

УДК [616.379-008.64+616.831]-616-08-06-053.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.43.69.020

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕБЕНКА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА С ПОСЛЕДУЮЩИМ РАЗВИТИЕМ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

© Нина Викторовна Евдокимова, Алексей Алексеевич Тимофеев,
Анна Никитична Завьялова, Милена Николаевна Яковлева,
Кристина Владимировна Скобелева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Нина Викторовна Евдокимова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9812-6899> SPIN: 6552-7359

Для цитирования: Евдокимова Н.В., Тимофеев А.А., Завьялова А.Н., Яковлева М.Н., Скобелева К.В. Клинический случай ребенка с сахарным диабетом 1-го типа с последующим развитием энцефалопатии // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 211–219. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.43.69.020>

Поступила: 25.03.2024

Одобрена: 23.04.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Цель работы — обзор клинического случая ребенка с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) с выраженным нарушением когнитивных способностей из-за развития диабетической энцефалопатии. Проведен анализ предшествующих факторов манифестации СД1 у ребенка, вследствие которых на фоне длительно протекавшей гипергликемии и дефицита инсулина случился метаболический ацидоз с последующим осложнением в виде диабетической энцефалопатии (ДЭ). Дальнейшие метаболические и гипоксические изменения в организме ребенка привели к снижению когнитивных функций. ДЭ является характерным осложнением СД1 у детей, поскольку ее развитие обусловлено преимущественно неэффективным метаболическим контролем, а также некорректно подобранной терапией. Была проведена оценка антропометрических данных и лабораторных показателей до и после корректировки лечения СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая энцефалопатия (ДЭ), диабетическая кома, метаболический ацидоз, дети

A CLINICAL CASE OF A CHILD WITH TYPE I DIABETES MELLITUS WITH THE SUBSEQUENT DEVELOPMENT OF ENCEPHALOPATHY

© Nina V. Evdokimova, Aleksey A. Timofeev, Anna N. Zav`yalova,
Milena N. Yakovleva, Kristina V. Skobeleva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information:

Nina V. Evdokimova — Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in General Child Care. E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9812-6899> SPIN: 6552-7359

For citation: Evdokimova NV, Timofeev AA, Zav`yalova AN, Yakovleva MN, Skobeleva KV. A clinical case of a child with type 1 diabetes mellitus with the subsequent development of encephalopathy. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):211–219. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.43.69.020>

Received: 25.03.2024

Revised: 23.04.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. The aim of the work was to review a clinical case of a child with type 1 diabetes mellitus (DM1) with severe cognitive impairment due to the development of diabetic encephalopathy. The analysis of the preceding factors of the manifestation of DM1 in a child is carried out, as a result of which, against the background of prolonged hyperglycemia and insulin deficiency, there was an increase in metabolic acidosis with a subsequent complication in the form of diabetic encephalopathy (DE). Subsequent metabolic and hypoxic changes in the child's body led to a decrease in cognitive functions. DE is a characteristic complication of DM1 in children, since its development is mainly due to ineffective metabolic control, as well as incorrectly selected therapy. An assessment of anthropometric data, as well as laboratory parameters, was carried out before and after adjusting the treatment of DM1.

Keywords: type 1 diabetes mellitus (DM1), diabetic encephalopathy (DE), diabetic coma, metabolic acidosis treatment of DM1, children

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы значительно увеличилась заболеваемость сахарным диабетом в развитых странах с высоким экономическим ростом. В ряде стран наблюдается непропорционально высокое нарастание заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа (СД1) у детей в возрасте моложе 5 лет. Согласно данным Международной федерации сахарного диабета (International Diabetes Federation, IDF) на 2021 год, в мире общее число детей и подростков (до 19 лет) с СД1 составляет более 1,2 млн человек, из них более половины (54%) — дети до 15 лет. Заболеваемость СД1 растет с каждым годом. Ежегодно заболевает более 108 тыс. детей в возрасте от 0 до 14 лет и более 41 тыс. подростков в возрасте от 15 до 19 лет [3, 4, 12].

В большинстве стран дебют СД1 развивается до 90%, чаще в детском возрасте, в то время как среди старших возрастных групп распространенность СД1 составляет от 5 до 10% [3, 4, 6]. Пик заболеваемости приходится на период раннего пубертата и у девочек выявляется на 1–2 года раньше, чем у мальчиков. К концу пубертатного периода заболеваемость снижается для детей обоих полов [8, 17].

СД1 сопровождается осложнениями со стороны почек, сетчатки, периферической нервной системы и сосудов. В последнее время осложнения СД со стороны центральной нервной системы (ЦНС) изучаются все более пристально. Общепринятое определение диабетической энцефалопатии (ДЭ) не сформулировано, но к ней не относят отек головного мозга, развивающийся при кетоацидозе или гипогликемии.

Клинически ДЭ проявляется неврозоподобными и психоподобными дефектами, органической, неврологической и вегетативной клинической картиной [8]. Она включает характерные биохимические, электрофизиологические и морфологические изменения, которые могут привести к когнитивному дефициту и значительно снижают качество жизни как самого больного, так и его близких [3, 10, 16].

ДЭ «в чистом виде» встречается лишь у больных СД1 (в 80,7% случаев), поскольку ее развитие обусловлено преимущественно неэффективным метаболическим контролем [3, 4].

Согласно эпидемиологическим данным, начало диабета в раннем возрасте оказывает большое негативное воздействие на развивающийся мозг. Применение однофотонной эмиссионной томографии показало снижение мозгового кровотока в лобных областях и в базальных ганглиях. Хроническая гипергликемия ассоциирована со снижением показателей нейрофизиологических тестов и структурными изменениями [4, 5].

ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

В последнее время появляется все больше доказательств неблагоприятных эффектов СД1 на ЦНС и когнитивные функции. Изучение детей с СД1 показало нарушение внимания, скорости переработки данных, исполнительных функций, интеллекта и памяти [5, 7, 14].

Механизм, лежащий в основе ДЭ при СД1, является многофакторным и пока далек от полного понимания (рис. 1). Предполагается, что дефицит инсулина и его влияние на другие нейротрофические факторы играют важную роль в осуществлении эффектов нейротрансмиттеров и обеспечении межнейронального взаимодействия. Сопутствующий окислительный стресс и активация апоптоза могут быть связаны с гипергликемией, но возможно, в большей степени с нарушением инсулинового сигналинга, который можно корректировать С-пептидом и интраназальным введением инсулина [1, 4]. Все нарушения с течением времени приводят к нейрональной потере и дезинтеграции нейрональных сетей, являющихся основой когнитивной функции.

Выявляется атрофия белого вещества, ассоциированная с гиперактивацией рецепторов конечных продуктов гликирования [8, 10, 13].

Механизм повреждающего действия на клетки и ткани эндогенными и экзогенными AGEs (конечные продукты глубокого гликирования) следующий:

- 1) активация рецепторно-опосредованных сигнальных путей, приводящих к окислительному стрессу, воспалению и модуляции экспрессии генов;
- 2) изменение структуры и функции стабильных долгоживущих белков, в частности белков соединительной ткани за счет необратимого кросс-линкинга с AGEs;
- 3) прямое гликирование внутриклеточных белков и липидов приводит к нарушению функции клетки [2, 9, 11].

Изменение белого вещества связано со снижением экспрессии белка миелина, потерей олигодендроцитов и ассоциируется с повышением астроглиоза, что сопровождается повышением экспрессии рецепторов конечных продуктов гликирования фактора некроза опухоли альфа- и интерлейкина-6 в белом веществе [2].

Абсолютная инсулиновая недостаточность приводит к снижению утилизации GLU инсулинзависимыми тканями. В крови развивается гипергликемия, а в тканях наступает тяжелый энергетический «голод». Это способствует резкому повышению уровня всех контринсулиновых гормонов в крови (глюкагон, катехоламины, кортизол, адренокортикотропный гормон (АКТГ), соматотропный гормон (СТГ)). В организме активируется липолиз, гликолиз

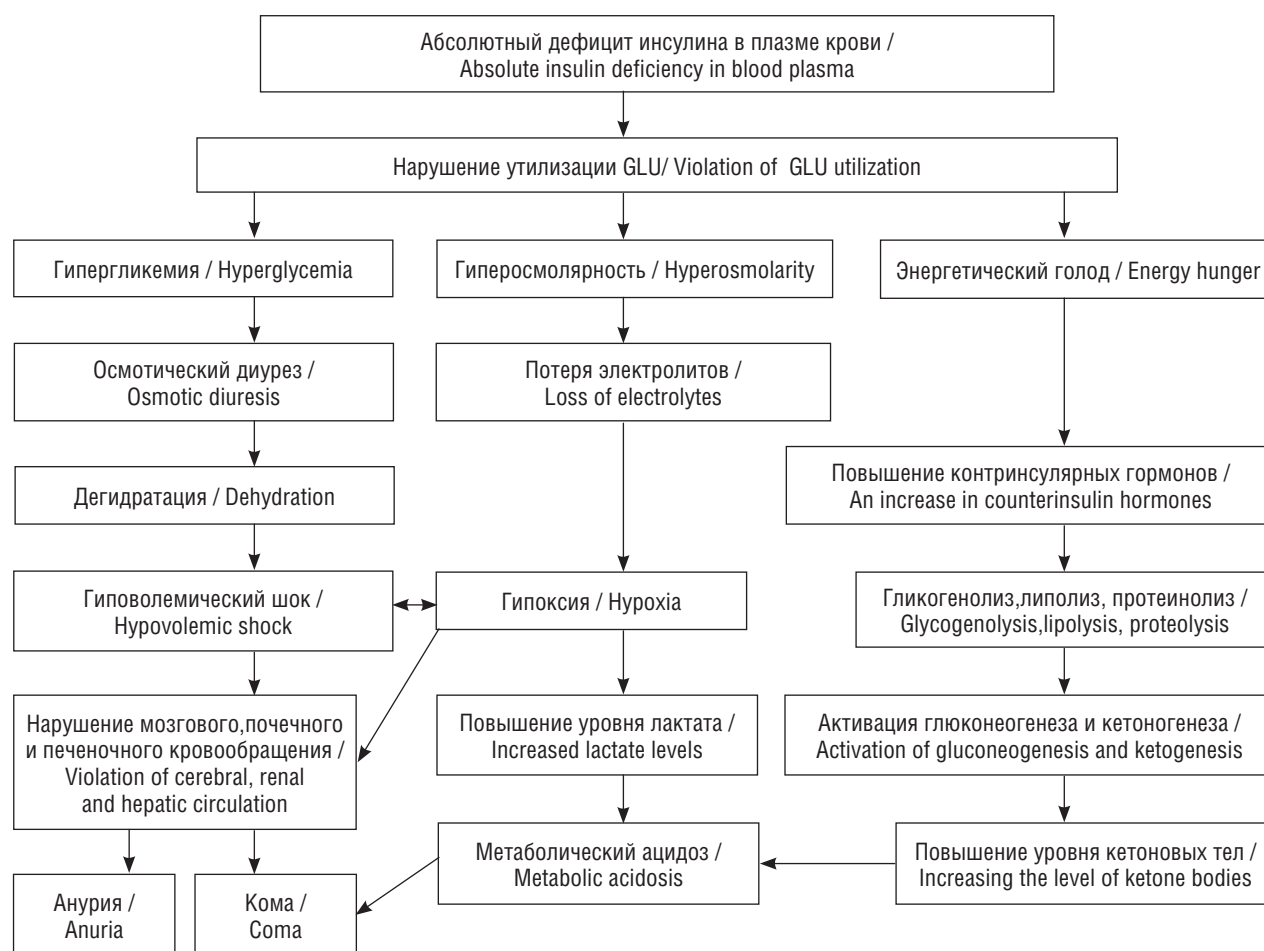


Рис. 1. Механизм развития диабетической энцефалопатии при СД1

Fig. 1. The mechanism of development of diabetic encephalopathy in DM1

и протеолиз, что ведет к образованию субстратов для глюконеогенеза в печени и почках. Глюконеогенез в сочетании с нарушением утилизации GLU тканями является важнейшей причиной быстронарастающей гипергликемии, повышения осмолярности плазмы, внутриклеточной дегидратации и осмотического диуреза [10, 11, 13].

В свою очередь, активация липолиза приводит к тому, что печень не использует жирные кислоты для синтеза триглицеридов. Вследствие этого часть жирных кислот включается в β -окисление и кетогенез. Синтез кетоновых тел происходит из таких аминокислот, как изолейцин, лейцин и валин, которые накапливаются в результате избыточного протеолиза. Накопление ацетил-КоА, ацетоацетата и β -оксибутирата ведет к истощению щелочных резервов крови и развитию метаболического ацидоза. Синтез кетонов организмом выше, чем их потребление и утилизация во время экскреции с мочой, что также приводит к метаболическому ацидозу (диабетической коме) [15].

Протеолиз нарушает азотистый баланс и развивается азотемия. Внутриклеточная дегидратация

сменяется сначала внеклеточной, а затем и общей дегидратацией организма. Происходит снижение тканевого и почечного кровотока, наблюдается дефицит электролитов Na^+ , K^+ , Cl^- . Дегидратация приводит к гиповолемии, что является причиной уменьшения мозгового, почечного и периферического кровотока. Это усиливает уже имеющуюся гипоксию ЦНС и периферических тканей. Гипоксия периферических тканей способствует активации в них анаэробного гликолиза и накоплению молочной кислоты, что может стать причиной лактацидоза [10, 11, 17].

Таким образом, тяжесть состояния больного обуславливается резкой дегидратацией организма, декомпенсированным метаболическим ацидозом, дефицитом электролитов, гипоксией, гиперосмолярностью и может осложняться диабетической энцефалопатией и в тяжелых случаях комой [1, 4, 8].

Патогенез ДЭ связывают с двумя основными типами нарушений: метаболическими и гипоксическими. Развитие микроангиопатии опосредовано накоплением в сосудистой стенке липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), активизацией процессов

перекисного окисления липидов (ПОЛ), увеличением образования свободных радикалов, подавлением синтеза простаглицина, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяющим действием. Прогрессирование микроангиопатии приводит к снижению эндоневрального кровотока с развитием гипоксии, способствующей переключению энергетического метаболизма нервной ткани на малоэффективный анаэробный гликолиз, в процессе которого из одной молекулы глюкозы образуются лишь две молекулы аденозинтрифосфата (АТФ), тогда как в реакции аэробного гликолиза — 38 молекул. В результате в нейронах снижается концентрация фосфокреатинина, возрастает содержание лактата, что приводит к развитию кислородного и энергетического голодания нервной ткани. Снижение эндоневральной микроциркуляции и усугубление нарушений функции нервных волокон способствует уменьшению синтеза и увеличению разрушения оксида азота (NO), обладающего вазодилатирующим действием, что может стать одной из причин развития артериального спазма, являющегося важным патогенетическим механизмом развития артериальной гипертензии при сахарном диабете [3, 4, 8, 10, 11]. Помимо патогенетической значимости нарушений эндоневрального кровотока, важную роль играют и метаболические расстройства. Установлено, что снижение скорости проведения импульса по миелиновым волокнам обусловлено патологически высокой внутриаксональной концентрацией ионов Na^+ , в развитии которой основная роль принадлежит снижению активности тканевой Na^+/K^+ -АТФазы, что вызывает вторичные сосудистые нарушения, расстройства нейротрофики, нейротоксикоз и, как следствие, структурное изменение нейронов, а также нарушение скорости проведения возбуждения по нерву. Сахарный диабет оказывает огромное влияние на потерю белого вещества головного мозга [8, 13, 15].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка, 5 лет 7 месяцев, поступила в приемное отделение клиники стационара 1 с классическими симптомами сахарного диабета и кетоацидоза, а также жалобами на слабость и вялость. В связи с несвоевременным обращением за медицинской помощью состояние пациента при поступлении крайне тяжелое. Лабораторные данные: гипергликемия (25 ммоль/л), кетоацидоз, повышение уровня гликированного гемоглобина, глюкозурия. На третий день на фоне введения высоких доз инсулина была констатирована клиническая смерть вследствие резкого падения уровня глюкозы в крови с последующим формированием дислокационного синдрома. Пациентке был установлен назogaстральный зонд. На 4-е сутки от начала заболева-

ния девочка переведена в клинику стационара 2 в крайне тяжелом состоянии. Степень нарушений сознания: глубокая кома II степени. Ранний анамнез без особенностей. На диспансерном учете у врачей-специалистов не состояла. Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: проявления по скипофит-гипоксической энцефалопатии в виде диффузного отека белого вещества головного мозга, ишемических/некротических изменений базальных структур с обеих сторон, мультифокального коркового ламинарного некроза. Расширение наружных внутренних ликворных пространств. По результатам проведения мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга отмечались атрофические изменения головного мозга, диффузная ишемия. Тривентрикулярная гидроцефалия.

Через три месяца пациентка была переведена в стационар 3 с диагнозом: энцефалопатия смешанного генеза, органическое поражение головного мозга смешанного генеза (гипоксически-метаболического), дечеребрационная ригидность, структурная метаболическая эпилепсия, сахарный диабет 1-го типа, белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени.

Было проведено комплексное медикаментозное лечение, которое включало в себя инсулинотерапию по интенсифицированной схеме (левемир, новорапид), противосудорожные (кеппра) и противосудорожные (клоназепам, конвулекс) препараты, миорелаксанты (баклосан), анксиолитические (реланиум), ветрогонные (эспумизан бэби) средства, ферменты (креон), строгая диета с использованием питательных смесей (клинутрен+Хипп ГА1).

На фоне грамотно подобранной диеты и медикаментозного лечения отмечалась положительная динамика в выравнивании корреляции между должными и полученными результатами ИМТ с 11,75 до 14,49 (рис. 2); масса ребенка с 15 до 19,5 кг (рис. 3, а, б), жировой массы с 2,28 до 3,23 кг (рис. 4); безжировой массы с 12,72 до 14,21 кг (рис. 5), общей воды с 9,31 до 10,4 л (рис. 6), основного обмена с 982 до 1031 ккал (рис. 7).

Во время лечения периодически отмечалось повышение уровня глюкозы, которое купировалось своевременным введением инсулина в соответствующей дозе (рис. 8).

К 5 годам 10 месяцев была выявлена положительная динамика в физическом состоянии пациентки: выросла на 3 см, прибавила в массе тела 4,5 кг. Отмечалось снижение жировой массы тела, компенсаторное увеличение основного обмена. Девочка самостоятельно могла глотать протертую пищу, сосать из бутылочки, мама иногда допаивала из чашки. Ребенок был выписан из стационара с рекомендациями под наблюдением детского эндокринолога по месту жительства.

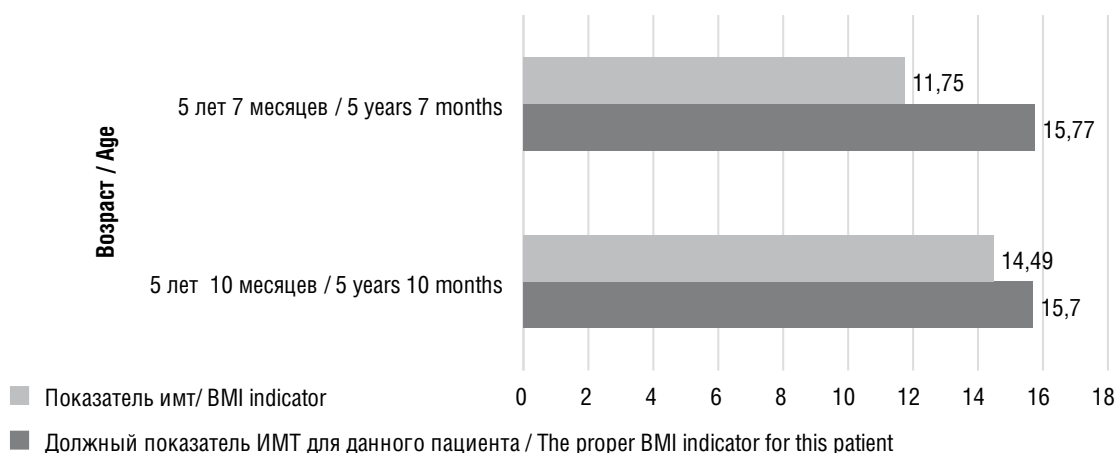
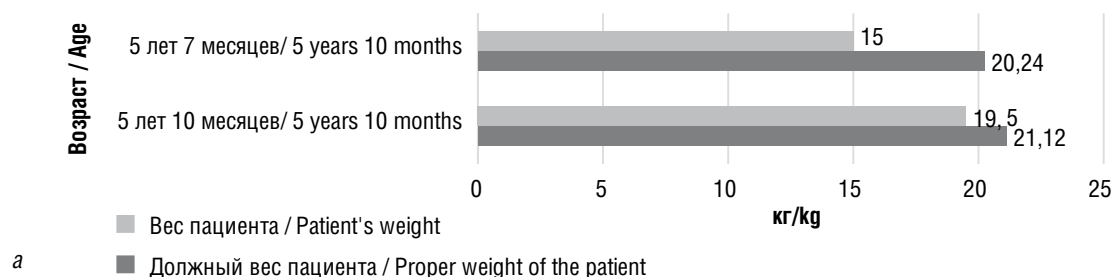
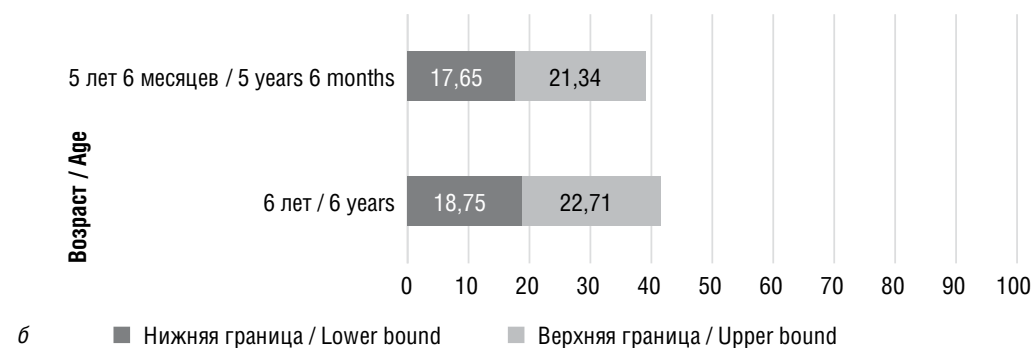


Рис. 2. График соотношения имеющегося индекса массы тела с должным

Fig. 2. A graph of the ratio of the available body mass index to the proper one



а



б

Рис. 3. График динамики массы (а), график массы тела пациента в сравнении с нормой, соответствующей данному возрасту (б)

Fig. 3. Graph of weight dynamics (a), A graph of the patient's body weight compared to the norm corresponding to a given age (b)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уникальность данного случая заключается в том, что необходимо учитывать возможное острое развитие ДЭ в дебюте заболевания. В связи с этим нужен индивидуальный подход к лечению таких детей в условиях специализированного стационара под контролем группы врачей специалистов (эндокринолога, гастроэнтеролога, невролога, диетолога). Вероятно, наиболее эффективным лечением СД в этих условиях является установка инсулиновой помпы и неинвазивных устройств для контроля

гликемии крови. Успех лечения также зависит от питания пациента, что может быть обеспечено с помощью установки гастростомы. Родители ребенка должны быть четко проинформированы о правильном уходе за гастростомой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

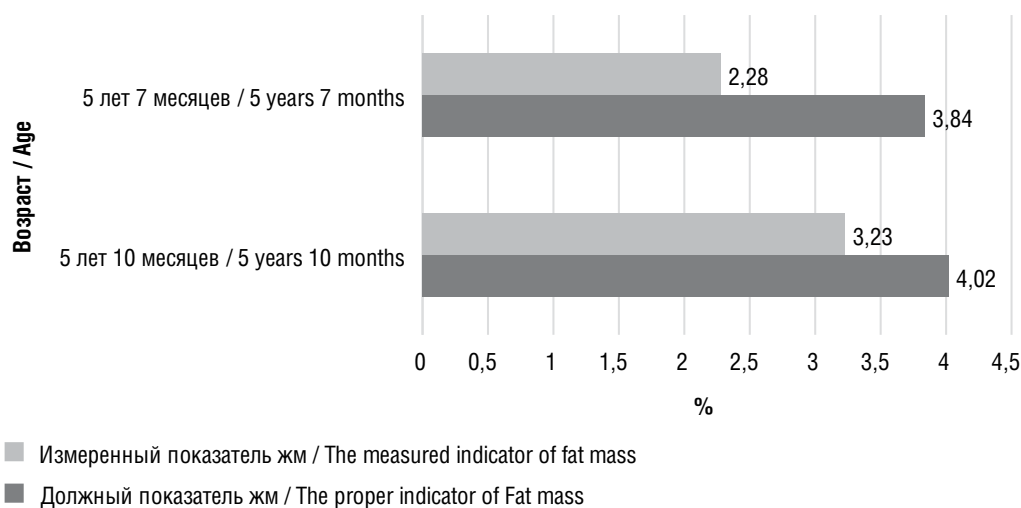


Рис. 4. График динамики жировой массы

Fig. 4. A graph of the dynamics of fat mass

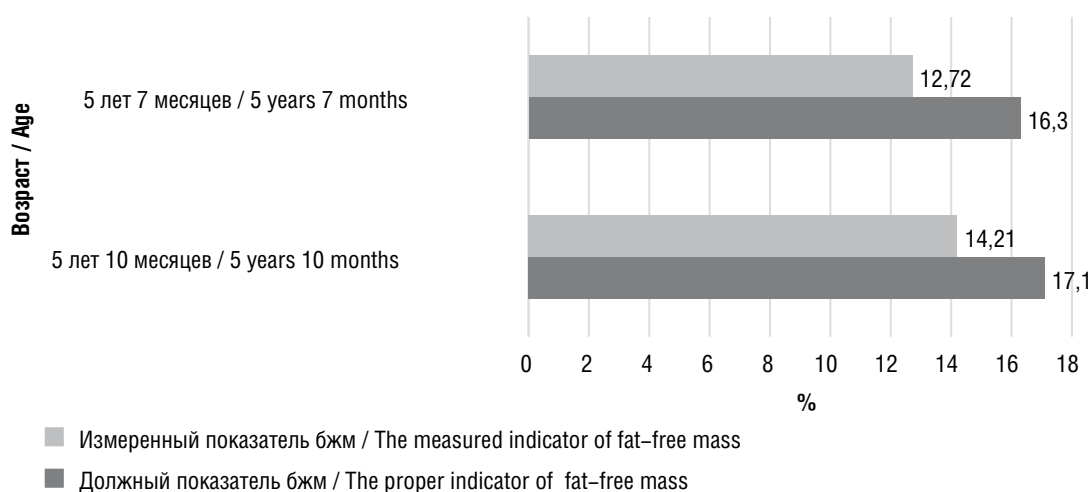


Рис. 5. График динамики безжировой массы

Fig. 5. Graph of the dynamics of fat-free mass

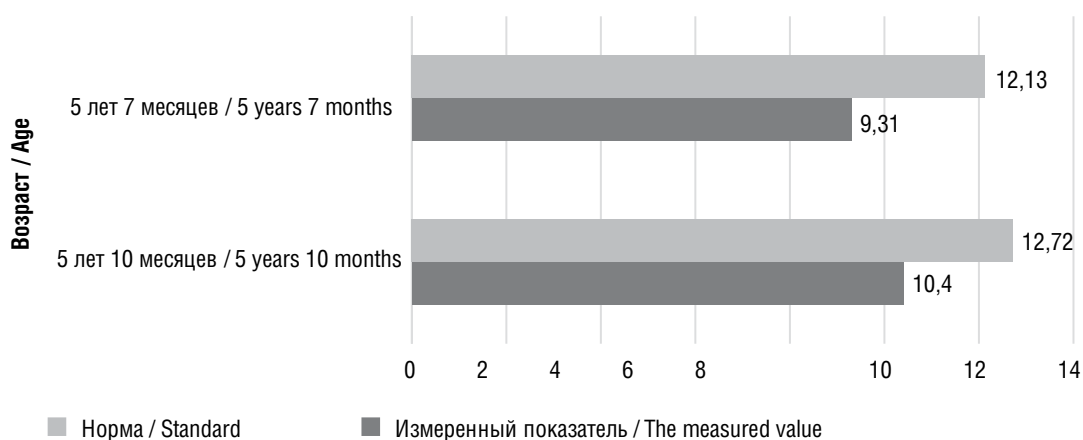


Рис. 6. График соотношения количества общей воды в норме и у данного пациента

Fig. 6. A graph of the ratio of the amount of total water in the norm and in this patient

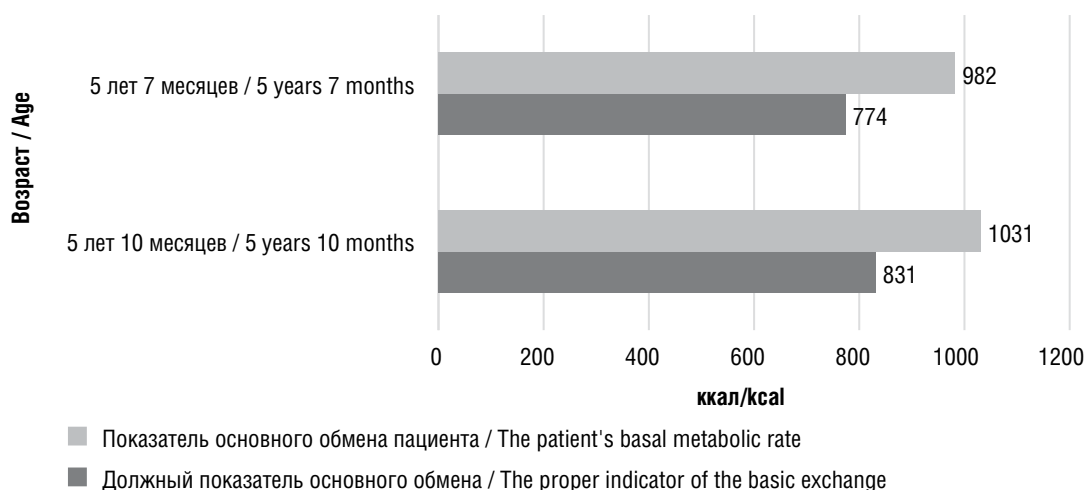


Рис. 7. Динамика изменений основного обмена

Fig. 7. The dynamics of changes in the basic exchange

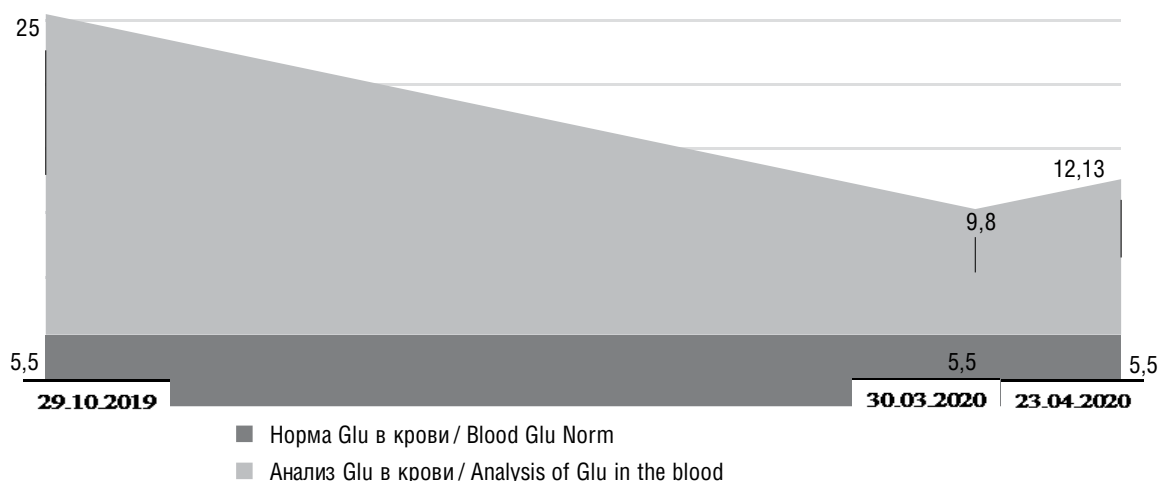


Рис. 8. Динамика изменения концентрации GLU в крови

Fig. 8. Dynamics of changes in the concentration of GLU in the blood

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final

approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

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

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедова И.И., Шестакова М.В., Майорова. А.Ю. и др. Острые осложнения сахарного диабета. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.; 2021. DOI: 10.14341/DM12802.

2. Леонова Т.С., Вихинина М.В., Гришина Т.В., Леонова Л.Е. Фролов А.А., Романовская Е.В. Влияние конечных продуктов глубокого гликирования на клеточные процессы. Международный научно-исследовательский журнал. 2018;12-1(78):194–185. DOI: 10.23670/IRJ.2018.78.12.034.
3. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б. и др. Общественная организация Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. М.; 2020. DOI: 10.14341/DM202015.
4. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей. М.; 2022.
5. Сопрун Л.А., Утехин В.И., Гвоздецкий А.Н., Акулин И.М., Чурилов Л.П. Антропогенные факторы окружающей среды как триггеры сахарного диабета 1-го типа у детей. Педиатр. 2020; 11(2): 57–65. DOI: 10.17816/PED11257-65.
6. Худорожкова О.М., Смирнова Е.Н. Особенности манифестации сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков, проживающих в Пермском крае. Педиатр. 2019; 10(5):56–51. DOI: 10.17816/PED10551-56.
7. Eslami Gharaati M., Nahavandi A., Baluchnejad Mojarad T., Roghani M. Diabetic Encephalopathy Affecting Mitochondria and Axonal Transport Proteins. Basic Clin Neurosci. 2020;11(6):793–781. DOI: 10.32598/bcn.11.6.1657.1.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. Journal of Hepatology. 2022;77(3):824–807. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.001.
9. Jiang L., Yuan N., Zhao N., Tian P., Zhang D. Advanced glycation end products induce A β_{1-42} deposition and cognitive decline through H19/miR-15b/BACE1 axis in diabetic encephalopathy. Brain Research Bulletin. 2022;1(188):196–187. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.08.007
10. John E. H., Arthur C.G. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Jackson, Mississippi: Elsevier Inc; 2018.
11. John W., Wiebke A., Robert S. eds. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes 3 rd ed. Oxford England: Oxford University Press; 2021.
12. Joseph I.W., Nicole G., Michael A. eds. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatric Diabetes. 2018;19(27):177–155. DOI: 10.1111/pedi.12701.
13. Marois C., Quirins M., Hermann B., Mouri S., Bouzbib C., Rudler M. Metabolic encephalopathies. La Revue de Médecine Interne. 2019;40(2):97–87. DOI: 10.1016/j.revmed.2018.11.006.
14. Ralph Z., Andreas N. Diabetes in Childhood and Adolescence. Dtsch Arztebl Int. 2018;115:13–1. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0146.
15. Tomkins M., McCormack R., O'Connell K. Metabolic encephalopathy secondary to diabetic ketoacidosis: a case report. BMC Endocr Disord. 2019;19(1):71. DOI: 10.1186/s12902-019-0398-8.
16. Zhang R., Jiang L., Li G., Wu J. Advanced Glycosylation End Products Induced Synaptic Deficits and Cognitive Decline Through ROS-JNK-p53/miR-34c/SYT1 Axis in Diabetic Encephalopathy. J Alzheimers Dis. 2022;87(2):861–843. DOI: 10.3233/JAD-215589.
17. Никитина И.Л., Скородок Ю.Л., Дитковская Л.В., Новикова В.П., Гринёва Е.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. Учебное пособие. М.: 2016.

REFERENCES

1. Dedova I.I., Shestakova M.V., Majorova. A.Yu. i dr. Algoritmy` specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'ny'm saxarny'm diabetom. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. Moskva; 2021. DOI: 10.14341/DM12802. (in Russian).
2. Leonova T.S., Vikhinina M.V., Grishina T.V., Leonova L.E. Frolov A.A., Romanovskaya E.V. Vliyanie konechnykh produktov glubokogo glikirovaniya na kletochnye protsessy. [The influence of deep glycation end products on cellular processes]. Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. 2018;12-1(78):194–185. (in Russian).
3. Peterkova V.A., Shestakova M.V., Bezlepkina O.B. i dr. Obshchestvennaya organizatsiya Rossiyskaya asociatsiya e`ndokrinologov. [Public organization Russian Association of Endocrinologists]. Klinicheskie rekomendatsii. Moskva; 2020. DOI: 10.14341/DM202015. (in Russian).
4. Klinicheskie rekomendatsii. Saxarny`j diabet 1 tipa u detej. [Type 1 diabetes mellitus in children]. 2022. (in Russian).
5. Soprun L.A., Utehin V.I., Gvozdeczkij A.N., Akulin I.M., Churilov L.P. Antropogenny`e faktory` okruzhayushhej sredy` kak trigger`y` saxarnogo diabeta 1-go tipa u detej. [Anthropogenic environmental factors as triggers of type 1 diabetes mellitus in children]. 2020; 11(2):65–57. DOI: 10.17816/PED11257-65. (in Russian).
6. Xudorozhkova O.M., Smirnova E.N. Osobennosti manifestatsii saxarnogo diabeta 1-go tipa u detej i podrostkov, prozhivayushhix v Permskom krae. [Features of the manifestation of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents living in the Perm Region]. 2019; 10 (5):51–56. DOI: 10.17816/PED10551-56. (in Russian).
7. Eslami Gharaati M., Nahavandi A., Baluchnejad Mojarad T., Roghani M. Diabetic Encephalopathy Affecting Mitochondria and Axonal Transport Proteins. Basic Clin Neurosci; 2020;11(6):793–781. DOI: 10.32598/bcn.11.6.1657.1

8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2022;77(3):824–807. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.001.
9. Jiang L., Yuan N., Zhao N., Tian P., Zhang D. Advanced glycation end products induce $A\beta_{1-42}$ deposition and cognitive decline through H19/miR-15b/BACE1 axis in diabetic encephalopathy. *Brain Res Bull.* 2022;188:196–187. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.08.007.
10. John E. H., Arthur C.G. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Jackson, Mississippi: Elsevier Inc; 2018.
11. John W., Wiebke A., Robert S. eds. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes 3 rd ed. Oxford England: Oxford University Press; 2021.
12. Joseph I.W., Nicole G., Michael A. eds. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes.* 2018;19(27):177–155. DOI: 10.1111/pedi.12701.
13. Marois C., Quirins M., Hermann B., Mouri S., Bouzbib C., Rudler M. Metabolic encephalopathies. *La Revue de Médecine Interne.* 2019;40(2):97–87. DOI: 10.1016/j.revmed.2018.11.006.
14. Ralph Z., Andreas N. Diabetes in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115:13–1. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0146.
15. Tomkins M., McCormack R., O'Connell K. Metabolic encephalopathy secondary to diabetic ketoacidosis: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):71. DOI: 10.1186/s12902-019-0398-8.
16. Zhang R., Jiang L., Li G., Wu J. Advanced Glycosylation End Products Induced Synaptic Deficits and Cognitive Decline Through ROS-JNK-p53/miR-34c/SYT1 Axis in Diabetic Encephalopathy. *J Alzheimers Dis.* 2022;87(2):861–843. DOI: 10.3233/JAD-215589.
17. Nikitina I.L., Skorodok Yu.L., Ditkovskaya L.V., Novikova V.P., Grineva E.N. Saxarny'j diabet u detej i podrostkov. [Diabetes mellitus in children and adolescents]. *Uchebnoe posobie.* Moskva: 2016. (in Russian).