



Влияние дозы внутривенного инсулина на скорость купирования диабетического кетоацидоза

©Ю.В. Быков^{1,2*}, А.Н. Обедин^{1,3}, А.А. Муравьева¹, О.В. Зинченко¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

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

³Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1, Ставрополь, Россия

* Ю.В. Быков, Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, yubikov@gmail.com

Поступила в редакцию 7 ноября 2023 г. Исправлена 2 февраля 2024 г. Принята к печати 5 марта 2024 г.

Резюме

Актуальность: Диабетический кетоацидоз (ДКА) – острое и тяжелое осложнение сахарного диабета 1 типа с высоким проявлением у детей и подростков. Внутривенная (в/в) инсулинотерапия является основным компонентом интенсивной терапии ДКА, однако применение стандартных доз (0,1 ЕД/кг/ч) повышает риск развития отека головного мозга (ОГМ).

Цель исследования: Сравнить эффективность и безопасность низких (0,05 ЕД/кг/ч) и высоких (0,1 ЕД/кг/ч) доз в/в инсулина у детей и подростков на этапе купирования ДКА.

Материалы и методы: В рандомизированное слепое исследование было включено 86 детей в возрасте от 5 до 14 лет с проявлениями ДКА, экстренно госпитализированных в стационар. I группу составили 40 детей, которые получали низкие дозы в/в инсулина (0,05 ЕД/кг/ч), во II группу вошли 46 детей, получавшие стандартные дозы в/в инсулина (0,1 ЕД/кг/ч). По ходу интенсивной терапии сравнивали скорость купирования ДКА, снижение уровня гипергликемии до уровня 15 ммоль/л, фиксировали случаи возникновения гипогликемии, гипокалиемии, наличие отека диска зрительного нерва. Достоверность различий определяли при помощи критерия Манна-Уитни.

Результаты: Длительность течения ДКА в I и II группах была одинаковой. Скорость снижения гипергликемии до уровня 15 ммоль/л было более плавным у детей, получавших в/в инсулин в дозе 0,05 ЕД/кг/ч. Частота возникновения случаев гипогликемии, гипокалиемии, отека диска зрительного нерва была выше в группе детей, получавших в/в инсулин в стандартной дозе (0,1 ЕД/кг/ч).

Заключение: Низкие дозы в/в инсулина (0,05 ЕД/кг/ч) являются более безопасным вариантом в отношении осложнений (ОГМ), связанных с интенсивной терапией ДКА у детей и подростков и не уступают по эффективности стандартным рекомендуемым дозировкам инсулина (0,1 ЕД/кг/ч).

Ключевые слова: диабетический кетоацидоз, дети и подростки, внутривенный инсулин, отек головного мозга

Цитировать: Быков Ю.В., Обедин А.Н., Муравьева А.А., Зинченко О.В. Влияние дозы внутривенного инсулина на скорость купирования диабетического кетоацидоза. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):34–41. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-34-41>

Intravenous Insulin Infusion Rate and Its Impact on the Time to Resolution of Diabetic Ketoacidosis

©Yuri V. Bykov^{1,2*}, Alexander N. Obedin^{1,3}, Alla A. Muravyova¹, Oleg V. Zinchenko¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

²Filippskiy Children's City Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

³Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1, Stavropol, Russian Federation

* Yuri V. Bykov, Stavropol State Medical University, ulitsa Mira 310, Stavropol, 355017, Russian Federation, yubikov@gmail.com

Received: November 7, 2023. Received in revised form: February 2, 2024. Accepted: March 5, 2024.

Abstract

Background: Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute and severe complication of type 1 diabetes that is highly prevalent in children and adolescents. Intravenous (IV) insulin infusion is the mainstay of DKA treatment in the intensive care unit; however, standard-dose (0.1 U/kg/h) insulin infusion increases the risk of cerebral edema.

Objective: To compare the efficacy and safety of low-dose (0.05 U/kg/h) vs high-dose (0.1 U/kg/h) IV insulin infusion in children and adolescents treated for DKA.

Materials and methods: Our randomized single-blind study included 86 patients aged 5 to 14 years urgently hospitalized with symptoms of DKA. Group 1 comprised 40 children who received IV insulin at the low rate (0.05 U/kg/h), whereas group 2 included 46 children who received IV insulin at the standard rate (0.1 U/kg/h). During the treatment we compared the time to DKA resolution



and blood glucose level decrease to 15 mmol/L and recorded cases of hypoglycemia, hypokalemia, and papilledema. The Mann-Whitney test was used to determine whether differences were statistically significant.

Results: There was no difference between groups 1 and 2 in DKA treatment duration. The blood glucose level was found to decline to 15 mmol/L more slowly in children who received IV insulin at 0.05 U/kg/h. Hypoglycemia, hypokalemia, and papilledema were more common in the standard-dose (0.1 U/kg/h) group.

Conclusions: The low-dose IV insulin infusion (0.05 U/kg/h) is safer in terms of complications (cerebral edema) associated with pediatric DKA treatment in the intensive care unit and not inferior to the standard recommended dose (0.1 U/kg/h) in efficacy.

Keywords: diabetic ketoacidosis, children and adolescents, intravenous insulin, cerebral edema

Cite this article as: Bykov YV, Obedin AN, Muravyova AA, Zinchenko OV. Intravenous insulin infusion rate and its impact on the time to resolution of diabetic ketoacidosis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):34–41. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-34-41>

Введение

Сахарный диабет (СД) 1 типа представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммуноопосредованным разрушением β -клеток поджелудочной железы, что приводит к относительной или абсолютной недостаточности инсулина [1]. Данный вид эндокринопатии наиболее часто поражает именно детей и подростков [2]. Одним из частых острых осложнений у пациентов с СД 1 типа является диабетический кетоацидоз (ДКА) [1–5]. ДКА – тяжелое осложнение СД 1 типа, которое возникает при недостатке инсулина в организме, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови и выработке кетонов [5–7]. В основе ДКА лежит классическая триада: гипергликемия, кетонемия и метаболический ацидоз [8]. Симптомы ДКА в детском и подростковом возрасте включают: полиурию, полидипсию, тошноту и рвоту, боль в животе, одышку, тахикардию и нарушение уровня сознания [1].

ДКА зачастую требует оказания экстренной медицинской помощи, поскольку он может привести к опасным для жизни осложнениям, таким как отек головного мозга (ОГМ) и острый респираторный дистресс-синдром [5, 6, 9]. Внутривенное (в/в) введение инсулина является одним из обязательных компонентов современных стандартов лечения ДКА у детей и подростков [4, 10]. Преимущества в/в введения инсулина проявляются в быстрой коррекции относительной или абсолютной инсулиновой недостаточности, что увеличивает способность периферических тканей утилизировать глюкозу, снижает глюконеогенез и гликогенолиз, а также ингибирует кетогенез [11, 12]. Кроме того, в/в инсулинотерапия направлена на снижение уровня глюкозы в плазме крови [1].

Для лечения детей с ДКА в основном рекомендуется непрерывная в/в инфузия инсулина в дозе 0,1 ЕД/кг/ч (часто называют «стандартной») [13–15]. Однако некоторые исследования показывают, что детям целесообразно безопасно и эффективно назначать и меньшие дозы инсулина: 0,03–0,05 ЕД/кг/ч, и что дозы, превышающие 0,05 ЕД/кг/ч, могут привести к слишком быстрому снижению уровня глюкозы в крови и иметь повышенный риск развития ОГМ [16, 17].

Цель исследования

Сравнить эффективность и безопасность низких (0,05 ЕД/кг/ч) и высоких (0,1 ЕД/кг/ч) доз в/в инсулина у детей и подростков на этапе купирования ДКА.

Материалы и методы

В рандомизированное слепое исследование были включены 86 детей (41 мальчик и 45 девочек) в возрасте от 5 до 14 лет: средний возраст – $7,8 \pm 0,77$ лет, экстренно госпитализированных в палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) ДГКБ им. Г. К. Филиппского (г. Ставрополь) с проявлениями ДКА на фоне СД 1 типа. Были сформированы две группы исследования, в зависимости от скорости в/в введения инсулина. I группу составили 40 детей с ДКА, из них 17 мальчиков (42,5%) и 23 девочки (57,5%), которым в ПРИТ на этапе купирования ДКА инсулин вводился в/в в дозе 0,05 ЕД/кг/час. Во II группу вошли 46 детей с ДКА (24 мальчика (52,1%) и 22 девочки (47,9%)), которым в ПРИТ на этапе купирования ДКА инсулин вводился в/в в стандартной дозе – 0,1 ЕД/кг/час. Разделение детей на I и II группы исследования проводили по методике простой рандомизации сразу при экстренной госпитализации в ПРИТ [18]. I и II группы по исходным клинико-лабораторным показателям были практически однородны (табл. 1).

Неотложная помощь пациентам осуществлялась в соответствии с Федеральными клиническими протоколами по лечению детей с СД 1 типа [19]. При поступлении ребенка в стационар с клиникой ДКА для восстановления перфузии органов незамедлительно в/в вводили начальную болюсную дозу из расчета 10–20 мл/кг 0,9%-го NaCl в течение 60 мин. В дальнейшем изотонический (0,9%) физиологический раствор использовался в качестве регистрирующей жидкости в течение всего периода купирования ДКА из расчета 5–6 мл/кг/час в/в капельно. Раствор 10%-й глюкозы добавляли, как только уровень глюкозы в крови снижался до 15 ммоль/мл или менее. При оказании неотложной помощи в I и II группе применялся инсулин короткого действия (Актрапид) в/в через инфузомат через 1 час после болюсного введения 0,9%-го NaCl.

При диагностике субклинического ОГМ проводилась противоотечная терапия за счет назначения

Таблица 1

Исходные клинико-лабораторные показатели детей с ДКА после этапа рандомизации

Table 1

Baseline clinical and laboratory characteristics of children with DKA after randomization

Показатель	I группа (n = 40)	II группа (n = 46)
Возраст, годы (M ± m)	7,7 ± 0,81	7,9 ± 0,75
Половая принадлежность (%)	Мальчики: n = 17 (42,5%) Девочки: n = 23 (57,5%)	Мальчики: n = 24 (52,1%) Девочки: n = 22 (47,9%)
Впервые выявленный ДКА (%)	n = 15 (37,5%)	n = 19 (41,3%)
Рецидивирующий ДКА (%)	n = 25 (62,5%)	n = 27 (58,7%)
ЧДД в мин (M ± m)	28,6 ± 1,56	32,1 ± 1,77
ЧСС в мин (M ± m)	125,5 ± 2,67	133,0 ± 2,99
Оценка по ШКГ, баллы (M ± m)	14,2 ± 1,01	14,4 ± 1,15
Глюкоза крови при поступлении, ммоль/л (Ме [25–75%])	20,9 ± 2,01	21 ± 2,21
Кетоны мочи при поступлении, мг/дл (Ме [25–75%])	160 [160–160]	160 [160 160]
Уровень калия при поступлении, ммоль/л (Ме [25–75%])	4,1 [3,8–4,4]	4,0 [3,6–4,2]

осмодиуретиков (15%-й маннитол 0,5–1 гр/кг в/в капельно), петлевых диуретиков (фуросемид 1 мг/кг в/в), глюкокортикостероидов (дексаметазон 1 мг/кг сут.).

Оценку уровня сознания выполняли по Шкале комы Глазго (ШКГ) с интерпретацией: 15 баллов – сознание ясное; 10–14 баллов – умеренное и глубокое оглушение; 8–10 баллов – сопор; менее 8 баллов – коматозное состояние [20]. Динамику по ШКГ отслеживали каждые 4 ч. Энтеральное и парентеральное введение жидкости, диурез контролировали ежечасно. Все пациенты после экстренной госпитализации были проконсультированы эндокринологом, неврологом и педиатром. На 6- и 12-й ч терапии все дети были осмотрены офтальмологом на наличие отека диска зрительного нерва (ОДЗН) в качестве диагностического критерия субклинического ОГМ, в связи с тем, что данное осложнение на фоне ДКА чаще всего возникает в течение 12 ч от начала в/в инсулинотерапии и редко возникает до начала лечения или в поздние сроки лечения (24–48 ч) [21]. Диагноз субклинического ОГМ был подтвержден заключением врача-невролога на основании выявления ОДЗН. При диагностировании субклинического ОГМ повторный осмотр окулистом и неврологом осуществлялся после проведения противоотечной терапии с целью констатации факта его купирования.

Критерии включения в группы исследования

1. Клинико-лабораторные проявления ДКА на фоне дебюта или хронического течения СД 1 типа.
2. ДКА средней или тяжелой степени тяжести, требующий экстренной госпитализации в ПРИТ.
3. Возраст детей от 5 до 14 лет.
4. Согласие родителей или их законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения из групп исследования

1. Возраст детей менее 5 лет и старше 14 лет.
2. Субклинические и клинические проявления ОГМ при поступлении в стационар.
3. Отказ родителей или их законных представителей от участия в исследовании.

В качестве оценочных точек в/в введения инсулина принимали: скорость снижения глюкозы крови до тех пор, пока уровень не достигал 15 ммоль/л или менее и среднее время купирования ДКА. Осложнения инсулинотерапии оценивали при помощи подсчета случаев гипокалиемии, гипогликемии и наличия ОДЗН. Гипокалиемию определяли как уровень калия в сыворотке крови менее 3,5 ммоль/л. Гипогликемия определялась как уровень глюкозы крови 3,0 ммоль/л или менее. При диагностике гипокалиемии и гипогликемии фиксировали сроки их развития и длительность. При наличии гипокалиемии (менее 3,5 ммоль/л) проводили коррекцию за счет назначения 4%-го KCl в/в в дозе 40–60 мэкв/л с мониторингом уровня калия каждые 2 ч. При наличии гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л) проводили коррекцию за счет назначения 40%-й глюкозы в/в с подбором дозы, в зависимости от уровня сахара в крови, и мониторингом каждые 10 мин.

Клинико-лабораторными критериями купирования ДКА служили: 1) полное исчезновение клинической симптоматики; 2) уровень глюкозы крови менее 11 ммоль/л; 3) отсутствие кетоновых тел в моче [2]. Коррекцию ацидоза принимали за конечную точку, после чего пациентов переводили на подкожное введение обычного инсулина.

Было получено добровольное информированное согласие от родителей детей на участие в исследовании.

Соответствие исследованию (Хельсинкской декларации в редакции 2013 г. и российскому законодательству об этических и правовых принципах проведения научных исследований с участием человека) было подтверждено решением локального этического комитета Ставропольского государственного медицинского университета (протокол от 17.06.2021 г. № 100).

Обработку данных проводили с использованием статистического программного пакета STATISTICA 10.0 (США). С помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка оценивали нормальность распределения, и в зависимости от распределения (параметрическое или непараметрическое), средние данные были представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней ($M \pm m$) или в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [25-75\%]$). Для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий Манна-Уитни (при ненормальном распределении) или критерий Стьюдента (при нормальном распределении). Уровень статистической значимости (p – значение) был принят за $p < 0,05$. Также проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). При проведении статистического анализа между I и II группами исследователь был «ослеплен».

Результаты

Анализ данных показал, что применение в/в инсулина в меньшей дозе (0,05 ЕД/кг/час) привело к более «мягкому» снижению уровня гипергликемии на фоне ДКА (рис. 1). Так, средние показатели гликемии в I группе через 4 ч терапии ДКА составили $17,6 \pm 2,21$ ммоль/л, во II группе – $14,3 \pm 1,78$ ммоль/л ($p = 0,0023$); через 8 ч в I группе – $15,4 \pm 2,01$ ммоль/л, во II группе – $12,5 \pm 0,98$ ммоль/л ($p = 0,0146$), а через 12 ч в I группе – $12,6 \pm 0,89$ ммоль/л, во II группе – $10,4 \pm 0,77$ ммоль/л ($p = 0,0432$). Быстрое снижение гликемии (более 5 ммоль/л/час) ни в одной из групп детей зафиксировано не было.

Анализ динамики уровня сознания по ШКГ между пациентами I и II подгрупп показал, что было умеренно более быстрое восстановление уровня сознания у детей, получавших низкие дозы в/в инсулина в течение 24 ч, однако разница в средних баллах по ШКГ в контрольных точках между двумя группами по критерию Стьюдента не была достоверна.

Если говорить об общей длительности течения ДКА во время нахождения детей в условиях ПРИТ, то достоверных различий между пациентами, получавших высокие или низкие дозы в/в инсулина, выявлено не было (табл. 2). Однако скорость снижения уровня гликемии до 15 ммоль/л была достоверно выше в группе детей, получавших высокие дозы инсулина ($p = 0,0012$).

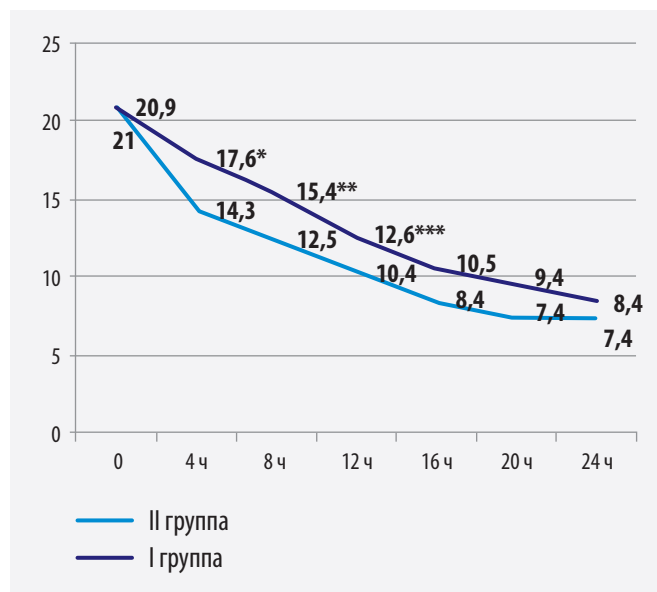


Рисунок 1. Среднее снижение уровня глюкозы в крови при ДКА на фоне инсулинотерапии в течение 24 ч
*—*** – достоверные отличия средних показателей уровня глюкозы между двумя группами исследования по критерию Стьюдента:

* – $p = 0,0023$ (через 4 ч);

** – $p = 0,0146$ (через 8 ч);

*** – $p = 0,0432$ (через 12 ч)

Figure 1. Average decrease in blood glucose level in DKA patients during insulin therapy over 24 hours

*—*** – significant differences in average blood glucose levels between the groups according to Student test:

* – $P = .0023$ (in 4 hours);

** – $P = .0146$ (in 8 hours);

*** – $P = .0432$ (in 12 hours)

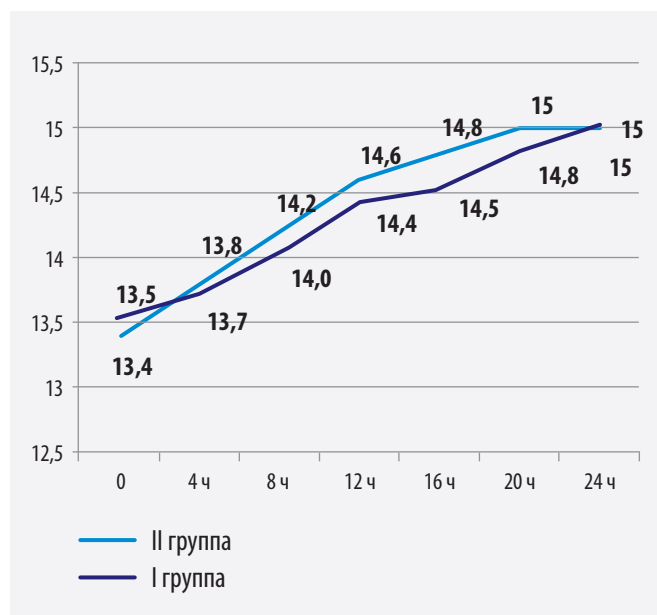


Рисунок 2. Динамика уровня сознания по ШКГ при ДКА на фоне инсулинотерапии в течение 24 ч

Figure 2. Dynamics of the consciousness level (Glasgow Coma Scale scores) in DKA patients during insulin therapy over 24 hours

Таблица 2
Клинико-лабораторные показатели во время лечения ДКА
Table 2

Clinical and laboratory parameters during DKA treatment

Признак	I группа (n = 40)	II группа (n = 46)	p-value
Длительность течения ДКА, часы (Me [25–75%])	23 [21–27]	22 [20,5–26]	0,0761
Средняя скорость снижения глюкозы крови до 15 ммоль/л, часы (Me [25–75%])	8 [6,5–11]	5 [3–8,5]	0,0012*

* – достоверные различия средней скорости снижения уровня глюкозы до 15 ммоль/л между двумя группами исследования по критерию Манна-Уитни

* – significant differences in the average rate of blood glucose level decrease to 15 mmol/L between the 2 study groups according to Mann-Whitney test

Таблица 3
Осложнения за время лечения ДКА
Table 3

Complications during DKA treatment

Признак	I группа (n = 40)	II группа (n = 46)	p-value
Частота гипокалиемии (%)	n = 4 (10%)	n = 9 (19,5%)	–
Сроки возникновения гипокалиемии (часы, Me [25–75%])	4 [3–5]	2 [1–4,5]	0,0342*
Длительность гипокалиемии (часы, Me [25–75%])	5 [4–6]	6 [3–8]	0,0721
Частота гипогликемии (%)	n = 3 (7,5%)	n = 11 (23,9%)	–
Сроки возникновения гипогликемии (часы, Me [25–75%])	6 [5–7]	3 [1–5]	0,0233**
Длительность гипогликемии (минуты, Me [25–75%])	15 [10–20]	20 [13–28]	0,0782
Частота ОДЗН (%)	n = 2 (5%)	n = 6 (13%)	–
Сроки появления ОДЗН (часы, Me [25–75%])	7 [7–8]	5[3,5–7]	0,0615

Прим.:* – достоверные различия средних сроков возникновения гипокалиемии между двумя группами исследования по тесту Манна-Уитни

** – достоверные различия средних сроков возникновения гипогликемии между двумя группами исследования по тесту Манна-Уитни

Note:.* – significant differences in the average time of hypokalemia occurrence between the 2 study groups according to Mann-Whitney test

** – significant differences in the average time of hypoglycemia occurrence between the 2 study groups according to Mann-Whitney test

Процентное соотношение детей, у которых были зарегистрированы эпизоды осложнений (гипокалиемия, гипогликемия, ОДЗН) было больше во II группе, где доза в/в инсулина составила 0,1 ЕД/кг/час (табл. 3).

Кроме этого, время начала возникновения гипокалиемии и гипогликемии было достоверно меньше в группе пациентов, получавших низкие в/в дозы инсулина (0,05 ЕД/кг/час), при этом общая длительность этих лабораторных осложнений между группами не различалась (табл. 3). Более ранние сроки появления ОДЗН были зафиксированы у детей II группы, однако достоверных различий по этому показателю с I группой выявлено не было.

Дополнительный корреляционный анализ между длительностью гипогликемии и ОДЗН выявил сильную достоверную связь между длительностью острой гипогликемии и частотой ОДЗН как в I, так и во II группе (табл. 4).

Таблица 4
Корреляция по Спирмену между длительностью гипогликемии и частотой ОДЗН при ДКА в I и во II группах
Table 4

Spearman correlation between the duration of hypoglycemia and the frequency of papilledema in DKA patients from groups 1 and 2

I группа (n = 40)		
Показатель	Длительность гипогликемии	ОДЗН
Длительность гипогликемии	1,0	0,8489
ОДЗН	0,8489	1,0
II группа (n = 46)		
Показатель	Длительность гипогликемии	ОДЗН
Длительность гипогликемии	1,0	0,7635
ОДЗН	0,7635	1,0

Обсуждение результатов

Как показали результаты исследования, низкие в/в дозы инсулина (0,05 ЕД/кг/час) не уступают по эффективности при купировании ДКА по сравнению с высокими дозами инсулина (0,1 ЕД/кг/час), так как скорость исчезновения клинической симптоматики в обеих группах не имела достоверных различий. Полученные данные совпадают с результатами других авторов, которые также показали, что низкие дозы в/в инсулина (0,05 ЕД/кг/час) показали одинаковую эффективность по сравнению с высокими дозами (0,1 ЕД/кг/час) при купировании ДКА в детском возрасте [16, 22, 23], что позволяет предположить, что низкая доза может быть столь же эффективной, как и стандартная, в подавлении липолиза и кетогенеза на фоне ДКА у детей и подростков [24]. В метаанализе В. Forestell и соавт. (2023 г.) на основе анализа 4-х исследований сделан вывод, что «у детей с ДКА использование инфузии низких доз инсулина столь же эффективно, как и стандартных доз инсулина, и, вероятно, снижает побочные эффекты, связанные с лечением» [25], что также совпадает с результатами, полученными в данном исследовании.

Также при использовании низких доз (0,05 ЕД/кг/час) было отмечено более плавное снижение уровня гипергликемии, на что обращают внимание и другие авторы, прицельно занимающиеся этим вопросом [22]. Сообщалось, что рекомендуемая в настоящее время стандартная доза 0,1 ЕД/кг/ч позволяет чрезмерно быстро достичь высокой концентрации инсулина в плазме, значительно превышающей оптимальный необходимый диапазон (100–200 мкЕД/мл) [24], что требует повышенного введения растворов с высоким содержанием глюкозы, чтобы сбалансировать гипогликемию и кетоз [26].

Полученные данные указывают на то, что более высокие дозы инсулина в первые несколько часов интенсивной терапии ДКА могут усугубить снижение уровня глюкозы в крови, но, что более важно, могут привести к быстрым изменениям в электролитах, тем самым увеличивая риск ОГМ [27]. Выявленный в данном исследовании больший процент пациентов с эпизодами гипогликемии при назначении стандартной в/в дозы (0,1 ЕД/кг/ч) был отмечен и другими авторами при лечении ДКА у детей [14, 24]. Таким образом предполагается, что более низкая доза (0,05 ЕД/кг/час) может быть более безопасным вариантом, особенно в ситуациях, когда желательно постепенное снижение уровня глюкозы, что уменьшает риск развития ОГМ [24]. Доза инсулина также могла играть роль в снижении уровня калия в сыворотке, поскольку наблюдалась тенденция к более высокой частоте гипокалиемии при стандартной дозе в/в инсулина по сравнению с низкими дозами инсулина.

По результатам данного исследования можно сделать вывод, что выявленные признаки ОДЗН могут иметь клиническое значение, так как обнаружена положительная корреляция между ОДЗН и длительностью гипогликемии, которая в свою очередь является основным триггером к возникновению ОГМ при ДКА.

Было предложено несколько механизмов, объясняющих связь между в/в введением инсулина во время лечения ДКА и развитием церебрального повреждения [27]. Исследования на животных моделях показали, что в/в инсулинотерапия способствует осмотическим сдвигам в клетках головного мозга, связанным с быстрой коррекцией гипергликемии [27]. Также было высказано предположение, что инсулин напрямую способствует притоку Na^+ и других электролитов в нейроны, усугубляя цитотоксический отек [27]. Кроме того, была выдвинута гипотеза, что в/в инсулин может оказывать негативное воздействие на гематоэнцефалический барьер [28].

В некоторых исследованиях данные факты являются обоснованием снижения дозы в/в инсулина для достижения желаемого терапевтического ответа с минимальными побочными эффектами при интенсивной терапии ДКА в детском и подростковом возрасте [22, 23]. Таким образом, на основании полученных результатов полагаем, что низкие дозы инсулина являются более безопасным вариантом в отношении осложнений, связанных с терапией ДКА, а также не уступают по эффективности стандартным рекомендуемым дозировкам инсулина.

Заключение

Введение низких доз в/в инсулина (0,05 ЕД/кг/ч) показали одинаковую эффективность по сравнению с высокими дозами (0,1 ЕД/кг/ч) инсулина у детей и подростков на этапе купирования ДКА. Низкие дозы инсулина имеют очевидный профилактический эффект при развитии ОГМ. Полученные результаты подтверждают данные, обнаруженные в ходе других исследований по указанной тематике. Данное исследование обосновывает применение в/в инсулина в более низких дозах при интенсивной терапии ДКА в педиатрической практике.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: Ю.В. Быков

Сбор, анализ и интерпретация данных: Ю.В. Быков, А.А. Муравьева

Подготовка и редактирование текста: Ю.В. Быков, А.Н. Обедин, А.А. Муравьева

Проведение статистического анализа: Ю.В. Быков, О.В. Зинченко

Author contributions

Concept and design: Bykov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Bykov, Muravyova

Manuscript drafting and revising: Bykov, Obedin, Muravyova

Statistical analysis: Bykov, Zinchenko

Литература/References

1. Alshurtan KS, Alnizari O, Aldarwish H, Al-Tufaif AA. Efficacy and safety of intravenous insulin in treatment of patient with diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2022;14(10):e30721. PMID: 36439560. PMCID: PMC9696865. <https://doi.org/10.7759/cureus.30721>
2. Kostopoulou E, Sinopidis X, Fouzas S, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents; diagnostic and therapeutic pitfalls. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(15):2602. PMID: 37568965. PMCID: PMC10416834. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152602>
3. Stuhr K, LeeMaster R, Hickman AW, Reachi B, Pace W, Meek C. Subcutaneous insulin versus traditional intravenous insulin infusion in treatment of mild to moderate diabetic ketoacidosis. *J Emerg Med*. 2023;65(3):e221–e228. PMID: 37689412. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2023.06.004>
4. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021;(2):85–95. https://doi.org/10.52485/19986173_2021_2_85
- Bykov YuV. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2021;(2):85–95. (In Russ.). https://doi.org/10.52485/19986173_2021_2_85
5. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. и др. Интенсивная терапия осложнений сахарного диабета у детей. *Children's medicine of the North-West*. 2024;12(1):82–91. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.40.20.008>
- Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pshenishnov KV, et al. Intensive care of complications of diabetes mellitus in children. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):82–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.40.20.008>
6. Elendu C, David JA, Udoyen AO, et al. Comprehensive review of diabetic ketoacidosis: an update. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(6):2802–2807. PMID: 37363479. PMCID: PMC10289692. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000894>
7. Магомедова К.Ш., Быков Ю.В., Батулин 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>
- Magomedova KSh, Bykov YuV, Baturin VA. Diabetic ketoacidosis and cognitive impairment in children and adolescents. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):132–140. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-132-140>
8. Ravikumar N, Bansal A. Application of bench studies at the bedside to improve outcomes in the management of severe diabetic ketoacidosis in children—a narrative review. *Transl Pediatr*. 2021;10(10):2792–2798. PMID: 34765501. PMCID: PMC8578791. <https://doi.org/10.21037/tp-21-5>
9. Быков Ю.В., Батулин В.А. Патофизиологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике. *Медицина*. 2021;9(1):116–127. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127>
- Bykov YuV, Baturin VA. Pathophysiological mechanisms of cerebral edema in diabetic ketoacidosis in pediatric practice. *Medicine*. 2021;9(1):116–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127>
10. Jouini S, Othmani S, Aloui A, Bouzid K, Manai H, Hedhli H. Efficacy and safety of two protocols of intravenous insulin therapy in the management of diabetic ketoacidosis. *Tunis Med*. 2022;100(12):830–836. PMID: 37551533. PMCID: PMC10481825.
11. Kahn CR. “100 years of progress in understanding insulin, its mechanism of action, and its roles in disease and diabetes therapy”. *Mol Metab*. 2021;52:101318. PMID: 34478731. PMCID: PMC8513140. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101318>
12. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155–177. PMID: 29900641. <https://doi.org/10.1111/pedi.12701>
13. Castellanos L, Tuffaha M, Koren D, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Paediatr Drugs*. 2020;22(4):357–367. PMID: 32449138. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00397-0>
14. Rameshkumar R, Satheesh P, Jain P, et al. Low-dose (0.05 Unit/kg/hour) vs standard-dose (0.1 Unit/kg/hour) insulin in the management of pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized double-blind controlled trial. *Indian Pediatr*. 2021;58(7):617–623. PMID: 33612484.
15. Dunger DB, Sperling MA, Acerini GL, et al; European Society for Paediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;113(2):e133–e140. PMID: 14754983. <https://doi.org/10.1542/peds.113.2.e133>
16. Bradley P, Tobias JD. Serum glucose changes during insulin therapy in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Ther*. 2007;14(3):265–268. PMID: 17515702. <https://doi.org/10.1097/01.mjt.0000209687.52571.65>
17. Kapellen T, Vogel C, Telleis D, Siekmeyer M, Kiess W. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA) with 2 different regimens regarding fluid substitution and insulin dosage (0.025 vs. 0.1 units/kg/h). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(5):273–276. PMID: 22328113. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299706>
18. Lim CY, In J. Randomization in clinical studies. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(3):221–232. Published correction appears in *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(4):396. PMID: 30929415. PMCID: PMC6547231. <https://doi.org/10.4097/kja.19049>
19. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. *Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями*. Практика; 2014.
- Dedov II, Peterkova VA, eds. *Federal Clinical Guidelines (Protocols) for Management of Endocrine Disorders in Children*. Praktika; 2014. (In Russ.).
20. Bajaj J, Yadav Y, Sharma D. Modifications of Glasgow Coma Scale—a systematic review. *Indian J Surg*. 2023;85(5):1023–1034. <https://doi.org/10.1007/s12262-023-03678-3>
21. 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. PMID: 26915420. PMCID: PMC5333594. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160225155151>
22. Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(2):137–140. PMID: 20473242. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e2a21b>
23. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, et al; North West England Paediatric Diabetes Network. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes—an observational study. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(1):12–17. PMID: 19602154. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00536.x>
24. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis:

a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*. 2014;168(11):999–1005. PMID: 25264948. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1211>

25. Forestell B, Battaglia F, Sharif S, et al. Insulin infusion dosing in pediatric diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Explor*. 2023;5(2):e0857. PMID: 36844374. PMCID: PMC9943979. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000857>

26. Rosenbloom AL. The management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Ther*. 2010;1(2):103–120. PMID: 22127748. PMCID: PMC3138479. <https://doi.org/10.1007/s13300-010-0008-2>

27. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia*. 2006;49(9):2002–2009. PMID: 16847700. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0363-8>

28. Azova S, Rapaport R, Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(2):148–160. PMID: 33197066. PMCID: PMC10127934. <https://doi.org/10.1111/pedi.13152>

Сведения об авторах

Быков Юрий Витальевич, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Обедин Александр Николаевич, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Муравьева Алла Анатольевна, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО,

Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

Зинченко Олег Васильевич, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Yuri V. Bykov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Alexander N. Obedin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Alla A. Muravyova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

Oleg V. Zinchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Conflict of interest: none declared.