



Інтенсивна терапія діабетичного кетоацидозу у хворих на ішемічний інсульт

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) в Україні, згідно з офіційною статистикою, займають друге місце серед причин смертності. Щороку діагностується 100–110 тисяч інсультів (понад третина з них — у людей працездатного віку), 30–40% хворих на інсульт помирають протягом перших 30 днів і до 50% — протягом 1 року від початку захворювання, 20–40% хворих, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% первинної інвалідності), і лише близько 10% — повертаються до повноцінного життя [4].

З іншого боку, в численних дослідженнях встановлено, що однією з основних причин і важливим фактором ризику виникнення різних форм ЦВЗ є цукровий діабет (ЦД) [10]. Результати проведених широких досліджень свідчать про те, що ЦД підвищує ризик розвитку ішемічного інсульту в 1,8–6 разів (Burchfiel С.М. та співавтори, 1994), а наявність і вираженість діабетичної ангіопатії значною мірою визначають прогноз захворювання [2]. У хворих на ЦД значно переважають ішемічні інсульти (95,75% від усіх інсультів), тоді як у хворих без ЦД ця цифра становить 77,7% (Маньковський Б.М., 1997). Поширеність інсульту як фактора ризику розвитку діабетичного кетоацидозу (ДКА) коливається в деяких дослідженнях від 1% до 7% [12].

Слід зазначити, що в останні роки змінилися погляди на стратегію та тактику ведення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу. Це зумовлено появою нових даних про патофізіологію гострого періоду мозкового інсульту. Наслідком розвитку наукових досліджень у галузі інсультології стала можливість для реалізації концепції «час—мозок», яка сформулила нове ставлення до інсульту з визнанням його невідкладним станом,

лікування якого вимагає екстреної госпіталізації, а надання медичної допомоги здійснюється в перші хвилини, години з моменту його розвитку в спеціалізованих інсультних відділеннях [4].

Водночас у літературі переважно висвітлюються дані про фактори ризику та патогенез інсульту у хворих на ЦД (Маньковський Б.М., 1997), але недостатньо даних про особливості перебігу і інтенсивну терапію у цієї категорії хворих.

Патофізіологічні аспекти

Діабетичний кетоацидоз відносять до найбільш тяжких гострих метаболічних ускладнень діабету. У хворих на ЦВЗ інсульт-індукована стресова реакція на фоні інсулінової недостатності призводить до суттєвого збільшення в крові концентрації глюкагону (антагоніста інсуліну). Внаслідок цього різко посилюються процеси, які стимулюються глюкагоном: глікогеноліз та ліполіз. В результаті збільшується продукція глюкози. Водночас утилізація глюкози печінкою, м'язами та жировою тканиною за відсутності інсуліну різко знижується. Внаслідок цих процесів виникає виражена гіперглікемія.

Посилення розпаду ліпідів (ліполіз) призводить до різкого підвищення концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) в крові. На відміну від стану голодування, коли з жирових депо вивільнюється рівно стільки ВЖК, скільки може в якості енергії використовувати м'язова тканина, під час тяжкої інсулінової недостатності відбувається масивне неконтрольоване розщеплення власних жирів, і ВЖК починають включатися в кетогенез. За інсулінової недостатності організм лише на 15% може покривати свої енергетичні потреби шляхом окислення глюкози, оскільки нестача інсуліну блокує поглинання



та окисацію глюкози м'язовою та жировою тканинами [6]. В цьому випадку 80% енергії організм отримує шляхом окислення жирних кислот, що призводить до накопичення побічних продуктів їхнього розпаду — «кетонів тіл» (ацетон, ацетооцтової та β -оксимасляної кислот). Порушується кислотно-основна рівновага — виникає метаболічний ацидоз (кетоацидоз).

У випадках, коли рівень глікемії перевищує «нирковий поріг» (8–9 ммоль/л), глюкоза починає виділятися з сечею і за законами осмосу виводить з організму велику кількість рідини (поліурія). Осмотичний діурез приводить до небезпечної для життя дегідратації. Втрата води може становити близько 10–15% маси тіла або 20–25% загальної кількості води в організмі. Паралельно відбуваються втрати електролітів, насамперед загально-го калію (до 500 ммоль). Гіпокалігістія є однією з важливих ланок метаболічних порушень при діабетичному кетоацидозі.

Таким чином, ДКА слід розглядати як взаємопов'язаний розвиток гіперглікемії, гіперкетонемії, метаболічного ацидозу, дегідратації, дисбалансу електролітів [6].

З іншого боку, численні літературні дані свідчать про те, що не тільки дія гормонів стресу протягом ЦВЗ може поглиблювати ДКА. Вірно і зворотне [8]. Сам по собі діабетичний кетоацидоз є фактором ризику розвитку інсульту. Системне запалення, судинні розлади, збільшення коагулопатії та ризик кровотеч, як правило, присутні при кетоацидозі. Гіперглікемія і ацидоз можуть сприяти розвитку оксидативного стресу і призвести до ішемії тканин [15]. Ризик тромбозу при кетоацидозі підвищується через розлади згортання, активацію тромбоцитів, зменшення загального об'єму і швидкості кровотоку [11]. Під час початкової стадії лікування ДКА, коли відновлюється перфузія головного мозку, можуть виникати реперфузійні ушкодження [7]. Крім того, у хворих на ДКА були зафіксовані порушення згортання крові та патологічні сироваткові рівні протеїну С, протеїну S, гомоцистеїну і фактора фон Віллебранда [9]. У пацієнтів із ДКА часто реєструються також ендотеліальна дисфункція, порушення активації тромбоцитів, відносний гіпофібриноліз і активація системи згортання. Всі ці механізми погіршують мозковий кровообіг, особливо у пацієнтів старших вікових груп, та визначають особливості клінічної картини ДКА у хворих на інсульт.

Клінічні особливості

Слід зазначити, що згідно з даними досліджень Ф. Плама, Д.Б. Познера (1986), декомпенсація ЦД може мати такі клінічні форми:

- діабетичний кетоацидоз;
- гіперосмолярна кома;
- гіпоглікемія;
- лактат ацидоз;
- набряк мозку і лікворний ацидоз (енцефалопатична форма ДКА).

Енцефалопатична форма частіше спостерігається у осіб похилого віку. Клініка нагадує інсульт, який і сам по собі може зумовлювати виникнення діабетичної коми. Енцефалопатична форма гіперкетонемічної коми частіше всього є «завершальним акордом» діабетичної коми.

Вона відрізняється глибокими порушеннями функції головного мозку, в тому числі довгастого: знищені звукові, кореальні рефлекси відсутні, дихання Куссмауля переходить в поверхове, артеріальний тиск прогресивно знижується. Вихід з цієї форми ДКА зазвичай летальний [1].

Враховуючи викладене, можемо констатувати, що існує значний збіг симптомів, ознак і результатів лабораторних досліджень при інсульті та ДКА (таблиця).

Можна припустити, що подібність симптомів двох станів під час клінічного обстеження може дезорієнтувати лікаря, а вірна інтерпретація симптоматики часто ускладнюється, особливо у літніх і менш комунікативних пацієнтів. Наявність енцефалопатичної форми декомпенсації вуглеводного обміну вимагає від лікаря проведення ретельного діагностичного пошуку та диференціальної діагностики порушень мозкового кровообігу у хворих на ЦД.

Діагностика

При поступленні у всіх пацієнтів з ЦД, у яких діагностовано інсульт (у тому числі у хворих з раніше встановленим ЦД), для своєчасної діагностики вираженого (наприклад, рН <7,25; бікарбонат <15 ммоль/л) або м'якого/компенсованого діабетичного кетоацидозу (рН 7,25–7,35; бікарбонат 15–22 ммоль/л) мають бути визначені рівні рН, бікарбонату і газів крові. Депресія дихання може ще більше ускладнити диференціальну діагностику між респіраторними і метаболічними причинами ацидозу. В таких випадках може бути корисним вимірювання рівня аніонного проміжку.

Внаслідок інсульт-індукованого стресу рівень глюкози підвищений у більшості пацієнтів з ЦД. Крім того, слід зауважити, що рівні рН, бікарбонату й аніонного проміжку у діабетичних пацієнтів з інсультом рутинно не визначаються. Тому значне число випадків кетоацидозу у хворих з гострим інсультом може залишатися непоміченим.

Інтенсивна терапія

Терапія діабетичного кетоацидозу має бути патогенетично обґрунтованою і адекватною. Основні напрями лікувальної тактики включають:

- інфузійну терапію (регідратацію);
- інсулінотерапію;
- парціальну корекцію метаболічного ацидозу тяжкого ступеня;
- введення антикетогенних засобів;
- компенсацію втрат калію;
- контроль неврологічного статусу.

Важливим моментом лікування є забезпечення постійного спостереження і контролю за станом хворого (важливого значення набуває достатня компетентність персоналу). Хворі з ознаками ДКА тяжкого ступеня потребують госпіталізації у відділення інтенсивної терапії.

Інфузійна терапія

У хворих з артеріальною гіпотензією проведення інтенсивної інфузії для стабілізації гемодинаміки є головною метою перших годин терапії.

Лікування починають з введення сольових розчинів (наприклад, ізотонічного розчину натрію хлориду).



Таблиця. Симптоми і ознаки діабетичного кетоацидозу та інсульту: збіги та відмінності (Jovanovic A. et al., 2014)

| Діабетичний кетоацидоз | Інсульт | Коментарі |
|---|---|---|
| Надмірна спрага або звичка пити багато води | Нездатність ковтати | |
| Часте сечовипускання | Нетримання сечі | Часте сечовипускання і нетримання сечі важко диференціювати у хворих в стані сопору/коми |
| Загальна слабкість | Загальна слабкість, відчуття слабкості в одній руці/нозі | |
| Нудота та блювання | Нудота та блювання | |
| Втрата апетиту | Втрата апетиту | Втрата апетиту при ДКА є результатом переважно катаболічного метаболізму, нудоти та порушень свідомості |
| Дезорієнтація, сонливість, ступор, кома | Дезорієнтація, сонливість, ступор, кома | Зміни психічного стану можна побачити з легкої до помірної ДКА; серйозніше погіршення свідомості характерно за наявності ДКА від помірного до важкого ступеня |
| Головний біль | Головний біль | |
| Задишка; збільшення частоти дихання, тип Куссмауля | Збільшення або зменшення частоти дихання; аномальні види дихання, тип Чейн–Стокса | Дихальні паттерни можуть бути схожими і відзначатися при обох захворюваннях |
| Суха шкіра | Шкіра може бути сухою або вологою | Зневоднення може статися за відсутності доступу до води або у разі інтенсивного використання осмотичних діуретиків |
| Сухість у роті | Часта сухість у роті | |
| Збільшення частоти серцевих скорочень | Збільшення частоти серцевих скорочень | |
| Низький артеріальний тиск | В основному — високий артеріальний тиск, іноді низький | |
| Характерний фруктовий запах при диханні (запах ацетону) | Різні види запаху при диханні — не рідкість | Фруктовий запах дихання іноді важко розпізнати. Крім того, запах, що з'являється після прийому різних фруктів, може імітувати характерний запах ДКА |
| Високий рівень глюкози в крові | Високий рівень глюкози в крові у хворих на цукровий діабет | Через вплив контрінсулярних гормонів |
| Високий рівень кетонів у сироватці крові та сечі | Помірно високий рівень кетонів в сечі у хворих на цукровий діабет, при зловживанні алкоголем, голодуванні | |
| Низький рН сироватки крові (<7,3) | рН сироватки крові зазвичай нормальний | |
| Низький рівень бікарбонатів сироватки крові (<15 ммоль/л) | Рівень бікарбонатів сироватки крові зазвичай нормальний | |
| Збільшений аніонний проміжок (>12) | Аніонний проміжок зазвичай >12 | |

Для попередження розвитку ускладнень інфузійну терапію сольовими розчинами слід доповнювати введенням колоїдних та багатокомпонентних розчинів, які здатні утримуватися в судинному руслі та підтримувати онкотичний тиск і рН крові.

Обираючи засіб для інфузійної терапії, слід пам'ятати:

- енергійне переливання великої кількості кристаліодів пов'язане з небезпекою розвитку набряку мозку чи легень;
- розчин альбуміну використовувати недоцільно через його здатність до глюкозування в умовах підвищеного рівня глюкози в крові;
- інші плазмозамінники — похідні декстранів (реополіглюкін) та полівінілпіролідону (неогемодез) — в ході свого метаболізму розщеплюються до глюкози. Їх застосування у великих об'ємах може спровокувати у хворих тяжку гіперглікемію [6].

Отже, оптимальний засіб для лікування декомпенсації ЦД повинен мати гемодинамічні властивості (сприяти зменшенню гіповолемії) та коригувати метаболічний ацидоз, мати антикетогенну дію та не підвищувати рівень глікемії, до того ж — не бути похідним полівінілпіролідону чи декстрану.

Останнім часом заслужений авторитет при лікуванні хворих на ДКА здобув вітчизняний препарат Ксилат, фармакологічні властивості якого відповідають більшості зазначених вимог. Ксилат — це комплексний поліфункціональний інфузійний препарат. Завдяки своєму складу він відноситься до багатокомпонентних гіперосмолярних розчинів, маючи гемодинамічні та протишокові властивості.

Після внутрішньовенного введення компоненти розчину тривалий час знаходяться в судинному руслі, притягуючи в нього рідину з міжклітинного простору.



Завдяки своїй гіперосмолярності (610 мОсм/л) Ксилат підвищує осмотичний тиск, що дозволяє швидко наповнити судинне русло та сприяє регідратації організму при декомпенсації ЦД.

Основними діючими речовинами препарату є ксиліт та натрію ацетат.

Ксиліт — це п'ятиатомний спирт, який при парентеральному введенні швидко включається в загальний метаболізм та пентозофосфатний цикл метаболізму. Вважається, що ксиліту властива більша антикетогенна дія, ніж у глюкози. Зменшуючи рівень кетонемії, ксиліт сприяє корекції ацидозу та відновленню нормальних показників кислотно-основного балансу. Значну роль у досягненні цієї мети відіграє і другий компонент ксилату — натрію ацетат. Натрію ацетат відноситься до залужнюючих засобів уповільненої дії. Він викликає накопичення основ за рахунок метаболізму препарату.

Ксилат є комплексним полііонним препаратом. Він містить основні катіони (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) та аніон Cl^- . Концентрація іонів в розчині близька до фізіологічної. Переливання Ксилату в комплексі з багатокомпонентними розчинами електролітів (Рінгера, Три соль, Ацесоль тощо) сприяє корекції електролітних порушень у хворих на ДКА та відновленню електролітного балансу.

Слід констатувати, що в літературі практично відсутні рекомендації щодо проведення інфузійної підтримки у хворих на ДКА з інсультом [13]. Водночас відомо, що є серйозні обмеження швидкості об'ємної ресусцитації, спрямовані на те, щоб уникнути швидкого збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і перевантаження серцево-судинної системи. Тому для попередження цих ускладнень до програми лікування слід включати не тільки кристалоїди та препарати багатоатомних спиртів, але й невеликі дози колоїдів. Серед сучасних напівсинтетичних колоїдних розчинів переважно використовують розчини похідних гідроксиетильованих крохмалів (ГЕК) та препарати желатину.

Серед розчинів ГЕК найбільш ефективними та безпечними сьогодні вважаються препарати III покоління — ГЕК 130.000/0,4. Серед препаратів цієї групи варто придивитися до вітчизняного препарату Гекотон. Основними діючими речовинами в препараті є гідроксипрохмаль 130/04, ксилітол, натрію хлорид і натрію лактат. Вже сам перелік складових частин Гекотону дозволяє зробити висновок про те, що цей інфузійний засіб можна з високою ефективністю використовувати в лікуванні хворих із ДКА. Максимальна добова доза (у виняткових випадках допускається перевищення) — 20 мл/кг на добу (1400–1600 мл на добу). Зазвичай вливають 5–10 мл/кг на добу (400–800 мл на добу) зі швидкістю 1,5–3 мл/кг на годину (100–200 мл/год). Обмеження: гекотон має власну осмолярність 890 мОсм/л, тому його не слід використовувати у пацієнтів із гіперосмолярними станами.

Серед сучасних препаратів групи желатинів слід згадати вітчизняний препарат Волютенз — 4% розчин сукцинованого желатину, розчинений у збалансованому електролітному розчині плазмової концентрації, з середньою молекулярною масою 30 000 Да. Теоретична осмолярність розчину становить 274 мОсм/л, що дозволяє використовувати Волютенз у пацієнтів з гіперосмолярністю плазми крові. Особливістю використання Волютензу є

те, що з токсикологічної точки зору обмежень дози він не має. Максимальна добова доза визначається ступенем гемодилуції. І, все ж таки, на сьогоднішній день рекомендують не перевищувати добову дозу будь-якого штучного колоїду, в тому числі і Волютензу, у 20 мл/кг.

Паралельне й інтенсивне використання осмотичних розчинів (наприклад, манітолу) та петльових діуретиків (фуросеміду, торасеміду і буметаніду) може поглибити існуючий рівень зневоднення і посилити тяжкість ДКА. Одночасне застосування регідратації та осмотичних діуретиків використовується на практиці, але чіткі терапевтичні принципи та алгоритми такого лікування відсутні. Невідомі також оптимальна швидкість регідратації, відповідні дози осмотичних та інших діуретиків, залишаються дискусійними способи моніторингу обсягу навантаження, включаючи вимірювання центрального венозного тиску.

Інфузійна підтримка має проводитися ретельно і малими порціями, з постійним контролем артеріального тиску, гематокриту і рівня натрію. При вирішенні питання про спосіб доступу до судинного русла слід пам'ятати, що мінімально інвазивні процедури (катетеризація периферичної вени) мають переваги перед встановленням центрального венозного катетера, оскільки введення самого катетера у центральну вену може бути фактором ризику тромбоемболії судин головного мозку [14]. Оскільки рідинна ресусцитація повинна бути обмеженою, слід очікувати, що ДКА може мати тривалий клінічний перебіг, що несе значний ризик розвитку нових інсультів та ускладнень [13].

Інсулінотерапія

Цей метод вважається стрижнем у лікуванні декомпенсації ЦД. Інсулінотерапію розпочинають одразу ж після встановлення факту наявності у хворого гіперглікемії та ознак декомпенсації ЦД. Використовується інсулін короткої дії в режимі «малих доз» [6]. Сама інсулінотерапія в лікуванні ДКА не матиме великого ефекту, якщо вона не супроводжується адекватною та інтенсивною регідратацією. У багатьох хворих, на додаток до обмежень у швидкості регідратації, існуюча дегідратація може посилюватися внаслідок використання терапевтичних агентів для лікування інсульту, що може додатково ускладнити стан пацієнта.

Корекція метаболічного ацидозу

При корекції ацидозу слід пам'ятати, що діабетичний ацидоз розвивається через посилене надходження кетонів тіл внаслідок інсулінової недостатності. Тому етіологічним лікуванням даного виду ацидозу є замісна інсулінотерапія, яка в більшості випадків допомагає його усунути [5]. Корекція ацидозу за допомогою бікарбонату натрію, яка дуже широко використовувалася раніше, пов'язана з високим ризиком ускладнень. Тому сьогодні введення бікарбонату не рекомендується, за винятком випадків небезпечного для життя кетоацидозу [13].

Компенсація втрат калію

Компенсація втрат калію є важливим компонентом у лікуванні ДКА. Вихідний рівень калію в сироватці



крові хворих часто перевищує норму. Однак в процесі лікування (через 3–5 годин) швидко виникає гіпокаліємія внаслідок інтенсивного надходження/повернення калію у внутрішньоклітинний сектор. Саме в цей час гіпокаліємія стає реальною загрозою ускладнень (появи аритмій). Тому бажано починати компенсацію втрати калію ще при нормокаліємії, можливо, через 2 години лікування.

Застереження: терапію препаратами калію не починають при олігурії (діурез менше 30 мл/год) і при концентрації калію в сироватці крові понад 5 ммоль/л.

Орієнтовне дозування калію хлориду залежить від рівня каліємії. Якщо рівень калію в сироватці <3,5 ммоль/л, на кожний літр ізотонічного розчину натрію хлориду додають по 40 ммоль калію хлориду, при рівні каліємії 3,5–4 ммоль/л — по 30 ммоль/л, при 4–5 ммоль/л — по 20 ммоль/л калію хлориду.

В сучасних рекомендаціях вказано, що для корекції дефіциту калію доцільно використовувати комбінацію хлориду і фосфату калію під постійним лабораторним контролем [3]. При цьому зазначається, що і у хворих на ДКА і у хворих з ГПМК швидко розвивається дефіцит фосфатів. Тому рекомендовано для поповнення цього дефіциту вводити по 30 ммоль фосфату кожні 12 годин.

Каліємію слід підтримувати на рівні 4–5 ммоль/л (під контролем рівня калію, який проводять спочатку кожні 2 години, потім — через 4 години). Обов'язково проводять ЕКГ-моніторинг, однак це не замінює визначення рівня каліємії.

Оцінка ефективності терапії хворих з ДКА повинна включати регулярний контроль неврологічного статусу. Вважається, що корекція гіперглікемії та кетозу зумовлює покращення в неврологічному статусі. Якщо виявляється погіршення неврологічного стану в процесі терапії, слід виключити його можливі причини:

- набряк мозку (до 10% випадків);
- повторний інсульт або у разі ішемічного інсульту — його геморагічна трансформація;
- інфекція центральної нервової системи;
- недіагностована (пропущена) черепно-мозкова травма.

У пацієнтів клінічної підозри на наявність цих станів слід виконати відповідні діагностичні процедури і корекцію терапії.

Висновки

1. Дія гормонів стресу протягом гострого інсульту може поглиблювати ДКА. Проте вірним є і зворотне — під час гострого епізоду кетоацидозу значно збільшується ризик виникнення гострого ішемічного або геморагічного інсульту.

2. Існує значний збіг симптомів, ознак і результатів лабораторних досліджень при інсульті і ДКА, що часто ускладнює точну діагностику і диференціальну діагностику цих станів.

3. З метою точної і своєчасної діагностики ДКА у всіх хворих на гострий інсульт із ЦД при поступленні потрібно вимірювати рівень рН сироватки крові, бікарбонат, газу крові та аніонну різницю.

4. Інфузійна підтримка має проводитися ретельно і малими порціями, з постійним контролем артеріального тиску, гематокриту і рівня натрію. В програмі інфузійної терапії слід використовувати розчини кристалолідів та сучасні штучні колоїди — похідні ГЕК та желатину.

5. Потрібні подальші дослідження для визначення рекомендацій та алгоритмів інтенсивної терапії у хворих на інсульт із діабетичним кетоацидозом.

Список літератури

1. Боднар П.Н., Михальчишин Г.П., Комиссаренко Ю.И., Приступок А.М. Эндокринология. — Вінниця: Нова Книга, 2007. — 344 с.
2. Ефимов А.С., Зуева Н.А., Тронько Н.Д., Скробонская Н.А. Малая энциклопедия врача-эндокринолога (книга 1). К.: ООО «ДСГ Лтд», 2005. — 120 с.
3. Рыбичкий З. Интенсивное лечение взрослых пациентов / Под ред. Ю.С. Полушина, У.А. Фесенко, В.С. Фесенко. — Люблин: Изд-во Makmed, 2012. — 644 с.
4. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА. Адапована клінічна настанова. — К.: Видавель Д.В. Гуляєв, 2012. — 144 с.
5. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Рыбченко Ю.Б. Неотложные состояния в диабетологии: кетоацидотическая кома // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2008. — №4. — С. 25–28.
6. Шлапак І.П., Галушко О.А. Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога. — К.: Книга-плюс, 2010. — 160 с.
7. Alvarez-Sabín J., Molina C.A., Ribó M. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion // Stroke. — 2004. — Vol. 35 (11). — P. 2493–2498.
8. Burzynski J. DKA and thrombosis // CMAJ. — 2005. — Vol. 173 (2). — P. 132.
9. Edge J.A., Hawkins M.M., Winter D.L., Dunger D.B. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis // Arch. Dis. Child. — 2001. — Vol. 85 (1). — P. 16–22.
10. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358 (6). — P. 580–591.
11. Glaser N.S., Wootton-Gorges S.L., Marcin J.P. et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis // J. Pediatr. — 2004. — Vol. 145 (2). — P. 164–171.
12. Husain S.S., Javed M.R., Ali S.A. Diabetic ketoacidosis; the precipitating entities in patient with type 2 diabetes mellitus // Prof. Med. J. — 2011. — Vol. 18 (1). — P. 80–82.
13. Jovanovic A., Stolic R.V., Rasic D.V. et al. Stroke and diabetic ketoacidosis — some diagnostic and therapeutic considerations // Vasc. Health Risk Manag. — 2014. — Vol. 10. — P. 201–204.
14. Kusminsky R.E. Complication of central venous catheterization // J. Am. Coll. Surg. — 2007. — Vol. 204 (4). — P. 681–696.
15. Lin J.J., Lin K.L., Wang H.S. et al. Occult infarct with acute hemorrhagic stroke in juvenile diabetic ketoacidosis // Brain Dev. — 2008. — Vol. 30 (1). — P. 91–93.
16. Mbugua P.K., Otieno C.F., Kayima J.K. et al. Diabetic ketoacidosis: clinical presentation and precipitating factor at Kenyatta National Hospital, Nairobi // East Afr. Med. J. — 2005. — Vol. 82 (12). — S191–S196.
