

Диабетический кетоацидоз и когнитивные нарушения у детей и подростков

Магомедова К.Ш.¹, Быков Ю.В.^{2,3}, Батурин В.А.²

¹ Степновская районная больница

Россия, 357930, Ставропольский край, Степновский район, с. Степное, ул. Додонова, 52а

² Ставропольский государственный медицинский университет (СтГМУ)

Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

³ Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского

Россия, 355002, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – освещение современных научных источников по вопросам формирования и клиническим проявлениям когнитивных нарушений у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1-го типа после перенесенного диабетического кетоацидоза (ДКА). СД 1-го типа является одним из распространенных эндокринных заболеваний в детском и подростковом возрасте. ДКА – наиболее частое острое осложнение СД 1-го типа, который может вызывать когнитивные нарушения. Отек головного мозга при ДКА является основной причиной, приводящей к церебральной недостаточности. Механизмы формирования когнитивной дисфункции при ДКА полностью не выяснены.

Ведущими гипотезами являются: возникновение нейровоспаления, оксидативный стресс, нарушение процессов нейрогенеза и нейродегенерация. Гипоксически-ишемические нарушения и изменения в нейроанатомии головного мозга также могут являться причинами когнитивной дисфункции. Отмечено нарушение некоторых структур головного мозга после ДКА, в первую очередь белого вещества. Клинические исследования, проведенные в педиатрической популяции, подтверждают корреляцию между тяжестью и частотой ДКА и выраженностью когнитивных нарушений. Когнитивная дисфункция у детей и подростков после ДКА может проявляться в снижении внимания, нарушении памяти и исполнительной функции, а также в низком уровне IQ. Максимально ранняя диагностика когнитивных нарушений в педиатрической практике при СД 1-го типа с проявлениями ДКА может улучшить терапевтический прогноз при лечении данной эндокринопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз, когнитивные нарушения, дети и подростки

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Магомедова К.Ш., Быков Ю.В., Батурин В.А. Диабетический кетоацидоз и когнитивные нарушения у детей и подростков. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):132–140. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-132-140>.

Diabetic ketoacidosis and cognitive impairment in children and adolescents

Magomedova K.Sh.¹, Bykov Yu.V.^{2,3}, Baturin V.A.²

¹ *Stepnovskaya District Hospital*

52a, Dodonova Str., Stepnoye village, Stavropol Region, 357930, Russian Federation

² *Stavropol State Medical University*

310, Mira Str., Stavropol, 355017, Russian Federation

³ *Children's City Clinical Hospital named G. K. Filippsky*

5, Ponomareva Str., Stavropol, 355002, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the literature review was to highlight modern scientific sources on the formation and clinical manifestations of cognitive impairment in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM) after diabetic ketoacidosis (DKA). Type 1 DM is one of the most prevalent endocrine disorders in childhood and adolescence. DKA is the most common acute complication of type 1 DM that may cause cognitive impairment. Cerebral edema is the main cause of cerebral vascular insufficiency in patients with DKA. However, the mechanisms underlying the development of cognitive dysfunction in DKA have not been fully elucidated.

The leading hypotheses include development of neuroinflammation, oxidative stress, disruption of neurogenesis, and neurodegeneration. Hypoxic – ischemic injury and changes in the brain neuroanatomy may also cause cognitive dysfunction. Disruption of some brain structures has been reported after DKA episodes, primarily affecting the white matter. Clinical studies in the pediatric population support the presence of a correlation between the severity and frequency of DKA and the severity of cognitive impairment. Cognitive dysfunction in children and adolescents after a DKA episode can manifest through decreased attention, impaired memory and executive function, and reduced IQ. The earliest possible diagnosis of cognitive impairment in pediatric patients with symptoms of DKA in the context of type 1 DM can improve the treatment prognosis for this endocrinopathy.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, cognitive impairment, children and adolescents

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Magomedova K.Sh., Bykov Yu.V., Baturin V.A. Diabetic ketoacidosis and cognitive impairment in children and adolescents. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):132–140. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-32-140>.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 1-го типа – одно из наиболее распространенных нарушений обмена веществ в детском возрасте – является важной проблемой общественного здравоохранения из-за резкого роста заболеваемости [1–3]. По имеющимся данным, СД 1-го типа страдают почти 15 млн детей во всем мире, и его распространенность постоянно увеличивается (на 2–5% ежегодно), особенно в развивающихся странах [3, 4]. Постоянно растущая заболеваемость данной эндокринопатией, особенно среди детей раннего возраста, приводит к увеличению острых осложнений этого заболевания [4].

По данным Международного общества детского и подросткового диабета (ISPAD), диабетиче-

ский кетоацидоз (ДКА) является наиболее частым из острых осложнений СД 1-го типа [5–9]. Частота ДКА при постановке диагноза в педиатрической практике колеблется от 12,8 до 80%, а средний показатель составляет 38,8% [4, 10–12]. ДКА является наиболее частой причиной смерти детей с СД 1-го типа, при этом уровень летальности при ДКА составляет 0,3–0,5% в развитых странах и намного выше в развивающихся странах (около 10%) [13–16].

ДКА возникает из-за взаимодействия между инсулином (дефицит) и контррегуляторных гормонов (избыток) [13, 17]. Дефицит инсулина приводит к гипергликемии и кетозу, а избыток контррегуляторных гормонов (эпинефрин, кортизол и гормон роста), которые в большом количестве выделяются в ответ на стрессовое воздействие, усугубляет гипергликемию,

блокируя действие инсулина и усиливая гликогенолиз в печени [7, 17]. ДКА характеризуется гипергликемией, кетозом и метаболическим ацидозом [7, 18]. ДКА может проявляться как дебютное проявление СД 1-го типа, но также может возникать в течение заболевания и становится серьезной рецидивирующей проблемой у детей и подростков [5]. Показано, что у 25–40% детей с впервые выявленным СД 1-го типа диагностируется ДКА, а у пациентов с хроническим течением ДКА может быть следствием неудовлетворительного соблюдения требований по лечению данного заболевания или неисправности оборудования для терапии СД (например, поломка инсулиновых помп) [19]. Приводятся данные, что выраженность ДКА на момент постановки диагноза влияет на долгосрочное клиническое течение СД 1-го типа: дети с ДКА на фоне впервые выявленного СД 1-го типа имеют худший гликемический контроль, меньшую остаточную функцию β -клеток поджелудочной железы в течение 2 лет после постановки диагноза и более низкую частоту ремиссии [20–22].

Церебральная недостаточность является наиболее частым осложнением ДКА у детей и подростков при СД 1-го типа [12, 23]. Отек головного мозга (ОГМ), связанный с серьезными нарушениями неврологической функции, уже давно признан редким, но серьезным осложнением ДКА у детей [24]. Тяжелые, клинически очевидные проявления ОГМ встречаются примерно в 1% эпизодов ДКА и часто приводят к летальному исходу или стойкой хронической неврологической симптоматике [19, 24–26]. Незначительные (субклинические) проявления ОГМ могут наблюдаться у большинства детей с ДКА, даже у тех, у кого клинические изменения неврологического статуса были минимальны или отсутствовали вообще [19, 27, 28]. Показано, что МРТ-ассоциированные изменения головного мозга у детей и подростков сохраняются в течение 3 мес после диагностики ОГМ на фоне ранее перенесенного ДКА [9].

Целью этого исследования является описание когнитивных нарушений при ДКА на фоне СД 1-го типа как патологического состояния, при котором имеются статистически значимые отличия в когнитивной функции от здоровых детей и подростков.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДКА

Механизмы повреждения головного мозга при ДКА с последующим формированием когнитивных нарушений до конца не изучены и на сегодняшний день остаются областью активных исследований [19, 29]. Экспериментальные исследования на живот-

ных и клинические исследования в педиатрической популяции показали, что ДКА может приводить к повреждению нейронов и астроцитов на фоне нейровоспаления [30, 31], процессов апоптоза [32, 33], нарушения процессов подавления пролиферации нейрональных клеток (нейрогенеза) [34, 35] и нейродегенерации [36]. Острая гипергликемия на фоне ДКА может привести к усилению оксидативного стресса, что также может спровоцировать когнитивный дефицит у детей и подростков с СД 1-го типа [37–39]. Существующие данные свидетельствуют о том, что патофизиологические изменения, происходящие во время ДКА, негативно влияют на головной мозг, вызывая в первую очередь воспалительную реакцию и вазогенный отек, что может служить триггерами к возникновению когнитивной дисфункции [29]. Исследования на животных показали, что ДКА вызывает реактивный астроглиоз и активацию микроглии в головном мозге, и эти изменения наиболее заметны в течение первых 24 ч после начала ДКА, хотя некоторые воспалительные изменения сохраняются и через 72 ч после возникновения ДКА [29]. Данные стойкие воспалительные нарушения предполагают процессы продолжающегося повреждения головного мозга уже после окончания ДКА [29].

Некоторые авторы сообщили о выявлении специфических биомаркеров, которые указывают на повреждение головного мозга при ДКА у детей и подростков [40]. S.T. Nett и соавт. [41] показали повышение плазменных уровней интерлейкина (IL) 6 и фактора некроза опухоли альфа (TNF α), ключевого показателя реактивности астроцитов и нейродегенерации, у 45% детей с ДКА, что положительно коррелировало с нарушением уровня сознания. Это свидетельствовало о наличии системного воспаления при мозговой дисфункции на фоне декомпенсации СД 1-го типа. Кальций-связывающий белок (S100 β), секретируемый астроцитами, был повышен при ДКА и рассматривался как индикатор гибели нейронов, в том числе и на фоне воспалительного ответа [42].

S. Nared и соавт. [43] наблюдали более высокие уровни нейронспецифической енолазы (NSE) у детей с ДКА на исходном уровне и через 12 и 24 ч после начала лечения ДКА при СД 1-го типа. Авторы пришли к выводу, что уровень NSE в сыворотке крови был повышен при ДКА в течение 1-х сут и коррелировал с тяжестью гипергликемии, кетоза и ацидоза [43]. S.L. Wootton-Gorges и соавт. [44] сообщили о повреждении нейронов при ДКА, о чем свидетельствовало наличие сниженного соотношения N-ацетиласпартат/креатин (NAA/Cr), одного из маркеров жизнеспособности и нормального функционирования нейронов. Дополнительным маркером

воспалительного процесса на фоне ДКА является кинурениновый путь с его соотношением метаболитов триптофан/кинуренин, которые могут быть повышены до лечения ДКА у детей и подростков [45]. Активация соотношения триптофан/кинуренин может привести к чрезмерной выработке нейротоксических веществ, что усугубляет церебральную недостаточность [45].

Показано, что кетоновые тела способны дифференцированно воздействовать на эндотелиальные клетки капилляров головного мозга и увеличивать высвобождение вазоактивных пептидов, таких как эндотелин-1 (ET-1) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые негативно влияют на когнитивные функции [46]. Гиперлиппротеинемия и токсичные катаболиты триптофана являются дополнительными побочными продуктами нарушения регуляции метаболизма ДКА и могут оказывать неблагоприятное воздействие на когнитивные функции [47].

Диабетическая васкулопатия или ангиопатия долгое время рассматривалась как причина повреждения головного мозга на фоне ДКА с формированием последующей когнитивной дисфункции [48, 49]. Известно, что ДКА может привести к ОГМ и снижению мозгового кровотока с потенциальным долгосрочным и негативным воздействием на развитие головного мозга у детей и подростков [23]. Исследования с использованием МРТ у детей и на животных моделях демонстрируют изменения в нарушении кровоснабжения и метаболизме в головном мозге на фоне ДКА аналогичные тем, которые часто наблюдаются при гипоксическом/ишемическом повреждении головного мозга [19, 50]. Показано, что церебральная гипоксия и (или) ишемия, связанные с другими состояниями (например, пребывание на большой высоте, остановка сердца или связанные со сном нарушения дыхания в детстве), могут быть ассоциированы с формированием когнитивных нарушений, что является еще одним доказательством вовлечения гипоксически-ишемических нарушений в патофизиологию церебральной недостаточности на фоне ДКА в детском и подростковом возрасте [51].

Острая гипергликемия на фоне ДКА может повредить развивающиеся нейроны и миелин у детей с СД 1-го типа, что согласуется с наблюдениями на экспериментальных моделях СД, которые демонстрируют *in vivo* дегенеративные изменения нейронов и глии, нарушение миелиновых оболочек и снижение содержание миелина при гипергликемии [39]. Изменения в составе сфинголипидов головного мозга (церамиды и сфингомиелин), вызванные ДКА, также могут провоцировать перестройку мембран в некоторых клеточных популяциях, что может нарушать пере-

дачу клеточных сигналов и вызывать повреждение ткани головного мозга [52].

Эффекты ДКА также приводят к изменениям нейроанатомии головного мозга [19, 53]. Приводятся данные об аномалиях в белом и сером веществе головного мозга по данным МРТ у детей и подростков после перенесенного эпизода ДКА [19]. Было показано, что изменения происходят наиболее заметно в белом веществе головного мозга, особенно в лобных долях, и чаще заметны у детей младшего возраста, с наиболее выраженной ацидемией на фоне ДКА [54]. Другие авторы указывают на сохраняющиеся аномалии в головном мозге даже через 3 мес после остро перенесенного ДКА [9, 55]. Сообщалось о значительных корреляциях между уменьшением общего объема белого и серого вещества головного мозга и существующей задержкой запоминания и ухудшением устойчивого внимания через 6 мес после постановки диагноза ДКА [19].

F.J. Cameron и соавт. [54] исследовали морфологию мозга и когнитивные функции у детей в возрасте 6–18 лет с ДКА и без при постановке диагноза и в четырех временных точках: 48 ч, через 5, 28 сут и 6 мес. Они показали достоверную корреляцию между нарушением морфологии и когнитивным дефицитом в различные временные отрезки. Другое исследование [55] оценивало, способствовала ли тяжесть клинических проявлений (наличие ДКА при постановке диагноза) различиям в когнитивных функциях и структуре головного мозга. Результаты показали, что группа детей с СД 1-го типа имела меньший объем левой височно-теменно-затылочной коры головного мозга по сравнению с контрольной группой, что коррелировало с тяжестью когнитивных нарушений. M.J. Marzelli и соавт. [56] обнаружили, что у детей младшего возраста с СД 1-го типа и частыми эпизодами ДКА в анамнезе наблюдалось снижение объема головного в ключевых областях мозга, связанных с когнитивным функционированием, по сравнению со здоровыми участниками из контрольной группы.

Таким образом, можно говорить о том, что длительность морфологических и функциональных нарушений ЦНС после ДКА у детей и подростков может варьировать от 48 ч до 6 мес. Однако временные отрезки максимальных проявлений повреждения и потенциальной обратимости данных нарушений остаются неизвестными, что требует дополнительных исследований в этом направлении [57]. С учетом этого необходимо проводить исследование когнитивных функций спустя 48 ч после перенесенного эпизода ДКА и заканчивая почти полугодовым периодом наблюдения [57].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДКА

Оценка когнитивных нарушений была предметом многочисленных исследований, в некоторых из них сообщалось о значительной корреляции между СД 1-го типа и сниженной когнитивной функцией у детей и подростков, в том числе и на фоне ДКА [40, 41, 53, 58, 59]. В метаанализе, нацеленном на оценку между СД 1-го типа и когнитивной функцией, Р.А. Gaudieri и соавт. [60] пришли к выводу, что данная эндокринопатия негативно влияет на различные области когнитивной функции в детском и подростковом возрасте. Авторы также сообщили, что эта корреляция была более заметна у детей с ранним началом СД 1-го типа (дебют заболевания в младшем детстве) [60]. Другими авторами было показано, что дети с СД 1-го типа имеют более низкий уровень интеллекта по сравнению со здоровыми детьми без СД [58, 59].

ДКА часто вызывает морфологические и функциональные изменения головного мозга, которые связаны с неблагоприятными нейрокогнитивными исходами [40, 53]. Показано, что у 40–70% детей с СД 1-го типа, осложненным ДКА, имеются различные типы когнитивного дефицита, такие как снижение внимания, плохая память, нарушение исполнительной функции и низкий уровень IQ [41]. В нескольких клинических, нейровизуализационных и экспериментальных исследованиях было показано, что из-за ДКА могут возникать как легкие, так и тяжелые когнитивные нарушения по ходу течения заболевания, которые формируются даже без субклинических проявлений ОГМ на стадии декомпенсации заболевания [18, 40]. Согласно некоторым исследованиям, педиатрические пациенты с впервые выявленным СД 1-го типа и ДКА имеют тенденцию к ухудшению когнитивных функций по ходу развития заболевания по сравнению с пациентами с СД 1-го типа, соответствующими по возрасту, но без проявлений ДКА [9]. Например, дети и подростки с СД 1-го типа, осложненным ДКА на момент постановки диагноза, хуже справлялись с математическими задачами, чем их братья и сестры из контрольной группы, не имевших СД [61]. S. Ghetti и соавт. [57] оценивали, влияет ли эпизод ДКА при диагностике впервые выявленного СД 1-го типа или позже, по ходу течения заболевания, на когнитивную функцию у детей и подростков. Исследование включало 758 детей с ДКА и 376 детей контрольной группы (СД 1-го типа без ДКА) в возрасте 6–18 лет. Авторы показали, что тяжелое течение ДКА коррелировало с более низким коэффициентом умственного развития [57].

Наличие в анамнезе эпизодов ДКА также было связано с более низким коэффициентом вербального интеллекта у детей с СД 1-го типа и снижением когнитивной функции [9, 61–63]. Данное исследование продемонстрировало дефицит памяти у детей с СД 1-го типа и ДКА в анамнезе по сравнению с детьми с СД аналогичной продолжительности и аналогичным гликемическим контролем, но без ДКА в анамнезе [64]. М.А. Sato и соавт. [65] сообщили о корреляционной связи между нарушением обучения и памяти спустя 2 года после первого перенесенного эпизода ДКА.

На данный момент пока еще не ясно, приводит ли единичный эпизод ДКА к длительному снижению когнитивных функций у детей и подростков с СД 1-го типа [57]. Но доказано, что клиническая тяжесть эпизода ДКА коррелирует с выраженностью когнитивных функций через 6 мес после постановки диагноза, то есть можно говорить о взаимосвязи между тяжестью ДКА и степенью повреждения ЦНС [54]. Однако не все клинические исследования обнаруживают связь между перенесенным ДКА и когнитивной дисфункцией. Например, исследование, проведенное среди детей с СД 1-го типа, не выявило когнитивных нарушений среди пациентов с ДКА, по сравнению с детьми без ДКА [66]. Таким образом, согласно описанному клиническому исследованию, можно говорить о существовании взаимосвязи между наличием ДКА и выраженностью когнитивных нарушений у детей и подростков с СД 1-го типа.

АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДКА

Когнитивная дисфункция после перенесенного ДКА может быть диагностирована с использованием специальных нейрофизиологических методов, адаптированных для детей и подростков и используемых в практике СД 1-го типа [67, 68]. Например, «Тест Векслера (детский вариант)» диагностирует нарушения общего интеллекта и его составляющих: вербального и невербального интеллекта [69]. «Тест на визуальное удержание Бентона» выявляет нарушения зрительного восприятия и зрительной памяти у детей в возрасте от 8 лет [70]. «Висконсинский тест на сортировку карт» позволяет оценить клинически значимые аспекты нарушений внимания [71]. «Цветовой и словесный тест Струпа» используется для оценки когнитивной дисфункции в детском и подростковом возрасте [72].

В настоящее время, несмотря на обнаружение множества патофизиологических механизмов, которые могут лежать в формировании когнитивного дефицита после перенесенного ДКА, специфиче-

ского (этиотропного) лечения данной церебральной дисфункции еще не существует [73]. Из возможных фармакологических представителей рассматриваются: полипептид кортексин [74], препараты гопантевой кислоты [75], антагонист NMDA-рецепторов – мемантин [76]. Однако эффективность этих препаратов еще предстоит доказать в контролируемых исследованиях в рамках ДКА при СД 1-го типа. Из возможных нефармакологических вариантов систематические физические упражнения и занятия спортом обладают доказанной эффективностью при снижении легких когнитивных нарушений у подростков с СД 1-го типа [77]. Большой акцент делается на профилактических мерах по поддержанию нормального гликемического профиля с целью снижения риска возникновения ДКА и, следовательно, минимизации когнитивных нарушений [78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДКА на фоне СД 1-го типа в детском возрасте является наиболее частым острым осложнением, которое может являться важным триггером в формировании церебральной недостаточности по ходу течения заболевания. Патофизиология когнитивных нарушений при ДКА остается недостаточно изученной несмотря на то, что дети и подростки с ДКА относятся именно к тяжелым пациентам, со сложным и часто негативным прогнозом относительно развития мозговой дисфункции. В связи с этим поиск новых возможных механизмов развития когнитивного дефицита при данном осложнении СД 1-го типа у детей и подростков является перспективным направлением современной эндокринологии.

Другой важной проблемой патофизиологических механизмов развития церебральной недостаточности при ДКА в детском возрасте является многофакторность теорий и их разнополюсные механизмы, к которым относят нейровоспаление, апоптоз, нарушение процессов нейрогенеза и процессы нейродегенерации. Много вопросов вызывает длительность формирования функциональных и морфологических нарушений ЦНС после ДКА в детском и подростковом возрасте. Временные промежутки максимальных проявлений когнитивной дисфункции и аспекты потенциальной обратимости этих нарушений остаются малоизученными. К тому же не все клинические исследования выявляют связь между перенесенным ДКА и когнитивной дисфункцией.

Таким образом, с одной стороны, патофизиологические механизмы формирования церебральной недостаточности, а также клинические проявления этого патологического состояния еще далеки от полного понимания, что требует проведения дополни-

тельных исследований в этом направлении, в рамках доказательной медицины. С другой стороны, уже можно четко предположить, что своевременная и максимально ранняя диагностика когнитивной дисфункции на этапе оказания медицинской помощи при СД 1-го типа, осложненного ДКА, может улучшить терапевтические подходы при лечении данного заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ji X., Wang Y., Saylor J. Sleep and Type 1 Diabetes Mellitus Management Among Children, Adolescents, and Emerging Young Adults: A Systematic Review. *J. Pediatr. Nurs.* 2021;61:245–253. DOI: 10.1016/j.pedn.2021.06.010.
2. Bhutta Z.A., Salam R.A., Gomber A., Lewis-Watts L., Narang T., Mbanya J.C. et al. A century past the discovery of insulin: global progress and challenges for type 1 diabetes among children and adolescents in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2021;398(10313):1837–1850. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02247-9.
3. Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Ebrahimi Qavam S., Larijani B. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of this correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open.* 2016;6(4):e007917. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007917.
4. Szmygel Ł., Kosiak W., Zorena K., Myśliwiec M. Optic nerve and cerebral edema in the course of diabetic ketoacidosis. *Curr. Neuropharmacol.* 2016;14(8):784–791. DOI: 10.2174/1570159x14666160225155151.
5. Frontino G., Di Tonno R., Castorani V., Rigamonti A., Morotti E., Sandullo F. et al. Non-Occlusive mesenteric ischemia in children with diabetic ketoacidosis: case report and review of literature. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:900325. DOI: 10.3389/fendo.2022.900325.
6. Wolfsdorf J.I., Allgrove J., Craig M.E., Edge J., Glaser N., Jain V. et al. Diabetic ketoacidosis and hyper-glycemic hyperosmolar state ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. *Pediatr. Diabetes.* 2014;15(20):154–179. DOI: 10.1111/pedi.12165.
7. Unal E., Pirinccioglu A.G., Yanmaz S.Y., Yılmaz K., Taşkesen M., Haspolat Y.K. A different perspective of elevated lactate in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Acta Endocrinol. (Buchar.).* 2020;16(1):114–117. DOI: 10.4183/aeb.2020.114.
8. Dabelea D., Rewers A., Stafford J.M., Standiford D.A., Lawrence J.M., Saydah S. et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics.* 2014;133(4):e938–945. DOI: 10.1542/peds.2013-2795.
9. Jessup A.B., Grimley M.B., Meyer E., Passmore G.P., Belger A., Hoffman W.H. Effects of diabetic ketoacidosis on visual and verbal neurocognitive function in young patients presenting with new-onset type 1 diabetes. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2015;7(3):203–210. DOI: 10.4274/jcrpe.2158.
10. Al-Zubeidi H., Leon-Chi L., Newfield R.S. Low vitamin D level in pediatric patients with new onset Type 1 diabetes

- is common, especially if in ketoacidosis. *Pediatr. Diabetes*. 2016;17(8):592–598. DOI: 111/pedi.12342.
11. Hong J., Jalaludin M.Y., Mohamad Adam B., Fuziah M.Z., Wu L.L., Rasat R. et al. Affiliations expand. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes mellitus in Malaysian children and adolescents. *Malays. Fam. Physician*. 2015;10(3):11–18.
 12. Usher-Smith J.A., Thompson M.J., Sharp S.J., Walter F.M. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ*. 2011;343:d4092. DOI: 10.1136/bmj.d4092.
 13. Li W., Huang E., Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J. Alzheimers Dis*. 2017;57(1):29–36. DOI: 10.3233/JAD-161250.
 14. Jayashree M., Singhi S. Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2004;5(5):427–433. DOI: 10.1097/01.PCC.0000137987.74235.5E.
 15. Benoit S.R., Zhang Y., Geiss L.S., Gregg E.W., Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality – United States, 2000–2014. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2018;67(12):362–365. DOI: 10.15585/mmwr.mm6712a3.
 16. DiLiberti J.H., Lorenz R.A. Long-term trends in childhood diabetes mortality: 1968–1998. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1348–1352. DOI: 10.2337/diacare.24.8.1348.
 17. Wolfsdorf J., Craig M.E., Daneman D., Dunger D., Edge J., Lee W. et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr. Diabetes*. 2009;10(12):118–133. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00569.x.
 18. Bialo S.R., Agrawal S., Boney C.M., Quintos J.B. Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J. Diabetes*. 2015;6(1):167–174. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.167.
 19. Wootton-Gorges S.L., Buonocore M.H., Kuppermann N., Marcini J.P., Barnes P.D., Neely E.K. et al. Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in children with diabetic ketoacidosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2007;28(5):895–899.
 20. Bowden S.A., Duck M.M., Hoffman R.P. Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr. Diabetes*. 2008;9(3):197–201. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00376.x
 21. Abdul-Rasoul M., Habib H., Al-Khouly M. “The honeymoon phase” in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr. Diabetes*. 2006;7(2):101–107. DOI: 10.1111/j.1399-543X.2006.00155.x.
 22. Duca L.M., Reboussin B.A., Pihoker C., Imperatore G., Saydah S., Mayer-Davis E. et al. 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):172–179. DOI: 10.1111/pedi.12809.
 23. Glaser N., Anderson S., Leong W., Tancredi D., O'Donnell M. Cognitive dysfunction associated with diabetic ketoacidosis in rats. *Neurosci. Lett*. 2012;510(2):110–114. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.01.014.
 24. Glaser N., Barnett P., McCaslin I., Nelson D., Trainor J., Louie J. et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N. Engl. J. Med*. 2001;344(4):264–269. DOI: 10.1056/NEJM200101253440404.
 25. Edge J., Hawkins M., Winter D., Dunger D. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch. Dis. Child*. 2001;85(1):16–22. DOI: 10.1136/adc.85.1.16.
 26. González Pannia P., Balboa R., Navarro R., Nocita M.F., Ferraro M., Mannucci C. Prevalence of cerebral edema among diabetic ketoacidosis patients. [Article in English, Spanish]. *Arch. Argent Pediatr*. 2020;118(5):332–336. DOI: 10.5546/aap.2020.eng.332.
 27. Glaser N., Gorges S., Marcini J., Buonocore M., DiCarlo J., Neely E. et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J. Pediatr*. 2004;145(2):164–171. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.03.045.
 28. Glaser N., Wootton-Gorges S., Buonocore M., Marcini J., Rowers A., Strain J., DiCarlo J., Neely E.K., Barnes P., Kuppermann N. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Diab*. 2006;7(2):75–80. DOI: 10.1111/j.1399-543X.2006.00156.x.
 29. Glaser N., Sasaki-Russell J., Cohen M., Little C., O'Donnell M., Sall J. Histological and cognitive alterations in adult diabetic rats following an episode of juvenile diabetic ketoacidosis: Evidence of permanent cerebral injury. *Neurosci. Lett*. 2017;650:161–167. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.04.035.
 30. Zhou X., Zhang F., Hu X., Chen J., Wen X., Sun Y. et al. Inhibition of inflammation by astaxanthin alleviates cognition deficits in diabetic mice. *Physiol. Behav*. 2015;151:412–420. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.08.015.
 31. Xu L., Zhu J., Yin W., Ding X. Astaxanthin improves cognitive deficits from oxidative stress, nitric oxide synthase and inflammation through upregulation of PI3K/Akt in diabetes rat. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015;8(6):6083–6094.
 32. Sun L.J., Hou X.H., Xue S.H., Yan F., Dai Y.J., Zhao C.H. Oil modulates glycogen synthase kinase-3 signaling pathway in diabetes-induced hippocampal neurons apoptosis. *Brain Res*. 2014;1574:37–49. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.05.050.
 33. Yonguc G.N., Dodurga Y., Adiguzel E., Gundogdu G., Kucukatay V., Ozbal S. et al. Grape seed extract has superior beneficial effects than Vitamin E on oxidative stress and apoptosis in the hippocampus of streptozotocin induced diabetic rats. *Gene*. 2015;555(2):119–126. DOI: 10.1016/j.gene.2014.10.052.
 34. Zhang L., Chopp M., Zhang Y., Xiong Y., Li C., Sadry N. et al. Diabetes mellitus impairs cognitive function in middle-aged rats and neurological recovery in middle-aged rats after stroke. *Stroke*. 2016;47(8):2112–2118. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012578.
 35. Nakano M., Nagaishi K., Konari N., Saito Y., Chikenji T., Mizuete Y. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve diabetes-induced cognitive impairment by exosome transfer into damaged neurons and astrocytes. *Sci. Rep*. 2016;6:24805. DOI: 10.1038/srep24805.
 36. Moran C., Beare R., Phan T.G., Bruce D.G., Callisaya M.L., Srikanth V. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration. *Neurology*. 2015;85(13):1123–1130. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001982.
 37. Aragno M., Mastrocola R., Medana C., Restivo F., Catalano M.G., Pons N. et al. Up-regulation of advanced glycosylated products receptors in the brain of diabetic rats is prevented

- by antioxidant treatment. *Endocrinology*. 2005;146(12):5561–5567. DOI: 10.1210/en.2005-0712.
38. King G.L., Loeken M.R. Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem. Cell Biol.* 2004;122(4):333–338. DOI: 10.1007/s00418-004-0678-9.
 39. Wang X., Yu S., Hu J.P., Wang C.Y., Wang Y., Liu H.X. Streptozotocin-induced diabetes increases amyloid plaque deposition in AD transgenic mice through modulating AGEs/RAGE/NF- κ B pathway. *Int. J. Neurosci.* 2014;124(8):601–608. DOI: 10.3109/00207454.2013.866110.
 40. Hamed S.A. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2017;10(4):409–428. DOI: 10.1080/17512433.2017.1293521.
 41. Nett S.T., Noble J.A., Levin D.L., Cvijanovich N.Z., Vavilala M.S., Jarviset J.D. Biomarkers and genetics of brain injury risk in diabetic ketoacidosis: A pilot study. *J. Pediatr. Intensive Care.* 2014;3(2):59–66. DOI: 10.3233/PIC-14091.
 42. Albuerne M., Mammola C.L., Naves F.J., Levanti B., Germanà G., Vega J.A. Immunohistochemical localization of S100 proteins in dorsal root, sympathetic and enteric ganglia of several mammalian species, including man. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 1998;3(4):243–253.
 43. Hamed S., Metwally K.A., Farghaly H.S., Sherief T. Serum levels of neuron-specific enolase in children with diabetic ketoacidosis. *J. Child. Neurol.* 2017(a);32(5):475–481. DOI: 10.1177/0883073816686718.
 44. Wootton-Gorges S.L., Buonocore M.H., Caltagirone R.A., Kuppermann N., Glaser N.S. Progressive decrease in N-acetylaspartate/Creatine ratio in a teenager with type 1 diabetes and repeated episodes of ketoacidosis without clinically apparent cerebral edema: evidence for permanent brain injury. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2010;31(4):780–781. DOI: 10.3174/ajnr.A1829.
 45. Hoffman W.H., Whelan S.A., Lee N. Tryptophan, kynurenine pathway, and diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254116. DOI: 10.1371/journal.pone.0254116.
 46. Close T.E., Cepinskas G., Omatsu T., Rose K.L., Summers K., Patterson E.K. et al. Diabetic ketoacidosis elicits systemic inflammation associated with cerebrovascular endothelial dysfunction. *Microcirculation.* 2013;20(6):534–543. DOI: 10.1111/micc.12053.
 47. Kommer T.N., Dik M.G., Comijs H.C., Jonker C., Deeg D.J. Role of lipoproteins and inflammation in cognitive decline: do they interact? *Neurobiol. Aging.* 2012;33(1):196–196. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.024.
 48. Siqueira L.F. Cerebrovascular complications of diabetic ketoacidosis in children. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2011;55(4):288–290. DOI: 10.1590/s0004-27302011000400009.
 49. Bekyarova G.Y., Ivanova D.G., Madjova V.H. Molecular mechanisms associating oxidative stress with endothelial dysfunction in the development of various vascular complications in diabetes mellitus. *Folia Med. (Plovdiv).* 2007;49(3–4):13–19.
 50. Yuen N., Anderson S.E., Glaser N.S., O'Donnell M.E. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 2008;57(10):2588–2594. DOI: 10.2337/db07-1410.
 51. Suratt P.M., Peruggia M., D'Andrea L., Diamond R., Barth J.T., Nikova M. et al. Cognitive function and behavior of children with adenotonsillar hypertrophy suspected of having obstructive sleep-disordered breathing. *Pediatrics.* 2006;118(3):771–781. DOI: 10.1542/peds.2006-0173.
 52. Fiedorowicz A., Prokopiuk S., Zendzian-Piotrowska M., Chabowski A., Car H. Sphingolipid profiles are altered in prefrontal cortex of rats under acute hyperglycemia. *Neuroscience.* 2014;256:282–291. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.022.
 53. Mackay M.T., Molesworth C., Northam E.A., Inder T.E., Cameron F.J., DKA Brain Injury Study Group. Diabetic ketoacidosis and electroencephalographic changes in newly diagnosed pediatric patients. *Pediatr. Diabetes.* 2016;17(4):244–248. DOI: 10.1111/pedi.12284.
 54. Cameron F.J., Scratch S.E., Nadebaum C., Northam E.A., Koves I., Jennings J. et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1554–1562. DOI: 10.2337/dc13-1904.
 55. Siller A.F., Lugar H., Rutlin J., Koller J.M., Semenkovich K., White N.H. et al. Severity of clinical presentation in youth with type 1 diabetes is associated with differences in brain structure. *Pediatr. Diabetes.* 2017;18(8):686–695. DOI: 10.1111/pedi.12420.
 56. Marzelli M.J., Mazaika P.K., Barnea-Goraly N., Hershey T., Tsalikian E., Tamborlane W. et al. Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2014;63(1):343–353. DOI: 10.2337/db13-0179.
 57. Ghetti S., Kuppermann N., Rewers A., Myers S.R., Schunk J.E., Stoner M.J. et al. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(11):2768–2775. DOI: 10.2337/dc20-0187.
 58. Hannonen R., Tupola S., Ahonen T., Riikonen R. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Dev. Med. Child Neurol.* 2003;45(4):262–268. DOI: 10.1017/s0012162203000501.
 59. Northam E.A., Rankins D., Lin A.R., Wellard M., Pell G.S., Finch S.J. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care.* 2009;32(3):445–50. DOI: 10.2337/dc08-1657.
 60. Gaudieri P.A., Chen R., Greer T.F., Holmes C.S. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1892–1897. DOI: 10.2337/dc07-2132.
 61. Semenkovich K., Bischoff A., Doty T., Nelson S., Siller A.F., Hershey T. Clinical presentation and memory function in youth with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes.* 2016;17(7):492–499. DOI: 10.1111/pedi.12314.
 62. Cato M.A., Mauras N., Mazaika P., Kollman C., Cheng P., Aye T. et al. Longitudinal evaluation of cognitive functioning in young children with Type 1 diabetes over 18 months. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2016;22(3):293–302. DOI: 10.1017/S1355617715001289.
 63. Nadebaum C., Scratch S.E., Northam E.A., Cameron F.J. Diabetic Ketoacidosis and Brain Injury Study Group. Clinical utility of mental state screening as a predictor of intellectual

- outcomes 6 months after diagnosis of type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes*. 2012;13(8):632–637. DOI:10.1111/j.1399-5448.2012.00870.x.
64. Ghetti S., Lee J., Holtpatrick C., DeMaster D., Glaser N. Diabetic ketoacidosis and memory impairment in children with Type 1 diabetes. *J. Pediatr.* 2009;156(1):109–114. DOI:10.1016/j.jpeds.2009.07.054.
65. Cato M.A., Mauras N., Ambrosino J., Bondurant A., Conrad A.L., Kollman C. et al. Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2014;20(2):238–47. DOI: 10.1017/S1355617713001434.
66. Skipper N., Gaulke A., Sildorf S.M., Eriksen T.M., Nielsen N.F., Svensson J. Association of type 1 diabetes with standardized test scores of Danish schoolchildren. *JAMA*. 2019;321(5):484–492. DOI: 10.1001/jama.2018.21819.
67. Ohmann S., Popow C., Rami B., König M., Blaas S., Fliri C. et al. Cognitive functions and glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Psychol. Med.* 2010;40(1):95–103. DOI: 10.1017/S0033291709005777.
68. Abo-El-Asrar M., Andrawes N.G., Rabie M.A., Aly El-Gabry D., Khalifa A., El-Sherif M et al. Cognitive functions in children and adolescents with early-onset diabetes mellitus in Egypt. *Appl. Neuropsychol. Child.* 2018;7(1):21–30. DOI: 10.1080/21622965.2016.1224186.
69. Na S.D., Burns T.G. Wechsler Intelligence Scale for Children-V: Test Review. *Appl. Neuropsychol. Child.* 2016;5(2):156–160. DOI: 10.1080/21622965.2015.1015337.
70. Segabinazi J.D., Pawlowski J., Zanini A.M., Wagner G.P., Sbicigo J.B., Trentini C.M. et al. Age, education and intellectual quotient influences: structural equation modeling on the study of Benton Visual Retention Test (BVRT). *Span J. Psychol.* 2020;23:e27. DOI: 10.1017/sjp.2020.30.
71. Miles S., Howlett C.A., Berryman C., Nedeljkovic M., Moseley G.L., Phillipou A. Considerations for using the Wisconsin Card Sorting Test to assess cognitive flexibility. *Behav. Res. Methods*. 2021;53(5):2083–2091. DOI: 10.3758/s13428-021-01551-3.
72. Scarpina F., Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front. Psychol.* 2017;8:557. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00557.eCollection 2017.
73. Xourgia E., Papazafropoulou A., Melidonis A. Antidiabetic treatment on memory and spatial learning: From the pancreas to the neuron. *World J. Diabetes*. 2019;10(3):169–180. DOI: 10.4239/wjd.v10.i3.169
74. Chutko L.S., Surushkina S.I., Iakovenko E.A., Bykova I.L., Nikishena I.S. Efficacy of cortexin in the treatment of memory disorders in children. [In Russ.]. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*. 2011;111(9Pt2):37–40.
75. Batysheva T.T., Platonova A.N., Chebanenko N.V., Bykova O.V. Management of cognitive impairment in children and adolescents with cerebral palsy treated with pantocalcin. [In Russ.]. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2013;113(9):48–53.
76. Karahmadi M., Salehi M., Rezayi M., Mahaki B. Study of the effect of Memantine therapy on the treatment of dyslexia in children. *J. Res. Med. Sci.* 2017;22:137. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_250_17. eCollection 2017.
77. Fiatarone Singh M.A., Gates N., Saigal N., Wilson G.C., Meiklejohn J., Brodaty H. et al. The Study of Mental and Resistance Training (SMART) study—resistance training and/or cognitive training in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, double-sham controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014;15(12):873–880. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.09.010.
78. Biessels G.J., Kerksen A., de Haan E.H., Kappelle L.J. Cognitive dysfunction and diabetes: implications for primary care. *Prim. Care Diabetes*. 2007;1(4):187–193. DOI: 10.1016/j.pcd.2007.10.002.

Информация об авторах

Магомедова Камила Шамхаловна – врач-терапевт, Степновская районная больница, Ставропольский край, Степновский р-н, с. Степное, kamilla.2017@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1167-907-4>

Быков Юрий Витальевич – канд. мед. наук, ассистент, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, СтГМУ; Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, г. Ставрополь, yubikov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Батурин Владимир Александрович – д-р мед. наук, профессор, кафедра клинической фармакологии с курсом ДПО, СтГМУ, г. Ставрополь, prof.baturin@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6892-3552>

(✉) **Быков Юрий Витальевич**, yubikov@gmail.com

Поступила в редакцию 22.10.2022;
одобрена после рецензирования 07.02.2023;
принята к публикации 16.02.2023