей, как уже указывалось, часто отсутствуют или проявляются поздно. Согласно недавнему международному консенсусу ДКА определяется наличием гипергликемии, метаболическим ацидозом с низким уровнем сывороточного бикарбоната, высоким уровнем кетоновых тел в сыворотке крови и моче. Диагностические критерии ДКА представлены в табл. 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-гидроксibuтирата в сыворотке	> 3 ммоль/л
Кетонурия	Наличие кетоновых тел в моче	От умеренного до выраженного

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

Таблица 2

Определение степени тяжести ДКА [17]

Степень тяжести ДКА	РН венозной крови	Уровень HCO ₃ ⁻ , ммоль/л
Легкая	7,29–7,20	14–10
Умеренная	7,19–7,10	9–5
Тяжелая	< 7,1	< 5

При подозрении на ДКА начальные лабораторные исследования должны включать:

- исследование уровня гликемии;
- кислотно-основное состояние (КОС) венозной крови (газы венозной крови);
- содержание электролитов в сыворотке крови (включая исследование уровня магния и фосфора);
- уровень креатинина в сыворотке крови;
- уровень β-гидроксibuтирата в сыворотке;
- общий анализ мочи с определением содержания кетоновых тел;
- тест на беременность у девочек-подростков [15].

У пациентов с низким или высоким уровнем сывороточного калия необходимо выполнить электрокардиографическое исследование.

Концентрация натрия в сыворотке является ненадежным показателем степени снижения объема внеклеточной жидкости, поскольку повышенный уровень глюкозы крови способствует перемещению воды во внеклеточное пространство, вызывая дилуционную гипонатриемию. В связи с этим следует рассчитывать скорректированную концентрацию натрия с последующим решением вопроса о необходимости его коррекции.

Расчет скорректированного натрия (сNA⁺) проводится по формуле:

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

Для расчета можно использовать упрощенную формулу Каца:

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

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) позволяет оценить степень контроля гликемии по сравнению с предыдущими месяцами. HbA1c — это специфическое соединение гемоглобина эритроцитов с глюкозой, концентрация которого отражает среднее содержание глюкозы в крови приблизительно за 3 месяца. HbA1c образуется в результате реакции Майяра между гемоглобином и глюкозой крови. Время жизни эритроцитов составляет в среднем 120–125 сут, и именно поэтому уровень HbA1c отражает средний уровень гликемии на протяжении предшествующих 3–4 месяцев. Норма HbA1c — от 4 до 5,9 %. Международная федерация диабета рекомендует поддерживать его уровень ниже 6,5 %. Содержание HbA1c выше 8 % указывает на неудовлетворительное лечение СД.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику ДКА следует проводить с гипергликемическим гиперосмолярным синдромом (ГГС), который характеризуется значительной гипергликемией и высокой осмоляльностью сыворотки без существенного кетоза и метаболического ацидоза. ГГС чаще развивается при СД 2-го типа, однако встречается и при СД 1-го типа, а также при муковисцидозе и у младенцев, особенно с неонатальным диабетом. К развитию ГГС могут приводить некоторые лекарственные средства, например, кортикостероиды и атипичные антипсихотики (клозапин, оланзапин и др.). В 2011 г. Педиатрическое эндокринное общество предложило следующие критерии ГГС:

- концентрация глюкозы в плазме $> 33,3$ ммоль/л;
- артериальный рН $> 7,3$, венозный — $> 7,25$;
- сывороточный бикарбонат > 15 ммоль/л;
- незначительная кетонурия, незначительная кетонемия или ее отсутствие;
- эффективная осмоляльность сыворотки > 320 мОсмоль/кг;
- обтундация (летаргия), агрессивность или судороги (примерно в 50 % случаев).

У некоторых детей на клиническую картину ДКА могут наслоиться признаки ГГС, в частности выраженная гипергликемия, что требует соответствующей коррекции проводимой терапии, например, потребуются очень медленное снижение гипергликемии минимальными дозами инсулина, чтобы избежать резкого падения осмоляльности сыворотки, при котором существенно возрастает риск тромбозов и отека мозга.

НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ РЕБЕНКА

При подозрении на ДКА (до подтверждения диагноза) проводится следующее:

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей. По возможности интубации трахеи следует избегать [17], но ребенку в бессознательном состоянии или с тяжелой оглушенностью при отсутствии нормальных защитных рефлексов дыхательных путей необходимо обеспечить защиту дыхательных путей. Для этого делают быструю последовательную индукцию и интубацию трахеи (цель — снижение риска аспирации путем максимального сокращения времени манипуляции), а также ставят назогастральный зонд с аспирацией желудочного содержимого, после чего зонд оставляют в желудке открытым.

При декомпенсированном кетоацидозе с наличием дыхания Куссмауля (проявление гипервентиляции как механизма респираторной компенсации метаболического ацидоза) после перевода пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) очень важно настроить ее 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.

2. Оксигенотерапия. Это подача 100 % кислорода через маску при тяжелой циркуляторной недостаточности.

3. 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 ставить катетер в центральную вену из-за высокого риска тромбоза*. Если центральный венозный катетер (ЦВК) установлен, его необходимо удалить сразу же, как только позволит состояние ребенка. При наличии ЦВК необходимо рассмотреть вопрос о профилактике тромбоза низкомолекулярными гепаринами, особенно у детей старше 12 лет [17].

4. Кардиальный мониторинг. В первую очередь он необходим для оценки характера изменений ЭКГ, свойственных для тяжелых нарушений обмена калия (гипо-, гиперкалиемия).

5. Начало регидратационной терапии. Независимо от степени тяжести ДКА все дети нуждаются в болюсном введении 0,9%-ного раствора хлорида натрия из расчета 10 мл/кг в течение 60 мин. При явлениях шока (слабый пульс на периферии, увеличенное время заполнения капилляров, тахикардия и/или артериальная гипотензия) начинают внутривенное введение 0,9%-ного раствора хлорида натрия в дозе 20 мл/кг болюсом (при необходимости болю-

сы можно повторять до суммарной дозы 40 мл/кг). При отсутствии должного гемодинамического эффекта следует рассмотреть вопрос об использовании лекарственных средств инотропного действия.

Подтверждение диагноза:

1. Сбор анамнеза: выяснение наличия полидипсии, полиурии и других признаков СД; получал или нет ребенок противодиабетическое лечение (если да, не было ли пропусков введения инсулина).

2. Выявление клинических признаков ДКА (ацидотическое дыхание, признаки дегидратации, абдоминальные боли, рвота, сонливость и др.).

3. Лабораторные признаки: в образце крови из пальца — повышение уровня глюкозы > 11 ммоль/л, $\text{pH} < 7,3$ и/или $\text{HCO}_3 < 15$ ммоль/л, уровень кетонов в крови > 3 ммоль/л; в моче — наличие глюкозы и кетоновых тел.

Дальнейшее обследование:

1. Биохимический (глюкоза, мочевины, креатинин, электролиты, КОС, осмолярность плазмы, уровень кетоновых тел, HbA1c и др. (по показаниям)) и общий анализ крови.

2. Оценка степени дегидратации (табл. 3). Степень дегидратации при ДКА у детей обычно несколько завышается. На тяжесть дефицита внеклеточной жидкости могут указать концентрация мочевины в сыворотке крови и гематокрит. Концентрация натрия — ненадежный критерий для оценки дефицита воды (см. выше).

Таблица 3

Оценка степени дегидратации при 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
Артериальное давление	Норма	Норма	Снижено
Сердечный ритм	Норма	Учащение/ослабление пульса	Ускоренный/слабый пульс
Симптом «бледного пятна»	Норма	2 с	> 3 с
Тургор кожи	Норма	Снижен*	Нет
Глаза	Норма	Слегка запавшие, тургор глазных яблок снижен	Запавшие, мягкие глазные яблоки

Параметр	Легкая (младенцы — ≤ 5%, дети — ≤ 3%)	Средняя (младенцы — 6–10 %, дети — 4–6 %)	Тяжелая (младенцы — > 10–15 %, дети — > 6–10 %)
Слизистые оболочки	Влажные	Сухие	Очень сухие, запекшиеся
Диурез	Норма	Снижен	Анурия

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

Клиническая оценка степени обезвоживания, основанная на физикальном обследовании и основных показателях жизнедеятельности, неточна, поэтому степень обезвоживания при легком ДКА условно принимают за 5 %, при средней тяжести — 7 %, а при тяжелом ДКА — 10 %. Наиболее сильно коррелируют со степенью дегидратации повышение сыровоточного уровня мочевины и анионная разница по данным КОС.

3. Оценка неврологического статуса. Используются шкалы комы Глазго или FOUR (прил. 1, 2). Наличие коматозного состояния при поступлении ребенка требует незамедлительного выявления признаков (при их наличии) и лечения отека мозга. Выраженность коматозного состояния напрямую зависит от степени ацидоза, однако наличие признаков повышения внутричерепного давления предполагает развитие отека мозга.

Обязательно повторное неврологическое обследование после начала лечения: в первые 6 ч ежечасно, затем каждые 3 ч (оценка уровня сознания, неврологические симптомы, другие признаки отека мозга).

4. Выявление признаков отека головного мозга.

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

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

7. Взвешивание ребенка. Если клиническое состояние ребенка не позволяет это сделать, для расчетов используют данные последнего взвешивания ребенка или определяют его предполагаемый вес при помощи специальных таблиц (прил. 3). В процессе лечения необходимо дважды в сутки взвешивать пациента для оценки адекватности регидратационной терапии.

8. Строгий учет диуреза (у детей младшего возраста и детей с нарушением сознания — постановка мочевого катетера или мочеприемника).

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

Каждые 1–2 ч необходимо контролировать уровень кетоновых тел в крови, а при отсутствии возможности определения в крови контролируют их содержание в моче.

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

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Цели интенсивной терапии ДКА у детей:

1. Восстановление перфузии тканей, что позволит увеличить потребление глюкозы, гломерулярную фильтрацию и разрешить метаболический ацидоз.

2. Торможение кетогенеза путем 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 обычно программа регидратационной терапии рассчитывается на 48 ч, однако ДКА в большинстве случаев разрешается в первые 24 ч после начала лечения, и оставшийся до полной регидратации дефицит замещается пероральным приемом жидкости после перехода на подкожное введение инсулина.

Восстановление внутрисосудистого объема особенно важно у детей с тяжелым обезвоживанием или нарушением кровообращения. Ребенку с ДКА необходимо обеспечить положительный водный баланс при тщательном контроле поступления и выведения жидкости. Потери с мочой обычно не учитываются в общем объеме замещающей жидкости, но в некоторых случаях

объем мочи необходимо возмещать, в частности, у детей со смешанными проявлениями ДКА и ГГС.

Расчет скорости инфузии для детей с ожирением должен проводиться так же, как и у других детей, т. е. расчет объема жидкости на идеальную массу тела у этих детей не требуется. В случае, если расчетный объем жидкости для детей с ожирением превышает объемы, рекомендованные для взрослых, следует пользоваться рекомендациями для взрослых (максимум 1 л 0,9%-ного раствора хлорида натрия на болюсное введение и дальнейшая инфузия жидкости со скоростью 500 мл/ч).

В этих случаях следует обращать внимание на сывороточную концентрацию натрия у пациента. Если она снижена и не повышается в ходе регидратационной терапии по мере снижения глюкозы крови, необходимо увеличить содержание натрия в инфузионных средах.

Продолжаются споры по поводу оптимальных режимов регидратационной терапии и ее роли в плане развития отека головного мозга у детей с ДКА. Последние данные свидетельствуют о том, что нарушение церебральной перфузии и состояние гипервоспаления, вызванное ДКА, играют важную роль в повреждении головного мозга, а изменения, связанные с инфузионной терапией, вероятно, оказывают на него минимальное влияние [17].

Исследованиями установлено, что содержание натрия в растворах для регидратации значительно влияет на изменение концентрации натрия в сыворотке крови, тогда как скорость инфузии оказывает минимальное влияние. Это говорит о том, что повышение сывороточной концентрации натрия не является рутинным направлением лечения ДКА.

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

Падение уровня натрия в процессе регидратационной терапии является признаком развивающегося отека мозга. Быстрое и продолжительное повышение уровня сывороточного натрия обусловлено потерей свободной воды с мочой и также 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 отека головного мозга. В январе 2020 г. BSPED (British society for pediatric endocrinology and diabetes) опубликовало новые рекомендации по лечению ДКА у детей, в которых первоначальный ограничительный подход к введению жидкости сменился более либеральным подходом к регидратации и жидкости поддержания [25]. Это было основано на данных исследований, которые показали, что нет существенной разницы в исходах ДКА при быстрой или более медленной регидратации [26]. Кроме того, было показано,

что начальный уровень сознания ребенка тесно связан с уровнем рН, слабо связан с возрастом и не зависит от уровней глюкозы и натрия в плазме [26, 27]. Однако эти доказательства не исключают того, что нарушение водного баланса также может способствовать развитию отека мозга. Кроме того, существуют риски, связанные с неадекватной регидратационной терапией. Но с учетом того, что ни скорость введения, ни содержание хлорида натрия во вводимых растворах значительно не влияют на неврологические исходы у детей с ДКА [26], ограничения введения жидкости не являются обязательными [28].

При намерении врача осуществить быструю регидратацию необходимо учитывать исходное состояние ребенка и обеспечить тщательное наблюдение за пациентом, особенно за динамикой его неврологического статуса, а при ухудшении состояния провести соответствующую коррекцию скорости введения жидкости либо немедленно начать лечение отека мозга.

В любом случае следует оценить возможную пользу или вред от быстрой регидратации, но во главу угла при выборе программы регидратационной терапии необходимо поставить безопасность пациента.

Регидратационная терапия может проводиться 0,45–0,95%-ным раствором хлорида натрия, сбалансированным раствором Рингер-лактата, раствором Гартмана и другими солевыми растворами (например, плазмалитом). Растворы для регидратационной терапии должны обладать тоничностью в диапазоне 0,45–0,95%-ного раствора NaCl.

Решение об использовании изотонического или гипотонического раствора принимается на основе клинической оценки (степени гидратации ребенка, концентрации натрия в сыворотке, осмоляльности).

До начала регидратационной терапии необходимо тщательно учесть все объемы жидкости, полученные ребенком, особенно на догоспитальном этапе. При расчете объема инфузионной терапии учитывается объем дефицита и объем жидкости поддержания для восстановления адекватной тканевой перфузии. При расчете общей потребности в жидкости вычитаются все начальные болюсы, за исключением случаев, когда ребенок находится в состоянии шока.

После восстановления объема циркулирующей крови рассчитывается суточная потребность ребенка в жидкости:

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

где ЖП — жидкость поддержания; Д — дефицит жидкости (л); V_p — объем введенной ребенку жидкости на догоспитальном этапе и во время проведения начальной регидратационной терапии.

Дефицит жидкости рассчитывается следующим образом:

$$\text{Д} = \text{дегидратация (\%)} \cdot \text{массу тела (кг)} \cdot 10.$$

ДКА характеризуется выраженными потерями воды и электролитов из интрацеллюлярного и экстрацеллюлярного водных компартментов (табл. 4).

Таблица 4

Потери жидкости и электролитов у детей с ДКА и суточная потребность у здоровых детей

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

* У каждого ребенка индивидуальные потери могут быть больше или меньше указанных.

** Потребность в электролитах указана на 100 мл жидкости поддержания.

Для определения объема жидкости поддержания рекомендованы три формулы:

1. Формула Холидея–Сегара:

- 100 мл/кг на первые 10 кг веса;
- 1000 мл + 50 мл/кг на каждый килограмм свыше 10;
- 1500 мл + 20 мл/кг на каждый килограмм свыше 20.

Максимальный вес для расчета жидкости поддержания — 75 кг.

2. Упрощенная формула Холидея–Сегара (объем почасовой инфузии):

- < 10 кг — 4 мл/кг/ч;
- 11–20 кг — 40 мл + 2 мл/кг/ч;
- > 20 кг — 60 мл + 1 мл/кг/ч [24].

3. Формула, основанная на площади поверхности тела, для детей с весом менее 10 кг: 1500 мл/м²/сут [29].

Использование больших объемов растворов с высоким содержанием хлоридов часто приводит к развитию гиперхлоремического ацидоза, поскольку почки при ДКА преимущественно выводят кетоны, а не хлориды. При развитии гиперхлоремии развивается стойкий дефицит оснований или низкий уровень бикарбоната, что может быть ошибочно расценено как продолжающийся (неразрешенный) кетоацидоз. Чтобы избежать этого, необходимо оценить уровень кетоновых тел в крови или при недоступности данного исследования 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 физиологический раствор хлорида натрия на раствор Рингер-лактата, где часть хлоридов заменена лактатом.

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

Возмещение дефицита калия

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

Калий теряется со рвотой и вследствие осмотического диуреза. Кроме того, гиповолемия как результат дегидратации приводит к развитию вторичного гиперальдостеронизма, способствующего увеличению экскреции калия с мочой. Несмотря на это, уровень сывороточного калия при поступлении ребенка с ДКА может быть нормальным, повышенным или сниженным. Развитие почечной дисфункции, обусловленной ДКА, снижает экскрецию калия, тем самым повышая его концентрацию в сыворотке [29].

Введение инсулина и коррекция ацидоза перемещают калий в клетки, приводя к снижению его сывороточной концентрации. Инсулин также оказывает альдостероноподобный эффект, увеличивающий потери калия с мочой. Продолжительное внутривенное введение инсулина, особенно в высоких дозах, может поддерживать гипокалиемию, несмотря на его дотацию с инфузионными растворами.

Тяжелая гипокалиемия (менее 2,5 ммоль/л) предрасполагает к нарушениям сердечного ритма и является независимым маркером неблагоприятного исхода ДКА. Возмещение калия требуется всем детям с ДКА независимо от его концентрации в крови, за исключением случаев почечной недостаточности.

Если у ребенка с ДКА отмечается гипокалиемия при поступлении в стационар, необходимо немедленно начинать ее коррекцию одновременно с болюсным введением жидкости (*до начала инсулинотерапии!*), поскольку уровень калия после введения инсулина может снизиться до критических значений.

Иногда может потребоваться доза КСI, превышающая 40 ммоль/л вводимого раствора, но в таком случае необходимы тщательный мониторинг ЭКГ, особенно зубца Т (рис. 2), и *постановка ЦВК*.

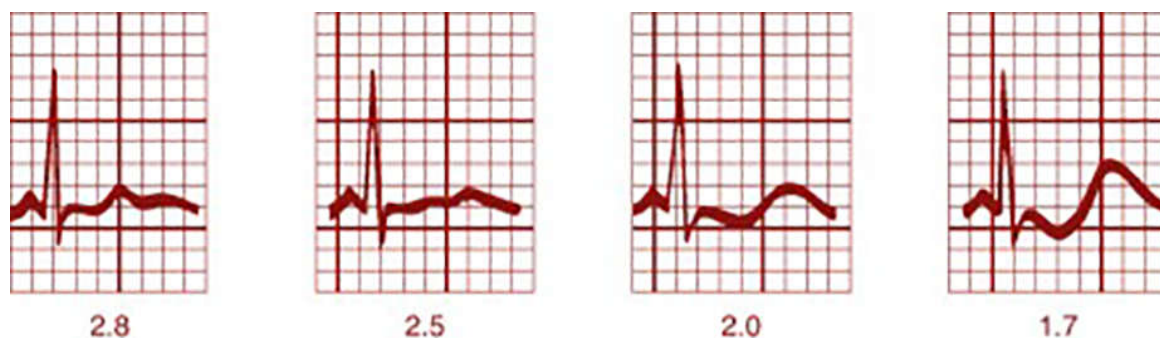


Рис. 2. Изменения ЭКГ при гипокалиемии (концентрация калия в сыворотке крови в ммоль/л)

У детей с начальным уровнем калия менее 3,5 ммоль/л вводится болюс калия хлорида (не более 0,5 ммоль/кг/ч) под контролем ЭКГ, и *только после нормализации уровня калия в крови начинается введение инсулина*. Во всех остальных случаях возмещение дефицита калия проводится после введения начальных болюсов жидкости во время проведения регидратации параллельно с началом инсулинотерапии.

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

Возмещение дефицита фосфора

Истощение внутриклеточных запасов фосфора при ДКА происходит в результате выхода ионов фосфора из клеток во внеклеточный компартмент вследствие метаболического ацидоза. Во время лечения ДКА уровень фосфора в крови может снижаться как в результате гемодилюции, так и вследствие инсулинопосредованного возврата фосфора в клетки.

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

Тяжелая гипофосфатемия может иметь серьезные последствия, которые обусловлены истощением запасов внутриклеточного фосфора. Это приводит к снижению внутриклеточного уровня аденозинтрифосфата и нарушению клеточных функций, а снижение 2,3-дифосфоглицерата увеличивает сродство гемоглобина к кислороду и затрудняет отдачу кислорода тканям. При тяжелой гипофосфатемии развивается метаболическая энцефалопатия, могут наблюдаться судорожный синдром, нарушение сократимости миокарда, желудочковые аритмии, дыхательная недостаточность, гемолитическая анемия, миопатия, рабдомиолиз, дисфагия, паретическая кишечная непроходимость.

Тяжелую гипофосфатемию ($< 0,32$ ммоль/л), даже бессимптомную, необходимо лечить незамедлительно введением фосфата калия, при этом могут потребоваться снижение дозы инсулина или даже временное прекращение его введения до повышения уровня фосфора. Фосфат калия комбинируют с хлоридом калия, при этом необходимо контролировать уровни магния и кальция в крови пациента.

На сегодня недостаточно данных для разработки рекомендаций по профилактике и лечению гипофосфатемии.

Инсулинотерапия

Регидратация сама по себе может снизить концентрацию глюкозы в плазме, однако инсулинотерапия необходима в первую очередь для восстановления нормального клеточного метаболизма, подавления липолиза и кетогенеза, а также для нормализации уровня глюкозы крови.

Инфузию инсулина рекомендуется начинать не ранее чем через 1–2 ч после начала инфузионной терапии и при условии нормализации уровня сывороточного калия. Если пациент с СД и ДКА пользовался инсулиновой помпой, перед началом внутривенного титрования инсулина ее необходимо отключить.

Начальная доза простого инсулина — $0,05–0,1$ ед/кг/ч (50 единиц простого 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 ребенка уровень $pH > 7,15$, рекомендуется начинать инсулинотерапию с минимальной дозы ($0,025–0,05$ ед/кг/ч). У детей в возрасте менее 5 лет с ДКА легкой степени достаточная доза инсулина составляет от $0,025$ ед/кг/ч.

Путь введения инсулина внутривенный, в отдельную венозную линию. В начале лечения не следует вводить внутривенный болюс инсулина. Это может спровоцировать шок за счет быстрого снижения осмотического давления плазмы или фатальное нарушение сердечного ритма вследствие усугубления гипокалиемии. Катетер для инфузии должен быть промыт инсулином перед началом его титрования. Для проведения инсулинотерапии не рекомендуется использовать ЦВК, поскольку большое мертвое пространство катетера может стать причиной нестабильного поступления инсулина.

Доза инсулина должна оставаться стабильной до разрешения ДКА (рН > 7,3, бикарбонат > 8 ммоль/л, уровень β -оксигидробутирата < 1 ммоль/л или нормализация анионного промежутка). Это может занять больше времени, чем нормализация уровня глюкозы крови. С целью контроля степени ацидоза необходимо каждые 2 ч контролировать рН венозной крови и уровень β -оксигидробутирата сыворотки. При адекватной дозе инсулина уровень β -оксигидробутирата должен снижаться примерно на 0,5 ммоль/л/ч. Если ожидаемая скорость биохимического улучшения недостаточна, следует увеличить дозу инсулина под контролем гликемии.

Если у ребенка наблюдается повышенная чувствительность к инсулину, доза препарата может быть снижена при условии, что метаболический ацидоз продолжает разрешаться.

Во время введения болюсов растворов и с началом регидратационной терапии концентрация глюкозы крови резко снижается вследствие гемодилюции. После начала инсулинотерапии скорость снижения уровня глюкозы должна составлять 2–5 ммоль/л/ч. Чтобы предотвратить ее дальнейшее быстрое снижение и гипогликемию после начала регидратационной терапии, во вводимые растворы нужно добавить 5%-ный раствор глюкозы (общий объем инфузии при этом должен оставаться в пределах расчетного), когда уровень глюкозы крови снижается до 17–14 ммоль/л или даже при более высоких значениях гликемии или когда скорость снижения уровня глюкозы превышает 5 ммоль/л/ч. Для предупреждения гипогликемии на фоне титрования инсулина понадобится введение 10- или 12,5%-ного раствора глюкозы. С этой целью рекомендуется использовать метод «двух мешков», когда один мешок содержит 0,9- или 0,45%-ный раствор NaCl с 10%-ной глюкозой, а другой — только 0,9- или 0,45%-ный раствор NaCl. Благодаря этому можно варьировать скорость введения этих двух типов растворов, чтобы поддерживать уровень глюкозы в пределах 8,3–13,9 ммоль/л (рис. 3).

Если биохимические критерии ДКА не улучшаются после начала инсулинотерапии и регидратации, необходимо повторно оценить состояние ребенка, пересмотреть дозу инсулина и исключить другие возможные причины сниженного ответа на инсулин, например, присоединение инфекции, ошибки в приготовлении раствора инсулина, путь его введения.



Рис. 3. Метод «двух мешков»

В случае, когда непрерывное внутривенное введение инсулина невозможно, а также у детей с неосложненным ДКА легкой и средней степени тяжести, вводится подкожно быстродействующий инсулин — инсулин лизпро или инсулин аспарт. Однако этот метод инсулинотерапии не рекомендуется использовать у детей с нарушением периферического кровообращения.

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

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

Если уровень гликемии снизился до < 14 ммоль/л, а ДКА не разрешился ($\text{pH} < 7,3$), добавляется инфузия раствора глюкозы (5–10%-ная 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/ч. Если уровень β -гидроксибутирата в крови не снижается в течение 6–8 ч, следует обсудить вопрос об увеличении дозы инсулина до 0,1 ед/кг/ч или более на фоне подачи глюкозы.

Планировать переход на подкожное введение инсулина рекомендуется после купирования ацидоза и хорошей переносимости принимаемых внутрь растворов. При этом наиболее удобным временем перехода на подкожное введение инсулина является его введение перед приемом пищи. При снижении уровня кетоновых тел в плазме ниже 1 ммоль/л переходят на подкожное введение инсулина (при этом в моче еще могут определяться кетоновые тела) и продолжают внутривенную инфузию растворов до тех пор, пока ребенок не начнет 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 мин для инсулина ультракороткого действия (аспарт (НовоРапид), глулизин (Апидра), лизпро (Хумалог)) или за 1–2 ч для инсулина короткого действия (Антрапид, Хумулин Рапид) до прекращения внутривенной инфузии инсулина. Это требуется для того, чтобы было достаточно времени для начала действия подкожно введенного инсулина.

Для инсулинов средней продолжительности действия (инсулин НПХ — Протафан, Химулин НПХ) 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.

Ацидоз и его коррекция

Тяжелый метаболический ацидоз наиболее значимо отражается на функции сердечно-сосудистой системы. Снижение pH 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.

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

Если ацидоз не разрешается, т. е. не повышается рН и не снижается анионный промежуток, необходимо:

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

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

1. Бикарбонат натрия следует очень осторожно вводить, когда $\text{pH} \leq 7,1$ и **имеются признаки нарушения сердечной деятельности**. Цель введения — повысить рН до 7,2. Поскольку ожидается нарастание PCO_2 после введения бикарбоната натрия, требуется наличие адекватной вентиляции/дыхания пациента для увеличения элиминации CO_2 . При тяжелой гипокалиемии введения соды следует избегать.

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

3. 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 рН артериальной крови [35].

4. Использование бикарбоната натрия также 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].

В случае ДКА назначение бикарбоната натрия следует рассматривать в ситуации, когда спустя 1–2 ч после начала инсулинотерапии и продолжающейся регидратации рН крови остается 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 контрактильной способности миокарда.

Дефицит бикарбоната натрия рассчитывается по приведенной ниже формуле:

$$\text{Дефицит (ммоль)} = (\text{желаемый } \text{HCO}_3 - \text{измеренный } \text{HCO}_3) \cdot 0,3 \cdot m \text{ (кг)}.$$

Рассчитанную дозу вводят внутривенно медленно (не менее чем за 60 мин). Быстрое введение бикарбоната натрия может привести к развитию гипокалиемии. До начала терапии бикарбонатом натрия следует учесть его влияние на уровень ионизированного кальция в сыворотке крови и совместимость с другими лекарственными средствами. Если уровень ионизированного кальция в сыворотке меньше 1 ммоль/л, необходимо провести его коррекцию до начала введения бикарбоната, поскольку резкое снижение концентрации ионизированного кальция может привести к развитию аритмий, судорог и даже тетании [32].

Введение бикарбоната натрия может вызвать парадоксальный ацидоз центральной нервной системы (возникает во время быстрого введения бикарбоната, когда рН ЦНС и спинномозговой жидкости снижается на фоне повышения рН крови) и способствовать развитию отека мозга.

Осложнения

Отек мозга. Основной причиной неблагоприятного исхода ДКА у детей является повреждение головного мозга, проявляющееся в тяжелых случаях клиническими признаками отека головного мозга. Частота клинически явного повреждения головного мозга у детей с кетоацидозом составляет 0,5–0,9 %, а летальность достигает 21–24 % [19].

Ментальные нарушения (< 14 баллов по шкале комы Глазго) наблюдаются приблизительно у 4–15 % детей с ДКА и часто связаны с умеренно выраженным отеком мозга, который выявляется только при нейровизуализации. Это указывает на то, что отек мозга у данной категории детей не является редким проявлением, но протекает с переменной тяжестью.

Отек мозга — непредсказуемое осложнение, которое наиболее часто возникает у детей младшего возраста и при дебюте СД. Первоначальная версия о том, что причиной отека мозга при ДКА является быстрое введение жидкости, приводящее к снижению сывороточной осмоляльности, в настоящее время пересмотрена. Последние данные указывают на то, что недоста-

точная церебральная перфузия и состояние гиперовоспаления, обусловленные ДКА, играют главную роль в повреждении головного мозга и развитии отека [36]. Примечательным является то, что выраженность отека мозга в этом случае 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 были продемонстрированы экспериментально. Было отмечено, что при ДКА повышается уровень цитокинов и хемокинов в ткани мозга, активируются церебральная микроглия и реактивный астроглиоз [36, 38]. Выявлено также повреждение гематоэнцефалического барьера, особенно выраженное при развитии фатального отека мозга. Более часто повреждение головного мозга при ДКА наблюдается у маленьких детей, у детей с дебютом СД и у детей с длительно сохраняющимися симптомами ДКА.

Эпидемиологические исследования выявили ряд факторов риска отека головного мозга:

- впервые возникший СД;
- низкое P_aCO_2 ;
- выраженная гипокапния при поступлении;
- повышенный уровень мочевины крови;
- тяжелый ацидоз при поступлении.

Лечение метаболического ацидоза бикарбонатом натрия также ассоциируется с повышенным риском повреждения головного мозга, и эта ассоциация сохраняется после коррекции тяжести ДКА.

Клинически значимое повреждение мозга может произойти в первые 12 ч после начала лечения, однако может проявиться до начала лечения или реже возникает после 24–48 ч от начала проводимой терапии. Клинически выраженный отек мозга приводит к летальности в 40–90 % случаев [39]. Связь между высокой скоростью инфузии жидкости и развитием отека мозга имеет тенденцию к статистической значимости, но не достигает ее.

Наиболее правдоподобная гипотеза о механизмах развития отека мозга при ДКА заключается в том, что он возникает вследствие гипоперфузии ткани головного мозга, приводящей к цитотоксическому отеку (набуханию и гибели клеток), имеющему место уже при поступлении ребенка в стационар, за которым следует вазогенный отек (разрушение гематоэнцефалического барьера, капиллярная утечка) на фоне проводимой терапии. Имеются подтверждающие эту гипотезу доказательства, указывающие на связь между гипоперфузией и факторами риска отека мозга (высокий уровень мочевины крови, низкий уровень бикарбоната и P_aCO_2). В ряде исследований показано, что отек мозга при ДКА является результатом раннего ишемического по-

вреждения головного мозга с последующим его реперфузионным повреждением во время лечения [39].

Симптоматика повреждения головного мозга может проявиться вначале легкой или умеренной головной болью, и, если головная боль появилась в процессе лечения и прогрессирует, это должно бытьстораживающим признаком. Диагностика отека мозга основана на прикроватной оценке неврологического статуса пациента. Симптомы, которые выявлены перед началом лечения, при постановке диагноза «отек мозга» не учитываются.

К диагностическим критериям отека мозга у детей с ДКА относят:

- 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 (глазодвигательные нарушения, птоз, нарушение фотореакции зрачков);
- измененный нейрогенный дыхательный паттерн (тахипноэ, хрюканье, дыхание Чейна–Стокса);
- изменение скорости мышления / флюктуирующий уровень сознания;
- длительное замедление сердечного ритма (снижение ЧСС более чем на 20 в 1 мин), не связанное с улучшением объема циркулирующей крови или сном;
- рвота;
- головная боль;
- летаргия или трудное пробуждение;
- диастолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст.;
- возраст < 5 лет.

При возникновении вышеуказанных симптомов необходимо в первую очередь исключить гипогликемию.

Лечение отека мозга начинается сразу же, как только было заподозрено данное осложнение. Оно заключается в следующем:

1. Приподнять головной конец кровати под углом 30–40°.
2. Отрегулировать скорость введения жидкости таким образом, чтобы избежать артериальной гипотензии, поскольку это приведет к снижению церебрального перфузионного давления. Следует избегать чрезмерного введения жидкости, что может усугубить прогрессирование отека.
3. Внутривенно ввести маннитол в дозе 0,5–1 г/кг (2,5–5 мл/кг 20%-ного раствора) в течение 15–20 мин. Это лечение должно быть начато сразу же, как только у ребенка появилась головная боль или замедление пульса. Эффект маннитола должен проявиться через 15 мин и продолжаться около 120 мин. При необходимости ту же дозу маннитола можно повторить через 30 мин.

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

5. Интубация трахеи может понадобиться пациенту при угрожающей дыхательной недостаточности на фоне угнетения сознания и прогрессирования неврологической симптоматики. Интубация по возможности должна выполняться опытным врачом.

6. При переводе пациента на ИВЛ следует поддерживать нормокапнию, поскольку гипервентиляция и развивающаяся при этом гипокапния приведут к церебральной вазоконстрикции и ишемии мозга. Гипервентиляция может понадобиться только в случае возникновения необходимости экстренного снижения внутричерепного давления.

После проведения противоотечной терапии и стабилизации состояния пациента необходимо рассмотреть вопрос о проведении краниоцеребральной визуализации. ***Лечение отека мозга не должно откладываться ради получения данных магнитно-резонансной томографии!***

Необходимость проведения нейровизуализации объясняется тем, что требуется исключение состояний, при которых придется проводить нейрохирургическое вмешательство (например, внутричерепное кровоизлияние) или антикоагулянтную терапию (церебральный тромбоз).

Гипогликемия и гипокалиемия. Избежать развития этих осложнений можно путем тщательного контроля скорости введения растворов.

При быстром снижении гликемии показано увеличение подачи глюкозы, даже если ее уровень в крови остается выше нормы (при этом возможно снижение скорости подачи инсулина $< 0,05$ ед/кг/ч при сохраняющейся кетонемии).

Введение препаратов калия должно продолжаться в течение всего времени инфузионной терапии. Максимальная рекомендуемая скорость внутривенного введения препаратов калия — не более 0,5 ммоль/кг/ч. Если гипокалиемия сохраняется, несмотря на максимальную скорость введения хлорида калия, следует снизить скорость введения инсулина.

Коагулопатические осложнения. При СД 1-го 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 Виллебранда [41]. Развитие ДКА также сопровождается повышенной продукцией маркеров воспаления и цитокинов, активацией системы комплемента [42]. Это состояние воспаления в сочетании с нарушением нормального коагуляционного каскада сопровождается повышенным риском тромбозов и инсульта при ДКА [39].

У детей с ДКА после катетеризации центральных вен часто наблюдается тромбоз глубоких вен, особенно у детей в состоянии шока и выраженного обезвоживания. Так, по наблюдениям J. A. Gutierrez et al. [43] и J. M. Worly et al. [44] эхографические признаки тромбоза бедренной вены появляются уже через 48 ч после ее катетеризации. Следует отметить, что у детей с тромбозом глубоких вен имеет место более высокий уровень гликемии, скорректированный уровень натрия и более низкие значения рН и бикарбоната. Тромбоз глубоких вен после их катетеризации чаще возникает у детей в возрасте до 3 лет (малый диаметр сосудов, высокая вероятность повреждения интимы сосуда, развития стаза крови, что представляет классическую триаду Вирхова).

При развитии тромбоза глубоких вен рекомендуются удаление ЦВК и терапия низкомолекулярными гепаринами до разрешения тромбоза (по данным ультразвукового исследования или компьютерной томографии), которая может занять до 6 месяцев. С учетом вышесказанного следует максимально избегать катетеризации центральных вен детям с ДКА. В случае необходимости длительного (более 48 ч) использования ЦВК необходима профилактика тромботических осложнений низкомолекулярными гепаринами (табл. 5).

Таблица 5

Терапевтические и профилактические дозы низкомолекулярного гепарина

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

Примечание: п/к — подкожно.

К редким осложнениям ДКА, связанным с нарушениями гемостаза, относятся церебральный венозный тромбоз, который встречается в 0,67 случаев на 100 000 детей в год [45] и инсульты (от 2 до 13 случаев на 100 000 детей в год) [46]. Геморрагические и ишемические инсульты составляют примерно 10 % всех интракраниальных осложнений ДКА у детей, при этом не все случаи инсульта при ДКА связаны с развитием отека мозга. Проконгулянтное

состояние при ДКА повышает риск ишемического повреждения головного мозга, а затем может произойти последующая геморрагическая конверсия на фоне гипоксемии и повреждения сосудов [42]. Диагностика инсульта на фоне ДКА сложна, поскольку симптоматика и лабораторные данные при кетоацидозе и инсульте во многом сопоставимы, а очаговые неврологические признаки наблюдаются менее чем у 30 % пациентов.

Рекомендации по лечению инсультов у детей с ДКА на сегодня не разработаны. При подозрении на инсульт необходимы немедленная неврологическая визуализация и консультация невролога. Показания к тромболизису также не сформированы, однако есть данные об эффективности использования системного тромболизиса путем внутривенного введения тканевого активатора плазминогена [47, 48]. Полное выздоровление после артериального ишемического инсульта, венозного тромботического инсульта и геморрагического инсульта отмечено только 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 (ОПП). Факторами риска являются высокий уровень глюкозы крови, мочевины, креатинина, натрия и осмолярности [42]. Для рабдомиолиза характерны повышение уровня креатинфосфокиназы и развитие миоглобинемии и миоглобинурии. Наиболее частыми причинами острого рабдомиолиза у детей с ДКА являются сопутствующие вирусные инфекции (вирусный миозит), травмы, применение лекарственных средств и метаболические заболевания. Рабдомиолиз часто протекает субклинически. Частота миоглобинурии у детей с ДКА составляет 10 % [49]. Практически у всех детей с рабдомиолизом наблюдается смешанная клиническая картина ГГС и ДКА со значительным обезвоживанием и развитием острой почечной недостаточности (5 % всех случаев рабдомиолиза) [50]. Тяжелым осложнением рабдомиолиза также являются тяжелая 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).

ОПП. Частота его развития у детей с ДКА составляет 43–64 %, и в большинстве случаев нарушение функции почек носит преренальный характер вследствие тяжелой дегидратации. Однако у некоторых детей тяжесть ОПП достигает 2–3-й степени, что указывает на развитие канальцевого повреждения (ренальная форма ОПП). Функция почек обычно нормализуется после разрешения ДКА, однако эпизоды ОПП увеличивают в последующем риск развития диабетической болезни почек.

Системные инфекции. В ряде случаев инфекции являются триггером развития метаболической декомпенсации и ДКА при СД. Пациенты

с кетоацидозом чувствительны к некоторым инфекциям, и среди крайне редких, но смертельных инфекций, осложняющих ДКА у детей, следует назвать мукормикоз — оппортунистическую грибковую инфекцию, вызываемую сапрофитными, повсеместно распространенными организмами класса *Zygomycetes*. Риноцеребральный мукормикоз является наиболее агрессивной локализацией. Преимущественно страдают диабетики с декомпенсацией кетоацидоза и пациенты с ослабленным иммунитетом (рис. 4).

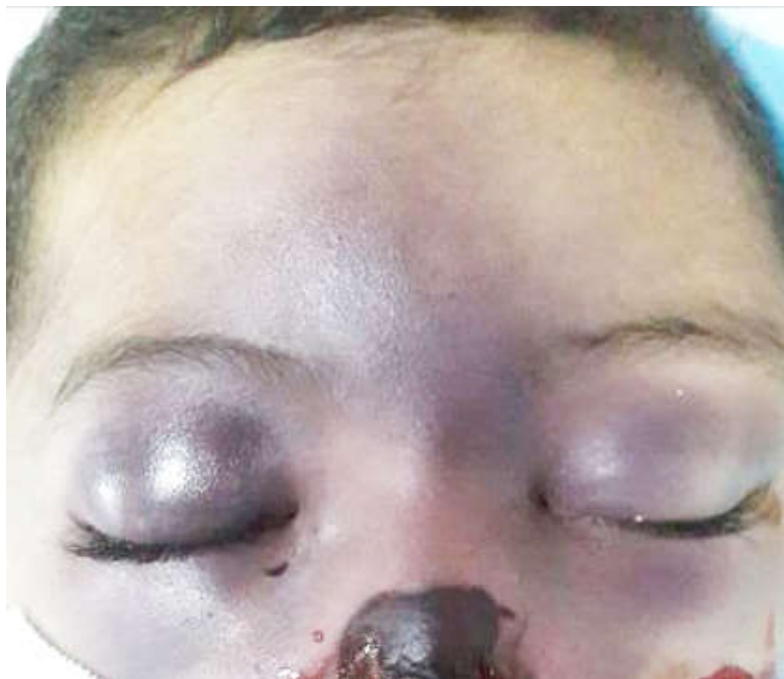


Рис. 4. Случай риноцеребрального мукормикоза у 4-летней девочки с впервые возникшим СД [51]

Во избежание инфекции мочевыделительной системы желательно минимизировать длительную катетеризацию мочевого пузыря, за исключением маленьких детей и детей с нарушением сознания. Рутинное профилактическое назначение антибиотиков при отсутствии признаков инфекционного процесса детям с ДКА не рекомендуется. Предупреждение аспирационной пневмонии осуществляется своевременным проведением декомпрессии желудка с использованием назогастрального зонда.

Таким образом, лечение ДКА у детей сводится к 10 правилам:

1. Лечение ДКА начинается с заместительной терапии жидкостями до начала инсулинотерапии. Восполнение объема циркулирующей крови необходимо для восстановления периферического кровообращения.
2. Последующее введение жидкости, в том числе и пероральное, должно устранить ее дефицит в организме пациента в течение 24–48 ч.

3. Инсулинотерапия начинается с дозы 0,05–0,1 ед/кг/ч через 1–2 ч после начала заместительной инфузионной терапии.
4. Если концентрация глюкозы крови снижается слишком быстро или слишком снизилась (< 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 знать правила расчета их дозы.
9. При развитии выраженной неврологической симптоматики показано немедленное введение маннитола или гипертонического раствора хлорида натрия.
10. Все случаи повторного ДКА предотвратимы.

СОЧЕТАННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА И ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОГО ГИПЕРОСМОЛЯРНОГО СИНДРОМА

Комбинация клинических проявлений ДКА и ГГС часто не распознается и не лечится должным образом. Дети со смешанными проявлениями ДКА и ГГС соответствуют критериям диагностики ДКА и имеют гиперосмолярность (уровень глюкозы крови превышает 33 ммоль/л, эффективная осмолярность — более 320 мосмоль/кг). При таких лабораторных показателях необходимо тщательно контролировать психический статус пациента, а для определения плана терапии требуется частая повторная оценка его волевого статуса и состояния гемодинамики. Для поддержания адекватной гемодинамики обычно требуется скорость введения жидкости, превышающая скорость инфузии, необходимой при типичном ДКА. Инсулин в данном случае также необходим для устранения кетоза и остановки печеночного глюконеогенеза, однако инсулинотерапию рекомендуется отложить до тех пор, пока ребенок не получит начальные болюсы жидкости и не стабилизируется кровообращение. Следует помнить о возможности развития тяжелой гипокалиемии и гипофосфатемии, поэтому необходим тщательный контроль электролитного состава крови.

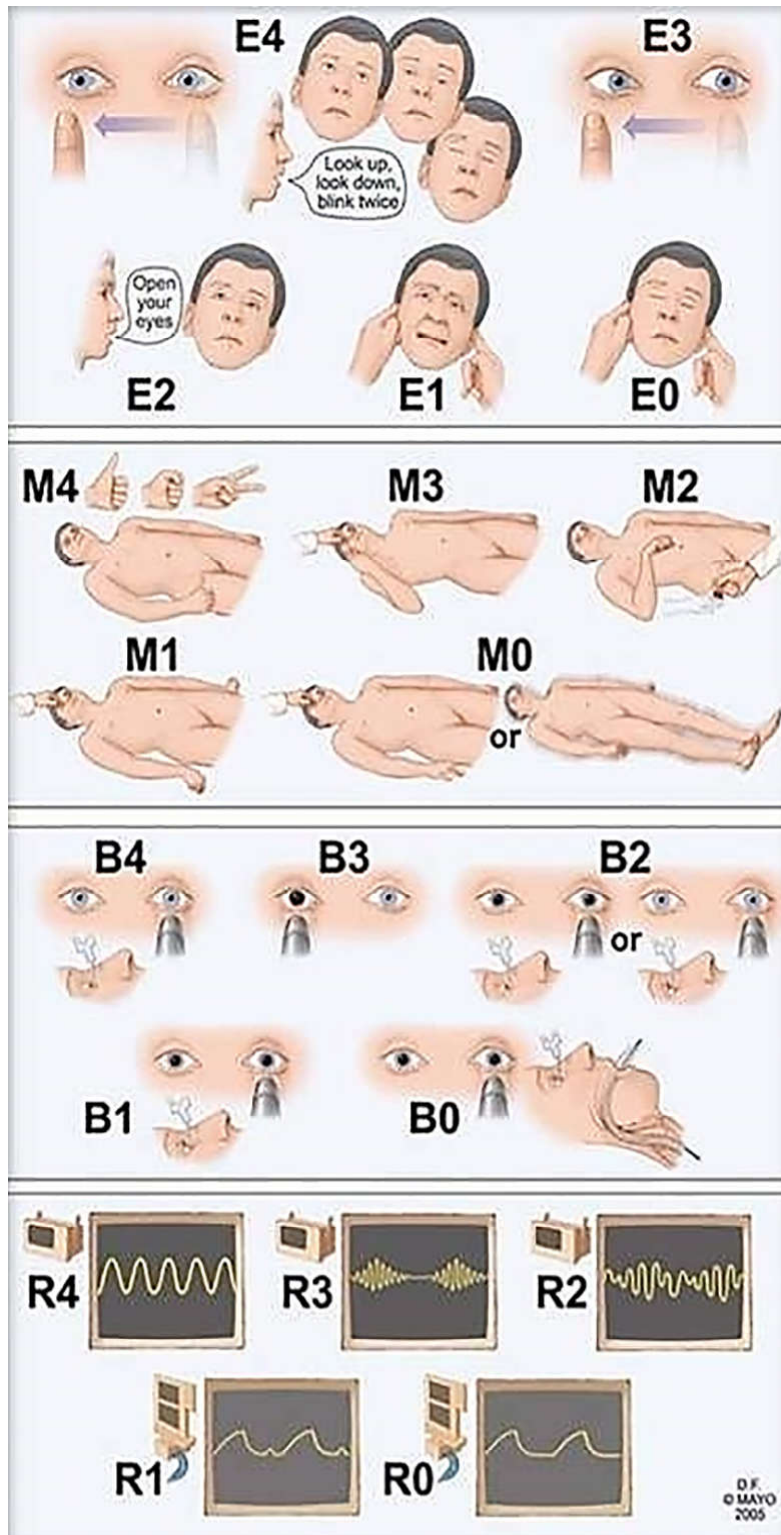
ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ШКАЛА КОМЫ ГЛАЗГО

Тест	Возраст пациента			Баллы
	0–1 год	1–5 лет	Старше 5 лет	
Открывание глаз	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	1
	На боль	На боль	На боль	2
	На звук	На звук	На звук	3
	Спонтанное	Спонтанное	Спонтанное	4
Эмоциональ- ная реакция на боль или речевая актив- ность	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 фра- зы, 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 воз- буждение	Локализация боли	Локализация боли	5
	Некоординированная спонтанная двига- тельная активность	Произвольные движения, вы- полнение команд	Произвольные движения, выполнение команд	6

Интерпретация полученных результатов по шкале комы Глазго (при оценке уровня сознания по шкале комы Глазго учитывается наилучший ответ пациента):

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

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):

- ребенок выполняет команды (знак отлично, кулак, знак мира) — 4 балла;
- локализует боль — 3 балла;
- есть сгибательный ответ на боль — 2 балла;
- есть разгибательная поза на боль — 1 балл;
- нет ответа на боль или генерализованный миоклонус — 0 баллов.

Стволовые рефлексы (V):

- зрачковый и роговичный рефлексы сохранены — 4 балла;
- один зрачок расширен и не реагирует на свет — 3 балла;
- зрачковый или роговичный рефлекс отсутствует — 2 балла;
- зрачковый и роговичный рефлексы отсутствуют — 1 балл;
- отсутствуют зрачковый, роговичный и кашлевой рефлексы — 0 баллов.

Дыхательный паттерн (R):

- ребенок 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;

Интерпретация полученных результатов (максимальное число баллов по шкале FOUR — 16, минимальное — 0):

- 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.

ЦЕНТИЛЬНЫЕ ТАБЛИЦЫ МАССЫ ТЕЛА ДЕТЕЙ

Масса тела мальчиков, кг

Возраст	Центили						
	3	10	25	50	75	90	97
0 мес.	2,7	2,9	3,1	3,4	3,7	3,9	4,2
1 мес.	3,3	3,6	4,0	4,3	4,7	5,1	5,4
2 мес.	3,9	4,2	4,6	5,1	5,6	6,0	6,4
3 мес.	4,5	4,9	5,3	5,8	6,4	7,0	7,3
4 мес.	5,1	5,5	6,0	6,5	7,2	7,6	8,1
5 мес.	5,6	6,1	6,5	7,1	7,8	8,3	8,8
6 мес.	6,1	6,6	7,1	7,6	8,4	9,0	9,4
7 мес.	6,6	7,1	7,6	8,2	8,9	9,5	9,9
8 мес.	7,1	7,5	8,0	8,6	9,4	10,0	10,5
9 мес.	7,5	7,9	8,4	9,1	9,8	10,5	11,0
10 мес.	7,9	8,3	8,8	9,5	10,3	10,9	11,4
11 мес.	8,2	8,6	9,1	9,8	10,6	11,2	11,8
1 год	8,5	8,9	9,4	10,0	10,9	11,6	12,1
15 мес.	9,2	9,6	10,1	10,8	11,7	12,4	13,0
18 мес.	9,7	10,2	10,7	11,5	12,4	13,0	13,7
21 мес.	10,2	10,6	11,2	12,0	12,9	13,6	14,3
2 года	10,5	11,0	11,5	12,0	14,0	14,5	16,9
27 мес.	11,2	11,5	12,0	13,0	14,5	16,0	17,1
30 мес.	11,3	12,0	12,9	13,8	15,0	16,3	17,4
33 мес.	11,4	12,7	13,4	14,0	15,6	16,5	17,9
3 года	12,0	13,0	13,6	14,9	15,7	17,4	19,7
3.5 года	13,0	14,0	14,7	15,7	16,9	18,5	19,9
4 года	13,2	14,3	15,0	16,5	18,0	19,6	20,7
4.5 года	14,0	14,8	16,5	17,6	19,0	20,1	22,2
5 лет	15,2	16,0	17,5	18,8	20,5	22,1	24,9
5.5 лет	15,6	16,8	18,5	20,0	22,0	24,0	25,9
6 лет	16,2	17,5	18,6	21,0	22,4	24,3	27,1
6.5 лет	17,7	19,6	20,4	22,3	25,4	26,7	31,3
7 лет	19,6	20,9	22,0	24,3	26,5	28,2	32,0
8 лет	18,9	21,1	22,6	25,1	27,9	33,0	36,1
9 лет	21,0	22,0	23,0	26,0	28,0	32,0	37,8

¹ Быкова В. О. Справочник педиатра. Ставрополь, 2004.

Возраст	Центили						
	3	10	25	50	75	90	97
10 лет	24,0	25,0	27,5	29,5	34,3	38,5	39,8
11 лет	26,7	29,0	30,0	33,8	40,0	45,9	52,6
12 лет	30,9	33,2	35,4	41,0	44,2	52,0	61,3
13 лет	36,8	38,0	39,5	44,0	50,3	56,0	70,0
14 лет	40,6	43,0	46,0	53,0	57,0	64,4	76,0
15 лет	42,0	47,0	50,0	55,0	61,0	64,9	69,0
16 лет	44,0	48,3	54,0	61,0	69,6	76,5	84,7
17 лет	49,3	54,6	59,8	66,3	74,0	80,1	87,8

Масса тела девочек, кг

Возраст	Центили						
	3	10	25	50	75	90	97
0 мес.	2,6	2,8	3,0	3,3	3,7	3,9	4,1
1 мес.	3,3	3,6	3,8	4,2	4,5	4,7	5,1
2 мес.	3,8	4,2	4,5	4,8	5,2	5,5	5,9
3 мес.	4,4	4,8	5,2	5,5	5,9	6,3	6,7
4 мес.	5,0	5,4	5,8	6,2	6,6	7,0	7,5
5 мес.	5,5	5,9	6,3	6,7	7,2	7,7	8,1
6 мес.	5,9	6,3	6,8	7,3	7,8	8,3	8,7
7 мес.	6,4	6,8	7,3	7,7	8,4	8,9	9,3
8 мес.	6,7	7,2	7,6	8,2	8,8	9,3	9,7
9 мес.	7,1	7,5	8,0	8,6	9,2	9,7	10,1
10 мес.	7,4	7,9	8,4	9,0	9,6	10,1	10,5
11 мес.	7,7	8,3	8,7	9,3	9,9	10,5	10,9
1 год	8,0	8,5	9,0	9,6	10,2	10,8	11,3
15 мес.	8,6	9,2	9,7	10,8	10,9	11,5	12,1
18 мес.	9,2	9,8	10,3	10,8	11,5	12,2	12,8
21 мес.	9,7	10,3	10,6	11,5	12,2	12,8	13,4
2 года	10,0	10,8	11,8	12,6	13,4	14,0	15,2
27 мес.	10,4	11,2	12,1	12,8	13,7	14,5	15,5
30 мес.	10,9	11,7	12,4	13,2	14,4	15,5	17,1
33 мес.	11,0	11,9	13,0	13,8	14,8	15,9	17,6
3 года	12,0	12,5	13,2	14,3	15,5	17,0	18,5
3.5 года	12,2	13,0	14,0	15,2	16,5	17,6	19,7
4 года	13,0	13,9	14,8	16,0	17,6	19,2	20,0
4.5 года	14,2	15,0	15,8	17,8	19,1	21,6	24,6
5 лет	14,3	15,5	17,2	19,0	20,2	21,9	25,3

Возраст	Центили						
	3	10	25	50	75	90	97
5.5 года	14,8	16,1	17,8	19,5	21,1	23,2	25,9
6 лет	15,0	17,0	18,8	19,7	21,4	24,0	26,7
6.5 лет	17,6	18,5	19,4	21,0	22,9	24,2	27,6
7 лет	18,8	20,7	22,9	25,0	27,0	29,0	30,0
8 лет	19,4	19,9	21,5	24,3	26,0	28,1	32,7
9 лет	19,0	20,3	22,5	24,0	26,0	28,9	33,8
10 лет	20,0	25,0	27,3	29,8	32,0	35,1	40,7
11 лет	25,0	26,7	29,0	32,0	37,0	44,2	51,0
12 лет	26,1	29,8	32,8	38,5	42,5	47,0	53,4
13 лет	31,8	34,5	40,8	45,0	51,3	54,0	66,0
14 лет	39,0	41,4	44,6	47,2	54,8	60,0	66,3
15 лет	40,0	43,6	46,8	50,0	56,0	61,4	65,5
16 лет	45,2	48,4	51,8	56,5	61,3	67,6	75,6
17 лет	46,2	49,2	52,9	57,3	61,9	68,0	76,0

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes* / M. J. Haller, K. J. Bell, R. E. Besser // *Horm. Res. Paediatr.* – 2024. – № 97. – P. 529–545.
2. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus* / WHO. – Geneva, 1999. – 59 p.
3. *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 62–67.
4. *Scobie, I. N. Atlas of diabetes mellitus* / I. N. Scobie. – 3rd ed. – 2006: Taylor & Francis Group. – 136 p.
5. *Neonatal hyperglycaemia and abnormal development of the pancreas* / I. Flechtner, M. Vaxillaire, H. Cave [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – № 22. – P. 17–40.
6. *Polak, M. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus* / M. Polak, J. Shield // *Semin. Neonatol.* – 2004. – № 9. – P. 59–65.
7. *Czernichow, P. NDM French Study Group. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases* / P. Czernichow, M. Polak // *J. Pediatr.* – 2002. – № 141. – P. 483–489.
8. *Neonatal diabetes mellitus due to pancreatic agenesis* / H. Samaee, P. Sadeghi-Moghadam, A. rab-Hosseini [et al.] // *Arch. Iran. Med.* – 2008. – № 11. – P. 335–336.
9. *Shield, J. P. Neonatal diabetes: new insights into aetiology and implications* / J. P. Shield // *Horm. Res.* – 2000. – № 53. – P. 7–11.
10. *Unusual case of neonatal diabetes mellitus due to congenital pancreas agenesis* / A. Ashraf, H. Abdullatif, W. Hardin, J. M. Moates // *Pediatr. Diabetes.* – 2005. – № 6. – P. 239–243.
11. *Kisiel, M. Recognizing and responding to hyperglycaemic emergencies* / M. Kisiel, L. Marsons // *Br. J. Nurs.* – 2009. – Vol. 18, № 18. – P. 1094–1098.
12. *Hanas, R. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden—a 2-year paediatric population study* / R. Hanas, F. Lindgren, B. Lindblad // *Diabet Med.* – 2007. – Vol. 24, № 10. – P. 1080–1085.
13. *Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study* / C. Lévy-Marchal, C. C. Patterson, A. Green [et al.] // *European and Diabetes. Diabetologia.* – 2001. – Vol. 44. – Suppl 3. – P. B75–B80.
14. *Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes* / M. Rodacki, J. R. Pereira, A. M. Nabuco de Oliveira [et al.] // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 78, № 2. – P. 259–262.
15. *Tzimenatos, L. Managing Diabetic Ketoacidosis in Children* / L. Tzimenatos, L. E. Nigrovic // *Annals Emerg. Med.* – 2021.
16. *Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis?* / H. Bui, T. To, R. Stein [et al.] // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 156, № 3. – P. 472–477.

17. *Presence of Diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the search for diabetes in youth study* / A. Rewers, G. Klingensmith, C. Davis [et al.] // *Pediatrics*. – 2008. – № 121. – P. e1258–e1266.
18. *Hanas, R. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use* / R. Hanas, F. Lindgren, B. Lindblad // *Pediatr Diabetes*. – 2009. – № 10, № 1. – P. 33–37.
19. *ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic Ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state* / N. Glasser, M. Fritsch, L. Priyambada [et al.] // *Pediatr. Diabetes*. – 2022. – № 23. – P. 835–856.
20. *Laffel, L. Ketone bodies: a reievw of physiology, pathophysiology, and application of monitoring to diabetes* / L. Laffel // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 1999. – № 15. – P. 412–426.
21. *Use of serum bicarbonate to substitute for venous pH in new-onset diabetes* / J. von Oettingen, J. Wolfsdorf, H. A. Feldman, E. T. Rhodes // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 136, № 2. – P. e371–e377.
22. *Daneman, D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis* / D. Daneman // *J. Pediatr.* – 2005. – № 146. – P. 688–692,
23. *Edge, J. A. BSPED Recommended DKA Guidelines 2009 (minor review 2013)* / J. A. Edge. – Oxford, 2013. – 13 p.
24. *Holliday, M. A. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy* / M. A. Holliday, W. E. Segar // *Pediatrics*. – 1957. – Vol. 19, № 5. – P. 823–832.
25. *Rugg-Gunn, C. E. M. Update and harmonisation of guidance for the management of diabetic ketoacidosis in children and young people in the UK* / C. E. M. Rugg-Gunn, M. Deakin, D. B. Hawcutt // *BMJ Paediatrics. Open*. – 2021. – № 5. – P. e001079.
26. *Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis* / N. Kuppermann, S. Ghetti, J. E. Schunk [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – № 378. – P. 2275–2287.
27. *Conscious level in children with diabetic ketoacidosis is related to severity of acidosis and not to blood glucose concentration* / J. A. Edge, Y. Roy, A. Bergomi [et al.] // *Pediatr. Diabetes*. – 2006. – № 7. – P. 11–15.
28. *Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management: NICE guideline* / National institute for health and care excellence. – 2020. – 455 p.
29. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state* / N. Glaser, M. Fritsch, L. Priyambada [et al.] // *Pediatr. Diabet*. 2022. – Vol. 23, Issue7. – P. 835–856.
30. *Urso, C. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications* / C. Urso // *Heart Fail Rev*. – 2015. – Vol. 20, № 4. – P. 493–503.
31. *Jung, B. 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* / B. Jung // *Ann Intensive Care*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 92.

32. *Yorgin, P.* Approach to the child with metabolic acidosis / P. Yorgin, R. Mak. – 2020. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-metabolic-acidosis> (date of access: 20.04.2022).
33. *Acid-base* problems in diabetic ketoacidosis / J. R. Ingelfinger, K. S. Kamel, M. L. Halperin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – № 372. – P. 546–554.
34. *Ghauri, S.K.* Bicarbonate therapy for critically ill patients with metabolic acidosis: a systematic review / S. K. Ghauri // *Cureus.* – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. e4297.
35. *Mirrakhimov, A. E.* The role of sodium bicarbonate in the management of some toxic ingestions / A. E. Mirrakhimov // *Int. J. Nephrol.* – 2017; 2017: 7831358.
36. *Diabetic* ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus / W. Lo, M. O'Donnell, D. Tancredi [et al.] // *Pediatr. Diab.* – 2016. – № 17. – P. 127–139.
37. *Correlation* of clinical and biochemical findings with DKA-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion weighted imaging / N. Glaser, J. Marcin, S. Wooton-Gorges [et al.] // *J. Pediatr.* – 2008. – № 153. – P. 541–546.
38. *Acute* and chronic neuroinflammation is triggered by diabetic ketoacidosis in a rat model / N. Glaser, S. Chu, B. Hung [et al.] // *BMJ Open. Diabetes. Res. Care.* – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. e001793.
39. *Rare* complications of pediatric diabetic ketoacidosis / S. R. Bialo, S. Agrawal, C. M. Boney, J. B. Quintos // *World J. Diabetes.* – 2015. – № 6. – P. 167–174.
40. *Diabetic* ketoacidosis is associated with prothrombotic tendency in children / M. Bilici, B. Tavit, O. Dogru [et al.] // *Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2011. – № 28. – P. 418–424.
41. *Diabetic* ketoacidosis promotes a prothrombotic state / G. F. Carl, W. H. Hoffman, G. G. Passmore [et al.] // *Endocr. Res.* – 2003. – № 29. – P. 73–82.
42. *Diabetic* ketoacidosis associated stroke in children and youth / J. R. Foster, G. Morrison, D. D. Fraser // *Stroke Res. Treat.* 2011; 2011: 219706.
43. *Femoral* central venous catheter-associated deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis / J. A. Gutierrez, R. Bagatell, M. P. Samson [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – № 31. – P. 80–83.
44. *Deep* venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous catheters / J. M. Worly, J. D. Fortenberry, I. Hansen [et al.] // *Pediatrics.* – 2004. – № 113. – P. e57–e60.
45. *Cerebral* sinovenous thrombosis in children / G. deVeber, M. Andrew, C. Adams [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – № 345. – P. 417–423.
46. *Report* of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke / J. K. Lynch, D. G. Hirtz, G. DeVeber, K. B. Nelson // *Pediatrics.* – 2002. – № 109. – P. 116–123.
47. *Shuayto, M. I.* Administration of intravenous tissue plasminogen activator in a pediatric patient with acute ischemic stroke / M. I. Shuayto, J. I. Lopez, F. Greiner // *J. Child. Neurol.* – 2006. – № 21. – P. 604–606.
48. *Belvis, R.* Thrombolysis for acute stroke in pediatrics / Belvis R. // *Stroke.* – 2007. – № 38. – P. 1722–1723.

49. *Buckingham, B. A.* Rhabdomyolysis in diabetic ketoacidosis / B. A. Buckingham, T. F. Roe, J. W. Yoon // *Am. J. Dis. Child.* – 1981. – № 135. – P. 352–354.
50. *Acute* pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure / R. Mannix, M. L. Tan, R. Wright, M. Baskin // *Pediatrics.* – 2006. – № 118. – P. 2119–2125.
51. *Berdai, M. A.* Mucormycose rhinocérébrale compliquant une acidocétose diabétique. // M. A. Berdai, Labib S., Harandou M. // *Presse Med.* – 2015. – № 45. Issue 1. – P. 145–146.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Классификация и клинические проявления сахарного диабета	4
Диабетический кетоацидоз	7
Эпидемиология	7
Патофизиология	7
Клинические проявления	11
Дифференциальная диагностика	13
Неотложные мероприятия при поступлении ребенка	14
Интенсивная терапия	17
Инфузионная (регидратационная) терапия	17
Возмещение дефицита калия	21
Возмещение дефицита фосфора	22
Инсулинотерапия	23
Ацидоз и его коррекция	26
Осложнения	28
Сочетанные проявления диабетического кетоацидоза и гипергликемического гиперосмолярного синдрома	35
Приложение 1	36
Приложение 2	37
Приложение 3	39
Список использованной литературы	42

Учебное издание

Миронов Леонид Леонидович
Кулагин Алексей Евгениевич
Крастелёва Ирина Михайловна

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. Е. Кулагин
Редактор А. В. Лесив
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 10.11.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».
Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,41. Тираж 70 экз. Заказ 811.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.