

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

doi : 10.52485/19986173_2021_2_85

УДК 616-036.87

Быков Ю.В.

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ:
ОТ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДО ПРОФИЛАКТИКИ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310*

Резюме. Заболеваемость сахарным диабетом 1 типа у детей растет по всему миру. Диабетический кетоацидоз – одно из самых распространенных осложнений данного заболевания, с высоким процентом госпитализаций и смертностью. Половина детей с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа имеет клинические проявления этого осложнения. К факторам риска, которые приводят к диабетическому кетоацидозу на фоне сахарного диабета относят социальные и экономические факторы, нарушение режима инсулинотерапии, инфекционные заболевания. Метаболический ацидоз на фоне гипергликемии, глюкозурии и гипогликемии, с образованием большого количества кетоновых тел, лежит в основе патофизиологического механизма данного состояния. Диагностика диабетического кетоацидоза осуществляется на основании четких клинических и диагностических критериев. Терапевтическая тактика при данном осложнении должна основываться на четком лечебном алгоритме, который имеет свои особенности в педиатрической практике и включает: инфузионную терапию, внутривенную инсулинотерапию, профилактику и лечение отека головного мозга, коррекцию гипокалиемии. Профилактические мероприятия при диабетическом кетоацидозе имеют важное терапевтическое значение, которые могут снижать процент возникновения данного осложнения у детей и подростков.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, дети, патогенез, лечение, профилактика

Bykov Yu.V.

DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: FROM
PATHOPHYSIOLOGY TO PREVENTION

Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Russia, Mira str., 310

Abstract. The incidence of type 1 diabetes in children is on the rise worldwide. Diabetic ketoacidosis is one of the most common complications of this disease, with a high hospital admission rate and high mortality. Half of children with newly-diagnosed type 1 diabetes mellitus have clinical signs of this complication. The list of risk factors linked to the development of diabetic ketoacidosis in patients with diabetes mellitus comprises social and economic factors, violation of the insulin treatment regimen, and infectious disease. The pathophysiological mechanism of this condition is rooted in the development of metabolic acidosis in the setting of hyperglycemia, glucosuria and hypoglycemia, coupled with the generation of a large number of ketone bodies. Diagnosis of diabetic ketoacidosis is based on clear clinical and diagnostic criteria. In case of this complication, the therapeutic tactics must be based on a clear treatment algorithm, which has its own distinctive aspects in pediatric practices, and includes infusion therapy, intravenous insulin therapy, prevention and treatment of cerebral edema, and correction of hypokalemia. Of great therapeutic importance are measures aimed at prevention of diabetic ketoacidosis, which may reduce the incidence of this complication in children and adolescents.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, children, pathogenesis, treatment, prevention.

Сахарный диабет (СД) 1 типа – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний детского возраста, связанное со значительной заболеваемостью и смертностью [1]. Известно, что заболеваемость этой патологией у детей и подростков увеличивается на 3–5% в год во всем мире [1, 2]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) – это острое, предотвратимое, опасное для жизни осложнение и основная причина госпитализаций и смертей среди

пациентов детского возраста на фоне СД 1 типа [3-8]. Показано, что смертность при СД 1 типа от ДКА в среднем составляет около 5% [9], при этом с летальностью 0,3–0,5% в развитых странах и около 10% в развивающихся странах [10], а в некоторых странах с низким экономическим уровнем эта цифра может достигать 24% [11]. По данным мировой статистики, 21-100% летальности при ДКА и 10-25% случаев инвалидизации при развитии ДКА у детей и подростков на фоне СД 1 типа происходит вследствие отека головного мозга (ОГМ) [12]. Показано [13], что первичной причиной госпитализации от 16,5 до 78% детей с первые выявленной формой СД 1 типа является именно проявления ДКА.

Эпидемиология и факторы риска. Известно, что ДКА возникает в дебюте СД 1 типа почти у половины пациентов детского и подросткового возраста [1, 14, 15], а у детей младше 3-х лет, этот показатель даже превышает 50% на момент первичного обращения за медицинской помощью [16]. В глобальном масштабе частота ДКА при диагностике СД 1 типа в детском возрасте колеблется от 12% до 80% [1, 2, 16]. Опрос, проведенный в США в 2019 году, показал, что у подростков в возрасте 18 лет и младше с пропущенным диагнозом СД 1 типа при первичном обращении за медицинской помощью, повышается вероятность развития ДКА в будущем на 18% [17].

К основным факторам риска развития ДКА при впервые выявленной форме СД 1 типа относят: женский пол, воспитание ребенка в неполной семье, дети младшего возраста (<5 лет), а также некоторые социальные факторы включая низкий социально-экономический статус, а также ограниченный доступ к медицинским услугам в странах с низким экономическим статусом [8, 16]. Неслучайно, сообщаемые цифры распространенности ДКА при СД 1 типа сильно различаются в зависимости от страны проживания ребенка, то есть существуют свидетельства того, что распространенность ДКА напрямую связана с социально-экономическими факторами страны [18, 19, 20].

У пациентов с хроническим течением СД 1 типа, к факторам риска ДКА относят: пропущенные инъекции инсулина по социальным и экономическим причинам, а также несоблюдение режима приема инсулина или техническая неисправность инсулиновой помпы [21, 22]. У подростков несоблюдение режима инсулинотерапии может быть связано с нарушением психического здоровья, или расстройств пищевого поведения, или поведения связанного с употреблением психоактивных веществ (каннабиноидов или алкоголя), что приводит к неудовлетворительному метаболическому контролю и ускоряет развитие ДКА [23]. Помимо этого, у больных с хроническими формами СД к ДКА могут приводить следующие провоцирующие факторы: хирургические операции и травмы, вирусные и бактериальные инфекции, длительная параллельная терапия гормонами или атипичными антипсихотиками [24, 25].

Патофизиология. Дефицит инсулина, повышение уровня инсулинорезистентных гормонов (кортизола, глюкагона, гормона роста), катехоламинов и периферическая инсулинорезистентность приводят к гипергликемии, эксикозу, кетозу и дисбалансу электролитов, которые лежат в основе патофизиологии ДКА [3, 9, 26]. При ДКА наблюдается серьезное нарушение углеводного, белкового и липидного обменов [27]. То есть, организм ребенка переходит в катаболическое состояние с расщеплением запасов гликогена, гидролизом триглицеридов из жировой ткани и мобилизацией аминокислот из мышц [27]. Высвобожденные триглицериды и аминокислоты из периферических тканей становятся субстратами для выработки печенью глюкозы и кетоновых тел (КТ) [27].

Патологические нарушения при ДКА обусловлены несколькими взаимосвязанными процессами [28]:

1. Гипергликемия, приводящая к гиперосмолярности сыворотки и осмотическому диурезу.
2. Глюкозурия является предвестником осмотического диуреза, гиперосмолярности и эксикоза. При этом потеря воды может быть значительной, с декомпенсацией и нарушением функции почек.
3. Накопление кетонов (кетогенез) вызывает метаболический ацидоз.

4. Перенос калия из внутриклеточного во внеклеточное пространство, что приводит к гипокалиемии.

Рассмотрим эти процессы более подробно.

Гипергликемия. В нормальных условиях глюкоза превращается в ацетил-КоА и вступает в цикл трикарбоновых кислот для получения энергии [29]. Когда запасы глюкозы в организме истощаются, печень расщепляет триглицериды на жирные кислоты (ЖК) и глицерин, при этом ЖК используются в качестве источника энергии, а глицерин превращается в глюкозу [29]. При наличии достаточного количества инсулина (голодание, физические нагрузки) эта глюкоза будет потребляться различными тканями организма в качестве источника энергии [28]. В отсутствие инсулина (декомпенсация СД) организм не может утилизировать глюкозу, высвобождаемую в результате метаболизма глицерина, в результате чего возникает гипергликемия и глюкозурия. Параллельно окисление ЖК осуществляется печенью с образованием КТ, которые могут удовлетворять потребности головного мозга в энергии [28]. Осмотический диурез, вызванный гипергликемией, при недостаточном потреблении жидкости, приводит к эксикозу, гиперосмолярности, потере электролитов и снижению клубочковой фильтрации [26, 30].

Таким образом, гипергликемия при ДКА является результатом трех основных процессов: а) повышенного глюконеогенеза; б) усиление гликогенолиза и в) снижение утилизации глюкозы печенью, мышцами и жиром. Повышенные уровни глюкагона, катехоламинов и кортизола с одновременной инсулинопенией стимулируют глюконеогенные ферменты [27].

Глюкозурия. Когда уровень глюкозы в крови превышает почечный порог (180 мг/дл), возникает глюкозурия. Возникающий в результате осмотический диурез приводит к истощению объема циркулирующей крови (ОЦК) и обезвоживанию [12], что активирует ось ренин-ангиотензин-альдостерон, а также запускает высвобождение контррегуляторных гормонов (эти гормоны сохраняют ОЦК) [31]. Возникающая рвота из-за стимуляции триггерной зоны кетонами еще больше усугубляет ОЦК и обезвоживание, что приводит к порочному кругу [31].

Кетогенез. КТ служат альтернативным источником энергии для головного мозга, когда уровень глюкозы в крови становится ограниченным (в головном мозге нет других источников энергии, не связанных с глюкозой) [32]. Кетоны превращаются в ацетил-КоА во внепеченочных тканях и входят в цикл трикарбоновых кислот, обеспечивая организм энергией [28]. Из-за усиленного липолиза и снижения липогенеза многочисленные ЖК превращаются в КТ: β -гидроксibuтират, ацетоацетат и ацетон, что приводит к кетонемии [27]. В норме в печени КТ образуются в небольшом количестве, их концентрация в крови не превышает 100 мкмоль/л, а в моче обнаруживаются лишь их следы [24]. При ДКА в организме синтезируется огромное количество КТ (до 1000 ммоль в сутки), что превышает возможности их утилизации и выведения почками [24]. Когда подавляющее производство КТ превышает буферную способность организма, развивается метаболический ацидоз [33]. В отсутствие стрессовых ситуаций, таких как снижение ОЦК или декомпенсация СД, ДКА обычно протекает в легкой форме [27]. Из-за дегидратации и гипоперфузии развивается вторичный лактацидоз [24]. Многие недавние исследования, показали, что КТ могут вызывать окислительный стресс и активировать несколько сигнальных путей, участвующих в возникновении осложнений при СД [28].

Гипокалиемия. При нарушении действия инсулина и гиперосмолярности, утилизация калия скелетными мышцами заметно снижается, что приводит к резкому снижению внутриклеточного калия [26]. Кроме того, калий теряется за счет возникшего осмотического диуреза, вызывая гипокалиемию [26].

Диагностика ДКА.

Клинические критерии. Классические симптомы ДКА у детей и подростков включают: полиурию и полидипсию, потерю веса, утомляемость, изменение психического статуса и респираторный дистресс синдром (например, дыхание Куссмауля) [8, 16, 28, 34]. В

то время как полиурия и полидипсия встречаются часто, дыхание Куссмауля встречается только в 28% случаев ДКА [16]. Достаточно часто, особенно у детей младшего возраста, ДКА проявляется клиникой гастроэнтерита (рвота и боль в желудке) [21, 26, 34], в связи с чем некоторым детям с первичным эпизодом ДКА может быть ошибочно поставлен диагноз гастроэнтерита [28, 30]. Кроме этого своевременная диагностика может быть особенно трудным у детей младшего возраста, поскольку симптомы ДКА часто неспецифичны для этого возраста [7]. Такие клинические данные, как гипотония, тахикардия, снижение тургора кожи, сухость слизистых, указывают на развитие эксикоза при ДКА в детском возрасте [26].

ОГМ достаточно часто осложнение ДКА в детском возрасте на фоне СД 1 типа, приводящее к высокой летальности и инвалидизации [2]. Однако тяжелые проявления ОГМ, сопровождающиеся выраженной декомпенсацией ЦНС с развитием коматозных состояний, встречаются нечасто, только в 0,5–1% случаях [2, 35], но легкие проявления ОГМ, связанные с незначительными изменениями психического статуса или даже протекающие бессимптомно, встречаются гораздо чаще [2, 30]. Перенесенный ОГМ имеет отдаленные негативные последствия для детей и подростков, которые связаны с когнитивными нарушениями и замедлением роста головного мозга [35, 36]. Сами эпизоды ДКА приводят к снижению продолжительности ремиссии на фоне течения СД 1 типа [7] и к неудовлетворительному метаболизму [15], что в свою очередь приводит к новым эпизодам ДКА и формированию порочного круга [15, 22].

Согласно отечественному подходу [12] ДКА подразделяется на три стадии (или степени тяжести). В основе этого деления лежит степень нарушения сознания у ребенка: I степень – сомнолентность (оглушение); II степень – сопор; III степень – коматозное состояние.

ДКА I степени: сонливость, тахипноэ, гипорефлексия, тахикардия, тошнота, рвота, гастралгия, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, полиурия;

ДКА II степени: сопор, дыхание Куссмауля, выраженная мышечная гипотония, тахикардия, артериальная гипотония, многократная рвота, запах ацетона в выдыхаемом воздухе ощущается на расстоянии, клиника «острого живота»;

ДКА III степени: коматозное состояние, арефлексия, выраженная артериальная гипотония, резкая дегидратация, «мраморность» или серая окраска кожи, цианоз, рвота цвета кофейной гущи, олигоанурия, дыхание Куссмауля или Чейна—Стокса.

Лабораторные критерии: гипергликемия (уровень глюкозы в крови > 11 ммоль / л или 200 мг/дл); рН венозной крови $< 7,3$ или показатели бикарбоната < 15 ммоль/л; и наличие кетонемии (> 3 ммоль/л) и/или кетонурии ($\geq +++$) [2, 30].

Принципы лечения ДКА. У детей лечение ДКА отличается от терапии ДКА у взрослых пациентов с СД [30]. Основные терапевтические цели лечения ДКА в детском возрасте включают коррекцию [11, 27, 30] гипергликемии и кетоза/ацидоза, электролитных нарушений, потенциальных провоцирующих факторов, профилактику развития осложнений (полиорганной недостаточности).

Общий алгоритм купирования ДКА на фоне СД 1 типа у детей и подростков [30, 33, 37, 38]:

1. Проведение общих реанимационных мероприятий по алгоритму ABC: обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, подача 100% кислорода, при необходимости рассмотреть возможность интубации трахеи. Установка назогастрального зонда и мочевого катетера у пациентов с нарушенным уровнем сознания. Обеспечение надежного внутривенного доступа.
2. Проведение полной клинической оценки: тщательный анамнез и физический осмотр на предмет признаков инфекции или других провоцирующих факторов.
3. Определение точного веса пациента для расчета дозировки инсулина и других лекарственных средств.
4. Внутривенное введение кристаллоидных растворов: для купирования ацидоза и эксикоза, под строгим учетом суточного гидробаланса. Скорость инфузии в зависимости от

возраста: а) до 1 года: 30 мл/час; б) 1-4 года: 50 мл/час; в) 5-9 лет: 75 мл/час; г) старше 10 лет: 100 мл/час.

5. Внутривенное непрерывное введение инсулинов короткого действия из расчета 0,1 ЕД/кг/час до полного купирования проявлений ДКА.
6. Контроль калия в сыворотке крови, с внутривенной коррекцией гипокалиемии при значениях K^+ ниже 3,5 моль/л.
7. При развитии симптоматики ОГМ – осмотические диуретики (маннитол 0,5-1г/кг) внутривенно капельно, ограничение жидкости до 1/2-1/3 от исходного расчета.
8. Оптимальная скорость снижения гликемии: 1-2 ммоль/л в час. Оптимальный (безопасный) уровень гликемии на фоне лечения ДКА: 10-15 ммоль/л.
9. Введение гидрокарбоната натрия противопоказано в подавляющем большинстве случаев. В качестве исключения, вопрос о его назначении можно рассмотреть в случае тяжелого метаболического или смешанного ацидоза только при $pH < 7,0$.
10. При нормализации pH и/или исчезновении кетонов в моче ребенок переводится на подкожные инъекции инсулина, а внутривенное введение инсулина прекращается через 30-40 минут после первой подкожной инъекции инсулина.

Профилактика ДКА. Есть несколько примеров успешных программ профилактики ДКА, которые были реализованы в экспериментальных условиях, включая, например, обширную программу первичной профилактики в школах Пармы, Италия [39]. Эта и другие подобные программы профилактики ДКА были сосредоточены на обучении пациентов принципам распорядка дня у детей с СД 1 типа, а также на круглосуточной доступности дежурных врачей, мультисистемной семейной психотерапии [39]. Показано, что эти мероприятия были успешными в снижении проявлений ДКА или частоты госпитализаций [39]. Другие цели компаний по профилактике ДКА включают в себя: частый мониторинг гликемии и КТ в моче, повышение осведомленности родителей о СД и понимание того, какие именно факторы могут задерживать диагностику СД 1 типа [40].

Таким образом, ДКА в педиатрической практике является достаточно распространенным осложнением СД 1 типа с высоким риском летального исхода. Распространение ДКА в детской популяции зависит от возраста ребенка, социально-экономических факторов, несоблюдение инсулинотерапии, а также некоторых провоцирующих факторов (вирусные и инфекционные заболевания, прием определенных фармакологических агентов). В основе патофизиологических изменений ДКА лежат процессы гипергликемии, глюкозурии, гипокалиемии, что приводит к метаболическому ацидозу, гиперосмолярности и снижению клубочковой фильтрации. Клинические проявления ДКА у детей и подростков могут иметь свои особенности, более выраженная у детей младшего возраста. ОГМ – одно из опаснейших осложнений данного патологического состояния, которое часто приводит к летальному исходу. Диагностические критерии ДКА основываются на уровне гипергликемии, кетонемии и кетонурии. Терапевтические подходы к ДКА в детском возрасте имеют свои особенности и основаны на коррекции показателей гипергликемии и кетоза/ацидоза, электролитных нарушений, а также купировании провоцирующих факторов. Немаловажное значение имеют профилактические мероприятия при ДКА.

Список литературы:

1. Robinson M.E., Li P., Rahme E., Simard M., Larocque I., Nakhla M.M. Increasing prevalence of diabetic ketoacidosis at diabetes diagnosis among children in Quebec: a population-based retrospective cohort study. CMAJ Open. 2019 May 14;7(2): E300-E305. doi: 10.9778/cmajo.20190047.
2. Zee-Cheng J.E., Webber E.C., Abu-Sultane S. Adherence to pediatric diabetic ketoacidosis guidelines by community emergency departments' providers. Int J Emerg Med. 2017 Dec. 10(1);11. doi: 10.1186/s12245-017-0137-8.

3. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services; 2017.
4. Duca L.M., Wang B., Rewers M., Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. *Diabetes Care*. 2017. 40. 1249-1255. doi: 10.2337/dc17-0558.
5. Islam T., Sherani K., Surani S., Vakil A. Guidelines and controversies in the management of diabetic ketoacidosis - A mini-review. *World J Diabetes*. 2018 Dec 15.9(12). 226-229. doi: 10.4239/wjd.v9.i12.226.
6. Agarwal H.S. Subclinical cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children. *Clin Case Rep*. 2019 Feb. 7(2). 264-267. doi: 10.1002/ccr3.1960.
7. Mönkemöller K., Kamrath C., Hammersen J., Biester T., Warncke K., Pappa A., Raile K., Rohrer T.R., Holl R.W. DPV Initiative. [Is it possible to prevent diabetic ketoacidosis at diagnosis of pediatric type 1 diabetes? Lessons from the COVID-19 pandemic]. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2021 Jan 8. 1-8. doi: 10.1007/s00112-020-01108-2.
8. Wolfsdorf J.I., Glaser N., Agus M., Fritsch M., Hanas R., Rewers A., Sperling M.A., Codner E. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018.19(Suppl 27).155-77. doi: 10.1111/pedi.12701.
9. Siddiqi L., VanAarsen K., Iansavichene A., Yan J. Risk factors for adverse outcomes in adult and pediatric patients with hyperglycemia presenting to the emergency department: a systematic review. *Can J Diabetes*. 2019. 43. 361-9. e362. doi: 10.1016/j.jcjd.2018.
10. Benoit S.R., Zhang Y., Geiss L.S., Gregg E.W., Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality – United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 .67. 362-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6712a3.
11. Turan C., Yurtseven A., Basa E.G., Gökşen D., Saz E.U. The Effects of Prehospital Care on Outcome in Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *J Clin Res PediatrEndocrinol*. 2020 Jun 3. 12(2). 189-196. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0121.
12. Султанова Л.М. Проблемы диагностики и лечения диабетического кетоацидоза у детей и подростков. *Вестник современной клинической медицины*. 2016. 2(9). 93-7.
13. Hadgu F.B., Sibhat G.G., Gebretsadik L.G. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes in Tigray, Ethiopia: retrospective observational study. *Pediatric Health Med Ther*. 2019. 23. 49-55. doi: 10.2147/PHMT.S207165.
14. Jawaid A., Sohaila A., Mohammad N., Rabbani U. Frequency, clinical characteristics, biochemical findings and outcomes of DKA at the onset of type-1 DM in young children and adolescents living in a developing country - an experience from a pediatric emergency department. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019. 32. 115-119. doi: 10.1515/jpem-2018-0324.
15. Duca L.M., Reboussin B.A., Pihoker C., Imperatore G., Saydah S., Mayer-Davis E., Rewers A., Dabelea D. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2019. 20(2). 172-9. doi: 10.1111/pedi.12809.
16. Gallagher E., Yu-Hin S.H. Diabetic ketoacidosis as first presentation of type 1 diabetes mellitus in a young child: Important differential diagnosis for respiratory distress. *Can Fam Physician*. 2020 Jun. 66(6). 425-426.
17. Muñoz C., Floreen A., Garey C., Karlya T., Jelley D., Alonso G.T., McAuliffe-Fogartyet A. Misdiagnosis and diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: patient and caregiver perspectives. *Clin Diabetes* 2019. 37(3). 276-81. doi.org/10.2337/cd18-0088.
18. Cherubini V., Skrami E., Ferrito L., Zucchini S., Scaramuzza A., Bonfanti R., Buono P., Cardella F., Cauvin V., Chiari G., Annunzio G.D., Frongia A.P., Iafusco D., Patera I.P., Toni S., Tumini S., Rabbone I., Lombardo F., Carle F., Gesuita R.; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004-2013. *Sci Rep*. 2016. 6. 38844. doi: 10.1038/srep38844.

19. Große J., Hornstein H., Manuwald U., Kugler J., Glauche I., Rothe U. Incidence of diabetic ketoacidosis of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents in different countries correlates with human development index (HDI): an updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Horm Metab Res.* 2018. 50(3). 209-222. doi: 10.1055/s-0044-102090.
20. Alonso G.T., Coakley A., Pyle L., Manseau K., Thomas S., Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010-2017. *Diabetes Care.* 2020 Jan. 43(1). 117-121. doi: 10.2337/dc19-0428.
21. Dayton K.A., Silverstein J. What the primary care provider needs to know to diagnose and care for adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2016. 179. 249-55. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.077.
22. Shalitin S., Fisher S., Yackbovitch-Gavan M., de Vries L., Lazar L., Lebenthal Y., Phillip M. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes is a predictor of long-term glycemic control. *Pediatr Diabetes.* 2018. 19(2). 320–8. doi: 10.1111/pedi.12546.
23. Akturk H.K., Taylor D.D., Camsari U.M., Rewers A., Kinney G.L., Shah VN. Association between cannabis use and risk for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes. *JAMA Intern Med.* 2019. 179(1). 115-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.5142.
24. Доценко Ю.Н., Марченко С.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков. Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». 2018. 31.
25. Shao P., Guo S., Li G., Qin D., Li S., Luan Y. Determinants of deranged thyroid function parameters in children admitted for management of diabetic ketoacidosis/diabetic ketosis. *BMC EndocrDisord.* 2020 Sep 1. 20(1). 135. doi: 10.1186/s12902-020-00616.
26. Gosmanov A.R., Kitabchi A.E., Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., deHerder W.W., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Hofland J., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., McLachlan R., Morley J.E., New M., Purnell J., Singer F., Stratakis C.A., Trencé D.L., Wilson D.P. Diabetic Ketoacidosis. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000–2018 (a). [cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905280/>
27. Gosmanov A.R., Gosmanova E.O., Kitabchi A.E., Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W.W., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Hofland J., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., McLachlan R., Morley J.E., New M., Purnell J., Singer F., Stratakis C.A., Trencé D.L., Wilson D.P. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA), And Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS). In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000–2018(b) [cited 2020 May 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905280/>
28. EL-Mohandes N., Huecker M.R. Pediatric Diabetic Ketoacidosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262031/>
29. Kanikarla-Marie P., Jain S.K. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic Biol Med.* 2016 Jun. 95. 268-77. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.020.
30. Roberts C., Keilman A., Pearce J., Roberts A., Ching K., Kingsley J., Stephan A., Gross I., Ciener D., Augenstein J., Thomas A. Pediatric Emergency Medicine Didactics and Simulation (PEMDAS): Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *Med Ed PORTAL.* 2021 Feb 17. 17. 11098. doi: 10.15766/mep_2374-8265.11098.
31. Jayashree M., Williams V., Iyer R. Fluid Therapy For Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis: Current Perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Nov 12. 12. 2355-2361. doi: 10.2147/DMSO.S194944.
32. Flood K., Nour M., Holt T., Cattell V., Krochak C., Inman M. Implementation and Evaluation of a Diabetic Ketoacidosis Order Set in Pediatric Type 1 Diabetes at a Tertiary Care Hospital: A Quality-Improvement Initiative. *Can J Diabetes.* 2019 Jul. 43(5). 297-303. doi: 10.1016/j.cjcd.2018.12.005.

33. Abulebda K., Whitfill T., Montgomery E.E., Kirby M.L., Ahmed R.A., Cooper D.D., Nitu M.E., Auerbach M.A., Lutfi R., Abu-Sultaneh S. Improving Pediatric Diabetic Ketoacidosis Management in Community Emergency Departments Using a Simulation-Based Collaborative Improvement Program. *Pediatr Emerg Care*. 2019 Mar 12. doi: 10.1097/PEC.0000000000001751. [Epub ahead of print]
34. Weng J., Zhou Z., Guo L., Zhu D., Ji L., Luo X., Mu Y., Jia W. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *Bmj*. 2018.360.j5295. doi: 10.1136/bmj.j5295
35. Kuppermann N., Ghetti S., Schunk J.E., Stoner M.J., Rewers A., McManemy J.K., Myers S.R., Nigrovic L.E., Garro A., Brown K.M., Quayle K.S., Trainor J.L., Tzimenatos L., Bennett J.E., DePiero A.D., Kwok M.Y., Perry 3rd C.S., Olsen C.S., Casper T.C., Dean J.M., Glaser N.S.; PECARN DKA FLUID Study Group. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14. 378(24). 2275-87. doi: 10.1056/NEJMoa1716816.
36. Aye T., Mazaika P.K., Mauras N., Marzelli M.J., Shen H., Hershey T., Cato A., Weinzimer S.A., White N.H., Tsalikian E., Jo B., Reiss A.L. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care*. 2019. 42. 443-9. doi: 10.2337/dc18-1405.
37. Gunn E.R., Albert B.B., Hofman P.L., Cutfield W.S., Gunn A.J., Jefferies C.A.; Starbase Diabetes Working Group, Paediatric Diabetes Service, Starship Children's Hospital, Auckland, New Zealand. Pathways to reduce diabetic ketoacidosis with new onset type 1 diabetes: Evidence from a regional pediatric diabetes center: Auckland, New Zealand, 2010 to 2014. *Pediatr Diabetes*. 2017 Nov. 18(7). 553-8. doi: 10.1111/pedi.12456.
38. Weinberger K., Seick B.D., Simma B. Adherence to Guidelines in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis in Children: An Austrian Survey. *Pediatr Emerg Care*. 2018. Jul 24. doi: 10.1097/PEC.0000000000001551.
39. Vitale R.J., Card C.E., Lichtman J.H., Weyman K., Michaud C., Sikes K., Tamborlane W.V., Weinzimer S.A. An Effective Diabetic Ketoacidosis Prevention Intervention in Children With Type 1 Diabetes. *SAGE Open Nurs*. 2018 Nov 26. 4. 2377960818804742. doi: 10.1177/2377960818804742.
40. Baldelli L., Flitter B., Pyle L., Maahs D.M., Klingensmith G., Slover R., Alonso G.T. A survey of youth with new onset type 1 diabetes: Opportunities to reduce diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2017. 18(7). 547-552. doi: 10.1111/pedi.12455.

References:

1. Robinson M.E., Li P., Rahme E., Simard M., Larocque I., Nakhla M.M. Increasing prevalence of diabetic ketoacidosis at diabetes diagnosis among children in Quebec: a population-based retrospective cohort study. *CMAJ Open*. 2019 May 14. 7(2). E300-E305. doi: 10.9778/cmajo.20190047.
2. Zee-Cheng J.E., Webber E.C., Abu-Sultaneh S. Adherence to pediatric diabetic ketoacidosis guidelines by community emergency departments' providers. *Int J Emerg Med*. 2017 Dec. 10(1). 11. doi: 10.1186/s12245-017-0137-8.
3. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services; 2017.
4. Duca L.M., Wang B., Rewers M., Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. *Diabetes Care*. 2017. 40. 1249-1255. doi: 10.2337/dc17-0558.
5. Islam T., Sherani K., Surani S., Vakil A. Guidelines and controversies in the management of diabetic ketoacidosis - A mini-review. *World J Diabetes*. 2018 Dec 15. 9(12). 226-229. doi: 10.4239/wjd.v9.i12.226.

6. Agarwal H.S. Subclinical cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children. *Clin Case Rep*. 2019 Feb. 7(2). 264-267. doi: 10.1002/ccr3.1960.
7. Mönkemöller K., Kamrath C., Hammersen J., Biester T., Warncke K., Pappa A., Raile K., Rohrer T.R., Holl R.W. DPV Initiative. [Is it possible to prevent diabetic ketoacidosis at diagnosis of pediatric type 1 diabetes? Lessons from the COVID-19 pandemic]. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2021 Jan 8. 1-8. doi: 10.1007/s00112-020-01108-2.
8. Wolfsdorf J.I., Glaser N., Agus M., Fritsch M., Hanas R., Rewers A., Sperling M.A., Codner E. 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.
9. Siddiqi L., VanAarsen K., Iansavichene A., Yan J. Risk factors for adverse outcomes in adult and pediatric patients with hyperglycemia presenting to the emergency department: a systematic review. *Can J Diabetes*. 2019. 43. 361-9. e362. doi: 10.1016/j.cjcd.2018.
10. Benoit S.R., Zhang Y., Geiss L.S., Gregg E.W., Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality – United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018. 67. 362-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6712a3.
11. Turan C., Yurtseven A., Basa E.G., Gökşen D., Saz E.U. The Effects of Prehospital Care on Outcome in Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *J Clin Res PediatrEndocrinol*. 2020 Jun 3. 12(2). 189-196. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0121.
12. Sultanova L.M. Problems of diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2016. 2(9).93-7. in Russian.
13. Hadgu F.B., Sibhat G.G., Gebretsadik L.G. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes in Tigray, Ethiopia: retrospective observational study. *Pediatric Health Med Ther*. 2019. 23. 49–55. doi: 10.2147/PHMT.S207165.
14. Jawaid A., Sohaila A., Mohammad N., Rabbani U. Frequency, clinical characteristics, biochemical findings and outcomes of DKA at the onset of type-1 DM in young children and adolescents living in a developing country - an experience from a pediatric emergency department. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019. 32. 115-119. doi: 10.1515/jpem-2018-0324.
15. Duca L.M., Reboussin B.A., Pihoker C., Imperatore G., Saydah S., Mayer-Davis E., Rewers A., Dabelea D. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2019. 20(2). 172-9. doi: 10.1111/pedi.12809.
16. Gallagher E., Yu-Hin S.H. Diabetic ketoacidosis as first presentation of type 1 diabetes mellitus in a young child: Important differential diagnosis for respiratory distress. *Can Fam Physician*. 2020 Jun. 66(6). 425-426.
17. Muñoz C., Floreen A., Garey C., Karlya T., Jelley D., Alonso G.T., McAuliffe-Fogartyet A. Misdiagnosis and diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: patient and caregiver perspectives. *Clin Diabetes*. 2019. 37(3). 276-81. doi.org/10.2337/cd18-0088.
18. Cherubini V., Skrami E., Ferrito L., Zucchini S., Scaramuzza A., Bonfanti R., Buono P., Cardella F., Cauvin V., Chiari G., Annunzio G.D., Frongia A.P., Iafusco D., Patera I.P., Toni S., Tumini S., Rabbone I., Lombardo F., Carle F., Gesuita R.; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004-2013. *Sci Rep*. 2016. 6. 38844. doi: 10.1038/srep38844.
19. Große J., Hornstein H., Manuwald U., Kugler J., Glauche I., Rothe U. Incidence of diabetic ketoacidosis of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents in different countries correlates with human development index (HDI): an updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Horm Metab Res*. 2018. 50(3). 209-222. doi: 10.1055/s-0044-102090.
20. Alonso G.T., Coakley A., Pyle L., Manseau K., Thomas S., Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010-2017. *Diabetes Care*. 2020 Jan. 43(1). 117-121. doi: 10.2337/dc19-0428.

21. Dayton K.A., Silverstein J. What the primary care provider needs to know to diagnose and care for adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2016. 179. 249-55. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.077.
22. Shalitin S., Fisher S., Yackbovitch-Gavan M., de Vries L., Lazar L., Lebenthal Y., Phillip M. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes is a predictor of long-term glycemic control. *Pediatr Diabetes.* 2018. 19(2). 320–8. doi: 10.1111/pedi.12546.
23. Akturk H.K., Taylor D.D., Camsari U.M., Rewers A., Kinney G.L., Shah VN. Association between cannabis use and risk for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes. *JAMA Intern Med.* 2019. 179(1). 115-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.5142.
24. Dotsenko Yu.N., Marchenko S.V. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Gomel': GU «RNPTs RM i ECh». 2018. 31. in Russian.
25. Shao P., Guo S., Li G., Qin D., Li S., Luan Y. Determinants of deranged thyroid function parameters in children admitted for management of diabetic ketoacidosis/diabetic ketosis. *BMC EndocrDisord.* 2020 Sep 1. 20(1). 135. doi: 10.1186/s12902-020-00616.
26. Gosmanov A.R., Kitabchi A.E., Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., deHerder W.W., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Hofland J., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., McLachlan R., Morley J.E., New M., Purnell J., Singer F., Stratakis C.A., Trenc D.L., Wilson D.P. Diabetic Ketoacidosis. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000-2018 (a). [cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905280/>
27. Gosmanov A.R., Gosmanova E.O., Kitabchi A.E., Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W.W., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Hofland J., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., McLachlan R., Morley J.E., New M., Purnell J., Singer F., Stratakis C.A., Trenc D.L., Wilson D.P. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA), And Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS). In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000–.2018(b) [cited 2020 May 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905280/>
28. EL-Mohandes N., Huecker M.R. Pediatric Diabetic Ketoacidosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan [cited 2002 Oct 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262031/>
29. Kanikarla-Marie P., Jain S.K. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic Biol Med.* 2016 Jun. 95. 268-77. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.020.
30. Roberts C., Keilman A., Pearce J., Roberts A., Ching K., Kingsley J., Stephan A., Gross I., Ciener D., Augenstein J., Thomas A. Pediatric Emergency Medicine Didactics and Simulation (PEMDAS): Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *Med Ed PORTAL.* 2021 Feb 17. 17. 11098. doi: 10.15766/mep_2374-8265.11098.
31. Jayashree M., Williams V., Iyer R. Fluid Therapy For Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis: Current Perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Nov 12. 12. 2355-2361. doi: 10.2147/DMSO.S194944.
32. Flood K., Nour M., Holt T., Cattell V., Krochak C., Inman M. Implementation and Evaluation of a Diabetic Ketoacidosis Order Set in Pediatric Type 1 Diabetes at a Tertiary Care Hospital: A Quality-Improvement Initiative. *Can J Diabetes.* 2019 Jul. 43(5). 297-303. doi: 10.1016/j.cjcd.2018.12.005.
33. Abulebda K., Whitfill T., Montgomery E.E., Kirby M.L., Ahmed R.A., Cooper D.D., Nitu M.E., Auerbach M.A., Lutfi R., Abu-Sultaneh S. Improving Pediatric Diabetic Ketoacidosis Management in Community Emergency Departments Using a Simulation-Based Collaborative Improvement Program. *PediatrEmerg Care.* 2019 Mar 12. doi: 10.1097/PEC.0000000000001751. [Epub ahead of print]
34. Weng J., Zhou Z., Guo L., Zhu D., Ji L., Luo X., Mu Y., Jia W. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *Bmj.* 2018.360.j5295. doi: 10.1136/bmj.j5295

35. Kuppermann N., Ghetti S., Schunk J.E., Stoner M.J., Rewers A., McManemy J.K., Myers S.R., Nigrovic L.E., Garro A., Brown K.M., Quayle K.S., Trainor J.L., Tzimenatos L., Bennett J.E., DePiero A.D., Kwok M.Y., Perry 3rd C.S., Olsen C.S., Casper T.C., Dean J.M., Glaser N.S. PECARN DKA FLUID Study Group. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14. 378(24). 2275-87. doi: 10.1056/NEJMoa1716816.
36. Aye T., Mazaika P.K., Mauras N., Marzelli M.J., Shen H., Hershey T., Cato A., Weinzimer S.A., White N.H., Tsalikian E., Jo B., Reiss A.L. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care* 2019.42.443–9. doi: 10.2337/dc18-1405.
37. Gunn E.R., Albert B.B., Hofman P.L., Cutfield W.S., Gunn A.J., Jefferies C.A.; Starbase Diabetes Working Group, Paediatric Diabetes Service, Starship Children's Hospital, Auckland, New Zealand. Pathways to reduce diabetic ketoacidosis with new onset type 1 diabetes: Evidence from a regional pediatric diabetes center: Auckland, New Zealand, 2010 to 2014. *Pediatr Diabetes.* 2017 Nov.18(7).553-8. doi: 10.1111/pedi.12456.
38. Weinberger K., Seick B.D., Simma B. Adherence to Guidelines in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis in Children: An Austrian Survey. *Pediatr Emerg Care.* 2018. Jul 24. doi: 10.1097/PEC.0000000000001551.
39. Vitale R.J., Card C.E., Lichtman J.H., Weyman K., Michaud C., Sikes K., Tamborlane W.V., Weinzimer S.A. An Effective Diabetic Ketoacidosis Prevention Intervention in Children With Type 1 Diabetes. *SAGE Open Nurs.* 2018 Nov 26. 4. 2377960818804742. doi: 10.1177/2377960818804742.
40. Baldelli L., Flitter B., Pyle L., Maahs D.M., Klingensmith G., Slover R., Alonso G.T. A survey of youth with new onset type 1 diabetes: Opportunities to reduce diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes.* 2017. 18(7). 547-552. doi: 10.1111/pedi.12455.