

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15463-71>

Отек головного мозга и когнитивная дисфункция: патофизиологические взаимосвязи при диабетическом кетоацидозе в детском возрасте

Ю.В. Быков^{1, 2}

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия;

² Детская городская клиническая больница им. Г. К. Филиппского, Ставрополь, Россия

АННОТАЦИЯ

Диабетический кетоацидоз — одно из частых острых осложнений сахарного диабета в детском возрасте, который может приводить к отеку головного мозга. У некоторой части детей отмечаются когнитивные нарушения после перенесенного диабетического кетоацидоза, которые можно связать с субклиническим и клиническим отеком головного мозга. Проведенный анализ современной научной литературы показал, что патофизиологические механизмы развития когнитивной дисфункции на фоне отека головного мозга в рамках диабетического кетоацидоза у детей не достаточно изучены. Среди основных патогенетических гипотез могут рассматриваться: гипоксия, церебральная гипоперфузия и реперфузия, высвобождение вазоактивных веществ и индукция воспаления, острая гипергликемия и оксидативный стресс. Гипоксия вызывает гипоксически-ишемическое повреждением головного мозга, в том числе в областях, ответственных за формирование памяти. Церебральная гипоперфузия и реперфузия провоцируют митохондриальную дисфункцию и оксидативный стресс, которые усугубляют когнитивные нарушения на фоне отека головного мозга. Высвобождение вазоактивных веществ и индукция воспаления нарушают работу гематоэнцефалического барьера и вызывают спазм церебральных сосудов. Острая гипогликемия провоцирует индукцию церебрального ацидоза, накопление лактата и глутамата, что усиливает когнитивную дисфункцию. Оксидативный стресс вызывает повреждение нейронов, усиливая проявления отека головного мозга. Представленные патофизиологические механизмы могут вызывать когнитивную дисфункцию при отеке головного мозга в качестве самостоятельных триггеров, либо иметь синергический эффект. Необходимы дальнейшие исследования в области изучения патофизиологической взаимосвязи между когнитивной дисфункцией и отеком головного мозга у детей после перенесенного диабетического кетоацидоза.

Ключевые слова: диабетический кетоацидоз; отек головного мозга; когнитивная дисфункция; дети.

Как цитировать

Быков Ю.В. Отек головного мозга и когнитивная дисфункция: патофизиологические взаимосвязи при диабетическом кетоацидозе в детском возрасте // Педиатр. 2024. Т. 15, № 4. С. 63–71. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15463-71>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15463-71>

Cerebral edema and cognitive dysfunction: pathophysiological interconnections in diabetic ketoacidosis in childhood

Yuri V. Bykov^{1, 2}

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

² Children's City Clinical Hospital named after G.K. Filippovsky, Stavropol, Russia

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis is one of the most common complications in children suffering from diabetes mellitus, a complication that may cause cerebral edema. After a diabetic ketoacidosis episode, some children develop cognitive impairment, which could be linked to subclinical or clinical grade cerebral edema. An analysis of scientific literature has shown that the pathophysiological mechanisms of the development of cognitive dysfunction in children with diabetic ketoacidosis-associated cerebral edema have not been fully elucidated. The key pathogenetic hypotheses under consideration include hypoxia, cerebral hypoperfusion and reperfusion, release of vasoactive substances and induction of inflammation, acute hyperglycemia and oxidative stress. Hypoxia leads to hypoxic-ischaemic injury of the brain, affecting, among others, areas responsible for memory formation. Cerebral hypoperfusion and reperfusion trigger mitochondrial dysfunction and oxidative stress, which worsens the cognitive impairment in patients with cerebral edema. Release of vasoactive substances and induction of inflammation impair the functioning of the blood-brain barrier and lead to cerebral vasospasm. Acute hypoglycemia triggers the development of brain tissue acidosis and accumulation of lactate and glutamate, aggravating the cognitive dysfunction. Oxidative stress causes neuronal damage, exacerbating the manifestations of cerebral edema. The pathophysiological mechanisms described here may cause cognitive dysfunction in the setting of cerebral edema either as individual triggers or collectively through a synergistic effect. Further research is needed to expand the knowledge of pathophysiological interconnections between cognitive dysfunction and cerebral edema in children after a diabetic ketoacidosis episode.

Keywords: diabetic ketoacidosis; cerebral edema; cognitive dysfunction; children.

To cite this article

Bykov YuV. Cerebral edema and cognitive dysfunction: pathophysiological interconnections in diabetic ketoacidosis in childhood. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(4):63–71. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15463-71>

Received: 24.06.2024

Accepted: 22.07.2024

Published online: 30.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа (СД1) у детей и подростков увеличивается по всему миру [2]. Постоянный рост данной эндокринопатии, особенно среди детей раннего возраста, приводит к увеличению острых и хронических осложнений этого заболевания [41]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) — одно из самых распространенных осложнений СД1, с высоким процентом госпитализаций и смертностью [1, 2, 8, 14, 24, 35, 41]. Считается, что наибольшему риску развития ДКА подвергаются дети в возрасте до 4 лет, из семей, в анамнезе которых не было СД1, семей с низким социальным доходом, а также детей, чьи родители имеют меньший доступ к первичной медицинской помощи [41]. ДКА может возникнуть как на фоне впервые выявленной формы СД1, так и на фоне длительного течения заболевания, например из-за несоблюдения режима введения инсулина [7, 14, 35]. Согласно данным современной статистики, среди детей с впервые выявленным СД1 ДКА регистрируется в 25–80 % случаев [14, 23, 35, 38, 41], а у детей на фоне длительного течения — в 1–10 % [46].

Около 30 % случаев ДКА в педиатрической практике можно отнести к СД 2-го типа (СД2) [13]. Основным клиническим отличием ДКА при СД2 является меньшая степень ацидоза и отсутствие гиперкалиемии [13]. ДКА также может развиваться в контексте впервые диагностированного СД2, вызванного нарушением секреции или действия инсулина, или у детей и подростков с неконтролируемым СД2, также известным как «СД2, склонный к кетозу» [8].

Согласно рекомендациям Международного общества по борьбе с диабетом у детей и подростков (ISPAD), ДКА характеризуется биохимической триадой: 1) гипергликемия (глюкоза в сыворотке крови >11 ммоль/л или >200 мг/дл); 2) кетонемия (концентрация β -гидроксипутирата $>3,0$ ммоль/дл) и/или умеренная или выраженная кетонурия и 3) метаболическая ацидемия (венозный pH $<7,3$ и/или бикарбонат <18 ммоль/л) [13, 17].

ДКА возникает преимущественно в дебюте СД1 в результате абсолютной или относительной недостаточности инсулина из-за аутоиммунного разрушения β -клеток поджелудочной железы и сопутствующего повышения уровня контррегуляторных гормонов, таких как глюкагон, гормон роста, катехоламины и кортизол [23, 35]. Инсулиновая недостаточность и повышение количества контррегуляторных гормонов приводят к увеличению выработки глюкозы печенью и почками посредством глюконеогенеза и гликогенолиза, а также к снижению периферической утилизации глюкозы [1, 23]. В результате этого возникают гипергликемия, гиперосмолярность, усиление липолиза и кетогенеза [23, 35]. Относительная или абсолютная нехватка инсулина приводит к переходу от производства энергии за счет глюкозы к исключительному использованию жирных кислот [24]. В качестве конечных продуктов

метаболизма жирных кислот в большом количестве образуются органические кислоты, в основном кетоновые тела, вызывая метаболический ацидоз [24].

В патофизиологии ДКА при СД1 также могут лежать окислительный стресс (ОС), метаболические и иммунологические нарушения регуляции, которые приводят к нарушениям работы гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и головного мозга (ГМ) [21, 40].

У 10–25 % больных детей после перенесенного ДКА могут отмечаться когнитивные нарушения различной степени тяжести [5]. Было показано, что дети и подростки с СД1, у которых в анамнезе был ДКА, имели худшую когнитивную функцию по сравнению с группой соответствующего возраста без ДКА в анамнезе [15]. Согласно данным других авторов, у детей с СД1 через 2–4 нед. после перенесенного ДКА имелись достоверные мнестические расстройства [38]. М.А. Сато и соавт. [6] сообщили о корреляционной связи между нарушением обучения и памяти даже спустя 2 года после первого эпизода ДКА [6]. Известно, что ДКА вызывает морфологические и функциональные изменения ГМ, которые связаны с неблагоприятными нейрокогнитивными исходами [20, 37]. Патогенетические механизмы возникновения КД при ДКА в детском возрасте остаются до конца не выясненными, однако одной из ведущих причиной может рассматриваться отек головного мозга (ОГМ) [33].

В данном обзоре рассматриваются патофизиологические механизмы взаимодействия между ОГМ и КД у детей на фоне ДКА.

ОТЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА КАК ТЯЖЕЛОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА

ОГМ — это редкое, но потенциально смертельное осложнение ДКА у детей с СД1 [1, 5, 18]. Частота клинического ОГМ у детей с ДКА оценивается в 0,7–1 : 100 и выше в группах риска, таких как дети <5 лет, у которых ДКА является первым симптомом СД1, с длительной гипергликемией в анамнезе, высокой концентрацией азота мочевины в крови, метаболическим ацидозом и низким парциальным давлением углекислого газа (pCO_2) [5, 16, 45]. Частота субклинического ОГМ может быть гораздо выше [45].

Среди основных патофизиологических звеньев ОГМ у детей на фоне ДКА выделяют нарушение функции клеточных мембран, отек астроцитов, нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) [1]. Немаловажную роль также может играть гиперкапния и нарушение осмотического давления [1]. Выделяют три основные патофизиологические формы ОГМ при ДКА [18, 30, 32].

1. Вазогенный ОГМ, наиболее распространенная форма, возникает в результате нарушения ГЭБ [30, 32]. При нарушении проницаемости ГЭБ ионы и белки свободно поступают во внесосудистое пространство, что вызывает

осмотический приток жидкости в интерстицию головного мозга (ГМ) [30, 32].

2. Клеточный или цитотоксический ОГМ часто возникает в течение нескольких минут и поражает глиальные, нейрональные и эндотелиальные клетки ГМ [30, 32]. При цитотоксическом ОГМ в клетках отсутствуют механизмы гемостаза [30, 32].

3. Интерстициальный ОГМ возникает в результате оттока спинномозговой жидкости из внутримозгового пространства в интерстициальные области ГМ [30, 32].

Исследования показали, что возникновение и развитие ОГМ связано с аномальной структурой и функцией нейронов, приводящей к долговременному когнитивному дефициту [47]. Мнестические расстройства при ОГМ варьируются от легких до тяжелых когнитивных нарушений [32].

КОМПОНЕНТЫ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ОТЕКОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА И КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ

Гипоксия

Давно известно, что воздействие гипоксии приводит к ОГМ с последующими мнестическими расстройствами [27]. Например, гипоксия может привести к нарушению нескольких когнитивных функций, таких как внимание, обучение и память, снижение исполнительных функций, при этом выраженность когнитивного дефицита коррелирует с длительностью и степенью гипоксии [44]. Показано, что повреждение ГМ, вызванное ДКА, имеет несколько общих черт с классическим гипоксически-ишемическим повреждением ГМ [18]. Описание патологоанатомических результатов у детей, умерших от ОГМ, который был связан с ДКА, показали признаки, указывающие на ишемию ГМ [18]. Исследования на крысах с некупируемым ДКА продемонстрировали нарушения в выработке церебральных метаболитов, обычно возникающие после гипоксии, включая низкий внутриклеточный pH, повышенный уровень лактата и снижение уровня высокоэнергетических фосфатов [18]. В обзоре исследований компьютерной томографии детей с ДКА исследователи обнаружили очаговое повреждение ГМ у 22 % пациентов, с преимущественным поражением мезиальных базальных ганглий и таламуса, периакведуктального серого вещества и дорсальных ядер моста [31]. Эти изменения были обнаружены исключительно у детей, у которых нарушения памяти появились в течение нескольких часов после перенесенного ДКА, и авторы пришли к выводу, что они были вызваны именно гипоксией [31]. Помимо этого, ГМ имеет высокую потребность в аденозинтрифосфате и более

восприимчив к гипоксическим повреждениям, что является доказательством того, что гипоксия может играть роль в раннем развитии церебральной дисфункции у детей с ДКА [3]. Постепенное снижение потребления кислорода ГМ, даже при сохраненном мозговом кровотоке, было связано со снижением когнитивного функционирования при ДКА [3].

Церебральная гипоперфузия и реперфузия

Церебральная гипоперфузия относится к недостаточной перфузии ГМ и рассматривается как основной фактор сосудистой мозговой патологии и клинических проявлений КД [36]. Снижение мозгового кровотока при ОГМ происходит в критически важных для когнитивных функций областях (например, в гиппокампе) [28, 36]. У грызунов экспериментальная церебральная гипоперфузия вызывает митохондриальную дисфункцию и ингибирование синтеза белков, что может нарушить баланс антиоксидантов и активных форм кислорода (АФК) и вызвать окислительное повреждение нейронов [26]. В то же время окислительное повреждение эндотелиальных клеток сосудов, глии и нейронов нарушает функцию сосудов и нейрососудистую связь, что может привести к образованию порочного круга дальнейшего снижения перфузии ГМ [26]. Обезвоживание на фоне ДКА приводит к сужению внеклеточного пространства, гемоконцентрации и повышению вязкости крови, что может способствовать гипоперфузии ГМ и цитотоксическому повреждению нейронов [3]. Гипервентиляция, компенсаторный механизм метаболического ацидоза, приводят к снижению парциального давления углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) и повышению внеклеточного pH ГМ, что приводит к сужению церебральных сосудов и способствует церебральной гипоперфузии при ДКА [3]. В экспериментах на животных показано, что скорость мозгового кровотока значительно снижается в условиях некупируемого ДКА и напрямую изменяется в зависимости от уровня $PaCO_2$ [18]. Гипергликемия и гиперкетонемия на фоне ДКА также вызывают снижение скорости мозгового кровотока, что способствует формированию КД на фоне ОГМ [16].

Ишемически-реперфузионное повреждение ГМ представляет собой острое нарушение мозгового кровообращения, которое приводит к необратимому повреждению ГМ [49]. Когнитивные нарушения, вызванные ишемией/реперфузией ГМ, имеют серьезные и длительные клинические проявления [43]. Было высказано предположение, что реперфузия областей ГМ во время ДКА усугубляет церебральное повреждение посредством различных механизмов, включая нарушение ГЭБ [42].

Высвобождение вазоактивных веществ и индукция воспаления

Вазоактивные вещества, такие как аквапорины, матриксные металлопротеиназы и вазоактивные воспалительные агенты, являются потенциальными

медиаторами ОГМ [9]. Например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) индуцирует пролиферацию и миграцию сосудистых эндотелиальных клеток в различных тканях, включая ГМ, и его концентрация увеличивается на фоне ОГМ [30]. Гипергликемия и гиперкетонемия на фоне ДКА связаны с высвобождением вазоактивных веществ, в том числе молекул адгезии и фактора роста эндотелия сосудов, которые оказывают прямое и негативное воздействие на ГЭБ, способствуя повышению проницаемости сосудов ГМ [3]. Арахидоновая кислота, высвобождаемая во внеклеточную среду во время повреждения паренхимы вследствие церебральной гипоксии, участвует в индукции проницаемости капилляров у детей с ДКА [3].

При ДКА повреждение ГМ, включая ОГМ, вызывается интерлейкином 1 (IL-1) [10]. IL-1 высвобождается внутриклеточными белковыми комплексами, называемыми инфламмосомами, в ответ на осмотический эффект высоких концентраций глюкозы, характерный для ДКА [11]. IL-1 вызывает повреждение ГМ путем образования ОГМ в результате экстравазации плазмы крови через негерметичные межклеточные соединения путем вытеснения белков плотных соединений и разрушения цитоскелета, что было ранее продемонстрировано на модели повреждения ГЭБ человека *in vitro* [48]. IL-1 может вызывать длительный спазм сосудов ГМ [12].

Острая гипергликемия

Острая гипергликемия может вызвать повреждение нейронов ГМ, увеличивая риск снижения когнитивных функций [19]. Потенциальные механизмы, лежащие в основе КД, вызванной гипергликемией, включают апоптоз, ОС, нарушение нейрональной передачи сигналов инсулина, нейровоспаление и синаптическую дисфункцию [19]. Данные исследований на животных и людях демонстрируют достоверную связь между гипергликемией и ухудшением гипоксически-ишемического повреждения ГМ [18]. В исследованиях ОГМ на животных острая гипергликемия была связана с отложением нейтрофилов в ишемизированной ткани и накоплением лактата [18]. Кроме этого, гипергликемия связана с нарушением функции эндотелия сосудов, приводящим к уменьшению вазодилатации, а также со снижением мозгового кровотока, которые могут способствовать ишемии ГМ [18].

Острая гипергликемия усиливает повреждение ГМ посредством ряда механизмов, включая выработку осмолитов (таких как сорбит), индукцию церебрального ацидоза, снижение мозгового кровотока и накопление лактата и глутамата [3]. При экспериментальной модели ДКА воздействие гипергликемии было связано с усилением неокортикального накопления внеклеточного глутамата во время ишемии, что усиливало повреждение нейронов в ГМ [3]. Можно предположить, что повышенные концентрации церебрального глутамата (или повышенная чувствительность рецепторов NMDA к глутамату), вызванные

гипергликемией и гипоксией, могут способствовать цитотоксическому повреждению нейронов и нарастанию КД у детей после перенесенного ДКА за счет процессов эксайтоксичности [3].

Оксидативный стресс

На сегодняшний день связь между ОС и КД уже не вызывает сомнений [4]. АФК могут вызывать повреждение липидов и белков в плазматической мембране нейронов и глиальных клетках ГМ и нарушать ионные и осмотические градиенты, что приводит к поглощению клеточной воды и ОГМ [25]. При ДКА гипергликемия, кетонемия и метаболический ацидоз еще больше усиливают ОС, который может играть значительную роль в развитии воспаления сосудов ГМ [34]. Было обнаружено, что у детей с ДКА в исходном состоянии и в течение нескольких часов после начала лечения наблюдаются повышенные концентрации в плазме 3-дезоксиглюкозона (3-ДГ), предшественника конечных продуктов гликирования [3]. Увеличение концентрации 3-ДГ вызвано острой гипергликемией, кетоновыми телами и перекисным окислением липидов (ПОЛ), связано с образованием АФК и инактивацией антиоксидантных ферментов, что усугубляет КД [3]. Другие исследования также показали увеличение ПОЛ и снижение антиоксидантных витаминов С и Е до и во время ДКА у детей [3]. Помимо клеточного повреждения ПОЛ АФК участвуют в дисфункции эндотелиальных мембран на уровне ГЭБ, что усиливает вазогенное повреждение ГМ [3]. Активация мембраноатакующего комплекса (С5b-С9), который активируется у пациентов с ДКА до начала лечения, также связана с индукцией повреждения нейронов [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когнитивная дисфункция, возникающая в результате ОГМ при ДКА, имеет сложную, мультифакторную патофизиологическую модель развития. Сложно сказать, какой именно из описанных механизмов формирования когнитивных нарушений на фоне ОГМ занимает лидирующие позиции, вполне возможно, что данные патофизиологические процессы являются звеньями одной цепи. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление патогенетических механизмов развития когнитивной дисфункции при ОГМ в рамках ДКА в педиатрической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFO

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быков Ю.В., Батулин В.А. Патфизиологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике // Медицина. 2021. Т. 9, № 1. С. 116–127. EDN: KYLPOG doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127
2. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики // Забайкальский медицинский вестник. 2021. № 2. С. 85–95. EDN: VMELQB doi: 10.52485/19986173_2021_2_85
3. Azova S., Rapaport R., Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: Review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema // *Pediatr Diabetes*. 2021. Vol. 22, N 2. P. 148–160. doi: 10.1111/pedi.13152
4. Butterfield D.A. Oxidative stress in brain in amnesic mild cognitive impairment // *Antioxidants (Basel)*. 2023. Vol. 12, N 2. ID 462. doi: 10.3390/antiox12020462
5. Cameron F.J., Scratch S.E., Nadebaum C., et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37, N 6. P. 1554–1562. doi: 10.2337/dc13-1904
6. Cato M.A., Mauras N., Ambrosino J., et al. Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes // *J Int Neuropsychol Soc*. 2014. Vol. 20, N 2. P. 238–247. doi: 10.1017/S1355617713001434
7. Ciechanowska M., Starzyk J. Diabetic ketoacidosis in course of diabetes type 1 in children. Diagnosis and treatment in first 24 h // *Endokrynologia. Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*. 2009. Vol. 5. P. 28–35.
8. Dhataria K.K., Glaser N.S., Codner E., Umpierrez G.E. Diabetic ketoacidosis // *Nat Rev Dis Primers*. 2020. Vol. 6. ID 40. doi: 10.1038/s41572-020-0165-1
9. Donkin J.J., Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments // *Curr Opin Neurol*. 2010. Vol. 23, N 3. P. 293–299. doi: 10.1097/WCO.0b013e328337f451
10. Eisenhut M. In diabetic ketoacidosis brain injury including cerebral oedema and infarction is caused by interleukin-1 // *Med Hypotheses*. 2018. Vol. 121. P. 44–46. doi: 10.1016/j.mehy.2018.09.005
11. Eisenhut M. Increased activity of inflammasomes as osmosensors as cause of cerebral edema in diabetic ketoacidosis // *JSIN*. 2016. Vol. 2, N 4. P. 210–212. doi: 10.15761/JSIN.1000137
12. Eisenhut M. Vasospasm in cerebral inflammation // *Int J Inflamm*. 2014. ID 509707. doi: 10.1155/2014/509707
13. El-Remessy A.B. Diabetic ketoacidosis management: updates and challenges for specific patient population // *Endocrines*. 2022. Vol. 3, N 4. P. 801–812. doi: 10.3390/endocrines3040066
14. Ghetti S., Kuppermann N., Rewers A., et al. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43, N 11. P. 2768–2775. doi: 10.2337/dc20-0187
15. Ghetti S., Lee J., Holtpatrick C., et al. Diabetic ketoacidosis and memory impairment in children with type 1 diabetes // *J Pediatr*. 2010. Vol. 156, N 1. P. 109–114. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.054
16. Glaser N., Bundros A., Anderson S., et al. Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis // *Pediatr Diabetes*. 2014. Vol. 15, N 7. P. 484–493. doi: 10.1111/pedi.12114
17. Glaser N., Fritsch M., Priyambada L., et al. ISPD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic osmolar state // *Pediatr Diabetes*. 2022. Vol. 23, N 7. P. 835–856. doi: 10.1111/pedi.13406
18. Glaser N., Ngo C., Anderson S., et al. Effects of hyperglycemia and effects of ketosis on cerebral perfusion, cerebral water distribution, and cerebral metabolism // *Diabetes*. 2012. Vol. 61, N 7. P. 1831–1837. doi: 10.2337/db11-1286
19. Gupta M., Pandey S., Rumman M., et al. Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated cognitive decline // *IBRO Neurosci Rep*. 2022. Vol. 14. P. 57–63. doi: 10.1016/j.ibneur.2022.12.006
20. Hamed S.A. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017. Vol. 10, N 4. P. 409–428. doi: 10.1080/17512433.2017.1293521
21. Hoffman W.H., Whelan S.A., Lee N. Tryptophan, kynurenine pathway, and diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, N 7. ID0254116. doi: 10.1371/journal.pone.0254116
22. Jerath R.S., Burek C.L., Hoffman W.H., Passmore G.G. Complement activation in diabetic ketoacidosis and its treatment // *Clin Immunol*. 2005. Vol. 116, N 1. P. 11–17. doi: 10.1016/j.clim.2005.03.004
23. Kostopoulou E., Sinopidis X., Fouzas S., et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents; diagnostic and therapeutic pitfalls // *Diagnostics (Basel)*. 2023. Vol. 13, N 15. ID 2602. doi: 10.3390/diagnostics13152602
24. Lazar I., Wizeman-Orlov D., Hazan G., et al. The role of anion gap normalization time in the management of pediatric diabetic ketoacidosis // *Front Pediatr*. 2023. Vol. 11. ID 1198581. doi: 10.3389/fped.2023.1198581
25. Lissner D.F.J., Lister Z.M., Pham-Ho F.Q.H., et al. Relationship between oxidative stress and brain swelling in goldfish (*Carassius auratus*) exposed to high environmental ammonia // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017. Vol. 312, N 1. P. 114–124. doi: 10.1152/ajpregu.00208.2016
26. Liu H., Zhang J. Cerebral hypoperfusion and cognitive impairment: the pathogenic role of vascular oxidative stress // *Int J Neurosci*. 2012. Vol. 122, N 9. P. 494–499. doi: 10.3109/00207454.2012.686543
27. Liu P., Pan L., Cui L., et al. ameliorates acute hypobaric hypoxia induced blood-brain barrier disruption, and cognitive impairment partly by suppressing the TLR4/NF- κ B/MMP-9 pathway in the adult rats // *Eur J Pharmacol*. 2022. Vol. 924. ID 174952. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174952
28. Lo W., O'Donnell M., Tancredi D., et al. Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus // *Pediatr Diabetes*. 2016. Vol. 17, N 2. P. 127–139. doi: 10.1111/pedi.12251
29. Mackay M.T., Molesworth C., Northam E.A., et al. Diabetic ketoacidosis and electroencephalographic changes in newly diagnosed pediatric patients // *Pediatr Diabetes*. 2016. Vol. 17, N 4. P. 244–248. doi: 10.1111/pedi.12284

30. Michinaga S., Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs // *Int J Mol Sci.* 2015. Vol. 16, N 5. P. 9949–9975. doi: 10.3390/ijms16059949
31. Muir A.B., Quisling R.G., Yang M.C., Rosenbloom A.L. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27, N 7. P. 1541–1546. doi: 10.2337/diacare.27.7.1541
32. Nehring S.M., Tadi P., Tenny S. Cerebral edema. B: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
33. Nguyen H.S., Callahan J.D., Cohen-Gadol A.A. Life-saving decompressive craniectomy for diffuse cerebral edema during an episode of new-onset diabetic ketoacidosis: case report and review of the literature // *Childs Nerv Syst.* 2011. Vol. 27, N 4. P. 657–664. doi: 10.1007/s00381-010-1285-9
34. Otal Y., Kahraman F.A., Haydar F.G., Erel Ö. Dynamic thiol/disulfide homeostasis as oxidative stress marker in diabetic ketoacidosis // *Turk J Med Sci.* 2021. Vol. 51, N 2. P. 743–748. doi: 10.3906/sag-1904-55
35. Passanisi S., Salzano G., Basile P., et al. Prevalence and clinical features of severe diabetic ketoacidosis treated in pediatric intensive care unit: a 5-year monocentric experience // *Ital J Pediatr.* 2023. Vol. 49, N 1. ID 58. doi: 10.1186/s13052-023-01448-1
36. Rajeev V., Chai Y.L., Poh L., et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment // *Acta Neuropathol Commun.* 2023. Vol. 11, N 1. ID 93. doi: 10.1186/s40478-023-01590-1
37. Ryan C.M., van Duinkerken E., Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes // *Am Psychol.* 2016. Vol. 71, N 7. P. 563–576. doi: 10.1037/a0040455
38. Shehata G., Eltayeb A. Cognitive function and event-related potentials in children with type 1 diabetes mellitus // *J Child Neurol.* 2010. Vol. 25, N 4. P. 469–474. doi: 10.1177/0883073809341667
39. Siller A.F., Lugar H., Rutlin J., et al. Severity of clinical presentation in youth with type 1 diabetes is associated with differences in brain structure // *Pediatr Diabetes.* 2017. Vol. 18, N 8. P. 686–695. doi: 10.1111/pedi.12420
40. Stamatovic S.M., Keep R.F., Andjelkovic A.V. Brain endothelial cell-cell junctions: how to «open» the blood brain barrier // *Curr Neuropharmacol.* 2008. Vol. 6, N 3. P. 179–192. doi: 10.2174/157015908785777210
41. Szymgel Ł., Kosiak W., Zorena K., Myśliwiec M. Optic nerve and cerebral edema in the course of diabetic ketoacidosis // *Curr Neuropharmacol.* 2016. Vol. 14, N 8. P. 784–791. doi: 10.2174/1570159x14666160225155151
42. Vavilala M.S., Marro K.I., Richards T.L., et al. Change in mean transit time, apparent diffusion coefficient, and cerebral blood volume during pediatric diabetic ketoacidosis treatment // *Pediatr Crit Care Med.* 2011. Vol. 12, N 6. P. e344–e349. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182196c9c
43. Wang W., Liu X., Yang Z., et al. Levodopa improves cognitive function and the deficits of structural synaptic plasticity in hippocampus induced by global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats // *Front Neurosci.* 2020. Vol. 14. ID 586321. doi: 10.3389/fnins.2020.586321
44. Wang X., Cui L., Ji X. Cognitive impairment caused by hypoxia: from clinical evidences to molecular mechanisms // *Metab Brain Dis.* 2022. Vol. 37, N 1. P. 51–66. doi: 10.1007/s11011-021-00796-3
45. Watts W., Edge J.A. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? // *Pediatr Diabetes.* 2014. Vol. 15, N 4. P. 271–276. doi: 10.1111/pedi.12155
46. Wolfsdorf J., Craig M.E., Daneman D., et al. Diabeticketoacidosis. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006/2007 // *Pediatr Diabetes.* 2007. Vol. 8. P. 28–43. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00224.x
47. Xiong A., Li J., Xiong R., et al. Inhibition of HIF-1 α -AQP4 axis ameliorates brain edema and neurological functional deficits in a rat controlled cortical injury (CCI) model // *Sci Rep.* 2022. Vol. 12, N 1. ID 2701. doi: 10.1038/s41598-022-06773-9
48. Yang F., Zhao K., Zhang X., et al. ATP induces disruption of tight junction proteins via IL-1 beta-dependent MMP-9 activation of human blood-brain barrier *in vitro* // *Neural Plast.* 2016. Vol. 2016. ID 8928530. doi: 10.1155/2016/8928530
49. Zhou C., Zhou F., He Y., et al. Exosomes in cerebral ischemia-reperfusion injury: Current perspectives and future challenges // *Brain Sci.* 2022. Vol. 12, N 12. ID 1657. doi: 10.3390/brainsci12121657

REFERENCES

1. Bykov YuV., Baturin VA. Pathophysiological mechanisms of cerebral edema in diabetic ketoacidosis in pediatric practice. *Medicina.* 2021;9(1): 116–127. EDN: KYLP0G doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127
2. Bykov YuV. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. *Transbaikalian medical bulletin.* 2021;(2):85–95. EDN: VMELQB doi: 10.52485/19986173_2021_2_85
3. Azova S., Rapaport R., Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: Review of the literature and a proposed pathophysiological pathway for the development of cerebral edema. *Pediatr Diabetes.* 2021;22(2):148–160. doi: 10.1111/pedi.13152
4. Butterfield DA. Oxidative stress in brain in amnesic mild cognitive impairment. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(2):462. doi: 10.3390/antiox12020462
5. Cameron FJ., Scratch SE., Nadebaum C., 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
6. Cato MA., Mauras N., Ambrosino J., et al. Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20(2):238–247. doi: 10.1017/S1355617713001434
7. Ciechanowska M., Starzyk J. Diabetic ketoacidosis in course of diabetes type 1 in children. Diagnosis and treatment in first 24 h. *Endokrynologia. Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii.* 2009;5: 28–35. [In Polish]
8. Dhatariya KK., Glaser NS., Codner E., Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:40. doi: 10.1038/s41572-020-0165-1
9. Donkin JJ., Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(3):293–299. doi: 10.1097/WCO.0b013e328337f451
10. Eisenhut M. In diabetic ketoacidosis brain injury including cerebral oedema and infarction is caused by interleukin-1. *Med Hypotheses.* 2018;121:44–46. doi: 10.1016/j.mehy.2018.09.005
11. Eisenhut M. Increased activity of inflammasomes as osmosensors as cause of cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *JSIN.* 2016;2(4):210–212. doi: 10.15761/JSIN.1000137
12. Eisenhut M. Vasospasm in cerebral inflammation. *Int J Inflamm.* 2014;509707. doi: 10.1155/2014/509707
13. El-Remessy AB. Diabetic ketoacidosis management: updates and challenges for specific patient population. *Endocrines.* 2022;3(4): 801–812. doi: 10.3390/endocrines3040066

14. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, 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
15. Ghetti S, Lee J, Holtpatrick C, et al. Diabetic ketoacidosis and memory impairment in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2010;156(1):109–114. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.054
16. Glaser N, Bundros A, Anderson S, et al. Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(7):484–493. doi: 10.1111/pedi.12114
17. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic osmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):835–856. doi: 10.1111/pedi.13406
18. Glaser N, Ngo C, Anderson S, et al. Effects of hyperglycemia and effects of ketosis on cerebral perfusion, cerebral water distribution, and cerebral metabolism. *Diabetes*. 2012;61(7):1831–1837. doi: 10.2337/db11-1286
19. Gupta M, Pandey S, Rumman M, et al. Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated cognitive decline. *IBRO Neurosci Rep*. 2022;14:57–63. doi: 10.1016/j.ibneur.2022.12.006
20. Hamed SA. 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
21. Hoffman WH, Whelan SA, Lee N. Tryptophan, kynurenine pathway, and diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes. *PLoS One*. 2021;16(7):0254116. doi: 10.1371/journal.pone.0254116
22. Jerath RS, Burek CL, Hoffman WH, Passmore GG. Complement activation in diabetic ketoacidosis and its treatment. *Clin Immunol*. 2005;116(1):11–17. doi: 10.1016/j.clim.2005.03.004
23. Kostopoulou E, Sinopidis X, Fouzas S, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents; diagnostic and therapeutic pitfalls. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(15):2602. doi: 10.3390/diagnostics13152602
24. Lazar I, Wizeman-Orlov D, Hazan G, et al. The role of anion gap normalization time in the management of pediatric diabetic ketoacidosis. *Front Pediatr*. 2023;11:1198581. doi: 10.3389/fped.2023.1198581
25. Lisser DFJ, Lister ZM, Pham-Ho FQH, et al. Relationship between oxidative stress and brain swelling in goldfish (*Carassius auratus*) exposed to high environmental ammonia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;312(1):114–124. doi: 10.1152/ajpregu.00208.2016
26. Liu H, Zhang J. Cerebral hypoperfusion and cognitive impairment: the pathogenic role of vascular oxidative stress. *Int J Neurosci*. 2012;122(9):494–499. doi: 10.3109/00207454.2012.686543
27. Liu P, Pan L, Cui L, et al. ameliorates acute hypobaric hypoxia induced blood-brain barrier disruption, and cognitive impairment partly by suppressing the TLR4/NF- κ B/MMP-9 pathway in the adult rats. *Eur J Pharmacol*. 2022;924:174952. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174952
28. Lo W, O'Donnell M, Tancredi D, et al. Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(2):127–139. doi: 10.1111/pedi.12251
29. Mackay MT, Molesworth C, Northam EA, et al. Diabetic ketoacidosis and electroencephalographic changes in newly diagnosed pediatric patients. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(4):244–248. doi: 10.1111/pedi.12284
30. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):9949–9975. doi: 10.3390/ijms16059949
31. Muir AB, Quisling RG, Yang MC, Rosenbloom AL. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1541–1546. doi: 10.2337/diacare.27.7.1541
32. Nehring SM, Tadi P, Tenny S. Cerebral edema. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
33. Nguyen HS, Callahan JD, Cohen-Gadol AA. Life-saving decompressive craniectomy for diffuse cerebral edema during an episode of new-onset diabetic ketoacidosis: case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(4):657–664. doi: 10.1007/s00381-010-1285-9
34. Otal Y, Kahraman FA, Haydar FG, Erel Ö. Dynamic thiol/disulfide homeostasis as oxidative stress marker in diabetic ketoacidosis. *Turk J Med Sci*. 2021;51(2):743–748. doi: 10.3906/sag-1904-55
35. Passanisi S, Salzano G, Basile P, et al. Prevalence and clinical features of severe diabetic ketoacidosis treated in pediatric intensive care unit: a 5-year monocentric experience. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):58. doi: 10.1186/s13052-023-01448-1
36. Rajeev V, Chai YL, Poh L, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11(1):93. doi: 10.1186/s40478-023-01590-1
37. Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol*. 2016;71(7):563–576. doi: 10.1037/a0040455
38. Shehata G, Eltayeb A. Cognitive function and event-related potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *J Child Neurol*. 2010;25(4):469–474. doi: 10.1177/0883073809341667
39. Siller AF, Lugar H, Rutlin J, 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
40. Stamatovic SM, Keep RF, Andjelkovic AV. Brain endothelial cell-cell junctions: how to “open” the blood brain barrier. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(3):179–192. doi: 10.2174/157015908785777210
41. 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
42. Vavilala MS, Marro KI, Richards TL, et al. Change in mean transit time, apparent diffusion coefficient, and cerebral blood volume during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(6):e344–e349. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182196c9c
43. Wang W, Liu X, Yang Z, et al. Levodopa improves cognitive function and the deficits of structural synaptic plasticity in hippocampus induced by global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Front Neurosci*. 2020;14:586321. doi: 10.3389/fnins.2020.586321
44. Wang X, Cui L, Ji X. Cognitive impairment caused by hypoxia: from clinical evidences to molecular mechanisms. *Metab Brain Dis*. 2022;37(1):51–66. doi: 10.1007/s11011-021-00796-3
45. Watts W, Edge JA. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? *Pediatr Diabetes*. 2014;15(4):271–276. doi: 10.1111/pedi.12155
46. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al. Diabeticketoacidosis. ISPAD clinical practice consensus guidelines 20062007. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:28–43. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00224.x
47. Xiong A, Li J, Xiong R, et al. Inhibition of HIF-1 α -AQP4 axis ameliorates brain edema and neurological functional deficits in a rat controlled cortical injury (CCI) model. *Sci Rep*. 2022;12(1):2701. doi: 10.1038/s41598-022-06773-9

48. Yang F, Zhao K, Zhang X, et al. ATP induces disruption of tight junction proteins via IL-1 beta-dependent MMP-9 activation of human blood-brain barrier *in vitro*. *Neural Plast.* 2016;2016:8928530. doi: 10.1155/2016/8928530

49. Zhou C, Zhou F, He Y, et al. Exosomes in cerebral ischemia-reperfusion injury: Current perspectives and future challenges. *Brain Sci.* 2022;12(12):1657. doi: 10.3390/brainsci12121657

ОБ АВТОРЕ

Юрий Витальевич Быков, канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; eLibrary SPIN: 8201-6023; e-mail: yubikov@gmail.com

AUTHOR'S INFO

Yuri V. Bykov, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia; address: 310 Mira st., Stavropol, 355017, Russia; eLibrary SPIN: 8201-6023; e-mail: yubikov@gmail.com