МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ
КЛИНИКА ПО ПУЛМОЛОГИЯ С ОТДЕЛЕНИЕ ЗА ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на образователна и научна степен “Доктор”

„ДИАБЕТНА КЕТОАЦИДОЗА И КОМА В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ”

д-р Наташа Янкова Янева - Дончева

София, 2016 г.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ
КЛИНИКА ПО ПУЛМОЛОГИЯ С ОТДЕЛЕНИЕ ЗА ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

ДИАБЕТНА КЕТОАЦИДОЗА И КОМА В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

ДОКТОРСКА РАБОТА

за присъждане на научно-образователна степен "Доктор"

Научна специалност: 03.01.50 - Педиатрия

Изготвена от д-р Наташа Янкова Янева – Дончева
Научен Ръководител: Проф. Д-р Мая Минчева Константинова, дм, д.н.

Научно жури:

Проф. Д-р Мая Минчева Константинова, дмн

Проф. Д-р Лилия Димитрова Пенева, дмн

Доц. Д-р Мариана Ценова Маринова, дм

Доц. Д-р Нарцис Несим Калева, дм

Доц. Д-р Чайка Кирилова Петрова, дм

Резервни членове:

Доц. Д-р Адриана Кирилова Анадолийска, дмн

Проф. Д-р Пенка Илиева Переновска, дм

София, 2016 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

I УВОД.....6
II ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....9
1. ДКА- определение.....9
2. ДКА-епидемиология.....10
2.1. Честота на ДКА при изявата на диабета.....10
2.2. Честота на ДКА при деца с установен диабет.....12
3. ДКА- патофизиология.....14
4. Кома при ДКА в резултат на мозъчен оток.....18
4.1. Честота на мозъчния оток при ДКА.....18
4.2. Критерии за диагноза на мозъчния оток при ДКА.....18
4.3. Рискови фактори за мозъчен оток при ДКА.....20
4.3.1. Дехидратация и мозъчна хипоксия.....22
4.3.2. Хиперосмоларно състояние и флуидотерапия.....24
4.3.3. Инсулинотерапия.....25
4.3.4. Хипергликемия и рязък спад на плазмената глюкоза…….....26
4.3.5. Приложение на натриев хидрогенкарбонат.....27
4.3.6. Хипервентилация и хипокапния.....28
4.3.7. Други потенциални рискови фактори.....30
4.4. Патогенетични механизми на мозъчния оток при ДКА.....32
4.4.1. Цитотоксичен оток от акумулиране на вътреклетъчни осмоли.....32
4.4.2. Вазопресинът и атриалният натриуретичен пептид - фактори за цитотоксичен мозъчен оток.....33
4.4.3. Аквапоринови канали и цитотоксичен мозъчен оток.....33
4.4.4. Натриево-протонният антипортер и други мембранни котранспортери.....34
4.4.5. Хипоксията и повишената алвеоло-капилярна пропускливост.....35
4.4.6. Включване на каскада от проинфламаторни цитокини.....36
4.4.7. Цитотоксичен или вазогенен е мозъчният оток при ДКА?.....37
4.5. Прогноза на симптоматичния мозъчен оток при диабетна кетоацидоза.....41
4.6. Превенция на мозъчния оток при ДКА.....42
5. Други редки причини за кома при ДКА.....43
6. Изводи от литературния обзор.....45

III ЦЕЛ.....46
IV ЗАДАЧИ.....46
V МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....47
1. МАТЕРИАЛ.....47
2. МЕТОДИ.....47
VI РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....51
1. Честота на хоспитализация за ДКА на пациентите с тип 1 ЗД в СБАЛДБ за периода 01.01.2009 – 31.12.2014 г.....51
1.1. Брой хоспитализирани пациенти с ДКА и разпределението им според давността на диабета.....51
1.2. Честота на тежката ДКА при диагнозата на тип 1 ЗД в СБАЛДБ.....52
1.3. Сезонност на хоспитализацията за ДКА.....54
1.4. Честота на хоспитализация за ДКА при пациентите с *новооткрит диабет*.....55
1.4.1. Разпределение по възраст и пол на пациентите с ДКА и *новооткрит диабет*.....55
1.4.2. Придружаващи заболявания при новооткритите пациенти с ДКА.....58
1.4.3. Честота на дебюта с ДКА според образованието на родителите.....59
1.5. Честота на хоспитализация за ДКА при пациентите с *диагностициран диабет*.....60
1.5.1. Разпределение по възраст и пол на пациентите с ДКА при *вече диагностициран диабет*.....60
1.5.2. Причини за ДКА при пациентите с *установен диабет*.....61
2. Рискови фактори за рецидивираща ДКА.....63
2.1.Зависимост между броя на рецидивите и възрастта, давността на диабета, демографските показатели.....63
2.2. Биохимични показатели за контрол на диабета при пациентите с вече диагностициран диабет, в състояние на ДКА.....66
3. Клинични и лабораторни показатели, лечение и усложнения при общата група пациенти с ДКА.....67
3.1. Изходни клинични показатели на общата група пациенти.....67
3.2. Разпределение на различните степени на съзнание при хоспитализацията.....68
3.3. Изходни лабораторни показатели на общата група пациенти.....70
3.4. Динамика на биохимичните показатели в хода на лечението при общата група пациенти с ДКА.....72
3.5. Проведено лечение за ДКА преди хоспитализацията в СБАЛДБ.....74

3.6. Проведено лечение за ДКА на общата група пациенти.....75
3.7. Честота на усложненията при общата група пациенти с ДКА.....78
3.8. Изход от ДКА при общата група пациенти.....79
4. Анализ на рисковите фактори за нарушено съзнание при ДКА.....80
4.1. Анализ на рисковите фактори за нарушено съзнание *при хоспитализацията*.....80
4.1.1. Зависимост на нивото на съзнание *при хоспитализацията* от социално-демографските фактори и давността на диабета.....80
4.1.2. Зависимост между нивото на съзнание *при хоспитализацията* и възрастта, изходните клинични и лабораторни показатели.....82
4.1.3. Зависимост между *степента* на нарушено съзнание при хоспитализацията и възрастта, pH ,pCO_2.....85
4.2. Честота и рискови фактори за нарушено съзнание *в хода на лечението на ДКА*.....87
4.2.1. Честота и рискови фактори за *липса* на неврологично подобрение през първите 6 часа от лечението на ДКА.....87
4.2.2. Честота и причини *за вторично потискане на съзнанието*, в хода на лечението на ДКА.....91
4.3. Честота и рискови фактори за мозъчен оток при ДКА.....94
4.3.1. Зависимост между развитието на *мозъчен оток* и възрастта, давността на диабета и лабораторните показатели.....100
4.3.2. Зависимост между развитието на мозъчен оток и терапевтичното поведение.....104
5. Сравнителен анализ на лечението на ДКА и нейните усложнения между периодите преди и след въвеждане на протокола на ISPAD от 2009 г.....109
5.1. Сравнителен анализ на лечението на ДКА между периодите преди и след въвеждане на протокола на ISPAD 2009 (към дата 30.06.2010 г.).....109
5.2. Сравнителен анализ на честотата на мозъчния оток между периодите преди и след въвеждане на протокола на ISPAD 2009 (към дата 30.06.2010 г.).....111
5.3. Сравнителен анализ на лечението на мозъчния оток преди и след 30.06.2010 г.....113
VII ОБЩИ ИЗВОДИ.....114
VIII ПРИНОСИ.....116
IX ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДОКТОРСКИЯ ТРУД.....117
БИБЛИОГРАФИЯ.....118

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АлАТ- аланин аминотрансфераза

АсАТ- аспартат аминотрансфераза

АТФ - аденозин трифосфат

ДИК - синдром- синдром на дисеминирана инравазална коагулация

ДКА - диабетна кетоацидоза

ИЗЗД - инсулинозависим захарен диабет

КАТ - компютърно-аксиална томография

КМБ – кръвно-мозъчна бариера

ЛДХ- лактат дехидрогеназа

МО - мозъчен оток

МОДКА - мозъчен оток при диабетна кетоацидоза

ОБН – остра бъбречна недостатъчност

Т1ЗД - тип 1 захарен диабет

ХМГ- цикъл на в-хидрокси-в-метил глутарил КоА

ХХС- хипергликемично хиперосмоларно състояние

ЦНС- централна нервна система

ЦСТ- цереброспинална течност

ЯМР- ядрено-магнитен резонанс

ADC - apparent diffusion coefficient - видим дифузионен коефициент при ЯМР-изследване

EPM - extra pontine myelinolysis -екстрапонтинна миелинолиза

GCS - Glasgow Coma Scale – скала на Глазгоу за оценка на кома

Glu - кръвна глюкоза

$HbA1_c$ – гликиран хемоглобин

H^+- водороден катион

IL -интерлевкин

ISPAD - International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

JAM-1 junction adhesion molecule-1- свързваща адхезионна молекула 1

K^+- калиев катион; Na^+- натриев катион

SIRS - синдром на системен възпалителен отговор

Sp - стандартна грешка на относителния дял

VEGF /vascular endothelial growth factor/ - съдов ендотелен растежен фактор

I УВОД

Преди епохалното откритие на Ф. Бантинг и Ч. Бест през 1921 г., свързано с технологията за получаване на инсулин от животински панкреаси и възможността за лечение на захарния диабет, децата с това заболяване са загивали не по-късно от 1 – 2 години след поставяне на диагнозата. В наши дни, въпреки постигнатото значително подобрение в качеството и продължителността на живот на болните с тип 1 захарен диабет, острите усложнения на диабета и най-вече - диабетната кетоацидоза с кома, продължават да бъдат водеща причина за повишена смъртност (1, 2).

Диабетната кетоацидоза (ДКА) е животозастрашаващо метаболитно нарушение, което се развива в резултат на абсолютен или относителен дефицит на циркулиращия инсулин и съчетаните ефекти от повишените нива на контраинсуларните хормони (3-5).

Съществува широка географска вариация в честотата на диабетната кетоацидоза при диагностициране на диабета - от 15% до 70% в Европа и Северна Америка, като процентите са в обратна корелация с регионалното разпространение на заболяването (6-9, 29). Като дебют на диабета ДКА се среща по-често при децата под две годишна възраст и при забавена диагноза, както и при затруднен достъп до медицинска помощ (6, 8, 10-12). При установен диабет рискът от ДКА е 1-10% за пациент на година (13 - 17).

По данни на популационни проучвания от 0,15% до 0,31% от децата с ДКА екзитират, а тези от оцелелите, които по време на лечението не са изявили неврологични симптоми, след възстановяването си често проявяват дефицит на паметта – индиректен показател за преживяно мозъчно увреждане (18-21).

Основните причини за смъртност и остатъчна болестност при пациентите с ДКА са мозъчният оток и други мозъчни усложнения - тромбоза на дуралния синус, тромбоза на базиларна артерия, интракраниална хеморагия и мозъчен инфаркт (20, 22 - 25). Комата в резултат на мозъчен оток отговаря за до 90% от леталните случаи на деца с ДКА (26, 27).

Мозъчният оток е животозастрашаващо усложнение при 0,5-1,5% от всички случаи на ДКА в детска възраст и има „опустошителни" последици (150). Честотата на клинично изявения мозъчен оток в национални проучвания на САЩ, Великобритания, Канада и Швеция, варира между 0,5 и 0,9% (26 - 29). По данни на редица изследователи честотата на субклиничния мозъчен оток е многократно по-висока (30 - 33).

Въпреки че е рядко усложнение, мозъчният оток при ДКА често е фатален, с висока смъртност – 21 - 24% и дългосрочна болестност - от 10% до 25% от засегнатите пациенти преживяват с трайни неврологични увреждания (парези, зрителни и говорни нарушения), хипофизарна недостатъчност (26, 27).

На фона на напредъка в ранната диагностика и подобреното лечение, смъртността от диабетна кетоацидоза остава относително постоянна през последните шест десетилетия (20). Предвид факта, че до 90% от всички случаи на фатална кома при ДКА са в резултат на мозъчен оток, причините и патогенезата на свързания с ДКА мозъчния оток са обект на проучвания от 40-те години на XX век, но и до днес остават ненапълно изяснени.

За първи път фатална ДКА-кома, свързана с церебрално увреждане, е описана през 1936 при възрастни пациенти. Мозъчната патоморфология е показала макро- и микроскопски промени, наподобаващи тези при мозъчна хипоксия, включително дилатация на капилярите и мозъчен оток (34).

През 1967 г. Young и Bradley докладват два случая на тинейджърки с ДКА и фатален мозъчен оток, като откриват в литературата още 3 случая с подобна еволюция.

През 1985 г. Krane и сътрудници съобщават за мозъчен едем „при голяма част от децата с ДКА", като го обективизират с КАТ и ЯМР (31).

През 1990 г., когато докладваните случаи на мозъчен оток при деца с ДКА наброяват вече 40, Rosenbloom описва други 29 подобни случая, а Bello и Sotos добавят още 11 (90, 96).

Оттогава досега свързаната с ДКА кома продължава да бъде обект на много проучвания и дебати. В тях се обсъждат рисковите фактори за мозъчно увреждане, дискутират се протоколите за лечение на ДКА с оглед по-голяма безопасност, подчертава се значението на ранната диагноза и действие при първите симптоми на церебрално засягане.

Съществуват противоречиви хипотези за патогенезата на свързания с ДКА мозъчен оток. Някои изследователи считат това усложнение като резултат от рязката промяна в серумния осмолалитет при провеждането на бърза венозна рехидратация (35 - 38). По-скорошни проучвания показват, че изходните дехидратация и церебрална хипоперфузия са свързани с мозъчната увреда при ДКА (26, 33, 39, 40). Така се стига до алтернативната хипотеза, че фактори, съществени за развитието на самата ДКА, са причина и за мозъчния оток, а той, най-вероятно, се задълбочава по време на лечението (41, 42). Към момента в научните среди широко се обсъжда въпросът дали мозъчният оток при ДКА е цитотоксичен или вазогенен по произход и доколко появата му зависи от някои терапевтични мероприятия (43, 44).

Напоследък исторически утвърдените теории, които разделят патогенезата на мозъчния оток на „цитогенна" и „вазогенна", търпят преосмисляне. Изгражда се по-ново разбиране за патофизиологичните процеси, стоящи в основата на формирането на оток при състояния на мозъчна увреда (45). След мозъчно увреждане, промените в йонните градиенти поетапно с времето водят до прогресия на т.н. цитотоксичен оток до йоногенен, и накрая - до вазогенен (46). В подкрепа на това е и дезинтеграцията на кръвно-мозъчната бариера, установена в случаите на фатална ДКА-кома (47, 48).

Основните причини за липсата на единно становище относно рисковите фактори и патогенезата на свързания с ДКА мозъчен оток са следните:

1. В научната литература се използват различни дефиниции на понятието "симптоматичен мозъчен оток".
2. Липсват достатъчно силни, проспективни, контролирани, клинични изпитвания. Поради ниската честота на комата при ДКА, повечето проучвания са или малки, ретроспективни, неконтролирани, и/или нерандомизирани и имат за резултат много интересни, но необосновани и противоречиви резултати.
3. Съществува значителна вариабилност в лечението на ДКА между различните клиницисти, което се потвърждава и от скорошна анкета в 20 болници, участващи в проучването PECARN **(** Pediatric Emergency Care Applied Research Network) (44, 49). Тази съществена терапевтична вариация е причина да липсват ясни доказателства, че конкретни лечебни мероприятия при ДКА индуцират мозъчно увреждане.
4. Поначало е трудно да се изучава in vivo метаболизмът и клетъчният интегритет в човешкия мозък. Едно от наскоро навлезлите в медицината технологични постижения – дифузионно и перфузионно натовареното магнитно-резонансно изследване значително подобрява познанията в тази област.

Вероятно патогенезата на комата при ДКА е комплексна, многофакторна и може би се развива на етапи, което я прави трудна за разбиране чрез еднофокусен анализ (50). Необходимо е непрекъснато проследяване на научните разработки и осъвременяване на протоколите за лечение, за да се познава по-цялостно проблема и да се провежда адекватно лечение, криещо минимален риск от развитие на мозъчен оток.

На този етап смъртността и морбидността от ДКА са временно състояние на познанието и максимален стимул за работа в посока превенция на ДКА и на свързаните с нея усложнения.

II ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. ДКА - определение

Диабетната кетоацидоза е спешно състояние, описано за първи път през 1886 г. Заедно с най-тежка си форма - диабетната кома, тя е едно от най-драматичните метаболитни нарушения в клиничната медицина.

ДКА е резултат на абсолютен или относителен дефицит на анаболния хормон инсулин и съчетаните ефекти от повишените нива на контрарегулаторните хормони- катехоламини, глюкагон, кортизол и растежен хормон (3, 4).

Абсолютен инсулинов дефицит настъпва при недиагностициран тип 1 захарен диабет или при пациенти на лечение, които умишлено или по невнимание пропускат една или повече инсулинови инжекции.

Относителен инсулинов дефицит се развива, когато нивата на контрарегулаторните хормони значително нарастнат в отговор на стресови състояния (инфекция, травма, остър гастроентерит, оперативна интервенция), при които обичайните инсулинова дози се оказват недостатъчни и настъпва метаболитна декомпенсация.

Биохимичните критерии за поставяне на диагноза ДКА са:

- ✓ хипергликемия (плазмена глюкоза над 11mmol/L);
- ✓ венозно pH под 7.3 или бикарбонати под 15 mmol/L и
- ✓ наличие на кетонемия и кетонурия (51, 52).

За диагностика на ДКА, както и за проследяване на отговора към лечението, допринася и изследването на серумното ниво на в-хидроксибутирата. Диагнозата ДКА може да се постави със сигурност при пациент с хипергликемия над 11 mmol/L, венозно pH под 7.3 и серумен в-хидроксибутират над 3 mmol/L (53).

Възможна е дисоциация между кетоните в урината и концентрацията на серумния в-хидроксибутират (натриевият нитропрусид измерва само ацетоацетата и ацетона). Серумният в-хидроксибутират може да бъде повишен до нива, характерни за ДКА, докато тестът за кетонурия е отрицателен или показва следи от ацетон (52).

Тежестта на ДКА се определя от степента на ацидозата:

- ✓ лека – pH под 7.3 или бикарбонати под 15 mmol/L;
- ✓ умерена - pH под 7.2 или бикарбонати под 10 mmol/L;
- ✓ тежка - pH под 7.1 или бикарбонати под 5 mmol/L (54).

Клиничните прояви на ДКА включват симптоми на дехидратация, дълбоко и учестено дишане (тип Kussmaul), гадене, повръщание и коремна болка, обърканост, сънливост и степенно нарушение на съзнанието, прогресиращо до кома.

Съществува разлика между диабетната кетоацидозна кома и хиперосмоларната некетотична кома, краен стадий на хипергликемичното хиперосмоларно състояние (ХХС), което може да възникне при млади пациенти с тип 2 захарен диабет и рядко при такива с тип 1 захарен диабет (55, 56). Критериите за ХХС са:

- ✓ плазмена глюкоза над 33.3 mmol/L;
- ✓ венозно pH над 7.30;
- ✓ серумни бикарбонати над 15 mmol/L;
- ✓ лекостепенна или липсваща кетонурия и
- ✓ ефективен серумен осмоларитет над 320 mOsm/kg (5).

Възможни са припокривания на критериите за ДКА и ХХС, едновременно свързани с патофизиологията и с основния тип диабет. По тази причина диабетната кетоацидозна кома може да се развие и при прогресивно протичащ тип 2 захарен диабет с пълна дисфункция на в-клетките.

2. ДКА- епидемиология

2.1. Честота на ДКА при изявата на диабета

Към настоящия момент съществуват разнопосочни данни за заболеваемостта от ДКА. Резултатите от големи многоцентрови проучвания показват широки географски различия в честотата на ДКА при изявата на диабета. Честотата варира от 15% до 70% в Европа и Северна Америка (6, 7, 8, 9, 29, 51, 57). Процентите са в обратна корелация с регионалното разпространение на тип 1 захарен диабет.

ДКА при диагностицирането на диабета се среща по-често при:

- ✓ по-малките деца, под 2 годишна възраст, в резултат най-често на диагностична грешка или забавено лечение (10, 11, 58);
- ✓ деца от малцинствени етнически групи (8);
- ✓ деца, чиито семейства, по социални или икономически причини, имат затруднен достъп до медицинска помощ (6, 58).

Систематизиран обзор от 2011 г., анализиращ 46 публикувани доклади, подсилва горните твърдения. С най-голям риск от диабетна кетоацидоза при установяване на диабета са най-малките деца, особено тези под 2 години, както и децата от социално-слабите групи (59). Липсва значима разлика в честотата на ДКА между половете при поставяне на диагнозата (70).

Едно скорошно проучване, обхващащо 146 педиатрични центъра във Франция (60), оценява:

- ✓ честотата и тежестта на ДКА при диагнозата на тип 1 захарен диабет при деца и подрастващи;
- ✓ ефекта на проведена по-рано кампания за превенция на ДКА при диагнозата;
- ✓ ролята на общопрактикуващите лекари за изява на тип 1 захарен диабет с кетоацидоза.

Резултатите от това проучване показват, че:

- ✓ честотата на ДКА при изявата на диабета спада от 43.9% преди кампанията, на 40.5% -за 1 година, и на 35.1% - за 2 години след кампанията;
- ✓ честотата на тежката ДКА при диагнозата спада от 14.8% съответно на 11.4% и 10.6%;
- ✓ главните причини за забавяне на диагнозата са диагностичните грешки (в 50%), и неподходящо назначените лабораторни изследвания.

Отговорите на 200 общопрактикуващи лекари на зададения в проучването въпросник разкриват, че:

- ✓ 50% от тях никога не са диагностицирали тип 1 ЗД при млади хора;
- ✓ според 36% от личните лекари, тип 1 захарен диабет не се среща при деца под 2 годишна възраст;
- ✓ според 13% от анкетираните, ДКА при изявата на диабета не би могла да бъде фатална.

Изследователите стигат до извода, че общопрактикуващите лекари са важна целева група за провеждане на информационна кампания с цел превенция на ДКА при изявата на тип 1 захарен диабет при деца и юноши.

По данни на Usher-Smith и сътр. факторите, предпазващи децата от дебют на диабета с кетоацидоза, са:

- ✓ принадлежността към общество с висока честота на тип 1 захарен диабет;
- ✓ по-добрата информираност на родителите;
- ✓ наличието на първа степен роднина с тип 1 ЗД (59).

През последните десетилетия общата честота на ДКА в България е в граници, съизмерими с европейските, и обхваща 1/3 до 1/2 от диабетно болните деца и юноши. Благодарение на подобрената диагностика на диабета и повишената информираност на обществото, честотата на ДКА като дебют на диабета значително намалява (61). В. Цанева установява редукция в честотата на началната ДКА от 42.22% на 21.28% и поне по един епизод на ДКА за период от 0 до 18 години давност на диабета при 55.2% от известните диабетици (62).

2.2. Честота на ДКА при деца с установен диабет

В световен мащаб е налице значителна вариация в честотата на ДКА при болните с вече диагностициран диабет.

Рискът от ДКА при установен тип 1 захарен диабет е 1-10% за пациент на година, като нараства с увеличаване възрастта на децата (13-17).

Рискът се повишава и при:

- ✓ деца с лош метаболитен контрол или предишни епизоди на ДКА;
- ✓ интеркурентен гастроентерит с персистиращо повръщане и невъзможност за поддържане на адекватна хидратация;
- ✓ деца с психологични проблеми, включително хранителни разстройства;
- ✓ деца с лоша или нестабилна семейна среда (например, малтретирани деца);
- ✓ деца, които умишлено пропускат апликации на инсулин, особено дългодействащия аналогов компонент на базал-болусния режим;
- ✓ перипубертетни и подрастващи момичета;
- ✓ деца със затруднен достъп до медицинска помощ;
- ✓ терапия с инсулинова помпа (16, 17, 65, 66).

Причините за развитие на ДКА при установен диабет варират с възрастта. Най-честата причина в предпубертетна възраст е интеркурентната инфекция, докато при юношите и девойките това е пропуснатата апликация на предвидения инсулин (17, 67, 68).

По данни на ISPAD инфекция без диспептичен синдром рядко би могла да бъде причина за ДКА при условие, че пациентът и/или семейството му са правилно обучени и получават необходимата помощ от диабетния екип (52).

При някои деца се наблюдават повтарящи се епизоди на диабетна кетоацидоза, с рехоспитализации в критично състояние. Според Morris, Thompson и Smaldone тези т.нар. „крехки диабетици" обикновено отричат неспазване на лечението, но то е факт, в основата на който най-често стоят емоционални тревоги в семейството или в училище, депресия или опит при подрастващи момичета с хранително разстройство за редукция на тегло (17, 68, 69).

Мащабно проучване от Германия и Австрия, включващо 28 770 деца на възраст от 0 до 19 години, съобщава, че рискът от ДКА при известен диабет е най-висок в началото на тинейджърските години. Това особено важи за момичетата и за децата от имигрантски семейства.

В ранна детска възраст липсва значима разлика в честотата на ДКА между половете, но сред подрастващите с установен диабет, момичета са по-склонни да развият ДКА от момчета. Изследователите не установяват сигнификантна връзка между честотата на ДКА и начина на инсулинолечение или давността на диабета. В същото проучване, при сравняването на три групи деца- без ДКА през последната година, с една кетоацидоза и с повтарящи се (≥2) епизоди на ДКА, се вижда, че възрастта, HbA_{1c} и инсулиновата доза, са значимо по-високи при децата с рецидивираща ДКА (70).

И според по-стари проучвания, децата с лош метаболитен контрол- високи нива на гликирания хемоглобин (HbA_{1c}), са с по-висок риск от ДКА (17). Според Smaldone тези деца вероятно получават една трета или по-малко от предписаната доза инсулин, което ги предразполага към декомпенсация при наличието на стресови фактори като инфекция, травма, емоционална нестабилност или преяждане (69). За всеки 1% увеличение на концентрацията на HbA_{1c}, рискът от ДКА се увеличава с 6%. Подобреното обучение на пациентите в гъвкаво, интензивно инсулинолечение, е свързано с понижаване на риска от кетоацидоза с 55% до 61% (71, 72).

По данни на ISPAD от 2014 г. почти всички епизоди на рецидивираща ДКА се дължат или на пропуск на инсулин, или на невъзможност за справяне с интеркурентна инфекция и с инсулиновата помпа (5).

При малките деца на терапия с инсулинова помпа честотата на ДКА не се различава от честотата на ДКА при многократно-дневното инжекционно лечение (73).

По данни на тригодишно многоцентрово проучване от 2008 г. честота на ДКА при по-големите деца и юноши е по-ниска при инсулинолечение с помпа спрямо лечение с многократни инсулинови инжекции (74). Тези данни контрастират с резултатите от едно по-ново проучване, в което въз основа на информация, събрана от родителите, делът на децата с

повече от 1 епизод на ДКА е по-голям при употребата на помпа в сравнение с делът при многократно-дневното инжекционно инсулиново лечение (10% спрямо 8%, p=0.04). В същото проучване липсва значима разлика в честотата на клинично-докладваната ДКА между болните с двата метода на инсулинова апликация (75).

Според експертния консенсус на ISPAD от 2009 г. най-честата причина за ДКА при пациентите на инсулинова помпа е липсата на допълнително приложение на инсулин с писалка или спринцовка при развитие на хипергликемия с кетонемия или кетонурия (52). Освен това, в помпите се използва само бърз инсулин, поради което прекъсването по някаква причина на инсулиноподаването бързо води до инсулинов дефицит и декомпенсация до кетоацидоза (13, 16).

3. ДКА- патофизиология

За развитието на диабетната кетоацидоза главна роля играе високостепенният инсулинов дефицит, който води до катастрофални смущения във въглехидратната, белтъчната, мастната и водно-солевата обмяна, а оттам и до нарушения в алкално-киселинната хомеостаза на организма.

Инсулинът е единственият хормон, който понижава нивото на кръвната захар. Той има анаболен и антикатаболен ефект върху метаболитните процеси в организма: стимулира синтезата на гликоген и мастни киселини, участва в белтъчната синтеза, улеснявайки навлизането на аминокиселини в клетките, стимулира навлизането на K^+ в клетките, като същевременно потиска гликогенолизата, глюконеогенезата, кетогенезата, липолизата и разграждането на белтъци.

Последствията от инсулиновия дефицит са намален приток на глюкоза, аминокиселини, калий и фосфор към клетките на инсулиночувствителните периферни тъкани, както и тежки интрацелуларни обменни нарушения, водещи до понижена продукция на АТФ и клетъчен енергиен глад (61).

При нормален метаболизъм съществуват регулярни колебания между постпрандиалното, високо-инсулиново анаболно състояние и ниско-инсулиновото катаболно състояние на гладно, като тези колебания повлияват черния дроб, мускулите и мастната тъкан.

Тип 1 захарен диабет е едно прогресивно хипоинсулинемично катаболно състояние, при което приемът на храна не стопира, а напротив - задълбочава катаболните процеси. При умерена инсулинопения се понижава глюкозната утилизиция от мускулите и мастната тъкан и се появява постпрандиална хипергликемия. При още по-ниски инсулинови нива черният дроб свръхпродуцира глюкоза чрез гликогенолиза и глюконеогенеза и настъпва хипергликемия на гладно. Когато хипергликемията надхвърли бъбречния праг за реабсорбция (около 10 mmol/L), се появява осмотична диуреза със загуба на течности и електролити, хиповолемия и активация на ренин-ангиотензин-алдостероновата ос, с последваща задръжка на натрий и ускорена загуба на калий. Тъй като урината е хипотонична- с натриевата концентрация около 50 mEq/L, при осмотична диуреза водните загуби надхвърлят загубите на натрий и ако приемът на вода не е достатъчен, възниква риск от развие на хипернатриемична дехидратация (76).

Повишената плазмена глюкоза увеличава плазмения осмолалитет, с последваща осмоза на вода от вътреклетъчното в извънклетъчното пространство.

Плазмен осмолалитет = $2[Na^+]+ [K^+]+$ плазмена глюкоза + урея , mOsm/kg (61).

Това е от особено клинично значение за децата с високостепенна хипергликемия, тъй като изместването на вода освен че причинява вътреклетъчна дехидратация, води и до дилуция на натрия в екстрацелуларното пространство – дилуционна хипонатриемия. За нея допринася и ниското съдържание на Na^+ в повишената липидна фракция на серума при ДКА. По тази причина, по време на лечението на ДКА е уместно да се мониторира не изследваният, а коригираният натрий, изчислен по формулата:

$[Na^+]_{коригиран} = [Na^+]_{измерен} + 2$ [(плазмена глюкоза - 5.6) / 5.6] , mmol/L (52).

Така нарастването на измерената натриева концентрация, паралелно със спада на плазмената глюкоза в хода на терапията, не е индикатор за задълбочаване на хипертоничното състояние, а е очакван ефект (52).

Последиците от хипергликемията са интра- и екстрацелуларна дехидратация и бъбречна екскреция на големи количества електролити. Загубата на калории и електролити, заедно с персистиращата дехидратация, водят до физиологичен стрес за организма с хиперсекреция на стресови хормони – епинефрин, кортизол, растежен хормон и глюкагон. Те, на свой ред, задълбочават метаболитната декомпенсация чрез допълнително потискане на инсулиновата секреция (епинефрин), антагонизиране на неговото действие (епинефрин, кортизол, растежен хормон) и повишаване на гликогенолизата, глюконеогенезата, липолизата и кетогенезата (глюкагон, епинефрин, растежен хормон и кортизол), като в

същото време стресовите хормони понижават глюкозната утилизация и глюкозния клирънс (епинефрин, растежен хормон, кортизол). Така се затваря един порочен кръг, в който метаболитната декомпенсация стимулира секрецията на катаболни хормони и обратно (77).

Комбинацията от инсулинов дефицит и повишени плазмени нива на контраинсуларни хормони е причина за ускорена липолиза и нарушена липидна синтеза, с последица повишена плазмена концентрация на общите липиди, холестерола и триглицеридите. Тъй като при хипоинсулинизъм се потиска синтезата на мастни киселини, нивото на малонил-КоА се понижава и активността на ацил-карнитин-палмитоил-трансферазата се увеличава. Това стимулира в-окислението в клетката с натрупване на ацетил-КоА, който се отклонява в цикъла на в-ОН-в-метил-глутарил-КоА (ХМГ цикъл), където се синтезират кетотелата.

Степента на формиране на кетотела, главно в-хидроксибутират и ацетоацетат, надхвърля капацитета за периферната им утилизация и ренална екскреция и те акумулират в кръвта. Кетонните тела представляват силни киселини и дисоциациират на H^+ и органични аниони. Увеличената концентрация на H^+ в кръвта отклонява алкално-киселинното равновесие в посока на метаболитна ацидоза (диабетна кетоацидоза), за която допринася и излишъкът на мастни киселини, както и на лактат, резултат от тъканна хипоперфузия (61).

Степента на хипергликемия е независима от степента на кетоацидоза. Поради сложното взаимодействие между субстратната наличност и взаимодействието на инсулина и контрарегулаторните хормони, ДКА може да се представи и с нормални или само леко повишени нива на кръвната глюкоза (188). Тази т.нар. „еугликемична диабетна кетоацидоза" се среща при придружаващи състояния с нарушена глюконеогенеза и нисък наличен въглехидратен резерв (чернодробни заболявания, алкохолизъм, продължително гладуване и повръщане). Jenkins и сътр. идентифицират като еугликемични 0,8 до 1,1% от 722 епизода на ДКА (189). В друго проучване еугликемичната ДКА е рядка при децата с новооткрит диабет, но сред децата с вече диагностициран тип 1 ЗД и ДКА повечето са получили инсулин непосредствено преди хоспитализацията и идват с лека хипергликемия. Метаболитната ацидоза, обаче, може да бъде тежка и при невисока гликемия (190).

В отговор на метаболитната ацидоза настъпва хипервентилация (Кусмаулово дишане) като опит за респираторна компенсация на ниското pH. Причина за характерния плодов дъх на издишания въздух е ацетонът, образуван от неензимната конверсия на ацетоацетата.

С цел резорбция на филтрирания бикарбонат на клетъчно ниво в проксималния тубул настъпва трансминерализация с екскреция на три K^+ и реабсорбция на два Na^+ и един H^+.

Включването на бъбречния механизъм в регулацията на pH, заедно с кетонурията, допълнително увеличава загубата на вода и електролити, главно калий и фосфат.

На фона на персистиращата продукция на силни кетокиселини, действащите буферни системи на телесните течности (хидроген-карбонатна, фосфатна, белтъчна и хемоглобинова), заедно с дихателната регулация на pH и най-мощният регулаторен механизъм за поддържане на алкално-киселинното равновесие – бъбречният, не успяват да компенсират метаболитната ацидоза и тя прогресира. Със задълбочаване на ацидозата, дехидратацията, хиперосмолалитета и циркулаторния колапс настъпва церебрална хипоперфузия и понижена мозъчна кислородна утилизация, в резултат на което съзнанието на болния прогресивно се потиска и той изпада в животозастрашаваща кома (77).

Без лечение, леталитетът от ДКА е 100%. В продължение на столетия – до приложението на инсулина през 1921 г., изходът от ДКА е неизменно фатален. В наши дни, благодарение на инсулинолечението и на подобреното разбиране на патофизиологията на ДКА, леталитетът при децата е снижен до 0,15 – 0,30% (18 - 20, 78). Той би бил почти нулев, ако можеше да се избегне най-честата причина за смърт от ДКА - комата, резултат най-често на мозъчен оток и по-рядко на друга интракраниална патология (тромбоза на дурален синус, тромбоза на базиларна артерия, интракраниална хеморагия) (22 - 24).

При децата много по-редки причини за смъртност и остатъчна болестност от ДКА са острият респираторен дистрес синдром с белодробен оток, пневмомедиастинумът, рабдомиолизата, острата бъбречна недостатъчност, сърдечните аритмии, сепсисът, ДИК-синдромът и острият панкреатит (52, 79, 80). Тези усложнения са по-характерни за хипергликемичното хиперосмоларно състояние и за възрастните.

Лечението на ДКА включва венозна рехидратация, корекция на хипергликемията и кетоацидозата с инсулин, лечение на електролитните нарушения, както и терапия на непосредствените причини за развитие на ДКА.

Според Gabriel и Soni, изпълнението на стандартизирани протоколи за лечение на ДКА би могло да подобри изхода и потенциално да намали продължителността на болничния престой (81). Самото лечение на диабетната кетоацидоза, обаче, може да причини и някои предвидими и предотвратими, животозастрашаващи, остри усложнения като хипокалиемия, хипогликемия, хипонатриемия и хиперхидратация (52). Други усложнения, като мозъчният оток, са непредвидими, но изключително сериозни.

4. Кома при ДКА в резултат на мозъчен оток

4.1. Честота на мозъчния оток при ДКА

Мозъчният оток е причина за около 90% от всички случаи на смърт при ДКА (26, 27, 52), като 21% до 24% от засегнатите пациенти екзитират, а 15% до 35% оцеляват с трайни неврологични увреждания - парези, хипофизарна недостатъчност (8, 20, 26, 28, 82, 83).

Честотата на ДКА-свързания мозъчен оток според различни проучвания е в границите 0.51%- 1.5% (26, 28, 29, 83, 150). Редица по-нови изследвания сочат, че мозъчният оток е нерядко явление при децата с ДКА и възниква много по-често, с вариращa степен на тежест (30 - 32).

С помощта на магнитно-резонансна томография, осъществена по време на лечението и след възстановяването на деца с ДКА, Glaser и колектив установяват стесняване на латералните вентрикули при повече от половината (54%) от изследваните и заключават, че честотата на мозъчния оток при деца с ДКА е вероятно по-висока от докладваната до момента (30). Съществуват съмнения, че клинично изявеният мозъчен оток всъщност представлява най-тежката изява на един всеобщ за ДКА патофизиологичен феномен (5, 42).

Обикновено, мозъчният оток се изявява клинично през първите 24 часа след започване на лечението, с пик между 4-ия и 12-ия час, въпреки че 5-19% от пациентите са с изявен мозъчен оток още при хоспитализацията за ДКА (84). Макар и рядко, това усложнение може да се изяви късно- 24 до 48 часа след старта на терапията (26, 52).

Въпреки, че не е необичайно лекото до умерено главоболие при хоспитализацията, то развитието на тежко главоболие след лечението винаги говори за мозъчен оток (5).

4.2. Критерии за диагноза на мозъчен оток при ДКА

Мозъчният оток се счита за клинична диагноза и се среща и при липсата на радиологични доказателства (28).

Клиничната картина на МО при ДКА се характеризира с появата на силно главоболие, гърчове, сърдечна аритмия, нестабилно артериално налягане, дилатация с мудна реакция на зениците и папиледем, промени в съзнанието, апнея и уринна инконтиненция в резултат на вторична полиурия от инсипиден диабет (50, 61).

През 2004 г. Muir и сътрудници изучават подробно 26 случая на ДКА, усложнени с тежък мозъчен оток и кома, и 69 епизода на неусложнена ДКА. Те включват наблюдаваните симптоми на МО в оценъчен протокол, който съпоставят с документирани по-рано клинични данни от 17 пациенти, развили симптоматичен МО по време на терапията за ДКА (85). Така създават протокол, който показва висока чувствителност и специфичност за своевременно разпознаване на МО и към момента се препоръчва от ISPAD за диагностициране на МОДКА (52). Този диагностичен алгоритъм се базира на клиничния неврологичния статус на болния и включва диагностични, големи и малки критерии.

Диагностични критерии:

- ✓ абнормен двигателен или вербален отговор на болка;
- ✓ поза на декортикация или децеребрация;
- ✓ парализа на черепно-мозъчни нерви (особено III, IV и VI);
- ✓ абнормно дишане (сумтене, тахипнея, дишане тип Cheyne-Stokes, апнеи).

Големи критерии:

- ✓ нарушена мисловна дейност или флуктуация в нивото на съзнание;
- ✓ продължителна сърдечна децелерация (с над 20 удара в минута);
- ✓ вторична, необичайна за възрастта, инконтиненция.

Малки критерии:

- ✓ повръщане;
- ✓ главоболие;
- ✓ летаргия или трудно събуждане;
- ✓ диастолно кръвно налягане над 90 mmHg;
- ✓ възраст под 5 години.

Само един диагностичен, или два големи критерия, или комбинацията от един голям и два малки критерия, имат чувствителност 92% и специфичност - 96% (52).

Мозъчният оток при ДКА може да се изяви и само с респираторен арест и фиксирано-дилатирани зеници (86). По-висок риск от такава изява имат децата под 2 годишна възраст, като прогнозата при тях е изключително неблагоприятна - всяко дете с респираторен арест при диагнозата на мозъчния оток или екзитира, или преживява с траен неврологичен дефицит (50, 96).

4.3. Рискови фактори за мозъчен оток при ДКА

В продължение на повече от 70 години мозъчният оток при ДКА (МОДКА) продължава да се съобщава като най-честото животозастрашаващо усложнение на диабетната кетоацидоза. През последните 40 години, благодарение на развитието на спешната педиатрия, МОДКА става обект на редица изследвания и дебати. Идентифицирани са множество рискови фактори, свързани както със самата диабетна кетоацидоза, така и с нейното лечение. Издигнати са и различни теории за патогенетичните механизми, но към момента не съществува единно становище за рисковите фактори и механизмите на развитие на това опустошително усложнение на ДКА.

За първи път мозъчният оток при ДКА е описан през 1936 г. от Dillon и сътр. (34).

През 1985 г. Krane и сътр. описват мозъчен едем при голяма част от децата с ДКА, като го обективизират с КАТ и ЯМР (31).

През 1988 г. Hoffman и колектив доказват чрез неврорадиологични изследвания, че субклиничен мозъчен оток се наблюдава често не само по време, но и преди започване на лечение за ДКА (32).

Диабетната кетоацидоза се придружава от дисеминирана периферна вазодилатация. ЯМР-изследванията на мозъка на пациенти с ДКА показват повишена пропускливост на кръвно-мозъчната бариера по време на лечението. Наред с това се установява и некардиогенен белодробен оток, което означава, че микроциркулаторната дисфункция, отговорна за отока, не се ограничава само в мозъка. Чрез радиологични изследвания се открива едновременно нискостепенен, субклиничен мозъчен и белодробен оток, поради което се предполага, че преди клиничната изява на МО в интерстициалното пространство вече има базален излив на плазма.

Аутопсионни данни на пациенти с фатална ДКА- кома потвърждават наличието на капилярна вазодилатация с повишена съдова пропускливост и излив на плазма от капилярите в мозъка и в белия дроб (89). Микроскопските изследвания показват дегенерация и некроза на нервните клетки с астроцитен оток, както и обширен периваскуларен и перицелуларен интерстициален оток на мозъка. Наблюдават се и активирани микроглиялни клетки около капилярите, както и прекъсване на кръвно-мозъчната бариера с екстравазация на албумин. Заключенията от патоанатомичното изследване на други тъкани също дават увеличена пропускливост на кръвоносните съдове. (47).

Редица ретро- и проспективни проучвания целят да установят причините за развитие на мозъчен оток при ДКА. Като потенциални рискови фактори се считат:

- ✓ продължителната и тежка диабетна кетоацидоза;
- ✓ по-малката възраст на пациентите;
- ✓ новооткритият диабет;
- ✓ високостепенната изходна хипергликемия;
- ✓ рязкото понижаване на плазмения осмолалитет по време на терапията;
- ✓ агресивната рехидратация с инфузия на голям обем течности през първите 4 часа;
- ✓ приложението на инсулин през първия час от венозната рехидратация;
- ✓ по-високата доза инсулин през първите 2 часа от флуидотерапията;
- ✓ бързото понижаване, с повече от 5 mmol/L/час, на нивата на кръвната глюкоза след започване на инсулинолечението;
- ✓ употребата на натриев хидрогенкарбонат за корекция на ацидозата;
- ✓ липсата на покачване на плазмената натриева концентрация по време на лечението;
- ✓ бързата корекция на плазменото pH и др. (12, 20, 26, 28, 35, 82, 83, 90-97).

ДКА-свързаният мозъчният оток възниква рядко при пациенти над 20 годишна възраст (35, 85). По данни на D. Levin, 95% от засегнатите пациенти са на възраст под 20 години, а 33%- под 5 години. Според същия изследовател (цитиращ Edge, Van Der Meulen и Finberg), това вероятно се дължи на особеностите на детския организъм: по-големия спрямо цялостния телесен размер мозъчен обем, по-бързите промени в плазмения осмолалитет, по-бързия метаболизъм, слабо-развитите регулаторни механизми за запазване на обема на мозъчните клетки, както и по-високата пропускливост на кръвно-мозъчната бариера (50).

Според Muir тази възрастова зависимост показва, че критични моменти в патогенезата на МО са особеностите на детския мозъчен метаболизъм (85). Отдавна още е установено е, че детският мозък има по-високи енергийни и кислородни изисквания от този на възрастните (98).

4.3.1. Дехидратация и мозъчна хипоксия

Според Plum и Posner комата е състояние на продължително безсъзнание със затворени очи, в отсъствие на цикъла бодърстване-сън. Тя варира в степени от лека до дълбока липса на отговор и се асоциира със сравнително вариабилна редукция на мозъчния метаболизъм. Патологичното нарушаване на съзнанието е резултат или от локални анатомични или общи биохимични нарушения във възходящата активираща ретикуларна система. Фармакологичната и биохимичната ранимост на възходящата активираща ретикуларна система е добре позната. Тя се изразява в появата на подтиснатост при почти всички състояния с тежки метаболитни нарушения. При метаболитната кома има наличие на дифузна увреда в двете мозъчни хемисфери от ендогенни или екзогенни токсини (203).

Мозъчното тегло е едва 1% от общото телесното тегло, а енергийните нужди на мозъка са 20% от общите енергийните потребности на организма. Невронът получава енергия от глюкозата при наличието на кислород. Тази зависимост между нуждата от енергия и нейната продукция обяснява високата невронална чувствителност към хипоксия и липса на енергийни субстрати.

Дори и в покой метаболитната активност на мозъка остава висока. Енергийните нужди са 8 kcal/100 g в минута и се покриват почти изцяло от оксидативния метаболизъм на глюкозата, която се транспортира до клетката през кръвно-мозъчната бариера. Всеки 100 g мозъчна тъкан утилизират 5.5 mg глюкоза в минута, така че глюкозната консумация при базални условия е почти равна на общата продукция на глюкоза от черния дроб. От тази глюкоза 85% са предназначени за оксидативния метаболизъм, а останалите 15% се окисляват частично до лактат. Невроналният метаболизъм може да използва и алтернативни енергийни източници като например кетотела и мембранни фосфолипиди (макар и с цената на увреда на клетъчните мембрани) (99).

За да поддържа тези високи метаболитни потребности, мозъкът се нуждае от постоянен приток на кислород и за разлика от енергийните резерви, той няма кислородни такива. Общ източник за задоволяване на глюкозните и кислородните нужди е мозъчният кръвоток, който при нормални условия съставлява 15-20% от ударния обем на сърцето. Мозъчният кръвоток е константна величина при условие, че средното артериално налягане в a.carotis communis се движи между 80 и 180 mmHg и не се променя рязко. Този феномен е израз на своеобразна авторегулация и има защитна функция.

Пресорната авторегулацията на мозъчния кръвоток има долни граници (80 mmHg) и горни граници (180 mmHg), които са сходни за възрастни и деца. Ако се преминат тези граници, мозъкът става застрашен съответно от исхемия или хиперемия (100).

Когато мозъчният кръвоток намалее, мозъкът започва да извлича повече кислород от единица обем кръв. Ако кислородното насищане на кръвта е нормално, мозъчната метаболитна консумация на O_2 се запазва нормална до спада на мозъчния кръвоток на 50% от нормата. Под тази стойност на кръвотока pO_2 в мозъка се понижава до нива, които не могат да покрият метаболитните нужди и съзнанието прогресивно се потиска (99).

Независимо, че големите мозъчни артерии са добре инервирани от влакна на вегетативната нервна система, нервните влияния върху мозъчния кръвен поток са незначителни, което е благоприятно в случаите на обща вазоконстрикция в организма (напр. при тежка хиповолемия), тъй като тогава мозъчният кръвоток не се нарушава. Разпределението на кръвта в мозъчната съдова мрежа е подложено на локален метаболитен контрол - съдоразширение като отговор на увеличена концентрация на CO_2 в артериалната кръв, и вазоконстрикция - при хипокапния (100).

Първи Dillon и сътр. през 1936 г. изказват хипотезата, че мозъчната хипоксия, развиваща се при ДКА, е причина за мозъчния оток (МО). Те обясняват развитието на МОДКА като резултат от хипокапнията и хиповолемията, които водят до вазоконстрикция и мозъчна исхемия с последваща хипоксия и повишена капилярна пропускливост (34).

През 1948 г. Kety и Polis установяват понижена церебрална кислородна утилизация при възрастни с фатална ДКА-кома (101).

Като причина за исхемия при ДКА се дискутира и повишеният кръвен вискозитет, както и сърдечният арест при диселектролитемия (102, 103).

В подкрепа на церебралната исхемия и хипоксия са и дългогодишните проучвания на Glaser и сътр. Техните резултати показват значимо по-висока серумна урея и по-ниски нива на $PaCO_2$ при пациентите с МОДКА в сравнение със контролите с ДКА, без мозъчен оток (26, 104). Lawrence и сътр. потвърждават тези данни – те установяват по-високи изходни нива на уреята и по-ниски бикарбонати при ДКА-болните с мозъчен оток (28). Marcin доказва зависимост между по-високата изходна урея и по-неблагоприятния изход от МО при ДКА (95).

За разлика от колегите си, Dunger и Edge считат, че доказателствата в подкрепа на исхемичната теория са противоречиви и недостатъчно убедителни (105, 86).

По-нови данни сочат, че производството на АТФ в мозъка силно спада при мозъчна хипоксия, влошавайки функционирането на кръвно-мозъчната бариера (КМБ). Освен това, в условията на хипоксия се повишава концентрацията на циркулиращите свободни радикали и се развива оксидативен стрес, който допълнително увеличава пропускливостта на КМБ и допринася за развитие на мозъчен оток (106).

Предполага се, че оксидативният стрес има потенциална роля в патогенезата на ДКА-свързания мозъчния оток. При два случая на фатална ДКА-кома във всички изследвани области на мозъка е констатирана силна дифузна имунореактивност на нитротирозина (маркер за оксидативно увреждане) (47). В невроните на хипокампуса на пациенти с МОДКА, в сравнение с контролите, са установени повишени нива на 8-хидроксигуанозина (окислен нуклеозид, получен от РНК), 4-хидроксиноненала (биологично активен карбонил, получен при пероксидацията на полиненаситени мастни киселини), и на хемоксигеназа-1 (защитен антиоксидант при различни форми на стрес) (107).

Съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF-vascular endothelial growth factor) е ендотелен клетъчен митоген, който увеличава съдовата пропускливост. Предполага се, че при хипоксия се повишава концентрацията на свободния VEGF, което води до повишаване пропускливостта на КМБ и развитие на мозъчен оток (106).

4.3.2. Хиперосмоларно състояние и флуидотерапия

Като рисков фактор за мозъчен оток редица изследователи сочат хиперосмоларното състояние, развиващо се в условия на продължителна хипергликемия (86, 90, 93, 105, 108). Тази теза се потвърждава и в експериментални модели на ДКА при плъхове, кучета и зайци (109 - 113).

При продължителен плазмен хиперосмолалитет мозъчните клетки съхраняват своя обем чрез производството на вътреклетъчни осмоли - метаболитни продукти, представени основно от таурин и миоинозитол. Поради особености на ефлуксните канали за тези осмоли и даун-регулацията на котранспортерите, при понижаване на серумния осмолалитет мозъчните осмоли се разсейват бавно от вътреклетъчното пространство - за часове и до дни.

Този феномен се потвърждава при опити с кортикални астроцити на плъхове, където при рязък спад на извънклетъчния осмолалитет, ефлуксът на осмоли се задейства едва след 16 часа. Така създалият се вътреклетъчен хипелосмолалитет благоприятства осмозата на вода от серума към мозъчните клетки (108 - 110, 114).

Въпреки че рехидратационната терапия с хипотонични разтвори би могла да причини бърз спад на серумния осмолалитет с последващо навлизане на вода в мозъчните клетки, причинно-следствената връзка между флуидотерапията и мозъчния оток продължава да бъде обект на усилени дебати (26, 90, 115-118). Някои автори оспорват теорията за хиперосмолалитета и неадекватното лечение, посочвайки като основен аргумент наличието на мозъчен оток при ДКА и преди започване на терапията (26, 28, 32, 96, 119). Не е ясно и дали установената връзка между слабото покачване на серумния натрий и развитието на мозъчен оток отразява рехидратацията с хипотонични разтвори или е резултат от мозъчно увреждане, водещо до ренална задръжка на вода (51).

При по-нови изследвания на деца с ДКА се установява, че степента на образуване на мозъчен оток не корелира нито с началния осмолалитет, нито с осмотичните промени по време на лечението (92).

White и Dickson изучават ретроспективно 3721 епизода на деца с ДКА, лекувани по Dallas-протокола с трибанкова система: една банка с физиологичен разтвор, втора - с 10% Декстроза и трета банка - с инсулин. През първия час е прилаган физиологичен разтвор в обем 20 ml/kg, след което (от втория час) - флуидотерапия с тоничност 0,675% NaCl и обем 3,75 L/m^2/24 ч. Изследователите описват 20 случая на мозъчен оток (честота 0,5%). Те сравняват смъртността при Dallas-протокола с тази при 6977 случая на ДКА, рехидратирани с физиологичен разтвор през първите 4 часа и едва след четвъртия час - с хипотоничен разтвор. White и Dickson установяват, че смъртността при Dallas-протокола (0,08%), е много по-ниска от тази при стандартния протокол (0,3%) (196).

Съществуват съмнения относно ролята на рехидратацията в развитието на МОДКА и поради факта, че през последните години честотата на мозъчния оток не спада въпреки провеждането на по-констриктивна флуидотерапия (50).

4.3.3. Инсулинотерапия

Инсулинът понижава гликемията и стимулира трансмембранния обмен на натриеви и хидрогенни катиони, увеличавайки вътреклетъчната концентрация на натрий (121). Като понижава кръвната захар и серумния осмолалитет, инсулинът води до относително повишаване на вътреклетъчният осмолалитет в ЦНС (113, 122). По тази причина, според някои автори, инсулинотерапията при ДКА е свързана с риск от МО (93, 123).

С помощта на инсулин Johanson и Murphy индуцират повишаване на натриевата концентрация в хориоидалните клетки на плъхове и след това блокират този ефект чрез ацетазоламид - стандартен инхибитор на ликворната продукция (124).

В подкрепа на инсулиновата теория са и резултатите от опитите на Arieff и Kleeman: в хипергликемичен модел при зайци мозъчен оток не настъпва когато нивата на кръвната захар се понижават чрез перитонеална диализа, но оток се формира, когато хипергликемията се овладява с инсулин (113).

Предвид доказания риск от хипогликемия и недоказаната възможна връзка между инсулинотерапията и мозъчния оток се предполага, че по-ниските дози инсулин – 0,05 IU/ kg за час, спрямо настоящите препоръки от 0,1 IU/kg за час, са по-безопасни и достатъчно ефикасни за коригиране на нарушенията при ДКА (125).

4.3.4. Хипергликемия и рязък спад на плазмената глюкоза

Някои изследователи свързват развитието на мозъчния оток с бързото понижаване на нивата на кръвната захар след започване на инсулинотерапията, което води до спад на серумния осмолалитет и последващо навлизане на вода в мозъчните клетки (90, 97). Други проучвания не установяват подобна зависимост (26, 28, 83). През 2006 г. Edge и колективът ѝ, изследвайки връзката между нивото на съзнание и изходните биохимични показатели при 225 епизода на деца с ДКА, установяват, че началното ниво на съзнание е тясно свързано с pH, но не и с изходното нивото на плазмената глюкоза (126).

Според други автори острите повишения на нивата на кръвната глюкоза при ДКА са свързани с потискане на съзнанието (127).

При опити с плъхове Glaser и сътр. установяват, че както кетонемията, така и хипергликемията водят до понижаване на мозъчния кръвоток и спад на високоенергийните фосфати в мозъка и самостоятелно могат да причинят оток на мозъчните клетки. Според същите изследователи именно свързаната с хипергликемия и/или кетоза редукцията на мозъчния кръвоток обяснява развитието на по-тежка от очакваната мозъчна хипоперфузия - резултат само на хипокапния и хиповолемия (128). Според Glaser мозъкът става по-уязвим на увреда от хипокапния в условията на хипергликемия и кетоза (129).

4.3.5. Приложение на натриев хидрогенкарбонат

Редица автори сочат приложението на натриев бикарбонат като рисков фактор за развитие на МО (Taubin,1968 г. и Maury,1999 г., цитирани от Levin, 2008 г.; Glaser и Barnett - 26). Според тях рискът се дължи или на мозъчната хипоксия, вторична на изместването наляво на кислородната дисоциационна крива или на предизвикваната от бикарбоната парадоксална ацидоза в цереброспиналната течност (ЦСТ), или и на двете (130, 131).

От физиологията е известно, че за разлика от H^+, CO_2 лесно преминава през кръвно-мозъчната бариера. В цереброспиналната течност от вода и от преминалия от кръвта CO_2 се образува H_2CO_3, която дисоциира на HCO_3^- и H^+. Концентрацията на H^+ в ЦСТ изцяло съответства на артериалното pCO_2 (132).

Въпреки системната ацидоза при ДКА, в резултат на относителната непропускливост на кръвно-мозъчната бариера за хидрогенни и бикарбонатни йони и сравнително неограничената пропускливост за CO_2, киселинността (pH) на гръбначно-мозъчната течност се запазва нормална до започване на лечението за ДКА. В първите часове на терапията, обаче, успоредно с коригирането на плазмената ацидоза и покачване на плазменото pH, настъпва драстичен спад на pH в ликвора. Подобно на вътреклетъчното пространство, след корекция на плазмената метаболитна ацидоза с бикарбонат, ликворът претърпява силно подкисляване. Според Асал и сътрудници този спад на ликворното pH се дължи основно на значителното повишаване на ликворното pCO_2 (133). Към момента не е напълно изяснена ролята на ликворната ацидоза за развитието на мозъчен оток.

Освен че причинява парадоксална ацидоза в ЦСТ, приложението на бикарбонат при ДКА може да доведе и до тежка хипокалиемия, с животозастрашаващи ритъмно-проводни нарушения (134).

Въпреки, че редица автори считат натриевия хидрогенкарбонат за опасен при ДКА и не препоръчват неговата употреба, други оспорват тази забрана - според тях липсват убедителни доказателства за ролята на бикарбоната в патогенезата на мозъчния оток (26, 86, 135, 136).

В статията „Plasma-Lyte 148 в сравнение с 0,9% физиологичен разтвор за флуидо-ресусцитация при диабетна кетоацидоза", Chua и сътр. пишат, че „не е оправдано приложението на бикарбонат при пациенти с ДКА" (137). В открито писмо Rosival оспорва това мнение и базирайки се на проучване на Basu и сътр. твърди, че с "традиционна" терапия леталитетът при ДКА-кома е почти 100%, но ако към лечението се добави бикарбонат за

нормализиране на екстремно ниското pH, леталитетът ще бъде нулев – за това становище Rosival цитира и Wagner (138-140). В друга открита кореспонденция Rosival допълва, че „последните проучвания не показват повишен риск от мозъчен оток в резултат на бикарбонатна терапия" и „ако ниското плазмено pH е причина за кома при ДКА, то нормализирането на pH би трябвало да води до пълно възстановяване на съзнанието" (192).

И все пак, в последния гайдлайн на ISPAD за лечение на ДКА пише, че „приложението на бикарбонат би могло да бъде от полза в редките случаи на животозастрашаваща хиперкалиемия" (5).

4.3.6. Хипервентилация и хипокапния

Мозъчният кръвоток се увеличава и намалява в отговор на голямо разнообразие от стимули, но основно е свързан с парциалното налягане на CO_2 (хипо- или хиперкапния). Увеличаването на pCO_2 увеличава мозъчния кръвоток. Благодарение на лесната дифузия на CO_2 през кръвно-мозъчната бариера, извънсъдовата концентрация на H^+ се увеличава и тонусът на мозъчните съдове се понижава. Ако посредством хипервентилация се понижи pCO_2, мозъчният кръвоток ще се редуцира. Парциалното налягане на O_2 не играе съществена роля в тази регулация (100).

Според A. Tizianello (1977 г.), цитиран от M. Adeva (2012 г.), вътреклетъчното pH е по-ефективно от плазменото при предизвикване на адаптивни реакции, тъй като то отразява метаболитното състояние на клетката. По тази причина вътреклетъчната ацидоза е основното нарушение, което индуцира хипервентилация. Клинични доказателства потвърждават, че хипервентилацията и хипокапнията са характерни общи признаци на различни заболявания, водещи до мозъчен оток - ДКА, остра чернодробна недостатъчност, салицилатно отравяне, следдиализен дисеквилибриум синром (89).

Marcin и сътр. докладват, че при лечение на мозъчен оток интубацията с хипервентилацията е независим рисков фактор за неблагоприятен изход. Това е в съответствие с теорията, че ниските нива на pCO_2 причиняват вазоконстрикция и исхемична увреда на кръвно-мозъчната бариера и така водят до вазогенен оток (95).

Tasker и сътр. изказват становище, че пациентите с ДКА, поставени на апаратна вентилация по повод на мозъчен оток, трябва да бъдат обдишвани при нива на pCO_2, по-ниски от физиологичните, защото вентилацията при нормални нива води до внезапно повишаване на pCO_2 спрямо изходните ниски стойности и има пагубни последици (141).

Fortune и Ackerman подкрепят това становище и считат, че за да се избегне рязка флуктуация в нивото на pCO_2, пациентите, интубирани по повод на мозъчен оток, трябва да се обдишват при такива нива на pCO_2, които съответстват на началните при изява на отока. Според същите изследователи вентилацията при неадекватни нива на pCO_2 може да се усложни с нарушена церебрална авторегулация, резултат или на допълнителна мозъчна вазоконстрикция със задълбочаваща се исхемия, или на церебрална вазодилатация с прогресивно повишаване на вътречерепното налягане (142, 143).

Редица многофакторни анализи в ретро- и проспективни проучвания при деца с ДКА установяват връзка между мозъчния оток и изходната хипокапния (26, 83). Glaser и сътр. установяват, че по-ниските изходни стойности на pCO_2 са сигнификантно свързани с развитие на мозъчен оток, изобразен чрез ЯМР като количествено стесняване на мозъчните вентрикули. Никои други от анализираните променливи (pH, кръвна захар, серумен натрий, бикарбонат и урея) не показват корелация с вентрикуларното стеснение (30).

Glaser и Marcin провеждат дифузионно-натоварен ЯМР на 26 деца с ДКА и измерват видимия дифузионен коефициент (ADC-apparent diffusion coefficient) на водното съдържимо в мозъка по време на и след лечението за ДКА. Сравнявайки промените в ADC с клиничните и биохимичните показатели те установяват, че степента на образуване на мозъчен оток в хода на ДКА корелира еднопосочно със степента на дехидратация и хипервентилация при хоспитализацията, но не и с изходния осмолалитет, нито с осмотичните флуктуации по време на лечението (92).

Проучвания при пациенти с други заболявания показват, че хипокапнията съществено понижава мозъчния кръвоток, а възстановяването на нивата на pCO_2 до нормалните след период на продължителна хипокапния води до опасно повишаване на мозъчния кръвоток над физиологичните граници (99, 144 - 146).

С помощта на апаратна вентилация Glaser и сътр. предизвикват хипокапния в три групи ювенилни плъха - 25 контроли, 22 хипергликемични и 15 кетонемични плъха. Чрез ЯМР те измерват стойностите на мозъчния кръвоток и на коефициента на дифузия (ADC) в тези три групи и в още една, четвърта група, вентилирана при нормално pCO_2. След 2 часа на хипокапния в подгрупа от 35 хипокапнични плъха изследователите нормализират нивата на pCO_2 и повтарят измерванията на ADC и на мозъчния кръвоток. Когато след двучасовия период на хипокапния нивото на pCO_2 се нормализира, мозъчният кръвоток в стриатума се повишава до нива, надвишаващи тези на здравите контроли. Тежестта на този патологичен отговор не корелира нито със степента на хипергликемия, нито с тежестта на кетонемия.

На база на получените резултати изследователите стигат до извода, че само констелациите от хипокапния с хипергликемия или хипокапния с кетоза не са достатъчни, за да се развие вазогенен мозъчен оток; необходими са и други, присъстващи по време на ДКА фактори или е нужно едновременното наличие на хипокапния, хипергликемия и кетонемия. Според Glaser и сътр., в условията на хипергликемия и кетозата мозъкът става още по-раним на хипокапния (129).

4.3.7. Други потенциални рискови фактори

Като потенциални фактори за развитие на мозъчен оток се дискутират и медиаторите на възпалението. При случаи на фатална ДКА-кома от мозъчен оток в периваскуларните области на мозъчния паренхим дифузно се установява повишена експресия на хемокин С-С лиганд 2 (известен също като моноцитен хемотаксис протеин-1), както и повишена експресия на нуклеарния фактор каппа В (транскрипционен фактор, участващ във възпалителните реакции) (47).

Други химични медиатори, които се считат за потенциални посредници в патогенезата на мозъчния оток са ангиопоетините, някои вазоактивни възпалителни агенти като кинините (брадикинини и тахикинини), и цитокините (147). По данни на Singh високо-чувствителният CRP (hs-CRP) понижава секрецията на IL-10 в активираните човешки макрофаги чрез инхибиране на продукцията на с-AMP, като в същото време увеличава секрецията на IL-6, IL-8 и TNF-б и по този начин засилва възпалителния процес.

При изследване на 36 деца с новооткрит тип 1 ЗД и тежка ДКА, K. Karavanaki и сътр. установяват повишени нива на hs- CRP и IL-6, левкоцитоза и неутрофилия и сигнификантно по-ниски нива на IL-10 на $6^{-ти}$-$8^{-ми}$ час от лечението, при отсъствието на придружаваща инфекция. Тази лабораторна констелация се нормализира в хода на лечението, при липса на усложнения. По данни на тези изследователи „пролонгираното повишение на hs-CRP и IL-6 би могло да служи като маркер за развитието на мозъчен и белодробен оток при ДКА" (198).

Екскрецията на 13,14-дихидро-15-кето-PGE_2 – основния метаболит на циркулиращия PGE_2 е увеличена при децата, болни от захарен диабет. Тя е най-висока при състояния на диабетна кетоацидоза - средно 10 пъти над базалната. Според някои изследователи тази силно повишена екскреция на метаболитите на PGE_2 е показател за усилен системен метаболизъм на PGE_2 в условията на ДКА (193).

Чрез имунохистохимично оцветяване Weei Lo и сътр. изследват клетъчните промени в мозъка на ювенилни плъхове с ДКА - преди, по време и след лечението с инсулин и физиологичен разтвор. Изследователите сравняват находките с тези при плъхове с компенсиран диабет и с нормални контроли и установяват, че „ДКА причинява възпалителни промени в мозъка, вкл. реактивна глиоза и активиране на микроглията", като "тези находки са налице още по време на нелекувана ДКА, но се засилват по време на лечението с инсулин и с физиологичен разтвор". Хипоталамусът е непропорционално засегнат, в съответствие с предишни данни за нарушена хипокампална функция на плъхове, възстановяващи се от ДКА и за паметов дефицит при деца, преживели ДКА" (194).

Лезиите на Armanni-Ebstein представляват ренална микроскопска находка на субнуклеарни вакуоли в епителните клетки на проксималните тубули. В условията на диабетна хипергликемия те обикновено се считат за натрупване на гликоген. В случаи на смърт от диабетна кома вакуолите показват силноположително оцветяване за липиди (148). Този феномен се счита за патогномонична находка при пациенти, екзитирали от диабетна кетоацидозна кома (149).

В обобщение, според редица изследователи развитието на мозъчния оток при ДКА е непредсказуемо, но вероятно е свързано с:

- ✓ тежестта на метаболитните разстройства при ДКА;
- ✓ мероприятия от лечението, като например агресивната рехидратация и приложението на натриев бикарбонат (28, 82, 86, 105, 116, 126, 136, 150).

Според N. Glaser „наличните данни показват следното:

„Мозъчният оток се развива често при деца с ДКА и може да се представи в широк спектър от степени на тежест - от леки до тежки. […] Мозъчният оток не би могъл да се дължи единствено само на ефекти от лечението на ДКА, въпреки че е възможно някои аспекти от лечението да влошават съществуващо мозъчно нарушение" (42).

4.4. Патогенетични механизми на мозъчния оток при ДКА

4.4.1. Цитотоксичен оток от акумулиране на вътреклетъчни осмоли

Както вече стана ясно, редица изследвания при хора и експериментални модели на хипергликемия и ДКА при опитни животни сочат като причина за МОДКА натрупването на вътреклетъчни "идиогенни" осмоли, целящи да съхранят обема на мозъчната клетка в условията на плазмен хиперосмолалитет (90, 93, 105, 108 - 113, 182). Такива вътреклетъчни осмоли са тауринът и миоинозитолът (108 - 110, 114). Според Puliyel ацетоацетатът и кетоните вероятно също допринасят за вътреклетъчния хиперосмолалитет при ДКА (151).

Вътреклетъчните осмоли се разсейват за не по-малко от 12 - 24 часа след започване на флуидо- и инсулинотерапията (114). Поради бавното им разсейване, при бърз спад на серумния осмолалитет възниква относителна хиперосмоларност на мозъчните клетки, благоприятстваща навлизането в тях на свободна вода. Според M. Neufang твърде бързият спад на кръвната глюкоза, заедно с неадекватната инфузия на хипотонични разтвори и апликацията на натриев бикарбонат могат да доведат до дисеквилибриум синдром с потенциален риск от мозъчен оток и кома (152).

Според Hoorn и сътр. предвид факта, че по-голяма част от децата с ДКА имат адекватна тъканна перфузия, е разумно хипергликемията, ацидозата и дехидратацията да се коригират бавно, в продължение на 48 часа. За тази цел плазменото ниво на натрия трябва да се повишава с около 1 mmol/L за всеки 2 mmol/L спад на плазмената глюкоза (153).

Wolfsdorf също счита, че бързото понижаване на ефективния плазмен осмолалитет увеличава риска от мозъчен оток. Той препоръчва понижаването на ефективия серумен осмолалитет да става постепенно. Според него дозата на инсулина е само един от факторите, които повлияват скоростта на понижаване на плазмената глюкоза. Други фактори са „изходната степен на бъбречно засягане в резултат на дехидратацията, скоростта на инфузия на течности, времето и дозата на приложение на Декстроза” (53).

4.4.2. Вазопресинът и предсърдният натриуретичен пептид - фактори за цитотоксичен мозъчен оток

Вазопресинът е повишен при възрастни с лошо контролиран захарен диабет и се счита за потенциален причинител на мозъчен оток при педиатрични пациенти с ДКА(35, 154).

Повишаването на АДХ в резултат на хиперосмолалитета при ДКА води до ренална задръжка на вода на ниво събирателно каналче, но осмотичната диуреза и кетонурията, увеличавайки загубата на вода, допринасят за един дебалансиран ефект с краен резултат – хиповолемия (50).Когато терапията с инсулин започне, хиперосмолалитетът спада, но нивото на вазопресина остава повишено, тъй като при регулацията на водния баланс в организма хиповолемията надделява над промените в осмолалитета. Дори при наличието на хипонатриемия, хиповолемията стимулира секрецията на АДХ с цел ренална задръжка на вода, което би могло да доведе до много тежка хипонатриемия, с водна интоксикация и мозъчен оток. Не е известна връзката между нивата на вазопресина и степента на мозъчния оток (76).

Предсърдният натриуретичен пептид, секретиран от предсърдните кардиомиоцити в отговор на обемно натоварване на дясното предсърдие, действа върху бъбрека като увеличава гломерулната филтрация и количеството филтриран Na^+ и потиска реабсорбцията на NaCl (155). Той е понижен при състояния на хиповолемия при възрастни болни с лошо контролиран захарен диабет (87). Ниското изходно ниво на предсърдния натриуретичен пептид при деца с ДКА се увеличава по време на 24-часовата терапия. По данни на Levin, след започване на рехидратацията този хормон вероятно се повишава до нива, причиняващи натриуреза и последваща тежка хипонатриемия, с осмоза на свободна вода към мозъчните клетки (50).

4.4.3. Аквапоринови канали и цитотоксичен мозъчен оток

Аквапорините са семейство от трансмембранни белтъчни канали, които играят важна роля в движението на водата. Аквапориновите канали в глиалните клетки транспортират вода от извънклетъчното към вътреклетъчното пространство. Предполага се, че основно значение за разпределението на водата в мозъка има аквапорин-4, който е и потенциалният посредник при образуването и резорбцията на оточна течност в мозъчния паренхим при остра чернодробна недостатъчност (156).

В стрептозотоцинов модел на ДКА при плъхове е налице компенсаторно увеличение в експресията на аквапориновите канали (157). В миши модел на разрушени или изчерпани аквапорин-4-канали се установява потискане на развитието на МО както при водна интоксикация, така и при исхемичен мозъчен инсулт. Според G. Manley и D. Levin, вроденото или придобито в резултат на метаболитен стрес увеличение на функциониращите аквапоринови канали в глиалните клетки би могло да обясни развитието на мозъчен оток при някои пациенти (50, 158).

4.4.4. Натриево-протонният канал и други мембранни котранспортери

Натриево-хидрогенните йонообменни канали в клетъчната мембрана са важни за регулацията на вътреклетъчната йонна концентрация и обема на много клетки, вкл. мозъчните (114). Роля играят и натриево-хидрогенкарбонатните котранспортери, както и натриево-калиевите йонни помпи в реналните тубули (63, 159). Върху тези канали влияние оказват инсулинът, ацидозата, исхемията и хипергликемията (142, 151, 160, 161).

С развитието на диабетна кетоацидоза във вътреклетъчното и в извънклетъчното пространство се натрупват киселинни молекули. По време на лечението концентрацията на H^+ спада по-бързо в извънклетъчното пространство, което води до нетен инфлукс на натрий и вода в клетките в замяна на водородни йони. Повишената натриевата концентрация в мозъчните клетки води до глиален оток и промени в ендотела на кръвно-мозъчната бариера, благоприятстващи развитие на вазогенен мозъчен оток. Това обяснява защо мозъчният оток обикновено се изявява заедно с биохимичната корекция на ацидозата.

Soleimani и Singh установяват, че инкубирането за 24 часа на съдови гладкомускулни клетки от плъхове във високо-глюкозна среда увеличава активността на натриево-хидрогенните йонообменни канали. Изследователите обясняват това с активацията на фосфокреатинкиназата (161).

През 2005 г. Lam и сътр. успяват да стопират формирането на мозъчен оток при плъхове със стрептозотоцин- индуцирана ДКА чрез приложение на инхибитора на тубулния котранспортер за натрий, калий и хлор – Bumetanide. Те обективизират резултатите си с ЯМР (160).

Натриевият бикарбонат, използван при ДКА за корекция на ацидозата, буферира освободените от клетките водородни йони. Това води до по-нататъшен експорт на водородни и инпорт на натриеви йони към мозъчните клетки с последица - инфлукс на вода (50).

4.4.5. Хипоксията и повишената алвеоло-капилярна пропускливост

При здрави индивиди в отговор на тъканна исхемия бързо се повишава еритроцитната концентрация на 2,3-дифосфоглицерата, който понижава афинитета на хемоглобина към кислорода. Това благоприятства отдаването на кислород към тъканите и при ниско артериално pO_2.

За разлика от болните с добър метаболитен контрол на диабета, в еритроцитите на пациентите с ДКА се установява понижена концентрация на 2,3-дифосфоглицерата още преди започване на лечението (162). Причина за това вероятно е дефицитът на инсулин, препятстващ глюкозното навлизане в червените кръвни клетки. Пониженото ниво на 2,3-дифосфоглицерата допринася за засилване на тъканната хипоксия чрез понижено кислородното отдаване от еритроцитите към клетките по протежение на капилярите (89).

Активирането на възбуждащите аминокиселинни рецептори (N-метил-D-аспартат) по време на постисхемичната периинфарктна деполяризация участва в патогенезата на мозъчния оток, който формира исхемичната сянка на инсулта. Хипоксията увеличава глутамата, следва активиране на N-метил-D-аспартатните рецептори и йонен инфлукс, водещ до оток на клетките. Според Edge това вероятно се случва и при хипоксията, индуцирана от ДКА (86). Според Bailey, твърде вероятно е в условията на хипоксия да се потиска йонно-помпената активност на кръвно-мозъчната бариера и това да допринася за натрупване на екстрацелуларна течност в мозъка (106).

Капилярната вазодилатация е физиологичен механизъм за отговор към клетъчна ацидоза и хипоксия. Чрез нея се подобрява доставката на кислород и отдаването на въглероден диоксид в тъканите, изложени на метаболитен стрес.

През последното десетилетие редица факти разкриват основната роля на еритроцитите като медиатори на този отговор към тъканна исхемия. Доказано е, че хемоглобинът притежава нитрит-редуктазна активност и че човешките еритроцити експресират ендотелен тип азотен оксид-синтетаза, която позволява в тях да се продуцира азотен окис - мощен вазодилататор с кратък живот. Локалната потребност от кислород се улавя от еритроцитите по степента на редукция на хемоглобина и води до освобождаване на азотен окис. Когато хемоглобинът изцяло се деоксигенира, към тъканите се освобождава азотен окис и настъпва капилярна вазодилатация (физиологично напасване на вазодилатацията към хемоглобиновото деоксигениране) (163).

В допълнение, по време на рехидратационното лечение на ДКА се увеличава атриалният натриуретичен пептид. Той предизвиква генерализирана вазодилатация чрез освобождаване на NO (155, 164).

Адаптивните механизми, индуцирани от тъканна хипоксия и ацидоза, целят да елиминират излишъка от киселини и да подобрят тъканната оксигенация. Когато кислородната доставка вече не покрива нуждите от кислород, настъпва прогресия на описаната физиологична адаптация към патологичното състояние на локален (мозъчен и белодробен) или системен оток. Тъканната исхемия и цитоплазмената ацидоза се задълбочават при наличие на тежки придружаващи заболявания, затрудняващи физиологичните реакции. Приложението на бикарбонат също задълбочава вътреклетъчната ацидоза (89).

4.4.6. Включване на каскада от проинфламаторни цитокини

Както вече се спомена, редица изследователи свързват тежестта на ацидозата при ДКА с повишения риск от мозъчен оток и нарушение на съзнанието (83, 90, 95, 165).

Според Alberti и сътр. причина за комата при ДКА е много ниското pH на кръвта, което инхибира активността на pH-зависимите гликолитични ензими (195).

Edge и сътр. установяват, че изходното ниво на съзнание на децата с ДКА е тясно свързано с pH, като мозъчната функция корелира с тежестта на ацидозата дори при липсата на доказан мозъчен оток (126).

Според Nyenwe и сътр. ацидемията е непосредствена причина за кома: глиалният гликолитичен ензим фосфофруктокиназа зависи от pH, като неговата активност се понижава с понижаването на pH и по този начин утилизацията на глюкоза в мозъчните клетки се потиска, а при много ниско pH дори става невъзможна (120).

Ацетоацетатът и β-хидроксибутиратът освен че стимулират натриево-протонната помпа и имат осмотичен ефект, са и проинфламаторни агенти, влияещи върху ендотелните клетки на кръвно-мозъчната бариера (119, 136, 151, 166). Ацетоацетатът увеличава концентрацията на вътреклетъчния калций в ендотелните клетки, което води до вазоконстрикция. Бета-хидроксибутиратът увеличава фактора на съдова пропускливост, както и калциевата концентрация в ендотелните клетки (166).

Хипергликемията, сама по себе си, също допринася за възпаление чрез повишено образуване на свободни кислородни радикали (167). Съществуват все по-убедителни доказателства за това, че към момента на хоспитализация пациентите с ДКА се намират в едно проинфламаторното състояние, което се задълбочава при изявата на мозъчния оток. С-реактивният протеин е увеличен при пациенти с ДКА без признаци на инфекция (168). Той индуцира експресията на адхезионни молекули в ендотелните клетки и стимулира макрофагиалната продукция на цитокини в местата на възпаление, с което води до увеличаване на ендотелно-клетъчната пропускливост (вазогенен оток).

Нивата на интерлевкин-6, интерлевкин-1β и тумор-некротизиращ фактор-α са също повишени преди, по време и след лечение за ДКА. Интерлевкин-10 също е повишен, но се понижава по времето на клинична изява на МО (169).

В ДКА модел при плъхове е установена повишена продукция на простагландин I_2 от мастната тъкан. Предполага се, че той също медиира дисрегулация на мозъчните съдове (157).

ЯМР-изследванията, чиито находки отчитат вазогенен оток, кореспондират с данните за повишени нива на проинфламаторни цитокини (33,108, 117, 119).

Според Levin и Dixon едновременното наличие на мозъчен и белодробен оток при редица пациенти с ДКА би могло да се обясни с развитието на генерализиран възпалителен отговор към хипергликемия и ацидоза (50, 170).

4.4.7. Цитотоксичен или вазогенен е мозъчният оток при ДКА?

Мозъчният оток се класифицира условно на вазогенен и цитотоксичен. Вазогенният оток се дефинира като течност, произхождаща от кръвоносните съдове и акумулирана в извънклетъчното пространство около клетките, докато цитотоксичният оток се определя като течност, натрупана интрацелуларно.

С помощта на транскраниален ултразвуков доплер Hoffman установява при петима пациенти с ДКА ниски стойности на мозъчната съдова реактивност преди лечението и на 6-я час от него, с частично възстановяване на съдовия тонус към 24-я час и пълно възстановяване до 48-я час. Въз основа на това той счита, че развитието на повишено интракраниално налягане се дължи на церебрална вазопареза (171).

Отново с помощта на транскраниален доплер Roberts и сътр. установяват при пет от шест болни с ДКА нарушена мозъчната авторегулация на 6-я час от началото на лечението. Тя се нормализира към 36–я час. Не се установява исхемия, като всички пациенти имат нормален или повишен мозъчен кръвоток и повишена церебрална оксигенация по време на лечението. Тези резултати подкрепят вазогенния механизъм за формиране на МОДКА (172).

Li Ma и сътр., измервайки чрез транскраниален доплер скоростта на кръвотока в средната мозъчна артерия на 32 деца с ДКА и на 50 деца с компенсиран тип 1 ЗД установяват, че значителен дял (40%) от децата с ДКА имат нарушена церебрална авторегулация в началото на лечението, докато всички контроли - нормална. Според изследователите „нарушената церебрална авторегулация изглежда специфична за ДКА при пациенти с тип 1 ЗД". Персистирането ѝ и след началната фаза от лечението на ДКА предполага задълбочаване на невро-васкуларните нарушения (173).

Според Levitsky ултрасонографията и компютърно-томографското сканиране (КАТ) на главния мозък не са в състояние да отдиференцират увеличаването на мозъчния кръвен обем в резултат на вазодилатация от увеличаването на обема на мозъчната тъкан в резултат на клетъчно набъбване (117). Glaser и сътр. също считат, че чрез КАТ не може да се разграничи цитотоксичния мозъчен оток (набъбване на мозъчните клетки в резултат на хиперосмолалитет) от вазогенния оток (резултат от увреда на кръвно-мозъчната бариера при исхемия и/или хипоксия) (33). Съвременните ЯМР изследвания допринасят за локализиране на увредата и за разграничаване на механизмите на оток, като показват, че отокът е повече вазогенен (от увреда на кръвно-мозъчната бариера) отколкото цитотоксичен (клетъчен) по произход (50).

Figueroa и сътр. провеждат ЯМР на четирима пациенти с ДКА при хоспитализацията, между 6-тия и 8-мия час и на 120-тия час от началото на лечението. Получените резултати показват, че мозъчен оток е налице и при асимптоматични пациенти преди началото на лечението. Отокът е вазогенен по характер, което говори за остри нарушения в ендотелните клетки на кръвно-мозъчната бариера. Изследователите предполагат, че увредата е медиирана от възпалителен процес или от метаболитните нарушения и оксидативния стрес (119).

Данните, получени с помощта на перфузионно-натоварени ЯМР изследвания на деца с ДКА показват повишен мозъчен кръвоток по време на инсулино- и флуидотерапията и нормален мозъчен кръвоток след възстановяването от ДКА, т.е. повече перицелуларна вода по време на лечението. Това, според Glaser и сътр., е в подкрепа повече на вазогенната, отколкото на цитотоксичната теория за развитието на мозъчен оток при ДКА (33). Според

Glaser вазогенният оток вероятно се дължи на мозъчната хипоперфузия и на кетонемията, които оказват деструктивно влияние върху кръвно-мозъчната бариера, а увеличаването на метаболитите таурин и миоинозитол, установено в други изследвания, е следствие от клетъчна увреда в ЦНС, а не първопричина за осмотично-индуциран мозъчен оток (174).

При своите изследвания Sherry и Levitsky също стигат до извода, че механизмът на развитие на мозъчен оток при ДКА е вазогенен и е свързан със загубата на церебрална авторегулация (175). Levitsky изказва предположение, че началният отговор на ЦНС към метаболитните разстройства при ДКА е вазогенен по характер, а след това се разгръща и симптоматичният мозъчен оток, който има и цитотоксична компонента - резултат от вторични вредни въздействия като обемно свръхнатоварване с течности, неадекватна секреция на вазопресин, централно-мозъчна хипоксия при бърза корекция на ацидозата с бикарбонат (117).

Напоследък исторически утвърдените теории, които разделят патогенезата на мозъчния оток на „цитогенна" и „вазогенна", търпят преосмисляне. Изгражда се по-ново разбиране за патофизиологичните процеси, стоящи в основата на формирането на оток при състояния на мозъчна увреждане (45). След мозъчно увреждане, промените в йонните градиенти с времето поетапно водят до прогресия на т.н. цитотоксичен оток до йоногенен и накрая - до вазогенен (46). В условията на исхемия се нарушава и спира първично – активният транспорт, използващ Na^+-K^+-аденозинтрифосфатаза. В резултат на това, ко-транспортерите (вторично-активен транспорт) и пасивните транспортери (йонни канали) се опитват да поддържат клетъчните процеси. По този начин невроните и невроглията акумулират вътреклетъчно осмотично-активни разтворими вещества, които причиняват клетъчен оток и, евентуално, преминаване на вода към екстрацелуларното пространство (176). Въпреки че аквапорин- 4, най-важният воден канал в мозъка, участва в патогенезата на пост-исхемичния мозъчен оток, първоначалният тригер за формиране на цитотоксичен оток всъщност е вътреклетъчното натрупване на натрий. В последствие, според Walcott, ендотелната и невроглиалната дисфункция нарушава интегритета на КМБ и настъпва и вазогенен оток. (45). В подкрепа на това твърдение е и установената дезинтеграция на кръвно-мозъчната бариера при много случаи на фатална ДКА-кома (47, 48).

Взаимодействието между кръвта в капилярите и мозъчния паренхим (кръвно-мозъчната бариера) показва структурни молекулярни и функционални различия в сравнение с другите съдови легла, което модулира движението на плазмената течност в мозъка. Кръвно-мозъчната бариера (КМБ) се състои от един слой ендотелни клетки, заобиколени от

базална мембрана, върху която са разположени израстъците-крачета на астроцитите. Перицитите са периваскуларни клетки, които вероятно също участват в регулирането на съдовата пропускливост. Ендотелните клетки, покриващи мозъчните микросъдове, са свързани чрез здрави връзки, които се състоят от множество интегрални мембранни протеини, такива като клаудини, оклудини и свързващи адхезионни молекули. Тези трансмембранни протеини са прикрепени към цитоплазмата от протеинов комплекс, наречен zona occludens, както и от други помощни протеини (89).

Молекулярната структура на протеините на плътно свързване е изследвана имунохистохимично в два случая на фатална ДКА, при което в мозъчните кръвоносни съдове е установена липса на някои от тези протеини- оклудин, клаудин-5, zona occludens-1 и JAM-1 (junction adhesion molecule-1), за разлика от присъствието им в контролна здрава мозъчна тъкан (47).

Съществуват съобщения, че матриксните металопротеинази - семейство ензими, разграждащи извънклетъчния матрикс, вероятно също играят роля в развитието на мозъчния оток: протеините на плътно свързване, вкл. оклудин и клаудин-5, са податливи на увреда от матриксните металопротеинази (177).

В обобщение, молекулярните механизми и химичните медиатори, които допринасят за развитието на мозъчен оток при ДКА не са изцяло идентифицирани към момента. Хипотетично е и участието на реактивните кислородни радикали, аквапорин-4, съдовия ендотелен растежен фактор, молекули, участващи във възпалителните реакции и плазмено-мембранни йонни канали и транспортери.

Дискутабилни са и въпросите:

- ✓ дали мозъчен оток се развива при всички пациенти с ДКА;
- ✓ дали мозъчният оток е вазогенен по характер, т.е. резултат от увреда на ендотелните клетки на КМБ при исхемия, възпаление, метаболитни нарушения и оксидативен стрес;
- ✓ дали мозъчният оток е цитотоксичен по произход, което определя важността на хиперосмоларното състояние и на последващата терапия с инсулин и течности.

Според D. Levin, нито един фактор не би могъл самостоятелно да отговаря за феномена ДКА-свързан мозъчен оток и вероятно влияние оказват няколко фактора в прогресивна последователност (50).

4.5. Прогноза на симптоматичния мозъчен оток при диабетна кетоацидоза

Въпреки че е рядко усложнение, мозъчният оток при ДКА може да бъде фатален, с висока смъртност – 21-24% и дългосрочна болестност: от 10% до 25% от оцелелите имат трайни неврологични увреждания - двигателен дефицит, зрителни и говорни нарушения, транзиторна амнезия, гърчове, тикове, затруднена концентрация и емоционална лабилност (26-28).

На база ретроспективно многоцентрово проучване, обхващащо 61 деца с ДКА-свързан мозъчен оток, J.Marcin и сътр. докладват 21% смъртност и 20% остатъчна болестност (7%- персистиращо вегетативно състояние и 13%- лека или умерена неврологична инвалидност) (95).

При проучване на 34 пациенти със симптоматичен МО, Edge и сътр. съобщават, че 4 от тях не са получили специфично лечение, като 8 от всички 34 екзитират, а 26 преживяват. Деветима от оцелелите имат остатъчна болестност: моторен дефицит при осем, зрителни нарушения при шестима, загуба на паметта при шестима и припадъци при двама (27).

Rosenbloom докладва 64% смъртност при 69 пациенти със симптоматичен МО, като повечето от екзитиралите пациенти са били без лечение за мозъчен оток до появата на респираторен арест (96).

Mahoney и сътр. съобщават за деветима пациенти с МО, петима от които екзитират. Двама от четиримата оцелели са без остатъчна болестност и двама са с увреди (165).

Glaser и сътр. описват 61 пациенти със симптоматичен МО. Тридесет и пет от 61 (57%) се възстановяват без последици; 13(21%) оцеляват с трайни неврологични усложнения и 13 (21%) екзитират (26).

Lawrence и сътр. проучват 13 пациенти със симптоматичен МО, от които трима (23%) умират, а двама (15%) се възстановяват с трайни неврологични увреждания (28).

При други болни, преживели ДКА-свързан мозъчен оток, се съобщава за тежко изоставане в растежа и развитие на пълен или частичен хипопитуитаризъм (178 - 180).

4.6. Превенция на мозъчния оток при ДКА

Както вече стана ясно, причините и патогенезата на мозъчния оток при ДКА (МОДКА) не са напълно известни. Развитието на мозъчен оток би могло да е свързано с индивидуалните биологични особености, с тежестта на подлежащите метаболитни разстройства, както и с някои от терапевтичните мероприятия от лечението на ДКА. В този смисъл, най-добрият начин да се избегне МОДКА, е да се предотврати развитието на самата ДКА чрез своевременното разпознаване и лечение на новооткрития диабет и недопускане на декомпенсация до ДКА при пациентите с установен диабет (41, 181).

Съществуващите гайдлайни за лечение на ДКА и общите насоки за инфузия на течности при педиатрични пациенти са претърпели значителни промяни във времето от препоръки за болусни дози венозен инсулин до такива за продължителна нискодозирана инсулинова инфузия, с внимателна венозна рехидратация и избягване употребата на натриев бикарбонат (5, 51-53, 88, 130, 137, 140, 175, 182 -184).

През 2009 г., с оглед минимизиране на риска от мозъчен оток, ISPAD оптимизира протокола за лечение на ДКА като препоръчва:

- ✓ „изчисляване на ефективния осмолалитет по време на флуидотерапията и солевата субституция";
- ✓ „флуидотерапията да се осъществява равномерно за 48 часа в обем, ненадхвърлящ 1,5-2 пъти дневните нужди";
- ✓ „инсулинолечението да започва с 0,1 IU/kg на час, 1-2 часа след началото на флуидотерапията" (52).

На годишната конференция на ISPAD през 2013 г. Edge и Wolfsdorf дискутират инфузията на по-ниски дози инсулин с цел понижаване на риска от развитие на МО (43).

Въпреки придържането към тези препоръки, мозъчният оток продължава да се наблюдава в клиничната практика. Добре документирани случаи, отразяващи непредвидимостта на този феномен, напомнят колко зле е разбран той (109, 150).

В публикувано през 2015 г. ретроспективно кохортно проучване на 1868 педиатрични случая на ДКА, D. Hsia и сътр. сравняват изхода от ДКА между двата 6-годишни периода преди и след промяната на рехидратационната стратегия (от 0,45% NaCl на Рингер лактат, с понижаване на обема на 24-часовата рехидратация от 3500 ml /m^2/24 ч. на 2500 ml/m^2 /24 ч). Резултатите показват, че понижаването на обема на венозната рехидратация за първите 24

часа и повишаването на тоничността на разтвора не водят до значителен спад в честотата на неблагоприятния изход от ДКА (191).

Подобни са и резултатите от проучването на Felner и White, които сравняват две големи групи пациенти, лекувани по два различни протокола - стар и ревизиран. Старият режим на рехидратация е с обем, равен на изчисления дефицит течности плюс 1,5 пъти дневните нужди, половината от които са инфузирани през първите 12 часа, а останалата половина - през следващите 24 часа. Ревизираният протокол е опростен, с обем 2,5 пъти дневните нужди, независимо от степента на дехидратация.

Резултатите показват, че пациентите, лекувани по ревизирания протокол и получили по-малко течности (4,4 спрямо 5,1 L/m^2/24 часа) с по-високо натриево съдържание (115 спрямо 75 mmol/ L), са с по-малко корекции в състава на инфузираните течности и излизат по-бързо от кетоацидозата, без това да понижава или увеличава честотата на мозъчния оток спрямо групата, лекувана по стария протокол (197).

5. Други редки причини за кома при ДКА

Макар и рядко, в 10% до 20% от пациентите с ДКА-кома се наблюдават и други животозастрашаващи церебрални усложнения като мозъчен инфаркт, мозъчно-съдова тромбоза, мозъчна хеморагия, централна понтинна или екстрапонтинна миелинолиза (22-23).

Именно поради тези други причини за нарушен ментален статус се препоръчва след започване на противооточното лечение да се провежда невроизобразяващо изследване, особено при тези пациенти, които имат огнищна неврологична симптоматика или не се подобряват от противооточната терапия (86 - 88). В такива случаи в диференциална диагноза се мисли за лезия, налагаща спешна неврохирургична интервенция (интракраниална хеморагия) или за лезия, изискваща антикоагулантна терапия (цереброваскуларна тромбоза).

През 1990 г. Розенблум изучава подробно 69 педиатрични случая на ДКА с интрацеребрални усложнения. Компютърните томографии и аутопсионните доклади показват, че 10% от неврологичните усложнения са в резултат на тромбоза, инфекция или кръвоизлив (96).

Анализирайки 100 педиатрични случая на ДКА, припокриващи се с хипергличемично хиперосмоларно състояние, McDonnel и сътрудници изказват предположение, че въглехидратните напитки, приемани в големи количества за облекчаване на полидипсията,

благоприятстват по-тежката изява на захарния диабет. В такива случаи на припокриване на ДКА с ХХС потенциални мозъчни усложнения са тромботичните инциденти, с тежък неврологичен дефицит (185).

В много от докладваните случаи на ДКА при деца, усложнени с инсулт, не са идентифицирани специфични нарушения в кръвосъсирването (23, 24, 115, 186).

Petzold и колектив описват двегодишно момиче с новооткрит диабет и остър мозъчен инфаркт, както и 14-годишно момче с екстрапонтинна миелинолиза при изявата на тип 1 захарен диабет. Като предполагаеми рискови фактори за развитието на тези остри мозъчно-съдови усложнения те отчитат освен прекомерната рехидратация, така също и бързото понижаване на серумния осмолалитет чрез рязко понижаване на кръвната захар, както и повишаването на серумния натрий. Според тези изследователи причина за мозъчния инфаркт е комбинацията от дифузен мозъчен оток с транстенториално мозъчно херниране и компресия на съдовете от прилежащия край на тенториума. Най-уязвимите в случая са задната мозъчна артерия и предната хороидална артерия, тъй като и двете пресичат свободния край на тенториума (187).

Като основен патогенетичен механизъм за развитието на миелинолиза при ДКА Petzold и сътр., основавайки се на данните и на L. Sivaswamy, J. Bonkowsky и D. Singh, допускат агресивната корекция на хипонатремията при предхождаща, продължителна диселектролитемия (повече от 48 часа). Според Petzold и сътр., „една резервирана и добре-дефинирана рехидратационна стратегия през първите 6(-12) часа от терапията е от решаващо значение за възстановителния период и би могла да намали неврологичните усложнения при пациентите с ДКА" (189). С цел превенция на вътреклетъчния дисбаланс на течности, авторите предлагат въвеждането на горна граница за количество инфузирани течности през първите 2 часа: 500 мл /ч.

Ето защо в последните гайдлайни на ISPAD се препоръчва бдително наблюдение на децата с ДКА и внимателно провеждане на индивидуализирана терапия, с бавна корекция на метаболитните разстройства (5, 52).

Според насоките на ISPAD за лечение на ДКА от 2014 г. "въз основа на текущите доказателства никоя стратегия за лечение не би могла да бъде окончателно препоръчана като превъзхождаща друга "(5).

6. Изводи от литературния обзор

Причините и механизмите на развитие на мозъчния оток при ДКА все още не са напълно изяснени, поради което нерешен остава и проблемът как да се превантира това животозастрашаващо усложнение.

Липсва единно становище и по въпроса дали при терапията на тежката кетоацидоза да се използва натриев бикарбонат, както и кога, и в каква доза да се започне инсулиновото лечение, какъв да бъде обемът и съставът на венозната рехидратация и за какъв период, равномерно или не, да се осъществява тя.

На този етап единственият сигурен начин да се понижат честотата и смъртността от мозъчен оток при ДКА е да се превантира самата ДКА - чрез своевременна диагностика на захарния диабет и добър контрол на вече установения диабет.

В България липсват публикации за честотата и рисковите фактори за диабетна кетоацидоза в детска възраст.

Настоящият докторски труд засяга този проблем, като в същото време систематезира и обогатява познанията за рисковите фактори за нарушено съзнание и мозъчен оток при педиатричните пациенти с ДКА.

Проучването поставя въпросите за:

- ✓ Честотата и причините за ДКА като дебют на тип 1 захарен диабет;
- ✓ Рисковите фактори за рецидивираща ДКА при децата с известен диабет;
- ✓ Причините за кома при хоспитализацията и в хода на лечението за ДКА;
- ✓ Рисковите фактори за развитие на мозъчен оток;
- ✓ Терапевтичния подход при лечението на ДКА и нейните усложнения преди и след въвеждане на протокола на ISPAD от 2009 г.

III ЦЕЛ

Целта на разработката е да се проучат:

1. Честотата на ДКА сред хоспитализираните пациенти с тип 1 захарен диабет в СБАЛДБ за периода 2009 - 2014 г.

2. Честотата и рисковите фактори за нарушение в съзнанието при ДКА.

IV ЗАДАЧИ

За изпълнението на така определените цели се поставиха следните задачи:

1. Установяване на честотата на хоспитализация за ДКА на пациентите с тип 1 захарен диабет в СБАЛДБ за периода 01.01.2009 г.- 31.12.2014г.

2. Установяване на рисковите фактори за рецидивираща ДКА.

3. Анализ на клинико-лабораторните показатели, проведеното лечение и настъпилите усложнения при хоспитализираните пациенти с ДКА.

4. Анализ на рисковите фактори за нарушено съзнание при ДКА.

4.1. Анализ на рисковите фактори за нарушено съзнание при хоспитализацията

4.2. Анализ на рисковите фактори за нарушено съзнание в хода на лечението

5. Сравнителен анализ на терапевтичния подход при ДКА и нейните усложнения преди и след публикувания протокол на ISPAD от 2009 г.

V МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. МАТЕРИАЛ

Проведе се ретроспективно проучване на 256 пациенти: 224, преминали за лечение на ДКА през Отделение за интензивно лечение и 32 – през Отделение по диабет на СБАЛДБ от м. февруари на 2003 г. до м. март на 2015 г.

Обхванати са всички пациенти с достъпна документация, хоспитализирани за лечение на ДКА в СБАЛДБ от 01.02.2003г. до 31.03.2015г. В анализа на честотата на хоспитализация за ДКА на пациенти с ИЗЗД в СБАЛДБ са включени данните от 01.01.2009г. до 31.12.2014г., за които разполагаме с пълна документация.

Основание за включване - деца с новооткрит или установен захарен диабет, отговарящи на биохимичните критерии за диагноза на ДКА: плазмена глюкоза над 11 mmol/L; венозно pH под 7,3 или бикарбонати под 15 mmol/L; наличие на кетонурия при хоспитализацията.

2. МЕТОДИ

В проучването са приложени документални и статистически методи.

2.1. Документални методи.

Използвани са наличните данни от историите на заболяване, реанимационните, температурните листове и аутопсионните доклади, даващи информация за соматичния статус, лабораторните и инструментални изследвания, терапията, усложненията и изхода от лечението.

2.2. Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 22.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, се приема $p<0.05$.

Приложени са следните статистически методи:

1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разпределени по групи на изследване.

2. Вариационен анализ – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.

3. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

4. Алтернативен анализ – за сравняване на относителни дялове.

5. Точен тест на Фишер и тест χ^2 за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

6. Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк – за проверка разпределението на извадката за нормалност.

7. Т-критерий на Стюдънт – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

8. Непараметричен тест на Крускал-Уолис – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

9. Непараметричен тест на Ман-Уитни – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

10. Бивариантен корелационен анализ – за търсене на линейна зависимост между количествени признаци.

11. Регресионен анализ - за търсене на зависимост между количествени признаци.

2.3. Проучването се осъществи въз основа на информацията за:

1) Възраст, пол, местоживеене (град или село), календарен месец на хоспитализация, образование на родителите (начално, основно, средно или висше), новооткрит или установен диабет, дата на диагностициране на ИЗЗД, наличие на придружаващо заболяване (остра респираторна или уринарна инфекция; поведенчески проблеми - по клинични или анамнестични данни; чести респираторни инфекции), поредност и причина за рецидива на ДКА, инсулинов режим и инсулинова доза на кг тегло, провеждано лечение за ДКА извън СБАЛДБ.

2) Клиничните данни от статуса при постъпването, вкл. антропометрия, ниво на съзнание и неговата динамика до края на болничния престой. При всички пациенти с количествено

нарушено съзнание, с цел прецизност, се приложи точкова оценка по модифицираната за деца скала на Глазгоу за кома (GCS), направена или от лекуващия екип или ретроспективно, на база на документацията. За степени на количествено нарушено съзнание се използваха:

- обнубилацио и сомнолентност ([12-14 т.] по GCS);
- сопор ([9-11 т.] по GCS);
- кома (≤ 8 т. по GCS).

3) Данни от лабораторните изследвания: ПКК, CRP, КАС, изходни и контролни стойности на гликемията, степен на кетонурия, серумна урея, креатинин, липиден статус,ензимни показатели за чернодробната функция, HbA_{1c}, йонограма – изходна и в хода на терапията, като за коригиран Na^+ се използва формулата:

изследван $Na^+ + 2[(Glu - 5.6) / 5.6]$, mmol/L (52),

а за серумен осмолалитет - формулата:

2 х коригиран $Na^+ + K^+ + Glu + Urea$, mOsm/kg (61).

4) Данни за проведеното лечение:

4.1) Венозна рехидратация:

- ✓ неравномерна (инфузия на 20% от изчислените течности през първите 2 часа, 30% - през следващите 6 часа и 50% - през останалите 16 часа), равномерна след начално обемозаместване или изцяло равномерна;
- ✓ начало на инфузията на 5% или 10% глюкозен разтвор, добавен към рехидратацията с физиологичен разтвор, с цел превенция на хипогликемия;
- ✓ перорален, венозен и общ обем приети течности за първите 4 и 24 часа;
- ✓ воден баланс за първото денонощие.

4.2) Инсулиново лечение:

- ✓ венозно (доза на кг тегло за час) или подкожно (доза на кг тегло за доза);
- ✓ начало и продължителност на венозното инсулиново лечение;
- ✓ обща доза инсулин на кг тегло до коригиране на кетоацидозата (pH≥7,35; HCO_3≥18 mmol/L).

4.3) Начало на калиевата субституция.

4.4) Приложение на натриев бикарбонат и тежест на ацидозата (pH) при употребата му.

5) Данни за ефекта от лечението, настъпилите усложнения и изхода от ДКА:

- ✓ наличие или липса на подобрение през първите 6 часа от лечението;
- ✓ наличие на вторична депресия на съзнанието;
- ✓ лабораторни показатели при вторичната депресия на съзнанието;
- ✓ продължителност на лечението до достигане на pH ≥7.35 и $HCO_3 \geq 18$ mmol/L;
- ✓ изход от ДКА (с подобрение, с влошаване, смъртен изход);
- ✓ усложнения - суспектен или клиничен мозъчен оток, белодробен оток, остра бъбречна недостатъчност, лактатна ацидоза (лактат над 2,8 mmol/L), ятрогенен пневмоторакс.

За диагностициране на мозъчния оток се приложи диагностичният алгоритъм, препоръчван от ISPAD 2009 г. (52). Той се базира на клиничния неврологичен статус на пациента и включва следните критерии:

Диагностични критерии:

- ✓ абнормен двигателен или вербален отговор на болка;
- ✓ поза на декортикация или децеребрация;
- ✓ парализа на черепно-мозъчни нерви (особено III, IV и VI);
- ✓ абнормно дишане (сумтене, тахипнея, дишане тип Cheyne-Stokes, апнеи).

Големи критерии:

- ✓ нарушена мисловна дейност или флуктуация в нивото на съзнание;
- ✓ продължителна сърдечна децелерация (с над 20 удара в минута);
- ✓ вторична, необичайна за възрастта, инконтиненция.

Малки критерии:

- ✓ повръщане;
- ✓ главоболие;
- ✓ летаргия или трудно събуждане;
- ✓ диастолно кръвно налягане над 90 mmHg;
- ✓ възраст под 5 години.

Само един диагностичен, или два големи критерия, или комбинацията от един голям и два малки критерия, имат чувствителност 92% и специфичност - 96% (52).

VI РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Честота на хоспитализация за ДКА на пациентите с тип 1 ЗД в СБАЛДБ за периода 01.01.2009 г. – 31.12.2014 г.

1.1. Брой хоспитализирани пациенти с ДКА и разпределението им според давността на диабета.

На табл. 1 са представени данните за броя на хоспитализираните с ДКА пациенти в СБАЛДБ през последните 6 години, както и относителният дял (в %) на тези с новооткрит диабет. Броят на болните с ДКА остава относително постоянен за изследвания период, в граници 25 - 40 случая годишно, като е налице тенденция за превалиране на пациентите с новооткрит ЗД - в над 50% от случаите.

За разлика от нашето, в проучването на A. Szypowska и A. Skorka върху 187 деца с ДКА, делът на пациентите с новооткрит диабет е 26% (11). Установеният при нас по-висок дял на новооткрит диабет при ДКА вероятно е свързан с ролята на СБАЛДБ като важен обучителен център за деца с новооткрит диабет в Западна България.

Таблица 1: Брой хоспитализацирани пациенти с ДКА в СБАЛДБ за периода 2009-2014г. и относителен дял на тези с новооткрит тип 1 захарен диабет

Година	Хоспитализирани пациенти с ДКА (брой)	Пациенти с ДКА и вече установен тип 1 ЗД (брой)	Пациенти с ДКА и новооткрит тип 1 ЗД (брой)	Относителен дял на пациентите с новооткрит ЗД с ДКА спрямо всички хоспи-тализирани с ДКА
2009	25	10	15	60%
2010	31	13	18	58%
2011	29	16	13	45%
2012	34	18	16	47%
2013	31	11	20	65%
2014	40	17	23	58%

Все още малко под 50%, а за 2011 г. и 2012 г. – малко повече от 50% (средно 45% за целия изследван период) постъпват с ДКА след като диабетът е вече диагностициран. Това е

белег, показващ незадоволително обучение и къмплайънс с лечението и контрола на пациентите. Следователно, по отношение на нашите установени болни с тип 1 ЗД има какво да се желае, за да се предпазват от ДКА след поставяне на диагнозата.

Наскоро публикувано мултинационално проучване докладва 5,0-7,1%, честота на ДКА при деца и подрастващи с установен тип 1 ЗД. Изследователите уставновяват повишен риск от ДКА при момичетата, етническите малцинства и болните с HbA_{1c} ≥7.5% (209). Ние не бихме могли да дадем честота на ДКА при установен диабет, защото не разполагаме с необходимия за целта пълен регистър на децата с известен диабет, а и целта на проучването не е такава. Както ще се види по-късно в точки 1 и 2, насочихме усилия към по-важното - установяване на причините за ДКА и на рисковите фактори за рецидивиращи кетоацидози, налице при част от нашите пациенти с психологични и социални проблеми. Липсата в амбулаторни условия на психологична подкрепа за семействата с хронично болни деца е една от причините за установения в нашето проучване висок дял на кетоацидоза при установен диабет.

1.2. Честота на тежката ДКА при диагнозата на тип 1 ЗД в СБАЛДБ

Анализът на данните за тежестта на ДКА (табл. 2) показва, че през изследвания 6-годишен период относителният дял на средно-тежката и тежка ДКА при диагнозата на тип 1 ЗД в СБАЛДБ се задържа в граници 16 - 24%.

Таблица 2: Относителен дял на пациентите с pH ≤ 7.2 при диагнозата на тип 1 ЗД в СБАЛДБ

Година	Брой пациенти с първа инсулинова инжекция в СБАЛДБ	Брой пациенти с първа инсулинова инжекция в СБАЛДБ и pH ≤ 7.2	Относителен дял на пациентите с pH ≤ 7.2 при диагнозата на тип 1 ЗД в СБАЛДБ (%)
2009	77	15	20%
2010	67	16	24%
2011	67	11	16%
2012	68	14	21%
2013	66	13	20%
2014	67	16	24%

При около 20% от пациентите с първа инсулинова инжекция в СБАЛДБ диагнозата на диабета се поставя в тежко състояние, налагащо венозно инсулиново лечение в интензивно отделение. По последни данни на ISPAD съществуват големи географско-обусловени различия в честотата на ДКА при изявата на диабета, като в Европа и Северна Америка честотата варира между 15 и 70% (5). По данни на A. Rewers и сътр., честотата на началната ДКА в САЩ остава относително постоянна през последните години – средно около 25% (6).

Следователно, макар и ненапълно сравними, нашите данни за честотата на ДКА (с pH≤7.2) при диагнозата на тип 1 ЗД в СБАЛДБ кореспондират с европейските и американските, т.е. личните лекари и педиатрите в Западна България диагностицират диабета при децата не по-късно от колегите си в развитите страни. Това не трябва да ни успокоява, защото има още много да се работи в посока свеждане до минимум на честотата на това животозастрашаващо състояние като дебют на диабета.

Проучване в Парма показва, че образователните сесии за симптомите на тип 1 ЗД, проведени в началните и основните училища и в педиатричните кабинети са понижили честотата на началната ДКА от 78 на 12.5% (206). През първите 2 години след кампанията няма нови случаи на ДКА като изява на диабета, а ефектът се задържа и в следващите 10 години (207). Успехът на тази кампания е повторен в Австралия при по-голям възрастов диапазон (0-18 г.). Там 2-годишната кампания снижава честотата на ДКА при диагнозата от 37.5 на 13.8% (208).

Тези примери доказват, че почти всички кетоацидози при изявата на диабета са предотвратими и в България са необходими по-нататъшни усилия за увеличаване на познанията за своевременна диагноза на тип 1 ЗД както сред родителите, така и сред лекарското съсловие на предния фронт на детското здравеопазване.

Изводи:

1. С цел ранна диагностика на диабета и превенция на дебют с ДКА, е необходима още по-добра информираност на обществото и на личните лекари и педиатрите за първите симптоми на заболяването в детска възраст.
2. Болните с установен диабет и техните семейства се нуждаят от допълнително обучение, мотивация и психологическа подкрепа.

1.3. Сезонност на хоспитализацията за ДКА

За първи път S. Adams през 1926 г. съобщава за сезонно начало на тип 1 захарен диабет. Неговите заключения за пик на заболеваемостта през есенно-зимните месеци се потвърждават от проучвания в САЩ, Австралия и редица европейски страни (The Eurodiab ACE Study Group).

Продължителните епидемиологични изследвания в България на В. Цанева върху повече от 1000 деца потвърждават сезонната детерминираност на диабета с пик през есенно-зимните месеци (61).

Независимо от сезоннността в общата заболеваемост, честотата на кетоацидозите е еднаква и показва еднаква агресивност на клиничния дебют на заболяването при новозаболелите, както и липса на сезонни провокации за рецидив на ДКА при децата с вече известен диабет (табл. 3).

Таблица 3. Сравнителен анализ на сезонността на ДКА сред новооткритите и вече диагностицирани пациенти с тип 1 ЗД

Показател	Сезонност				p
	Пролетно-лятна		Есенно-зимна		
	n	%	n	%	
Новооткрит диабет	52	58,4	53	52,5	**0,466**
Диагностициран диабет	37	41,6	48	47,5	

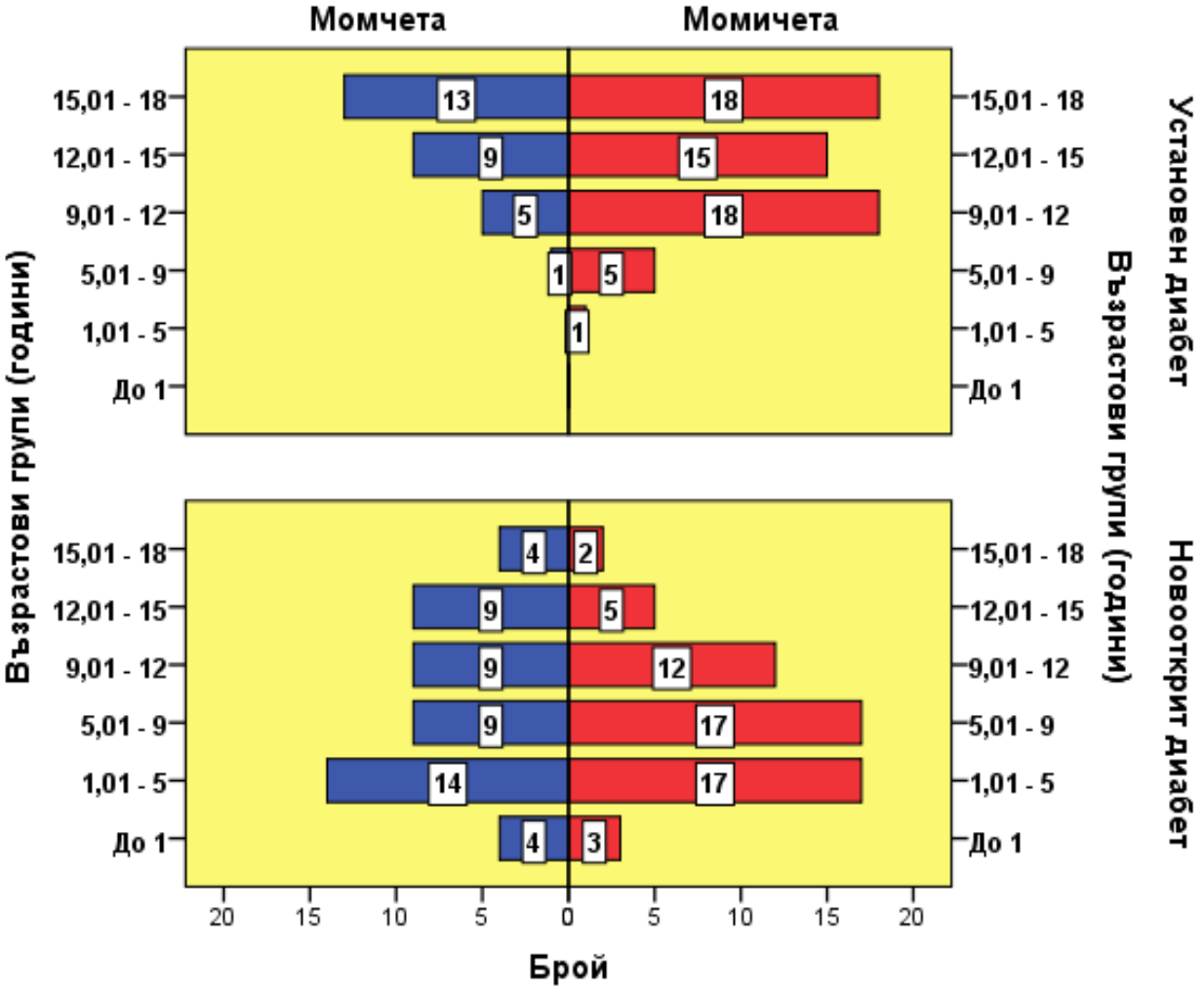
Тези данни показват, че респираторните инфекции, чийто пик е през есенно-зимния сезон, не са провокиращ фактор за по-остро настъпваща инсулинопения както при новооткритите, така и при диагностицираните пациенти.

По отношение на болните с установена диагноза, нашите резултати потвърждават становището на ISPAD, че инфекция без диспептичен синдром рядко би могла да бъде причина за ДКА, ако пациентът и/или семейството му са правилно обучени и получават необходимата помощ от диабетния екип (52).

1.4. Честота на хоспитализация за ДКА при пациентите с *новооткрит диабет*

1.4.1. Разпределение по възраст и пол на пациентите с ДКА и *новооткрит диабет*

На фиг. 1 е представено разпределението на пациентите с новооткрит диабет и ДКА според възрастта и пола, показващо, че с най-висока численост са малките възрастови групи (1,01-5 г. и 5,01-9 г.) и при двата пола. По данни на EURODIAB общата заболеваемост в тази възраст е най-ниска, но рискът от остро, животозастрашаващо начало е най-висок. Нашите данни потвърждават това становище. Известно е, че ДКА настъпва по-бързо при по-малките пациенти поради по-малките им инсулинови резерви.



Фигура 1. Разпределение на пациентите с ДКА според възрастта, пола и давността на ЗД за периода 01.01.2009 г.- 31.12.2014 г.

На табл. 4 са представени данните за честотата на ДКА при новооткрит ЗД спрямо всички новодиагностицирани пациенти по възрастови групи. Установява се, че с най-висока честота на дебют с ДКА са децата от най-малката възрастова група - под 5 години. Този резултат потвърждава данните на M. Fritsch и J. Rosenbauer, според които с най-голям риск от ДКА при диагнозата на диабета са децата под 4 години (70). Нещо повече – в нашето проучване почти половината (46%) от дебютиращите с ДКА пациенти на възраст под 5 години са с тежка ацидоза при хоспитализацията (pH≤7.1).

Таблица 4. Сравнителен анализ между различните възрастови групи според честотата на ДКА при диагнозата на диабета (за периода 01.01.2009 г.- 31.12.2014 г.)

Възрастови групи (години)	Всички новооткрити (n)	Новооткрити с ДКА (n)	**Честота на ДКА при диагнозата на диабета (%)**
0 – 4,99	135	35	25,9[a]
5 – 9,99	185	31	16,8[ac]
10 –18,00	247	39	15,8[bc]

*** - различните букви означават наличие на сигнификантна разлика (p<0,05)**

В проучването TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) и трите деца с тежка ДКА при диагнозата са на възраст под 2-години, което идва да покаже, че не всички начални кетоацидози в най-малката възрастова група са предотвратими. Това е така или защото при най-малките деца ДКА се развива твърде бързо или защото родителите, макар и информирани за симптомите на диабета и предупредени, че децата им са с повишен риск от развитие на заболяването, не допускат, че това наистина може да се случи (210).

По-нататъшният анализ на причините за късна диагноза на ЗД в най-малката възрастова група (0 – 4,99 г.) показва, че 51% (18) от всички 35 пациенти имат първоначално грешно поставена диагноза, а 49% (17 болни) са със забавена от родителите диагноза (късно потърсена медицинска помощ). Тези резултати са сходни с данните от френско проучване, според което главните причини за изява на диабета с ДКА, в над 50%, са диагностичните грешки (60). Систематичен обзор на J. Usher-Smith и сътр. върху факторите, свързани с развитието на ДКА при диагнозата на тип 1 ЗД показва, че до 1/3 от децата, дебютиращи с ДКА, са имали поне по една медицинска консултация през седмицата преди диагнозата. Според същите изследователи забавената диагноза на диабета води до трикратно повишаване на честотата на началната ДКА (59). Следователно, ранното разпознаване на диабета е ключа към превенция на ДКА при диагнозата на заболяването.

Ние не установяваме значими полови различия в относителния дял на ДКА при новооткрит диабет - както като цяло за изследвания период, така и в отделните възрастови групи (таблици 5 и 6).

Таблица 5. Сравнителен анализ на честотата на двата пола сред новооткритите пациенти с ДКА за периода 01.01.2009 г.-31.12.2014 г.

Показател	Момчета		Момичета		p
	n	%	n	%	
Новооткрит диабет					0,074
Не	28	36,4	57	50,4	
Да	49	63,6	56	49,6	

Таблица 6. Сравнителен анализ по пол на новооткритите с ДКА пациенти в отделните възрастови групи (за периода 01.01.2009 г.- 31.12.2014 г.)

Възрастови групи (години)	Момчета		Момичета		p
	n	%	n	%	
0 – 4,99	18	36,7	17	30,4	**n.s.**
5 – 9,99	11	22,4	20	35,7	**n.s.**
10 –18,00	20	40,8	19	33,9	**n.s.**

Тези резултати потвърждават данните на B. Cohn и M. Fritsch за липса на значима полово-свързана разлика в честотата на ДКА при диагностициране на захарния диабет (65, 70). Това би могло да се обясни с липсата на полова детерминираност на заболяването (61, 64).

Изводи:

Необходимо е повишаване на вниманието за началните симптоми на диабета, за да се предотврати сравнително късната, след настъпването на ДКА, диагноза в ранната детска, предучилищната и началната училищна възраст. Важно е родителите, личните лекари и началните учители да бъдат по-добре информирани за симптомите на захарния диабет при децата.

1.4.2. Придружаващи заболявания при новооткритите пациенти с ДКА

От разпределението на новооткритите пациенти, дебютиращи с ДКА, според придружаващите заболявания (табл. 7) се установява, че преобладават болните без коморбидност (68,5%). Най-честото заболяване при децата, изявяващи диабета с ДКА, е острата инфекция на дихателните пътища.

Таблица 7. Разпределение на новооткритите пациенти с тип 1 ЗД, в състояние на ДКА, според придружаващите заболявания

Придружаващи заболявания	**Брой**	**%**
Липсват	96	68,5
Остра инфекция на дихателните пътища	32	22,9
Чести респираторни инфекции	12	8,6

Следователно, при близо 1/4 от новооткритите пациенти, тежката инсулинопения, довела до кетоацидоза, е потенцирана от интеркурентна респираторна инфекция.

Когато в групата на новооткритите пациенти с тип 1 ЗД, в състояние на ДКА, се разграничат пациентите без интеркурентна инфекция, се установява, че **липсва** сигнификантна разлика в CRP между новооткритите болни с инфекция и новооткритите без инфекция (табл. 8), но има тенденция за по-висока стойност при съпътстваща инфекция.

Таблица 8. Сравнителен анализ на CRP между новооткритите пациентите, в състояние на ДКА, с и без интеркурентна инфекция

Показател	**Новооткрити с ДКА, с инфекция**			**Новооткрити с ДКА, без инфекция**			**p**
	Брой	$\overline{X}$	SD	Брой	$\overline{X}$	SD	
CRP (mg/L)	22	15,62	34,35	88	8,37	13,70	**0,622**

Средната стойност на CRP (8,37 mg/L) при новооткритите с ДКА пациенти, без инфекция, е над горно-референтните граници, вероятно като част от „стреса" на обмяната. Подобно на нас, K. Karavanaki и сътр. установяват при 36 деца с новооткрит тип 1 ЗД и ДКА повишени нива на CRP без наличието на инфекция (198).

1.4.3. Честота на дебюта с ДКА според образованието на родителите

От табл. 9 става ясно, че съществува разлика в честотата на ДКА при диагнозата на ЗД в зависимост от образователния ценз на майката. Тази разлика е с гранична сигнификантност ($p<0,1$) между майките без образование и тези с образование по-ниско от висшето. Честотата на началната ДКА е сигнификантно по-ниска при майките с висше образование спрямо тези без образование. При останалите комбинации липсва статитически достоверна разлика.

Таблица 9. Сравнителен анализ на относителните дялове на ДКА при диагнозата на диабета според образованието на майката

Образование на майката	Всички ново-открити (n)	Ново-открити с ДКА (n)	Относителен дял на ДКА при диагнозата на тип 1 ЗД (%)	**p** между майките без образование и майките с образование по-ниско от висшето	**p** между майките без образование и майките с висше образование
Без образование	11	5	45,5	p<0,1	p<0,05
Начално и основно	74	13	17,6	p<0,1	
Средно	246	52	21,1		
Висше	208	33	15,9		
Няма данни	28	2	3,6		
Общо	567	105			

Изводи:

Нивото на образованост в страната е важен фактор за изявата на диабета с кетоацидоза. Най-застрашени от дебют с това животозастрашаващо състояние са децата на необразованите майки.

1.5. Честота на хоспитализация за ДКА при пациентите с *диагностициран диабет*

1.5.1. Разпределение по възраст и пол на пациентите с ДКА при *вече диагностициран диабет*

Както се вижда от фиг. 1, сред болните с ДКА при вече диагностициран диабет с най-висока численост са пациентите в пубертетна възраст (12-15 г. и 15,01-18 г.), което може да се обясни с лабилния ход на заболяването по време на тази фаза от развитието, както и с по-трудния контрол от страна на родителите, при все още недостатъчен и неадекватен самоконтрол в тази възраст.

От сравнителния анализ по възрастови групи на пациентите с ДКА и известен диабет (табл. 10) се установява, че в значителна степен (в 90,6%) преобладават пациентите на възраст 10-18 години, като при децата под 5-годишна възраст няма епизоди на ДКА след диагностицирането на диабета.

Липсата на случаи на ДКА сред най-малките пациенти с установен диабет говори за добрия родителски и в детските заведения контрол на ЗД при липса на самостоятелност в тази възрастова група. Следователно, с увеличаване на възрастта на болните с диабет се увеличава и рискът от ДКА. Този резултат е сравним с данните на C. Smith и A. Rewers, според които при децата с установен тип 1 ЗД рискът от ДКА нараства заедно с увеличаване на възрастта (14, 16).

Таблица 10. Разпределение по възраст и пол на пациентите с известен тип 1 ЗД, в състояние на ДКА (за периода 01.01.2009 г.-31.12.2014 г.)

Възрастови групи (години)	Момчета		Момичета		p	Общо	
	n	%	n	%		n	%
0 – 4,99	0	0	0	0	-	0	0[a]
5 – 9,99	1	3,6	7	12,3	n.s.	8	9,4[b]
10 – 18,00	27	96,4	50	87,7	n.s.	77	90,6[c]

*** - различните букви по вертикалите означават наличие на значима разлика (p<0,05)**

Както се вижда от табл. 10, **липсва** статистически значима разлика в честотата на ДКА между двата пола в отделните възрастови групи, въпреки че за периода 2009 - 2014 г. като цяло има тенденция за по-висока честота при момичетата - табл. 11 (p=0,074, p<0,1).

Таблица 11. Сравнителен анализ на честотата на ДКА при диагностициран тип 1 ЗД при двата пола (за периода 01.01.2009 г.- 31.12.2014 г.)

Показател	Момчета		Момичета		p
	n	%	n	%	
Диагностициран диабет	28	36,4	57	50,4	0,074

Тези резултати са в унисон с публикуваните данни от мащабното проучване на M. Fritsch и J. Rosenbauer, че рискът от ДКА при диагностициран диабет е най-висок при подрастващите, като това е особено изявено при момичетата (70). B. Cohn и сътр. също установяват, че сред децата с установен диабет рискът от ДКА е най-висок при перипубертетните момичета (65).

1.5.2. Причини за ДКА при пациентите с *установен диабет*

От разпределението на кетоацидозите според причината (табл. 12) се установява, че най-често (при 42%) до декомпенсация с ДКА води интеркурентна остра инфекция, следвана от съзнателния пропуск на инсулинови инжекции - при 30% и невъзможността за адаптиране на инсулиновата доза към хипергликемията (при 28%).

Таблица 12. Разпределение на кетоацидозите според причината за тяхното развитие

Причини за ДКА	Брой	%	Sp*	Средна възраст (год.)
Интеркурентна остра инфекция	31	41,9	5,7	12,5 ± 2,4
Съзнателен пропуск на инсулинови инжекции	22	29,7	5,3	14,7 ± 3,2
Неадаптиране на инсулиновата доза към хипергликемията	21	28,4	5,2	13,6 ± 2,5
Общо	74	100,0		

*** Sp- стандартна грешка на относителния дял**

Нашите данни, че 3/4 от случаите на ДКА са в резултат или на декомпенсация при интеркурентна инфекция или на съзнателен пропуск на инсулинови инжекции, потвърждават становището на ISPAD, че „почти всички епизоди на ДКА се дължат или на невъзможност за справяне с болните дни на диабета, или на пропуск на инсулин" (5).

Средната възраст на пациентите с декомпенсация в хода на инфекция е 12,5 г., а тази на болните, съзнателно пропускащи инсулин - 14,7 г. (табл. 12).

Тези данни подкрепят съобщенията на A. Morris, A. Chandu и C. Thompson, че най-честата причина за ДКА в предпубертетна възраст е интеркурентната инфекция, докато при юношите и девойките това е пропуснатата апликация на предвидената доза инсулин (17, 67, 68).

Пациентите с ДКА и с интрекурентна инфекция имат сигнификантно по-висок CRP спрямо пациентите с ДКА, но без придружаваща инфекция (табл. 13).

Таблица 13. Сравнителен анализ на CRP между подгрупите пациенти с и без инфекция

Показател	Установен диабет и ДКА, **с** инфекция			Установен диабет и ДКА, **без** инфекция			**p**
	Брой	$\overline{X}$	SD	Брой	$\overline{X}$	SD	
CRP (mg/L)	21	18,48	24,26	24	4,80	9,86	0,015

Следователно, с цел превенция на ДКА при болните с диагностициран диабет са необходими допълващо обучение и психологическа подкрепа за справяне както с „болните дни", така и с нарушената мотивация за лечение и самоконтрол на заболяването.

Затова, за да се осигури адекватна подкрепа на пациентите и на техните семействата, е необходимо да има екип от лекар, обучител (медицинска сестра), психолог и по възможност - социален работник.

2. Рискови фактори за рецидивираща ДКА

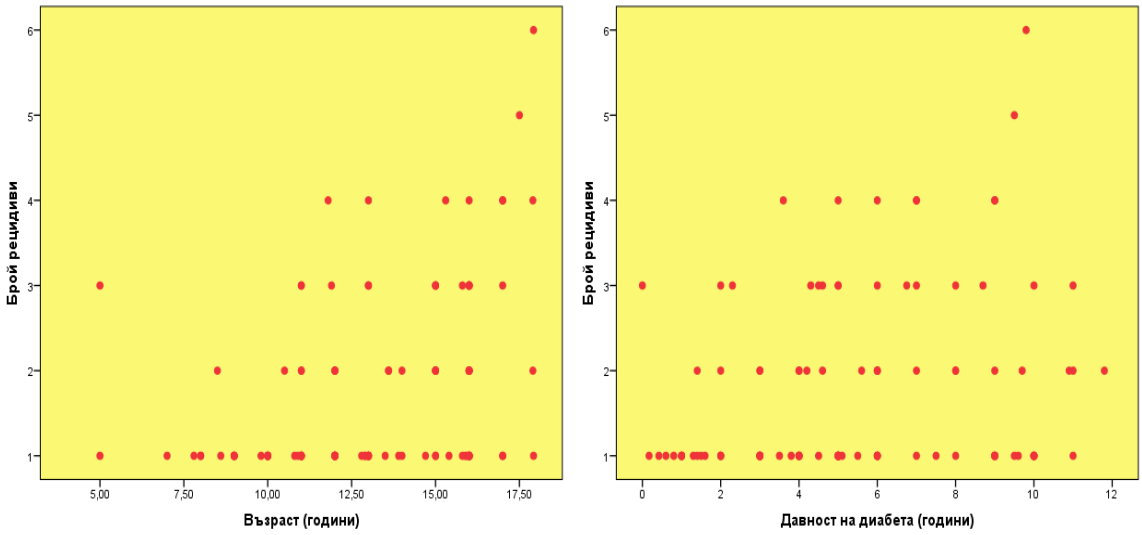
2.1. Зависимост между броя на рецидивите и възрастта, давността на диабета и демографските показатели

Резултатите от табл. 14 и фиг. 2 показват, че броят на рецидивите **корелира:**

- умерено и еднопосочно с възрастта;
- слабо и правопропорционално с давността на диабета.

Таблица 14. Корелация на броя на рецидивите с възрастта и с давността на диабета

Показатели	**Корелационен коефициент** с броя на рецидивите	**p**
Възраст	0,372	p<0,001
Давност на диабета	0,243	p<0,05



r=0,372; p<0,001 **r=0,243; p<0,05**

Фигура 2. Диаграми на разсейване между възрастта и броя на рецидивите и между давността на диабета и броя на рецидивите

Следователно, с увеличаване на възрастта на болните с известен диабет, се увеличава и рискът от рецидив на ДКА, особено при подрастващите, когато случаите на ДКА са значимо най-много (табл. 10, стр. 60). Този резултат потвърждава данните на C. Smith, A. Rewers и M. Fritsch за нарастване на риска от рецидивираща ДКА с нарастване на възрастта (14, 16, 70). За разлика от нас, M. Fritsch и сътр. не установяват зависимост между броя на рецидивите и давността на диабета (70).

При изследване на зависимостта между броя на рецидивите и демографските показатели (табл. 15) **не** се открива връзка между броя рецидиви и пола, местоживеенето, липсата на един родител и образованието на родителите, но се установява сигнификантна зависимост между **броя** рецидиви и **наличието на придружаващо заболяване.**

Таблица 15. Анализ на зависимостта на броя рецидиви от демографските показатели и наличието на придружаващо заболяване

Показатели	n	$\overline{X}$ (Брой рецидиви)	SD
Пол			
Мъжки	35	2,00	1,35
Женски	65	1,69	0,93
	p = 0,449		
Местоживеене			
Град	89	1,85	1,14
Село	11	1,36	0,50
	p = 0,271		
Липса на един родител			
Да	10	1,5[a]	1,34
Не	47	1,47[a]	0,95
Образование на майката			
Основно	13	1,77[a]	1,01
Средно	59	1,86[a]	1,02
Висше	18	1,83[a]	1,58
Образование на бащата			
Основно	7	1,29	0,49
Средно	58	1,84[a]	1,02
Висше	14	2,07[a]	1,73
Придружаващо соматично заболяване/ поведенски проблеми			
Не	69	1,51	0,83
Да	30	2,47	1,36
	p < 0,001		

*** - еднаквите букви по вертикалите означават липса на статистически значима разлика между подгрупите (p<0,05)**

По-обстойният анализ на най-честите явления в рубриката на придружаващите заболявания, причиняващи рецидив на ДКА показва, че основната причина е **наличието на поведенчески отклонения**. Броят на рецидивите е значително по-висок при пациентите с поведенчески проблеми спрямо пациентите без такива проблеми (табл. 16).

В настоящото проучване момичетата с поведенчески проблеми, вкл. хранително разстройство, са 7 на брой, имат средно по повече от 2 рецидива и са с трайно лош гликемичен контрол – със средна стойност на HbA_{1c} - 10,8%.

Следователно, поведенческите проблеми, свързани с нарушена мотивация за лечение и самоконтрол, включително нарушения в хранителното поведение (анорексия), водят до умишлен пропуск на инсулинови инжекции и са рискови за развитие на кетоацидоза.

Таблица 16. Брой на рецидивите според наличието на поведенчески проблеми

Показател	Без поведенчески проблеми			С поведенчески проблеми			p
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Брой рецидиви	76	1,54	0,87	22	2,64	1,40	0,002

Проучване на A. Rewers и H. Chase показва, че рискът от ДКА при вече установен диабет е по-висок при децата с психологични проблеми, включително нарушения в хранителното поведение (16).

Според A. Morris, C. Thompson и A. Smaldone, най-често в основата на повтарящите се епизоди на ДКА стоят емоционалните тревоги в семейството и в училище, депресията или опитът за редукция на теглото, особено при момичетата с хранително разстройство (17, 68, 69).

В проучване на M. Fritsch и сътр. върху 28 770 деца и подрастващи с установен тип 1 ЗД, близо 1% от изследваните имат по два или повече епизода на ДКА. Това са предимно подрастващи момичета, което според изследователите отразява умишления пропуск на инсулин в опит за регулиране на теглото (70).

Следователно, необходим е скрининг за своевременно диагностициране на психологичните нарушения, за да се предпазят от рецидивиращи кетоацидози застрашените пациенти.

2.2. Биохимични показатели за контрол на диабета при пациентите с вече диагностициран диабет, в състояние на ДКА

На табл. 17 са представени средните стойности на някои от изследваните биохимични показатели: чернодробните ензими, които са в референтни граници. Това показва, че чернодробната функция е съхранена. Средната стойност на последно изследвания HbA_{1c} е 10,6% и кореспондира с лош метаболитен контрол, потвърден от нарушенията в липидните показатели. Нашите данни подкрепят тези на A. Rewers и H. Chase за повишен риск от ДКА при децата с лош метаболитен контрол (16). Наскоро публикувано мултинационално проучване показва, че сред децата с установен тип 1 ЗД, тези с HbA_{1c} над 7,5% имат повишен риск от развитие на ДКА (209). Предмет на дискусия и бъдещи проучвания са хипотезите дали лошият контрол със занижено родителско наблюдение и неадекватен самоконтрол на децата забавя ранната диагноза на ДКА или скоростта на развитие на кетоацидозата е по-остра при хронична декомпенсация и метаболитно променена чернодробна функция.

Таблица 17. Вариационен анализ на биохимичните маркери за метаболитен контрол на пациентите с известен диабет, в състояние на ДКА

Показател	Брой	$\overline{X}$	SD	Median	Min	Max
АсАТ (IU/L)	84	17,53	8,05	16,00	4,00	65,00
АлАТ (IU/L)	84	15,58	7,40	14,00	3,00	45,00
ГГТП (IU/L)	82	16,14	10,89	13,00	3,00	68,00
HbA_{1c} (%)	52	10,59	1,89	10,23	6,9	15,07
Холестерол (mmol/L)	41	5,8	1,83	4,97	1,25	10
Триглицериди(mmol/L)	40	4,14	2,85	3,93	0,61	17,7

Изводи :

1. Полът, местоживеенето, семейният статус и образованието на родителите **не** оказват съществено влияние върху риска от рецидив на ДКА.

2. С нарастване на възрастта на болните и продължителността на захарния диабет се увеличава и рискът от поведенчески проблеми, влошаващи контрола на заболяването. При част от пациентите се стига до рецидивираща и животозастрашаваща ДКА.

3.При обучението на подрастващите е необходимо да се обръща специално внимание и на самите болни, както и на родителите им. Нужни са екипен подход и целенасочени усилия за обучение и мотивация за контрол, включващи психологическа помощ на пациентите.

3. Клинични и лабораторни показатели, лечение и усложнения при общата група пациенти с ДКА

3.1. Изходни клинични показатели на общата група пациенти с ДКА

Анализът на изходните клинични показатели на общата група пациенти (табл.18) показва, че въпреки че е възрастово-зависим показател, дихателната честота при изследваните е в горни референтни граници дори и за ранната детска възраст. Тази хипервентилация при пациентите с ДКА е част от дихателната регулация на pH и отразява опита за респираторна компенсация на настъпилата метаболитната ацидоза.

Въпреки придружаващата дехидратация, пациентите имат нормално, дори леко повишено артериално налягане при хоспитализацията. Установено е, че при възрастни пациенти с ДКА катехоламините са силно повишени като част от мощния отговор на контрарегулаторните хормони - глюкагон, кортизол и растежен хормон, както и норепинефрин и епинефрин (211). При хоспитализацията катехоламините са повишени около 10 пъти над нормата и докато норепинефринът се понижава до нормални стойности в рамките на 12-16 часа, то епинефринът задържа повишеното си ниво поне през първите 24 часа, което обяснява и придружаващата тахикардия, видна и при нашите пациенти (211). Друго обяснение за нормалното, дори леко повишено артериално налягане е повишеното отделяне в отговор на хиперосмолалитета на антидиуретичен хормон, който повишава кръвното налягане чрез V2- рецепторите. Освен това, в резултат на придружаващата изходна хиповолемия е активирана оста ренин - ангиотензин - алдостерон, водеща до ренална задръжка на натрий.

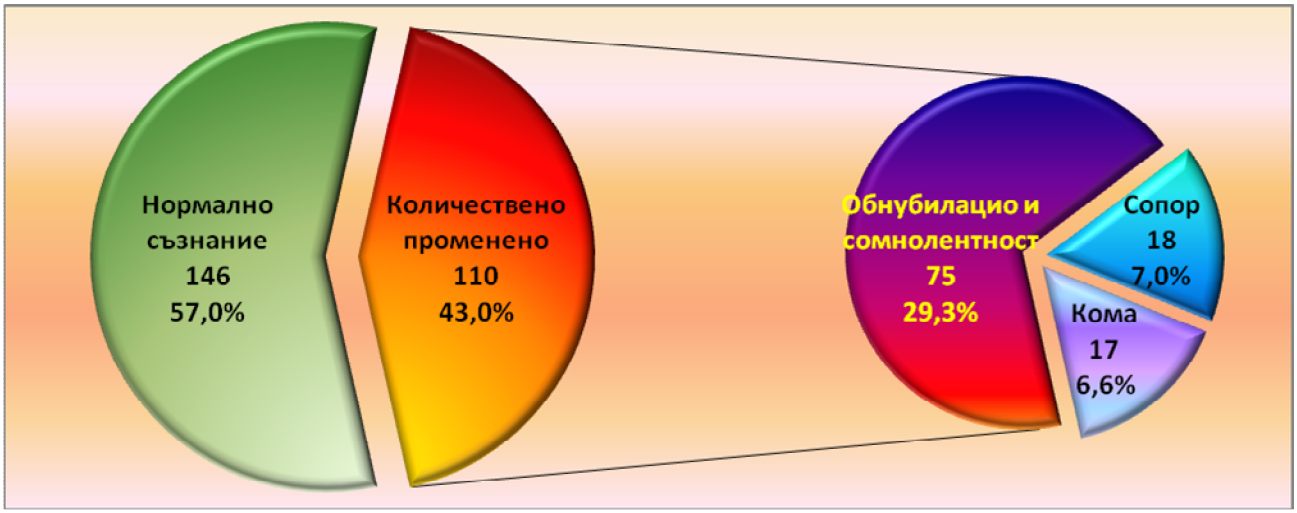
Таблица 18. Вариационен анализ на изходните клинични показатели на общата група пациенти с ДКА

Показател	Брой	$\overline{X}$	SD	Median	Min	Max
Дихателна честота (min^{-1})	255	32,31	9,54	30,00	10,00	64,00
Сърдечна честота (min^{-1})	255	123,51	18,63	126,00	75,00	176,00
Систолно АН (mmHg)	251	117,19	16,90	119,00	50,00	164,00
Диастолно АН (mmHg)	251	74,51	14,50	75,00	25,00	115,00
Средно АН (mmHg)	251	88,73	14,08	89,33	33,33	123,33

3.2. Разпределение на различните степени на съзнание при хоспитализацията

От разпределението на пациентите според нивото на съзнание при хоспитализацията (фиг. 3) се вижда, че преобладават (в 57%) децата с нормално съзнание.

Сред болните с променено съзнание най-много са тези с обнубилацио и сомнолентност (29,3% от всички изследвани), а най-малко - пациентите в кома, които съставляват 6,6% от общата група пациенти.



Фигура 3. Ниво на съзнание при хоспитализацията

Chhapola и Kanwal докладват за 139 деца с ДКА, 68% (95) от които са с променено съзнание при хоспитализацията (204).

В ретроспективното индийско проучване на L. Tiwari от 2012г., обхващащо 77 деца с ДКА, при 61% (47) е установено нарушено съзнание при хоспитализацията (205).

В проучването Dallas, P. White и B. Dickson съобщават, че „много от пациентите са с променен ментален статус при постъпването" (не фиксират процент) и свързват това с дехидратацията и ацидозата (196).

През 2006г. J. Edge и съавтори публикуват проучване върху изходното ниво на съзнание при 198 случая на ДКА, без клиника на мозъчен оток. От тях 27% са с тежка ацидоза. Изследователите докладват, че 62% от всички пациенти са с изходно нормално съзнание, 31,3% са сомнолентни, 4,5% са в сопор и 2% - в кома (126).

Таблица 19. Литературни данни за променено съзнание при ДКА

Проучване, година (държава)	Общ брой случаи на ДКА	Пациенти с променено съзнание	Пациенти в кома (%)	Пациенти с тежка ДКА (%)
Chhapola, 2014 (Индия)	139	68%	няма данни	няма данни
L. Tiwari, 2012 (Индия)	77	61%	няма данни	няма данни
Настоящо, 2015 (България)	256	43%	6,6%	52%
J. Edge, 2006 (Великобритания)	198	38%	2%	27%

Следователно, по отношение на дела на пациентите с променено съзнание, данните в настоящото проучване се доближават до тези на J. Edge за Великобритания (табл. 19).

По отношение на дела на болните в кома, получената честота е трикратно по-висока от докладваната за Великобритания, което би могло да се обясни с двукратно по-високия дял в настоящото проучване на случаите на тежка ДКА - 52% спрямо 27%.

От всички 17 пациенти в кома при хоспитализацията, малко повече от 1/4 (5 деца) покриват критериите за мозъчен оток, 1/4 са със супектен МО и почти 1/2 са без данни за това усложнение (фиг. 4).



Фигура 4. Разпределение на пациентите в кома според наличието на мозъчен оток

Следователно, освен мозъчният оток, съществуват и други причини за кома при изявата на ДКА.

За да се установи защо се наблюдава кома, без да има мозъчен оток, в глава 4.1 се осъществи анализ на рисковите фактори за нарушено съзнание при хоспитализацията за ДКА.

3.3. Изходни лабораторни показатели на общата група пациенти

От анализа на лабораторните показатели при хоспитализацията (табл. 20) се установява средна стойност на pH 7,08, съответстваща по критерии на тежка ДКА.

Високата средна стойност на анионния дефицит (anion gap) при хоспитализацията - 41,27 mmol/L, четирикратно надвишаваща физиологичната, илюстрира драматичните метаболитни отклонения при изследваните пациенти и потвърждава, че ДКА е ацидоза с анионен дефицит.

Таблица 20. Изходни лабораторни показатели на общата група пациенти с ДКА

Показател	Брой	$\overline{X}$	SD	Median	Min	Max
Кръвна глюкоза (mmol/L)	254	22,79	5,84	22,55	9,40	40,70
Венозно pH	256	7,08	0,12	7,10	6,61	7,30
Венозно pCO_2 (mmHg)	253	16,40	5,34	15,10	5,00	34,90
Венозни бикарбонати (mmol/L)	252	5,17	2,62	4,55	1,00	15,00
Анионен геп (mmol/L)	111	41,27	9,07	40,64	7,46	67,54
Изходен хематокрит	249	0,44	0,05	0,44	0,31	0,60
Брой левкоцити (G/L)	254	19,86	10,19	17,95	4,30	61,80
Брой тромбоцити (G/L)	248	389,99	131,70	369,50	124,00	986,00
СУЕ (mm/h)	181	10,13	8,74	6,00	1,00	40,00
CRP (mg/L)	155	9,35	18,10	2,40	0,01	157,30
Измерен серумен Na (mmol/L)	165	138,90	6,33	139,00	119,00	156,00
Коригиран серумен Na (mmol/L)	165	145,10	6,45	144,36	126,86	163,79
Серумен калий (mmol/L)	165	4,68	1,04	4,67	1,88	8,00
Серумни хлориди (mmol/L)	161	104,99	6,61	104,00	88,00	133,50
Общ серумен калций (mmol/L)	180	2,36	0,29	2,37	1,04	3,02
Серумни фосфати (mmol/L)	109	1,52	0,63	1,40	0,16	3,14
Серумен магнезий (mmol/L)	105	0,85	0,15	0,85	0,47	1,25
Серумна урея (mmol/L)	148	5,32	2,46	4,70	1,10	13,20
Серумен креатинин (µmol/L)	203	70,59	25,79	69,00	18,00	140,00
Серумен осмолалитет (mOsm/kg)	147	323,29	16,32	321,37	283,16	374,30

Получените завишени стойности на хематокрита и левкоцитите кореспондират с дехидратацията, стреса и ацидозата при изследваните пациенти.

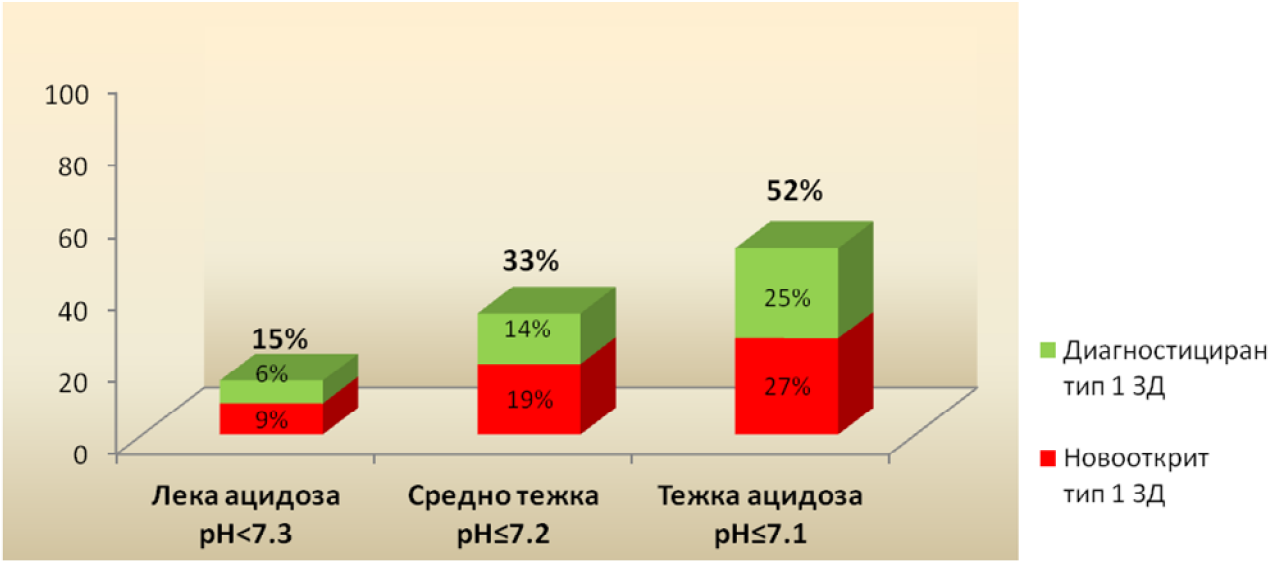
Повишените азотни тела също отразяват умерената към тежка дехидратация, усложнена при 17 от пациентите с транзиторна остра бъбречна недостатъчност.

Средната стойност на CRP - 9,35 mg/L не би могла да се тълкува коректно, защото част от пациентите са с интеркурентна остра инфекция при хоспитализацията.

Въпреки че средната стойност на коригирания (реален) серумен Na^+ е гранична с хипернатриемия, средната стойност на измерения серумен Na^+ е в референтни граници. Тази разлика може да се обясни с хипергликемията, която предизвиква осмотично преминаване на вода от вътреклетъчното в извънклетъчното пространство, и последваща дилуция на Na^+ в екстрацелуларното пространство. За дилуцията допринася и ниското съдържание на Na^+ в повишената липидна фракция на серума при ДКА (52).

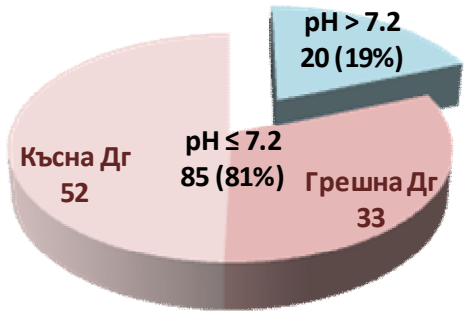
Следователно, с цел точна диагноза на електролитните нарушения и респективно - адекватна солева субституция, е задължително да се изчислява коригирания серумен Na^+. Този показател е с по-голяма прогностична стойност. Това налага и неговото мониториране в хода на терапията.

Разпределението на цялата група от 256 пациенти според тежестта на ацидозата (фиг.5) показва, че преобладават (в 52%) случаите на тежка ацидоза, като 27% са при пациенти с новооткрит, а 25% - при пациенти с вече диагностициран диабет, т.е. **рискът от тежка ДКА при хоспитализацията е еднакъв, независимо от давността на диабета (новооткрит или вече диагностициран).**



Фигура 5. Разпределение на всички пациенти по степен на тежест на ацидозата (%)

От направения допълнителен анализ се установява, че при 2/3 от новооткритите пациенти, дебютиращи с тежка ДКА, късно е потърсена медицинска помощ. При останалата 1/3 от пациентите диагнозата е забавена, въпреки своевременно потърсената медицинска помощ (фиг. 6).



Фиг. 6. Разпределение на новооткритите пациенти според pH и причините за pH≤7.2

Както вече споменахме, систематизиран обзор на J. Usher-Smith и сътр. върху факторите, свързани с развитието на ДКА при диагнозата на тип 1 ЗД показва, че до 1/3 от децата, дебютиращи с ДКА, са имали поне по една медицинска консултация през седмицата преди изявата на ДКА. Според същите изследователи именно забавената диагноза на диабета води до трикратно повишение на честотата на началната ДКА (59).

Следователно, с цел превенция на тежките кетоацидози при дебюта на тип 1 ЗД, е необходима още по-добра информираност както на родителите, така и на лекарите от доболничната помощ (ОПЛ и педиатри) за първите симптоми на диабета при децата.

3.4. Динамика на биохимичните показатели в хода на лечението при общата група пациенти с ДКА

Вариационният анализ на биохимичните показатели, изследвани в хода на лечението (табл. 21) показва, че средната стойност на измерената натриева концентрация нараства от изходна 138,9 mmol/L (табл. 20) до контролна 139,3 mmol/L на 6-я час и 140,25 mmol/L - на 12-я час от лечението. Тези промени отговарят на препоръките на ISPAD 2009 за лечение на ДКА (52). Проследени в динамика, средните стойности на коригирания Na^+ не спадат

значимо – от изходни 145,1 mmol/L (табл. 20) до 143,3 mmol/L и 143,5 mmol/L съотв. на 6-я и 12-я час от лечението (табл. 21).

Средните стойности на серумния калий на 6-я и 12-я час от лечението не спадат под долнореферентните, въпреки че калиевата субституция е започната средно на 2,7-я час от началото на лечението (табл. 22, стр. 75) - почти час по-късно от препоръчвания от ISPAD втори час (52). Вероятно това е така, защото при част от пациентите бъбречната дисфункция, увеличавайки хипергликемията и намалявайки екскрецията на калия, допринася за нормалното му серумно ниво на фона на абсолютния калиев дефицит в организма (212).

Що се отнася до късното започване на калиевата субституция, то е налице, защото при част от пациентите хоспитализацията е след вече започната терапия за ДКА в друго лечебно заведение или защото при някои от пациентите липсва диуреза през първите часове от лечението.

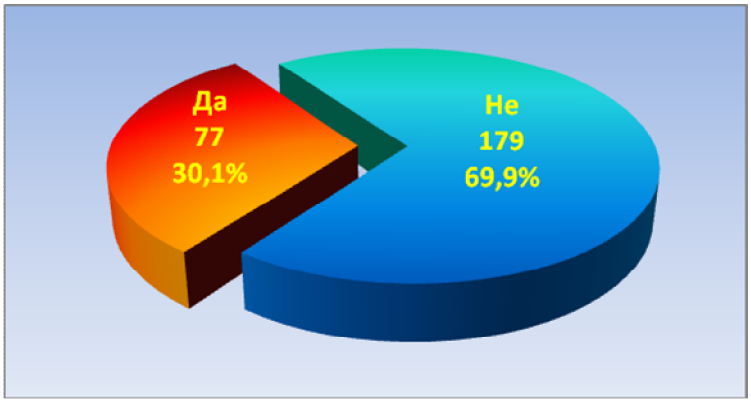
Таблица 21. Вариационен анализ на биохимичните показатели в хода на лечението

Показател (mmol/L)	Брой	$\overline{X}$	SD	Median	Min	Max
Измерен контролен Na_2- 6 час	98	139,30	6,82	138,80	122,00	161,00
Na_2-коригиран	98	143,35	7,23	142,29	126,14	165,39
Измерен контролен Na_3 - 12 час	109	140,25	5,90	140,50	122,30	160,00
Na_3-коригиран	109	143,51	5,93	143,93	125,98	164,79
Контролна кр. захар на 6 час	255	17,40	4,70	17,00	6,00	33,30
Контролна кр. захар на 12 час	256	14,17	4,03	14,15	5,20	29,90
Контролен калий на 6 час	99	4,27	1,06	4,30	1,80	7,60
Контролен калий на 12 час	106	3,99	0,96	4,00	1,40	6,50
Контролна урея на 6 час	83	5,09	2,49	4,60	1,40	12,90
Контролна урея на 12 час	104	3,81	2,17	3,20	0,90	12,10
Серумен осмолалитет на 6 час	82	313,81	17,93	311,40	276,48	361,29
Серумен осмолалитет на 12 час	96	309,10	12,55	309,16	271,76	348,55
Серумни фосфати на 12 час	56	0,85	0,44	0,76	0,14	1,74

Понижението в хода на терапията на средната стойност на серумните фосфати - от изходни 1,52 mmol/L (табл. 20) до 0,85 mmol/L (табл. 21) е свързано с осмотичната диуреза, с инсулиновото лечение и с липсата на заместителна терапия с фосфати (52).

3.5. Проведено лечение за ДКА преди хоспитализацията в СБАЛДБ

От анализа на пациентите според наличието на доболнично лечение (фиг. 7) се установява, че при 1/3 (77) от тях лечението за ДКА е започнато в друго болнично заведение.



Фигура 7. Наличие на лечение преди хоспитализацията в СБАЛДБ

Предхождащото лечение включва интравенозна рехидратация, с или без инсулиново лечение. Тези пациенти са насочени към СБАЛДБ за продължаване на лечението или поради влошаване в състоянието.

Продължителността на лечението преди постъпването в СБАЛДБ е средно 2,29 часа (табл. 22, стр. 75). Пациентите със започнато доболнично лечение имат ниско изходно pH (средно 7,03) и са с ниски изходни бикарбонати (средно 4,3 mmol/L) - т.е. това са пациенти с много тежка кетоацидоза.

Началната венозна рехидратацията е в обем 8,4 ml/kg/час, което отговаря на препоръките на ISPAD за начално обемозаместване (5, 52).

Натриев хидрогенкарбонат е приложен при **над 1/3** (29) от пациентите, при средна стойност на pH 6,94, както е според насоките на ISPAD 2009, но при 1/4 (7) от медикираните pH е над 7,0 и не е препоръчително прилагане на $NaHCO_3$.

Инсулинотерапията е започната средно на $73^{-та}$ минута, в средна доза 0,09 UI/kg/час, като при 7 пациенти (9%) е приложена болусна доза венозен инсулин.

Следователно, в другите лечебни заведения протоколът за лечение на ДКА е спазен по отношение обем начална рехидратация и начало и доза на инсулиновото лечение, но не е спазен по отношение употребата на натриев хидрогенкарбонат и на венозни болуси инсулин. Това има отношение към прогнозата на ДКА, както ще се види по-късно (глава 4.3.2.)

3.6. Проведено лечение за ДКА на общата група пациенти

Резултатите от вариационния анализ на броя часове доболнично лечение, началото и дозата на инсулиновото лечение, времето на започване на калиевата субституция и на глюкозната инфузия, както и рехидратационните обеми, са представени на табл. 22.

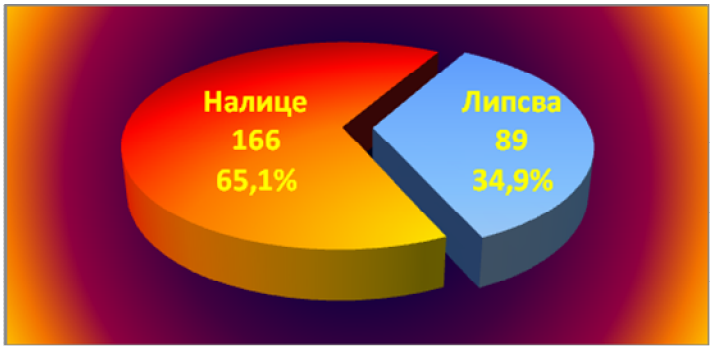
Таблица 22. Вариационен анализ на терапевтичните показатели на всички пациенти

Показател	Брой пациенти	$\overline{X}$ показател	SD	Median	Min	Max
Брой часове доболнично лечение	74	2,29	1,71	2,00	0,50	10,00
Начало на калиевата субституция (час)	253	2,72	1,69	2,50	0,01	9,00
Време на добавяне на глюкоза (час)	166	2,47	1,41	2,42	0,00	5,58
Гликемия при добавянето на чист глюкозен разтвор (mmol/L)	156	14,41	3,80	14,30	3,10	28,00
Старт на инсулиновото лечение (мин.)	248	29,21	50,49	5,00	1,00	240,00
Доза на венозния инсулин през първите 6 часа (IU/kg/h)	227	0,09	0,02	0,10	0,03	0,20
Обща доза инсулин за овладяване на ДКА (IU)	248	64,74	56,37	53,95	3,75	389,60
Доза на инсулина на kg за овладяване на ДКА (IU/kg)	247	1,77	0,90	1,70	0,20	5,68
Доза подкожен инсулин (IU/kg/3h)	122	0,11	0,03	0,10	0,07	0,30
Час на преминаване на подкожно инсулиново лечение	221	21,62	13,14	20,00	1,00	104,50
Обем i.v.инфузирани течности през първите 24 часа (ml/kg)	230	82,28	31,24	79,85	0,00	169,40
Обем перорално приети течности през първите 24 часа (ml/kg)	225	25,66	18,63	21,14	0,00	78,30
Общ обем приети течности (i.v.+ p.o) през първите 24 часа (ml/kg)	225	108,90	39,89	105,80	29,80	218,40

Калиевата субституция е започната средно на 2,7-я час след старта на рехидратацията, при наличие на диуреза, което е почти час по-късно от препоръките на ISPAD за включване на калия „веднага след началното заместване на обема и заедно с началото на инсулиновата терапия” (52). Това е така, защото при част от болните хоспитализацията е след започнатото лечение в друга болница, а при други липсва диуреза през първите часове от лечението.

Средната стойност на гликемията, при която е добавена инфузия с глюкозен разтвор, е 14,41 mmol/L - напълно в съответствие с международните препоръки за добавяне на глюкоза към инфузията „когато плазмената глюкоза спадне до около 14-17 mmol/L" (5,52).

Предвид литературните данни за риск от цитотоксичен мозъчен оток при бързия спад на серумния осмолалитет от инфузията на хипотонични разтвори (90, 115, 116, 117), като показател за анализ се заложи добавянето преди шестия час на глюкозен разтвор към инфузията с 0,9% изотоничен разтвор. Установява се (фиг. 8), че при близо 2/3 от всички пациенти е налице ранно, преди шестия час, включване на чист глюкозен разтвор, като това понижаване на тоничността на венозната инфузия е средно на 2,5-я час (табл. 22).



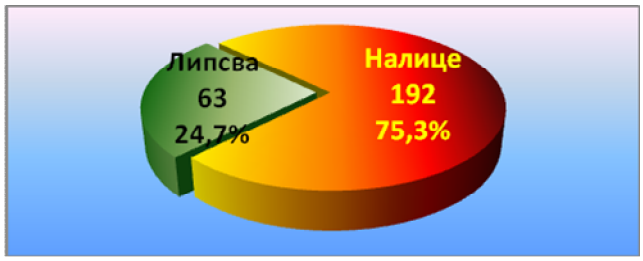
Фигура 8. Добавяне на чиста глюкоза преди шестия час (липсват данни за 1 пациент)

От всички 166 пациенти, рехидратирани с хипотоничен разтвор преди шестия час, при 149 (90%) тази терапевтична мярка е приложена при нас, в СБАЛДБ, поради заплашваща хипогликемия. Благодарение на това, пациентите с относителна хипогликемия (под 10 mmol/l) по време на лечението са само 4% от всички 256 изследвани.

Както се вижда от табл. 22, средната доза венозен инсулин на килограм тегло за час през първите 6 часа от терапията е 0,09 IU/ kg/h, което отговаря на препоръчваната от ISPAD доза от 0,05-0,1 IU/kg/h. През последните години е налице тенденция към понижаване на дозата на венозния инсулин. Предвид доказания риск от хипогликемия и недоказаната възможна връзка между лечението с инсулин и мозъчния оток се предполага, че по-ниските дози инсулин – 0,05 UI/kg/час, спрямо настоящите препоръки от 0,1 UI/kg/h, са по-безопасни и в същото време - достатъчно ефикасни за коригиране на нарушенията при ДКА (125). Ние нямаме опит с по-ниската доза, освен при пациентите под 6 годишна възраст.

Във връзка със съобщенията за повишен риск от развитие на мозъчен оток при приложението на инсулин през първия час от венозната рехидратация и последните препоръки на ISPAD за започване на инсулиновата инфузия 1-2 часа след началото на обемозаместителната терапия, се изследва честотата на ранното приложение на инсулин -

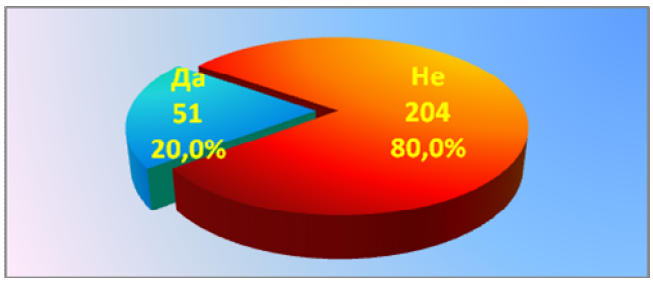
през първия час от лечението (52). Както е видно от фиг. 9, такова е налице при 75% от пациентите, с начало средно на 29-та минута (табл. 22).



Фигура 9. Приложение на инсулин през първия час (липсват данни за 1 пациент)

В настоящото проучване средната доза инсулин, с която е овладяна ДКА, е 1.77 IU/kg (табл. 22) и говори за тежък инсулинов дефицит, довел до декомпенсация.

От анализа на приложението на натриев хидрогенкарбонат (фиг. 10) става ясно, че с $NaHCO_3$ са лекувани 20% от всички изследвани, като 82% от медикираните са с pH≤ 6.9- в съответствие с препоръките на ISPAD 2009 (52), т.е. протоколът е спазен в 82% от случаите.



Фигура 10. Приложение на Натриев хидрогенкарбонат

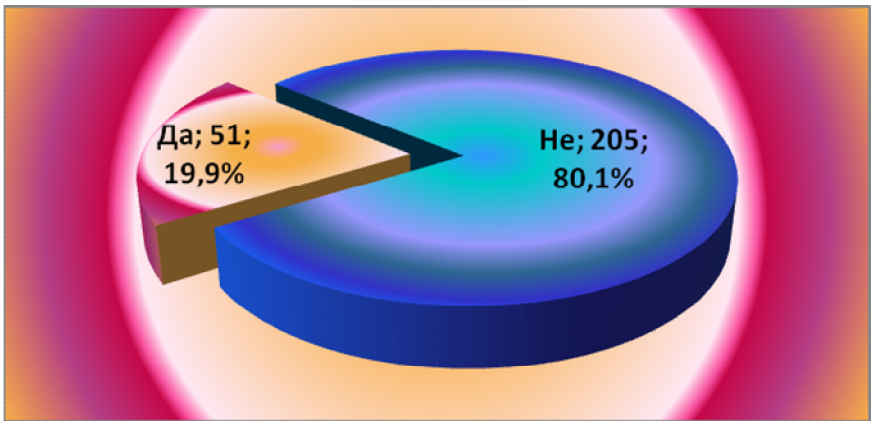
Резултатите от анализа на вида на венозната рехидратация - равномерна или не (табл. 23) показват, че при 53,5% от болните е осъществена неравномерна рехидратация, съгласно препоръките преди 2009 г. При 38,3% е проведена равномерна рехидратация или от начало или след втория час на интензивна рехидратация - в унисон с препоръките на ISPAD 2009.

Таблица 23. Равномерност на венозната рехидратация

Равномерност на венозната рехидратация	Брой		%		Sp
Неравномерна	137		53,5		3,1
Равномерна от самото начало	98	15	38,3	5,9	1,5
Интензивна в първите 2 часа, след което- равномерна		83		32,4	2,9
Няма данни	21		8,2		1,7
Общо	256		100,0		

3.7. Честота на усложненията при общата група пациенти с ДКА

От анализа за наличието на усложнения при ДКА (фиг. 11) се установява, че около 20% от всички 256 пациенти са развили по едно или повече усложнения.



Фигура 11. Наличие на усложнение при ДКА

Данните показват, че при 92,1% от пациентите с усложнение е налице мозъчен оток (суспектен или явен) - табл. 24. На второ място по честота, с около 20%, е хипокалиемията, в резултат на късно започнато заместително лечение. Транзиторна остра бъбречна недостатъчност е налице при 17 (6,6%) от болните по възрастови критерии за ниво на азотни тела над горни референтни граници.

Таблица 24. Усложнения по време на ДКА

Усложнения по време на ДКА	Брой	%
Суспектен мозъчен оток	25	49,0
Клиничен мозъчен оток	22	43,1
Хипокалиемия	10	19,6
Остра бъбречна недостатъчност	17	6,6
Белодробен оток	4	1,8
Лактатна ацидоза	3	1,2

Процентите надхвърлят 100, защото някои от пациентите са развили по повече от едно усложнение

3.8. Изход от ДКА при общата група пациенти

Най-честият изход от ДКА в настоящото проучване е този с подобрение - в 98% (табл.25), следван от изхода с влошаване - при 4 пациенти- двама с остатъчна хемипареза и двама – с ятрогенен пневмоторакс при поставяне на ЦВК.

Смъртността от ДКА в нашето проучване е 0,4% - съизмерима с литературните данни- 0,15 - 0,31% (18, 19, 20).

Таблица 25. Изход от диабетната кетоацидоза

Изход от ДКА	Брой	%	Sp
С подобрение	**251**	**98,0**	0,9
С влошаване - с друго усложнение	4	1,6	0,8
Смъртен изход	1	0,4	0,4
Общо	256	100,0	

Изводи от анализа на клиничните и лабораторните показатели, проведеното лечение и настъпилите усложнения при общата група пациенти с ДКА:

1. Рискът от тежка ДКА е еднакъв, независимо от давността на диабета - новооткрит или вече установен.
2. С цел превенция на тежките кетоацидози при дебюта на тип 1 ЗД е необходима още по-добра информираност както на родителите, така и на лекарите от доболничната помощ (ОПЛ и педиатри) за първите симптоми на диабета при децата.
3. В другите лечебни заведения протоколът за лечение на ДКА не се спазва стриктно по отношение избягване употребата на бикарбонат и на венозни болуси инсулин.
4. В нашата болница се спазват препоръките на ISPAD 2009 за приложение на Натриев хидрогенкарбонат.
5. При над 1/3 от пациентите е проведена равномерна рехидратация, което е в унисон с препоръките на ISPAD 2009.
6. С цел точна диагноза на електролитните нарушения и респективно - адекватна солева субституция, е задължително да се изчислява и мониторира коригирания серумен Na^+.

7. При 75% от пациентите е налице ранно приложение на инсулин - през първия час от лечението, въпреки което изходът от лечението е благоприятен в 98%.
8. На фона на осмотичната диуреза и инсулиновото лечение, липсата на заместителна терапия с фосфати води до развитие на хипофосфатемия.
9. Калиевата субституция се започва по-късно от препоръчваното от ISPAD включване на калия „веднага след началното обемозаместване и заедно с инсулиновата терапия".
10. Смъртността от ДКА в нашето проучване е 0,4% - съизмерима със световните данни.

4. Анализ на рисковите фактори за нарушено съзнание при ДКА

4.1. Анализ на рисковите фактори за нарушено съзнание *при хоспитализацията*

4.1.1. Зависимост на нивото на съзнание *при хоспитализацията* от социално-демографските фактори и давността на диабета

Анализът на връзката на нивото на съзнание при хоспитализацията със социално-демографските фактори и с давността на диабета (табл. 26) показва, че пациентите със **запазено съзнание** при хоспитализацията се различават от тези с нарушено съзнание по следните показатели:

- майките са с по-висок образователен ценз;
- децата нямат придружаващо заболяване;
- не са били лекувани в друго лечебно заведение преди хоспитализацията.

Твърде вероятно по-високото образование води до по-добро разпознаване както на началните симптоми на захарния диабет, така и на ДКА, преди да се достигне до тежка кетоацидоза с депресия на съзнанието.

Наличието на доболнично лечение като фактор за нарушено съзнание при хоспитализацията показва, че подготовката на лекарите от насочващите медицински заведения не е на необходимото съвременно ниво, съобразено с актуалните препоръки на ISPAD. Значимо по-високата честота на променено съзнание при пациентите с доболнично лечение налага по-задълбочен анализ на причините за това, което ще бъде обект на допълнителен анализ в глава 4.3.2.

Таблица 26. Сравнителен анализ на нивото на съзнание при хоспитализацията според социално-демографските фактори и давността на диабета

Показател	Ниво на съзнанието при хоспитализацията				p
	Нормално		Количествено променено		
	n	%	n	%	
Местоживеене					
Град	122	83,6	88	80,0	0,512
Село	24	16,4	22	20,0	
Новооткрит диабет					
Не	73	50,0	43	39,1	n.s.
Да	73	50,0	67	60,9	n.s.
Образование на майката					
Основно	15	11,1	14	14,4	n.s.
Средно	73	54,1	64	66,0	n.s.
Висше	47	34,8	19	19,6	<0,01
Образование на бащата					
Основно	10	8,3	13	14,1	n.s.
Средно	79	65,8	59	64,1	n.s.
Висше	31	25,8	20	21,7	n.s.
Придружаващо заболяване					
Няма	109	74,7	65	59,6	<0,05
Остра инфекция	14	9,6	18	16,5	n.s.
Поведенчески проблеми	12	8,2	16	14,7	n.s.
Чести респ. инфекции	11	7,5	10	9,2	n.s.
Наличие на лечение преди хоспитализацията в СБАЛДБ					
Не	120	82,2	59	53,6	<0,001
Да	26	17,8	51	46,4	<0,001

4.1.2. Зависимост между нивото на съзнание *при хоспитализацията* и възрастта, изходните клинични и лабораторни показатели

От табл. 27 става ясно, че изходното ниво на съзнание **не** показва статистическа зависимост с възрастта на пациентите. За разлика от нашите данни, тези на J. Edge и сътр. показват, че потиснатото съзнание е значимо свързано с по-малката възраст, като по-малките деца са застрашени от по-тежко потискане на съзнанието дори и при по-високо pH, над 7,0 (126).

В настоящото проучване децата **с количествено променено съзнание**, спрямо тези с нормално, имат значимо по-тежка ДКА, потвърдена от по-ниското pH и pCO_2, по-високата дихателна честота, по-високата кръвна глюкоза и по-високата азотемия.

Следователно, по-тежката ацидоза и по-високостепенната дехидратация са рискови фактори за нарушено съзнание при пациентите с ДКА. Тези резултати се потвърждават от данните на Chhapola и Kanwal за значението на тежестта на ацидозата, както и от тези на S. Lawrence и E. Cummings по отношение на тежестта на ацидозата, гликемията и азотната задръжка (204, 28).

Въпреки, че серумният магнезий и ЛДХ са в референтни граници при двете сравнявани групи, при пациентите с нарушено съзнание тези стойности са значимо по-високи (табл. 27).

Магнезият участва в редица биохимични реакции, като гликолиза и окислително фосфорилиране. Тъй като магнезият се свързва с аденозин трифосфата (ATP) вътре в клетката, спадът на вътреклетъчната концентрация на магнезия може да доведе до дисрегулация на клетъчната биоенергетика. Извънклетъчно, магнезиевите йони блокират невросинаптичната трансмисия като повлияват освобождаването на ацетилхолин. Те също могат да индуцират освобождаването на катехоламини от надбъбречната медула. Предполага се, че магнезият е ендогенен ендокринен модулатор на катехоламиновата компонента на отговора към физиологичен стрес.

По литературни данни при пациентите с тежка ДКА се наблюдава хипермагнезиемия в резултат на инсулиновия дефицит или псевдо-повишение, резултат от дехидратацията. По-високите магнезиеви нива могат да доведат до депресия на съзнанието, вариращa от обнубилацио до кома. Нашите резултати са в подкрепа на тази хипотеза.

Таблица 27. Сравнителен анализ на възрастта и биохимичните показатели според нивото на съзнание при хоспитализацията

Показатели при хоспитализацията	Ниво на съзнанието при хоспитализацията						p
	Нормално			Количествено променено			
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
Възраст (години)	146	10,71	4,66	110	10,28	5,03	0,541
Часове доболнично лечение	24	1,96	0,97	50	2,44	1,96	0,939
pH	146	7,14	0,09	110	7,00	0,12	<0,001
pCO_2 (mmHg)	146	17,58	5,03	107	14,78	5,34	<0,001
Дихателна честота (min^{-1})	145	30,73	9,29	110	34,38	9,52	0,001
Анионен ген (mmol/L)	63	41,13	7,22	48	41,46	11,12	0,858
Кръвна глюкоза (mmol/L)	146	21,41	5,22	108	24,66	6,13	<0,001
Урея (mmol/L)	87	4,89	2,23	61	5,92	2,66	0,012
Креатинин (μmol/L)	119	65,59	24,13	84	77,67	26,55	0,001
Коригиран натрий (mmol/L)	97	145,08	5,45	68	145,13	7,70	0,872
Серумен осмолалитет (mOsm/kg)	86	321,33	12,95	61	326,05	19,94	0,108
Серумни фосфати (mmol/L)	58	1,50	0,57	51	1,54	0,71	0,935
Серумен магнезий (mmol/L)	61	0,82	0,13	44	0,89	0,17	0,014
Гликиран хемоглобин (%)	51	11,11	2,32	22	11,25	2,09	0,814
CRP (mg/L)	78	8,92	15,53	77	9,78	20,47	0,131
Алкална фосфатаза (IU/L)	63	282,21	164,34	36	306,14	193,10	0,684
Лактат-дехидрогеназа (IU/L)	13	329,00	79,41	16	399,61	89,92	0,028

Лактат дехидрогеназата е ензим, който се среща в почти всички клетки на организма и има ключово значение за клетъчната обмяна. Той катализира преобразуването на пирувата (продукт от анаеробния катаболизъм на глюкозата) до лактат, с което осигурява производството на АТФ. Повишените серумни нива на ЛДХ са неспецифичен маркер за клетъчно увреждане (хемолиза, тъканна некроза, рабдомиолиза, шок с мултиорганно увреждане, увреда на ЦНС, уремия), хиповолемия и тежка хипотония. Вероятно установеното в настоящото проучване по-високо ниво на ЛДХ при пациентите с нарушено съзнание отразява по-тежката ацидоза и дехидратация, свръхактивираната гликолиза и възможната дискретна рабдомиолиза от Кусмауловото дишане.

Установеното по-ниско pCO_2 при групата с нарушено съзнание (табл. 27) реално също отразява тежестта и продължителността на кетоацидозата, но може да се допусне, че хипокапнията е един допълнителен фактор, който утежнява тъканните промени, настъпили от ацидозата и хипергликемията, както подозира и N. Glaser (129). За разлика от нашите резултати и от наблюденията на N. Glaser, изследователите S. Lawrence и E. Cummings не установяват по-ниски нива на pCO_2 при децата с нарушено съзнание при хоспитализацията, спрямо тези със запазено съзнание (28).

От анализа на връзката на нивото на съзнание с изходния серумен осмолалитет и с коригирания Na^+ се вижда (табл. 27), че началното ниво на съзнание на пациентите с ДКА не зависи от тези показатели. Нашите резултати са сравними с данните на J. Edge и сътр., според които нивото на съзнание при хоспитализацията е тясно свързано с pH, но не и с изходния осмолалитет (126). Въпреки това, не може категорично да се твърди, че хиперосмолалитетът сам по себе си не води до депресия на съзнанието, защото основни фактори за хипергликемичната хиперосмоларна кома са церебралната дехидратация, промените в нивата на невротрансмитерите в ЦНС и микроваскуларната исхемия в резултат на хиперосмолалитета. Вероятно, както подозират E. Nyenwe и L. Razavi, „единствено комбинацията от хиперосмолалитет и ацидоза предсказва с добра чувствителност и специфичност нарушение в съзнанието при пациентите с ДКА" (120).

Следователно, не може да се изведе един основен патогенетичен фактор за нарушено съзнание при ДКА. Съчетанието от определени патогенетични фактори при всеки отделен пациент обуславя хетерогенността в клиничната изява на ДКА и ефекта от лечението.

Все пак, **тежестта на кетоацидозата**, в комплекс с останалите биохимични промени (хипергликемия и дехидратация), остават основните рискови фактори за изходно нарушено съзнание при ДКА.

4.1.3. Зависимост между *степента* на нарушено съзнание при хоспитализацията и възрастта, pH и pCO_2

Пациентите с нарушено съзнание са разделени в 3 групи според тежестта на количествено нарушено съзнание и точковата оценка по скалата на Глазгоу за кома (GCS) - табл. 28. За степени на количествено нарушено съзнание се използват:

- обнубилацио и сомнолентност – [12-14 т.] по GCS;
- сопор – [9-11 т.] по GCS;
- кома – GCS ≤ 8 т.

От анализа на връзката между **степента** на количествено нарушено съзнание и възрастта, изходното pH и pCO_2 (табл. 28) се установява, че пациентите от трите групи с нарушено съзнание (обнубилацио и сомнолентност, сопор, кома) **не се** различават значимо помежду си по своята възраст, но:

- Болните в **сопор и в кома** (GCS ≤11 т.) са със сигнификантно **по-ниско pH (< 7.0)**, спрямо тези с обнубилацио и сомнолентност (GCS ≥12 т.);
- Пациентите в **кома** (GCS ≤8 т.) са със значимо **по-ниско pCO_2 (< 14 mmHg)**, спрямо тези с обнубилацио и сомнолентност (GCS ≥12 т.).

Този резултат потвърждава хипотезата на редица изследователи, че потиснатото съзнание при ДКА е свързано с тежестта на ацидозата (83, 90, 95, 165). Според K. Alberti и сътр. причина за комата при ДКА е тежката ацидоза, която инхибира активността на pH-зависимите гликолитични ензими (195). По данни на J. Edge, изходното ниво на съзнание на пациентите под 18 години с ДКА е тясно свързано с pH, като мозъчната функция корелира с тежестта на ацидозата дори при липсата на мозъчен оток (126).

Изводи:

1. Рискови фактори за изходно нарушено съзнание и кома при пациентите с ДКА са :
   - продължителната и тежка ацидоза;
   - високостепенната хипергликемия;
   - тежката дехидратация с начална азотемия;
   - неадекватното доболнично лечение за ДКА.
2. По-малката възраст и новооткритият диабет **не са** рискови фактори за кома.
3. По-високият образователен ценз на майката и липсата на придружаващо заболяване са **благоприятни прогностични фактори** за нормално съзнание при ДКА.

Таблица 28. Сравнителен анализ на възрастта, стойностите на изходното венозно pH и pCO_2 според степента на количествено променено съзнание при хоспитализацията

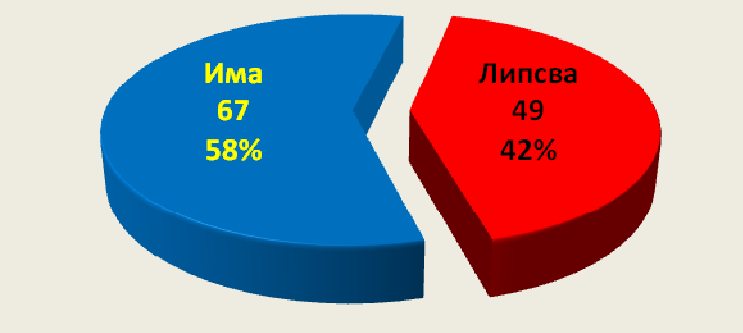
Показател	Изходна степен на количествено променено съзнание								
	Обнубилацио и сомнолентност			Сопор			Кома		
	[12-14 т.] по GCS			[9-11 т.] по GCS			GCS ≤ 8 т.		
	Брой	$\overline{X}$	SD	Брой	$\overline{X}$	SD	Брой	$\overline{X}$	SD
Възраст (години)	75	10,04[a]	4,81	18	11,24[a]	4,33	17	10,30[a]	6,62
Изходно pH	75	7,04[a]	0,11	18	6,93[b]	0,09	17	6,91[b]	0,11
Изходно pCO_2 (mmHg)	72	15,11[a]	4,78	18	14,72[ac]	4,55	17	13,46[bc]	7,97

*** - еднаквите букви по хоризонталите указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)**

4.2. Честота и рискови фактори за нарушено съзнание *в хода на лечението на ДКА*

4.2.1. Честота и рискови фактори за *липса* на неврологично подобрение през първите 6 часа от лечението на ДКА

Тъй като първите 6 часа са изключително важни за крайния изход от лечението на ДКА, пациентите се групираха според наличието или липсата на подобрение през този критичен интервал. Както е видно от фиг. 12, начално неврологично подобрение е налице при над половината (58%) от всички болни с изходно потиснато съзнание, докато при останалите 42% липсва подобрение за този кратък начален период.



Фигура 12. Наличие на неврологично подобрение през първите 6 часа лечение

При сравняване на възрастта и приложената терапия между групите с и без начално неврологично подобрение (табл. 29), **не** се установява зависимост между липсата на подобрение и възрастта на пациентите, времето на започване на инсулиновото лечение, времето на добавяне на глюкозен разтвор и началото на калиевата субституция.

Със сигурност може да се твърди, че пациентите без подобрение на съзнанието са получили **по-голям обем** инфузирани и общо приети течности (съотв. над 31 и над 35 ml/kg) през първите 4 часа от лечението, спрямо тези с подобрение.

В проучване случай-контрола на J. Edge и сътр. върху ДКА - свързания мозъчен оток при деца, като рисков фактор за трайно нарушено съзнание е идентифициран по-големият обем течности, инфузиран през първите 4 часа. Изследователите съобщават като рисков фактор и по-високата инсулинова доза през първите 2 часа от лечението (83). Нашите резултати от табл. 29 подкрепят и тези данни на J. Edge и сътр.: ние също установяваме, че **липсата на неврологично подобрение** през първите 6 часа е значимо свързана с **по-високата** инсулинова доза, прилагана през този период (над 0,09 IU/kg/h). Това важи както за цялата извадка, така и за подгрупата на пациентите на възраст **над 6 години.**

Таблица 29. Сравнителен анализ на възрастта и някои терапевтични показатели според наличието на подобрение на съзнанието (на база GCS) през първите 6 часа от лечението на ДКА

Показател	**Без** подобрение на съзнанието през първите 6 часа			**С** подобрение на съзнанието през първите 6 часа		
	Брой	$\overline{X}$	SD	Брой	$\overline{X}$	SD
Възраст (години)	49	9,800[a]	5,660	67	10,590[a]	4,500
Начало на инсулиновото лечение (от коя минута)	45	32,99[a]	58,96	64	39,20[a]	57,53
Време на добавяне на глюкоза (от кой час)	28	2,81[a]	1,79	35	3,03[a]	1,35
Начало на калиевата субституция (от кой час)	48	3,47[a]	2,06	65	2,95[a]	1,85
Количество венозно инфузирани течности (ml/kg) през първите 4 часа	47	31,05[a]	11,47	62	26,14[b]	9,95
Общ обем приети течности (i.v. и p.o.) през първите 4 часа (ml/kg/4h)	47	34,93[a]	11,13	61	31,37[ac]	11,12
Доза на инсулина през първите 6 часа при възраст < 6 г. (IU/kg/h)	15	0,083[a]	0,021	13	0,075[a]	0,027
Доза на инсулина през първите 6 часа при възраст ≥ 6 г. (IU/kg/h)	34	0,105[a]	0,026	54	0,095[b]	0,014
Доза на инсулина през първите 6 часа **при всички** пациенти (IU/kg/h)	49	0,098[a]	0,026	67	0,092[b]	0,018

*** - еднаквите букви по хоризонталите указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)**

Трябва да отбележим, че подобряващите се болни на възраст **под 6 г**. са лекувани с инсулинова доза под 0,8 IU/kg/h през първите 6 часа (табл. 29). В тази възрастова група е налице тенденция, която не достига статистическа значимост, за по-висока инсулинова доза (0,083 IU/kg/h) при пациентите без подобрение в първите 6 часа, спрямо добре повлияващите се (0,075 IU/kg/h) – p>0,05.

От сравнителния анализ между средните инсулинови дози на двете възрастови групи (табл. 30) се установява, че като цяло пациентите на възраст **над 6 г.** са лекувани със сигнификантно **по-висока** инсулинова доза (средно 0,096 IU/kg/h), спрямо тези под 6 г. (0,083 IU/kg/h). Вероятно по тази причина само при по-големите деца се установява сигнификантна зависимост между **липсата** на неврологично подобрение и **по-високата** инсулинова доза.

Таблица 30. Сравнителен анализ на дозата на инсулина (IU/kg/h) през първите 6 часа в двете възрастови групи според наличието на начално подобрение на съзнанието

Подобрение на съзнанието	Възраст < 6 г.			Възраст ≥ 6 г.			p
	Брой	$\bar{X}$ (IU/kg/h)	SD	Брой	$\bar{X}$ (IU/kg/h)	SD	
Няма подобрение	15	0,083	0,021	34	0,105	0,026	<0,001
Има подобрение	13	0,075	0,027	54	0,095	0,014	0,003
Без динамика, с изходно нормално съзнание	25	0,087	0,019	115	0,094	0,015	0,007
Всички	48	0,083	0,021	179	0,096	0,018	<0,001

От по-нататъшния анализ на зависимостта между наличието на начално неврологично подобрение и терапевтичните мероприятия (табл. 31) **не се** установява сигнификантна зависимост между **липсата** на подобрение на съзнанието през първите 6 часа и **липсата на повишаване** на нивото на серумния натрий през този период. Този резултат не потвърждава данните на F. Bello, S. Duck и G. Harris за връзка на мозъчния оток с по-слабото покачване на серумната натриева концентрация по време на лечението (90, 35, 38). Вероятно, при децата с мозъчен оток неспособността на серумната натриева концентрация да нараства не е резултат от прекомерната рехидратация със свободна вода, а е, както предполагат N. Glaser и D. Dunger, резултат от „централната загуба на сол" - повишаване нивото на антидиуретичния хормон при дехидратация и мозъчно увреждане (26, 51).

Таблица 31. Зависимост между подобрението на съзнанието през първите 6 часа и други терапевтични мероприятия

Показател	Подобрение на съзнанието през първите 6 часа			
	Няма		Има	
	n	%	n	%
Динамика на серумния натрий през първите 6 часа				
Повишаване на Na^+	18	72,0[a]	6	54,5[a]
Липса на повишаване на Na^+	7	28,0[a]	5	45,5[a]
Венозна рехидратация				
Неравномерна	30	63,8[a]	38	59,4[a]
Равномерна	1	2,1[a]	5	7,8[a]
Интензивна през първите два часа, след което - равномерна	16	34,0[a]	21	32,8[a]
Приложение на Натриев хидрогенкарбонат				
Не	23	46,9[a]	45	68,2[b]
Да	26	53,1[a]	21	31,8[b]

*** - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)**

Въз основа на резултатите от посочения анализ (табл. 31) може да се твърди, че **липсата** на неврологично подобрение през първите часове **не е** свързана с вида на рехидратацията (равномерна или не). За разлика от това, **липсата** на подобрение на съзнанието е значимо свързана с приложението на **Натриев хидрогенкарбонат**.

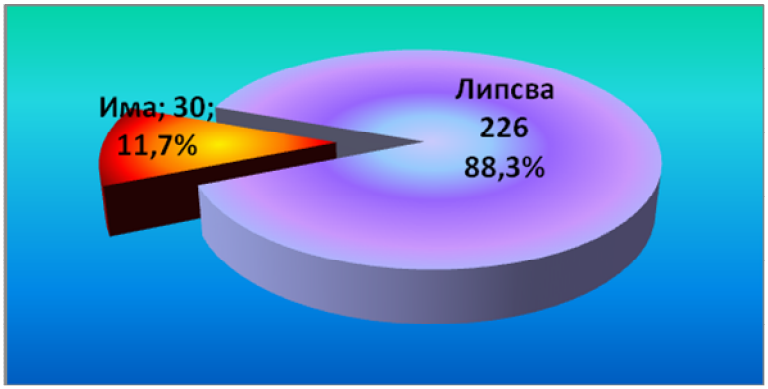
Изводи

Рискови фактори за липсата на подобрение на съзнанието през първите 6 часа от лечението са:

1. Приложението на **Натриев хидрогенкарбонат**;
2. **По-голямото количество** инфузирани течности през първите 4 часа;
3. **По-високата инсулинова доза** през първите 6 часа от лечението – 0,1 IU/kg/h.

4.2.2. Честота и причини *за вторично потискане на съзнанието*, в хода на лечението на ДКА

Вторична депресия на съзнанието се наблюдава при 30 (11,7%) от всички 256 лекувани пациенти (фиг. 13). Получените данни се различават от тези на N. Glaser (2001 г.), в чиято група пациенти трикратно по-често (при 39%) е отчетен абнормен ментален статус в хода на лечението, с неврологично влошаване средно на **7-я час**, при граници от 1-я до 24-я час (26, 30).



Фигура 13. Наличие на вторична депресия на съзнанието, в хода на лечението

В нашето проучване неврологичното влошаване настъпва средно между **7-я** и **8-я час**, при граници **от 1-я до 24-я час** от началото на терапията:

Показател	Брой	$\overline{X}$	SD	Median	Min	Max
Час на потискане на съзнанието	30	7,96	5,71	6,00	1,00	24,00

A. Muir и сътрудници (2004 г.), изследвайки 26 случая на ДКА, усложнени с мозъчен оток, установяват двуфазно разпределение на времето на неврологично влошаване: 65% от тяхните пациентите се влошават **през първите 6 часа**, а останалите - между **10-я и 24-я час** от началото на терапията (85).

Според проучването на S. Lawrence и E. Cummings (2005 г.) при 13 епизода на ДКА - свързан мозъчен оток, последният се изявява клинично **3,5 часа** след хоспитализацията, при диапазон **1-ви - 20-ти** час (280).

N. Fogel и D. Zimmerman (2009 г.) докладват за изявява на мозъчния оток през първите 24 часа след започване на лечението, с пик **между 4-я и 12-я час** (84).

От анализа на причините за вторично потискане на съзнанието (табл. 32) се вижда, че най-честата причина (в 97%) за неврологично влошаване е мозъчният оток, следван от белодробният оток - като единствена причина при 3,3%.

Таблица 32. Причини за вторична депресия на съзнанието, в хода на лечението

Причини за влошаване на съзнанието	Брой пациенти	%	Sp
Мозъчен оток	29	96,7	3,3
Белодробен оток	4	13,3	6,2

Процентите надхвърлят 100, защото 10% от болните са развили и мозъчен, и белодробен оток

С помощта на магнитен резонанс M. Adeva и G. Souto установяват, че ДКА се придружава от дисеминирана периферна вазодилатация. Според изследователите наличието на придружаващ некардиогенен белодробен оток показва, че микроциркулаторната дисфункция, причина за отока, не се ограничава само в мозъка. Аутопсионните данни на пациенти с фатална ДКА и кома потвърждават наличието на капилярна вазодилатация с повишена съдова пропускливост и излив на плазма от капилярите както в мозъка, така и в белия дроб (89). Според D. Levin и A. Dixon, едновременното наличие на мозъчен и белодробен оток при пациентите с ДКА може да се обясни с развитието на генерализиран възпалителен отговор към хипергликемия и ацидоза (50, 170).

На табл. 33 са показани резултатите от вариационния анализ на клиничните и лабораторните показатели към момента на вторична депресия на съзнанието.

Таблица 33. Вариационен анализ на оценката по GCS и някои биохимични показатели при вторично потискане на съзнанието

Показател при вторичното потискане на съзнанието	Брой пациенти	$\overline{X}$	SD	Median	Min	Max
Брой точки по GCS	39	9,85	2,72	10,00	3,00	14,00
Кръвна глюкоза (mmol/L)	36	16,59	5,59	15,80	7,70	31,90
pCO_2 (mmHg)	38	18,66	7,06	18,20	9,50	42,60
Серумен осмолалитет (mOsm/kg)	30	304,72	21,17	307,90	250,30	347,00

Кръвната глюкоза при вторична депресия на съзнанието е средно 16,59 mmol/L - стойност, която е в препоръчаните от ISPAD граници на гликемията за периода до овладяване на ДКА (52). Средната стойност на осмолалитета при влошаване на съзнанието е 305 mOsm/kg, а средният изходен осмолалитет е 323 mOsm/kg (табл. 20). Следователно, към

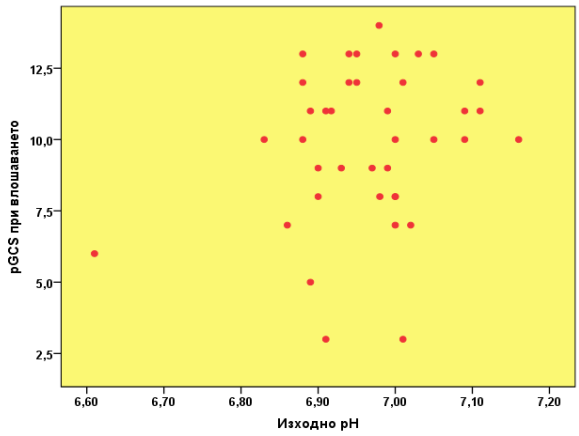
момента на вторичната депресия на съзнанието ($7^{-ми}$ час), е налице спад в осмолалитета със средно 18 mOsm/kg. Ето защо в следващите анализи на причините за развитие на мозъчен оток (глава 4.3.2) като потенциален рисков фактор се заложи спадът на осмолалитета с повече от 20 mOsm/kg за първите 6 часа от лечението.

Корелационните коефициенти между оценката по GCS при депресия на съзнанието и pCO_2 и серумния осмолалитет към този момент (табл. 34) показват, че **липсва** сигнификантна корелационна зависимост между тези показатели.

Таблица 34. Корелационни коефициенти между оценката по GCS при вторичната депресия на съзнанието и стойностите на pCO_2 и серумния осмолалитет в този момент

Показатели към момента на вторична депресия на съзнанието	**Корелационни коефициенти** с оценката по GCS при вторична депресия на съзнанието
pCO_2	0,073
Серумен осмолалитет	-0,304

Корелационният и регресионният анализ показва **липса** на сигнификантна зависимост между нивото на потиснатото съзнание, оценено по pGCS, и изходното pH (фиг. 14).



Фигура 14. Диаграма на разсейване между нивото на потиснато съзнание, оценено по GCS, и изходното pH

Следователно, на база на ниското pH при хоспитализацията (≤ 7.0) може да се очаква вторично потискане на съзнанието и развитие на мозъчен оток, както ще се види по-късно (глава 4.3.1), но не може да се прогнозира **евентуалната тежест** на това усложнение. Само изходното pH не е достатъчен критерий за крайния изход от кетоацидозата. ДКА остава високорисково състояние, за чието лечение са необходими специализирани екипи, мониториращи ефекта от лечението до овладяване на метаболитните отклонения и до пълно възстановяване на засегнатите пациенти.

4.3. Честота и рискови фактори за мозъчен оток при ДКА

Мозъчният оток (МО) при ДКА се счита за клинична диагноза и се наблюдава и при липсата на радиологични доказателства (28). В проучването всички 22 пациенти с клиничен МО покриват критериите за диагнозата (52). На табл. 35 и 36 са посочени индивидуалните критерии за МО на пациентите с клиничен, суспектен мозъчен оток и лечението за МО.

Таблица 35. Критерии за диагноза на пациентите с клиничен мозъчен оток, терапия

Години	Пациент №	Малки критерии						Големи критерии				общо големи и малки	Диагн. критерии	Терапия за мозъчен оток
		Повръщане	Главоболие	Сънливост	ДАН > 90 mm Hg	Възр. под 5г.	общо	Флуктуация на съзнанието	Сърд. децелерация	Втор. инконтиненция	общо			
2003	3	+		+	+		3	+			1	1+3		Х.албумин
2003	5			+	+		2	+			1	1+2	Кома, ex.let.	Х.А., М, Фур., Ап.В
2004	1			+			1	+	+	+	3	3+1	Гърч, апнеи	Х.А., Ф., Ап.В
2006	9	+		+	+		3	+			1	1+3		Х.А.
2006	11			+	+		2	+			1	1+2		Х.А.
2006	12	+		+			2	+			1	1+2	Кома	М., Декс.
2007	26	+		+	+		3	+			1	1+3		Х.А.
2008	40			+	+	+	3	+			1	1+3		Х.А.
2009	64	+		+	+		3	+			1	1+3		Х.А.
2009	69			+		+	2	+			1	1+2		Х.А.
2009	73	+					1	+			1	1+1	диспнея	Х.А, М, Ф.
2009	77							+			1	1	Кома	Х.А., М, Ф Декс, Ап.В
2009	79			+	+	+	3	+			1	1+3		М., Декс
2009	82		+	+	+		3	+			1	1+3		Х.А.
2010	96			+	+		2	+			1	1+2	Гърч	Манитол
2010	111	+		+	+		3	+	+		2	2+3	Апнея кома	М.,Ф., Декс, Ап.В
2011	143			+	+	+	3	+			1	1+3		Манитол
2011	250		+	+			2	+			1	1+2		Манитол
2012	145			+	+		2	+			1	1+2		Х.А.
2014	219			+	+		2	+			1	1+2		Манитол
2014	236			+	+		2	+		+	2	2+2		М., Фур.
2015	255							+			1	1	Кома	Манитол

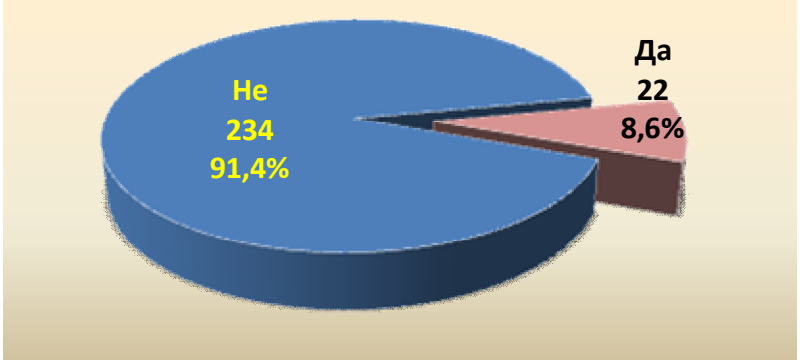
Таблица 36. Критерии за диагноза на пациентите със суспектен мозъчен оток, приложена терапия за мозъчен оток

Година	Пациент №	Малки критерии						Големи критерии				общо големи и малки	Диагн. критерии	Терапия за мозъчен оток
		Повръщане	Главоболие	Сънливост	ДАН > 90 mm Hg	Възр. под 5г.	общо	Флуктуация на съзнанието	Сърдецелерация	Втор. инконтиненция	общо			
2006	10	+			+		2				0	0+2		↓ СВИ
2009	66			+	+		2				0	0+2		↓ СВИ
2009	75			+		+	2				0	0+2		-
2009	78	+	+		+		3				0	0+3		Фурантр.
2010	90	+	+				2				0	0+2		Манитол
2010	95			+		+	2				0	0+2	Адвер-зия на погледа	Манитол, ↓ СВИ
2010	99			+			1	+			1	1+1		↓ СВИ
2010	100			+	+		2				0	0+2		↓ СВИ
2010	107	+		+	+		3				0	0+3		Манитол
2011	120		+		+		2				0	0+2		Манитол, Фурантр.
2011	132			+		+	2				0	0+2		Х.А.
2011	135				+		1	+			1	1+1		Манитол
2011	138			+	+		2				0	0+2		-
2012	147			+			1	+			1	1+1		-
2012	153			+	+		2				0	0+2		-
2012	157		+	+			2				0	0+2		Х.А.
2012	159			+		+	2				0	0+2		↓ СВИ
2012	162	+		+			2				0	0+2		-
2012	168			+			1				0	0+1		-
2012	178			+			1				0	0+1		Манитол
2013	184	+		+			2				0	0+2		Деган
2013	187			+			1	+			1	1+1		Манитол Ап.В.
2014	221			+		+	2				0	0+2		↓ СВИ
2014	224			+			1	+			1	1+1		↓ СВИ
2014	238			+	+		2				0	0+2		↓ СВИ

Легенда: Ап.В.- Апаратна вентилация; Декс.- Дексаметазон; М. - Манитол; Ф./Фур.- Фурантрил; Х.А.- Хуман албумин; ↓СВИ- понижаване скоростта на венозната инфузия.

Отнесено спрямо общия брой изследвани пациенти (256), усложнението клиничен мозъчен оток в настоящото проучване се наблюдава с честота 8,6% (22 случая) - фиг.15.

Пет (23%) от всички 22 пациенти с клиничен мозъчен оток са постъпили в това състояние, като 4 от тях имат започнато лечение за ДКА преди хоспитализацията. Останалите 17 пациенти (77%) са развили мозъчен оток в хода на лечението.



Фигура 15. Наличие на клиничен мозъчен оток

През 1985 г. E. Krane и сътр. съобщават за мозъчен едем „при голяма част"от децата с ДКА, като го обективизират с КАТ и ЯМР (31). През 1990 г. F. Bello и J. Sotos установяват честота на мозъчния оток от **1,1%** при 1006 епизода на ДКА при деца (90).

Десет години по-късно, анализирайки 15-годишен период, T. Bui и G. Werther докладват честота на мозъчния оток **2,1%** при 630 епизода на ДКА при деца (57).

Първото 3-годишно популационно проучване, проведено в Обединеното Кралство (2001г.) и включващо почти 3 пъти повече (2940) пациенти, отчита честота от **0,7%** (27).

Многоцентровото американско проучване на N. Glaser (2001) върху 15-годишен период с 6977 епизода на ДКА и 61 случая на изявен мозъчен оток, докладва **0,9%** честота на мозъчния оток, без разлика между пациентите с новооткрит и установен диабет (26).

Резултатите от 2-годишното проспективно канадско популационно проучване на S. Lawrence и E. Cummings (2005 г.) показват **0,51%** честота на мозъчния оток при деца под 16 годишна възраст с ДКА. Същите автори съобщават, че „19% от случаите в това проучване имат мозъчен оток при първоначалната изява на ДКА" (28).

През 2006 г. N. Glaser и сътр., провеждайки ЯМР на деца с ДКА, установяват сигнификантно стесняване на латералните вентрикули при 54% от тях и на база на това стигат до извода, че **честотата на мозъчния оток при децата с ДКА е вероятно по-висока от докладваната до момента** (30).

Въз основа на данните от посоченото проучване на N. Glaser, M. Sperling изказва тезата, че „клиничните данни за мозъчен оток са около 20-50 пъти по-чести, т.е. твърде вероятно са налице при около **25%** от всички случаи на ДКА" (181).

В ретроспективното индийско проучване на L. Tiwari, обхващащо 77 деца с ДКА, мозъчен оток е диагностициран при **26%** от пациентите (205).

И други изследователи считат, че мозъчният оток е нерядко явление при децата с ДКА и възниква много по-често, с вариращa степен на тежест (31, 32).

Съществуват предположения, че клинично изявеният мозъчен оток всъщност представлява най-тежката изява на един всеобщ за ДКА патофизиологичен феномен (5, 42).

Според по-нови данни на N. Glaser и S. Ghetti, асимптоматичен или субклиничен мозъчен оток е налице при по-голяма част от децата в състояние на ДКА (44).

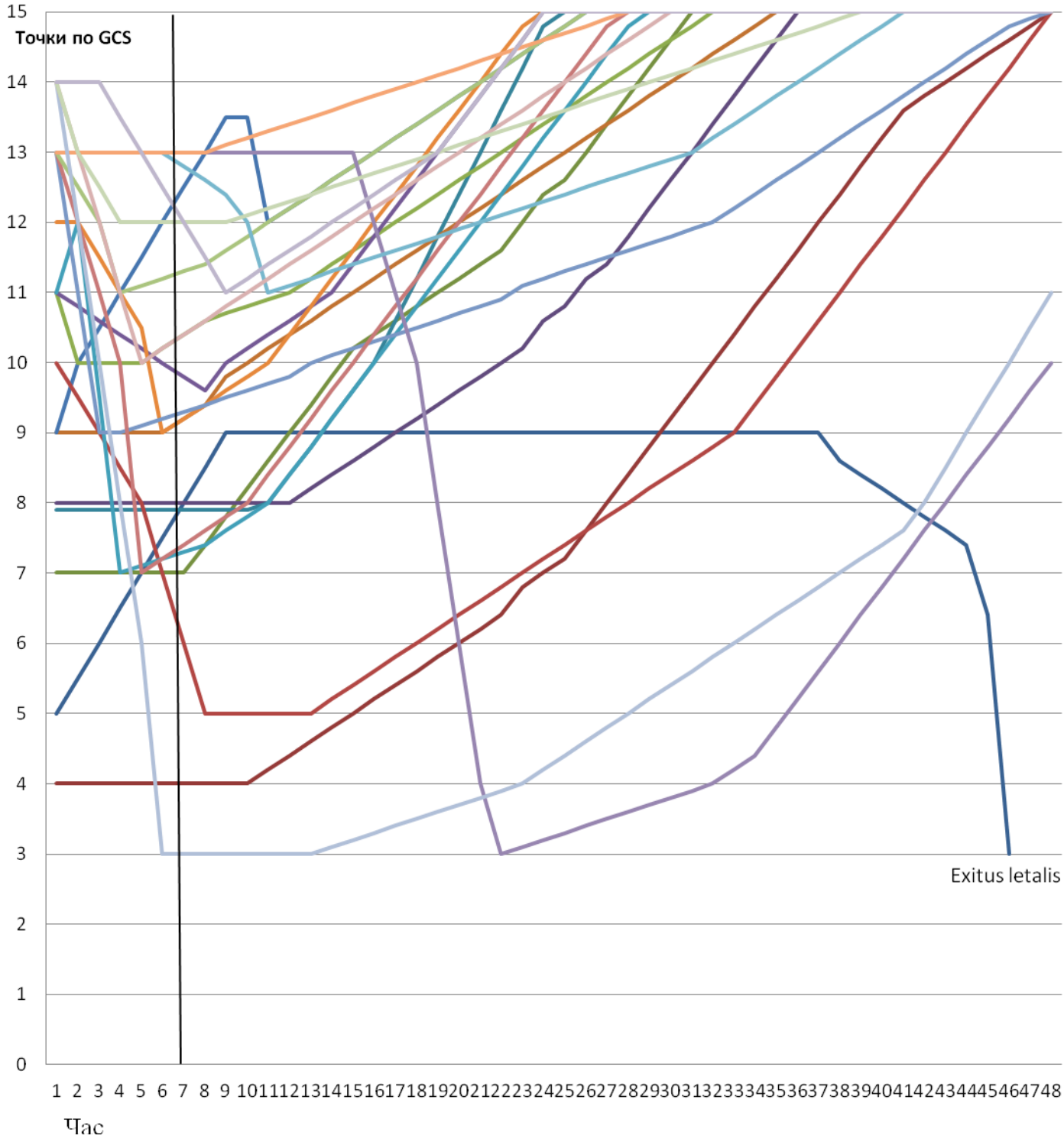
Отчетената в настоящото проучване честота на мозъчния оток 8,6% е напълно реална и съответства на цитираните, особено напоследък, съобщения в литературата. Трябва да отбележим, че повече от половината (52%) от всички лекувани от нас пациенти са с pH ≤7.1, а средната стойност на pH при хоспитализацията е 7,08 (табл. 20, стр. 70).

Редица изследователи, както и ние считаме, че тежката ацидоза е един от рисковите фактори за развитие на мозъчен оток при ДКА (83, 90, 95, 165). Внимателното мониториране на болните в хода на лечението за ДКА и насоченото търсене на това усложнение са основа за своевременната диагноза и лечение.

Според S. Ghetti и J. Lee, дори и при липса на клинично изявен мозъчен оток, епизодите на ДКА водят до перманентен дефицит на паметта (21), поради което е от изключителна важност превенцията на ДКА, както и компетентното ѝ лечение.

На фиг. 16 са показани в динамика индивидуалните стойности на нивото на съзнание, оценено по GCS, на пациентите с мозъчен оток от постъпването до 48 час от лечението. Както се вижда от графиката:

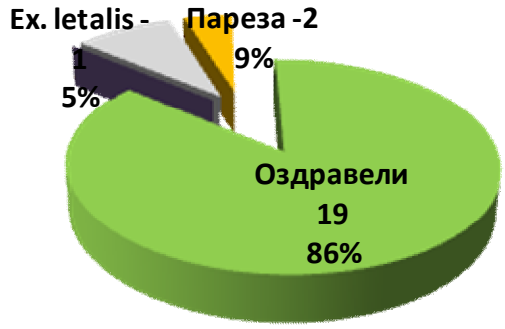
- при част от пациентите липсва подобрение на съзнанието през първите 6 часа;
- други имат първоначално подобрение и последващо вторично влошаване;
- при трети настъпва вторична депресия на изходно нормалното съзнание;
- четвърти, презентиращи с нарушено съзнание, се подобряват клинично от самото начало на лечението;
- при един болен (5%) е настъпил летален изход.



Фигура 16. Динамика на индивидуалната оценка по GCS на нивото на съзнание на пациентите с изходен GCS< 15 т. от постъпването до 48-я час от лечението

Тази индивидуална динамика в състоянието на пациентите с ДКА, отразена в нивото на съзнание, до голяма степен е трудно предсказуема - т.е. мониторирането на лечението от компетентен екип е от изключителна важност за крайния изход на всеки пациент.

На фиг. 17 се вижда, че от всички 22 пациенти с мозъчен оток само при един (5 %) е настъпил летален изход. При двама (9%) е налице остатъчна болестност (хемипареза).



Фигура_17._Изход от усложнението мозъчен оток

По литературни данни, през 90-те години на XX век е налице много висока смъртност от мозъчен оток при ДКА - 64%, като повече от екзитиралите пациенти са без приложено лечение за мозъчен оток до появата на респираторен арест (96). Следователно, това усложнение не е било диагностицирано своевременно и съответно - не е било лекувано. Едва след неговото идентифициране като често и опасно усложнение на самата ДКА и на нейното лечение, смъртността рязко намалява, както се вижда от таблица 37.

Таблица 37. Данни за смъртност и остатъчната болестност от МО при ДКА, публикувани в литературата и съпоставени с настоящото проучване

Проучване	Брой пациенти с мозъчен оток	Смъртност от МО при ДКА	Остатъчна болестност от МО
A. Rosenbloom, 1990 г. (96)	69	64%	23%
C. Mahoney и сътр., 1999 г. (165)	9	55%	22%
J. Edge и сътр, 2001 г. (27)	34	24%	35%
N. Glaser и сътр., 2001 г. (26)	61	21%	21%
J. Marcin и сътр., 2002 г. (95)	61	21%	13%
S. Lawrence и сътр., 2005 г. (28)	13	23%	15%
Настоящо проучване, 2015 г.	22	5%	9%

Смъртността от МО в нашето проучване (5%) е по-ниска от докладваната в горепосочените национални популационни проучвания (21-24%). Вероятно това се дължи на добрите познанията на екипа на КПИО за провеждане на адекватно лечение и наблюдение с оглед на възможните усложнения на ДКА. Установената при нас остатъчна болестност от МО (9%) е също съпоставима с докладваната в последния консенсус на ISPAD: 10-25% (5).

4.3.1. Зависимост между развитието на *мозъчен оток* и възрастта, давността на диабета и лабораторните показатели

Както се вижда от табл. 38, **липсва** сигнификантна зависимост между новооткрития диабет и мозъчния оток. Този резултат не потвърждава данните на J. Edge и A. Rosenbloom за наличие на повишен риск от мозъчен оток при пациентите с новооткрит диабет (27, 96).

Таблица 38. Анализ на връзката между новооткрития диабет и мозъчния оток

Показател	Без мозъчен оток		С мозъчен оток		p
	n	% новооткрити от всички с ДКА **без** МО	n	% новооткрити от всички с ДКА и **с** МО	
Новооткрит диабет	125	53,4	15	68,2	0,263

При сравняване на възрастта на пациентите с и без мозъчен оток (табл. 39) се установява, че **липсва** сигнификантна разлика във възрастта на двете групи болни. Този резултат потвърждава данните от три големи мултицентрови проучвания, според които малката възраст не е рисков фактор за развитието на мозъчен оток (26 - 28).

Нашите и опоменатите резултати не потвърждават данните на A. Rosenbloom за по-висок дял (33%) на пациентите под 5 години сред изследваните 69 деца с ДКА и мозъчни усложнения (96).

В ръководствата на ISPAD „по-малката възраст" продължава да се съобщава като рисков фактор за мозъчен оток, вероятно с цел да се акцентира върху потенциалните рискове по време на лечението на ДКА при най-малките (5, 52).

От проведения анализ на връзката между изходните биохимични показатели и клиничния мозъчен оток (табл. 39) може да се твърди, че развитието на това животозастрашаващо усложнение е **статистически значимо свързано с**:

- по-ниското изходно pH (<7.00) и по-ниските изходни бикарбонати (<4 mmol/L);
- по-високата изходна кръвна захар (>25 mmol/L);
- по-високата изходна урея (> 6.5 mmol/L);
- по-високия изходен серумен осмолалитет (> 330 mOsm/kg).

Таблица 39. Анализ на възрастта и лабораторните показатели според наличието на клиничен мозъчен оток

Показател	Без мозъчен оток			С мозъчен оток			p
	Брой	$\overline{X}$	SD	Брой	$\overline{X}$	SD	
Възраст (год.)	234	10,58	4,79	22	9,91	5,15	0,519
Изходно pH	234	7,10	0,12	22	6,93	0,09	<0,001
Изходни бикарбонати (mmol/L)	231	5,35	2,64	21	3,29	1,32	<0,001
Изходно pCO_2 (mmHg)	231	16,56	5,29	22	14,7	5,71	0,093
Изходна кръвна глюкоза (mmol/L)	232	22,46	5,75	22	26,3	5,76	0,003
Изходна урея (mmol/L)	135	5,2	2,44	13	6,51	2,49	0,036
Изходен серумен осмолалитет (mOsm/kg)	134	322,48	16,23	13	331,59	15,45	0,036
Изходен серумен натрий (mmol/L)	152	138,84	6,22	13	139,59	7,71	0,683
Изходни серумни фосфати (mmol/L)	99	1,52	0,63	10	1,55	0,72	0,883
Контролни серумни фосфати по време на лечението (mmol/L)	48	0,90	0,43	8	0,57	0,41	0,027

Следователно, **по-продължителната и тежка ацидоза**, изявяваща се с по-тежкостепенни дехидратация, хипергликемия и хиперосмолалитет, е рисков фактор за развитие на мозъчен оток при пациентите с ДКА.

Тези резултати подкрепят становището на N. Glaser и сътр., че както хипергликемията, така и кетозата, понижавайки мозъчния кръвоток и високоенергийните фосфати в мозъка, **самостоятелно** могат да причинят „лек оток" на мозъчните клетки. Според същите автори, понижаването на мозъчния кръвоток в резултат на хипергликемия и/или кетоза, води до развитие на по-тежка мозъчна хипоперфузия от тази, която би се развила като резултат само на хипокапния или хиповолемия (128).

Съгласно проучвания на N. Glaser при опити с плъхове, комбинацията от кетоза и хипергликемия прави мозъка по-уязвим на увреда от хипокапния (129).

От проведения анализ на зависимостта между мозъчния оток и комбинацията от pH≤7.0 и гликемия над 22.0 mmol/l (табл. 40) се установява, че изследваната лабораторна констелация е сигнификантно свързана с развитието на мозъчен оток (p<0,001).

Таблица 40. Връзка между комбинацията от pH ≤7.0 и гликемия ≥ 22.0 mmol/l, и мозъчния оток

Показател	Мозъчен оток				p
	Не		Да		
	n	%	n	%	
pH≤7.0 и Glu≥22.0 mmol/l	39	16,8	16	72,7	<0,001

Следователно, необходимо е внимателно мониториране на неврологичния статус на пациентите с изходна биохимична констелация от pH≤7.0 и гликемия ≥22.0 mmol/L, защото те са силно застрашени от развитие на мозъчен оток.

От анализа на изходните лабораторни данни (табл. 39) се установява, че **липсва** значима зависимост между развитието на мозъчен оток и тежестта на изходната **хипокапния**.

Този резултат не подкрепя становището на N. Glaser, че ниското изходно pCO_2 е рисков фактор за развитие на мозъчен оток при децата с ДКА (26).

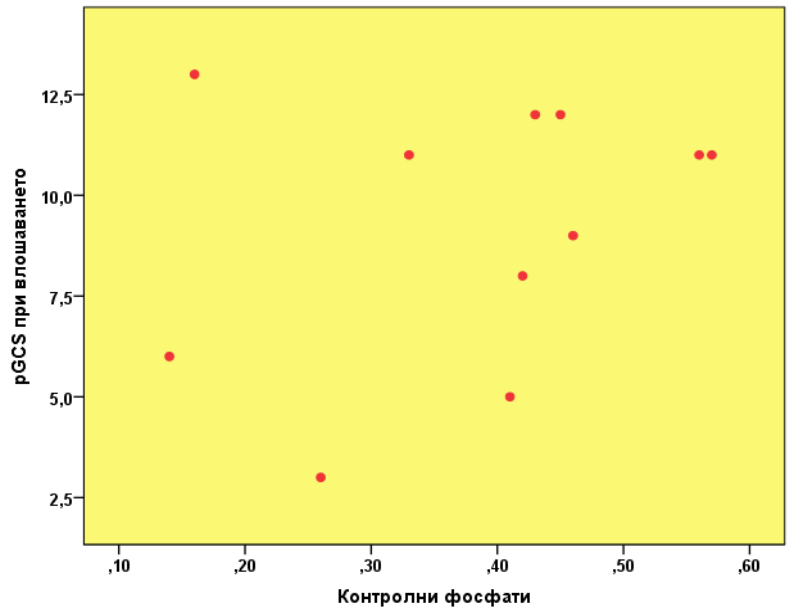
Както се вижда от табл. 39, пациентите с мозъчен оток имат значимо **по-ниски** средни стойности на **серумните фосфати в хода на лечението** спрямо пациентите без това усложнение (p=0,027, p<0,05).

Обяснение за това би могло да бъде понижената доставка на кислород към тъканите в резултат на хипофосфатемията. Изчерпването на фосфата води до:

- изчерпване на АТР;
- понижение на 2,3-дифосфоглицерата в еритроцитите, с последващо изместване наляво на дисоциационната крива кислород-хемоглобин (повишен афинитет на хемоглобина към O_2) и понижена доставката на кислород към тъканите (199).

Вероятно мозъчната хипоксия при остра хипофосфатемия е причина за неврологичните симтоми, вариращи от раздразнителност и обнубилацио до гърчове и кома.

Приложеният корелационен и регресионен анализ не показва сигнификантна зависимост между точковата оценка на съзнанието при МО и стойностите на контролните фосфати в хода на лечението (фиг. 18).



Фигура 18. Диаграма на разсейване между нивото на съзнание при МО, оценено по GCS, и серумните фосфати в хода на лечението

Следователно, при спад на серумните фосфати под 0.6 mmol/L в хода на лечението може да се очаква развитие на мозъчен оток, но не може да се прогнозира евентуалната тежест на това усложнение.

4.3.2. Зависимост между развитието на мозъчен оток и терапевтичното поведение

Както се вижда от табл. 41, при значимо по-голяма част от пациентите с мозъчен оток е приложен **Натриев хидрогенкарбонат**.

Редица автори (Taubin, 1968 г. и Maury, 1999 г., цитирани от D. Levin, 2008 г.; N. Glaser и P. Barnett, 2001 г.) сочат приложението на $NaHCO_3$ като рисков фактор за развитие на мозъчен оток при ДКА. Според тях рискът се дължи или на мозъчната хипоксия, вторична на изместването на кислородната дисоциационна крива, или на предизвиканата от $NaHCO_3$ парадоксална ацидоза в цереброспиналната течност, или и на двете (130, 131). Според други изследователи липсват убедителни доказателства, че приложението на $NaHCO_3$ е рисков фактор за мозъчен оток (86, 136).

Таблица 41. Сравнителен анализ на групите с и без мозъчен оток според някои терапевтични показатели

Показател	Без мозъчен оток		С мозъчен оток		p
	n	%	n	%	
Приложение на Натриев хидрогенкарбонат					
Не	193	85,0	8	39,3	<0,001
Да	34	15,0	14	60,7	
Наличие на лечение преди хоспитализацията					
Не	165	72,7	11	48,3	0,010
Да	62	27,3	11	51,7	
Спад на серумния осмолалитет с повече от 20 mOsm/kg за първите 6 часа от лечението					
Не	26	68,4	11	55,0	0,392
Да	12	31,6	9	45,0	

От посочения сравнителен анализ на групите с и без мозъчен оток (табл. 41) се вижда, че значимо по-голяма част от пациентите с вторична депресия на съзнанието и мозъчен оток, спрямо всички останали, **имат започнато лечение за ДКА** преди хоспитализацията в СБАЛДБ.

Сравнявайки продължителността на доболничното лечение между пациентите с и без мозъчен оток (табл. 42) не откриваме значима зависимост между продължителността на доболничното лечение и развитието на мозъчен оток.

Таблица 42. Сравнителен анализ на броя часове доболнично лечение между подгрупите с и без мозъчен оток

Показатели	Без мозъчен оток			С мозъчен оток			p
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
Брой часове доболнично лечение	60	2,14	1,68	14	2,93	1,75	0,112

Считаме, че най-вероятно причина за това е приложението на Натриев хидрогенкарбонат, което е налице при над 1/3 от доболнично лекуваните пациенти, като 1/4 от медикираните с бикарбонат пациенти нямат критерии за такова лечение (виж глава 3.4).

Следователно, нецелесъобразното приложение на $NaHCO_3$ в доболничната помощ излага пациентите с ДКА на повишен риск от вторично потискане на съзнанието и мозъчен оток.

За разлика от Hoorn и сътр. (153), ние не установяваме значима зависимост между развитието на мозъчен оток и **спада на серумния осмолалитет** с повече от 20 mOsm/kg през първите 6 часа от лечението (табл. 41).

През 2008 г. N. Glaser и J. Marcin провеждат дифузионно-натоварен ЯМР на 26 деца с ДКА и измерват видимия дифузионен коефициент (ADC-apparent diffusion coefficient) на водното съдържимо в мозъка по време на и след лечението за ДКА. Сравнявайки промените в ADC с клиничните и биохимичните показатели, те стигат до извода, че тежестта на мозъчния оток при ДКА корелира със степента на хипервентилация и дехидратация при хоспитализацията, но не и с осмотичните промени по време на лечението (92).

Както се вижда от табл. 43, развитието на мозъчен оток е сигнификантно свързано с **по-големия обем** венозно инфузирани и общо приети течности през първите 4 часа от лечението. Освен това, има тенденция, недостигаща статистическа значимост, децата с мозъчен оток, спрямо всички останали, да са рехидратирани с **по-голям обем** венозни течности и през първите 24 часа (p=0,087).

Таблица 43. Сравнителен анализ на терапевтичните показатели според наличието на клиничен мозъчен оток

Показатели	Без мозъчен оток			С мозъчен оток			p
	Брой	$\bar{X}$	SD	Брой	$\bar{X}$	SD	
Обем i.v. инфузирани течности за първите 4 часа (ml/kg/4h)	229	23,89	9,94	20	32,29	14,77	0,005
Общ обем приети течности, i.v.и p.o., за първите 4 часа (ml/kg/4h)	206	30,14	10,54	20	36,88	12,35	0,019
Обем i.v. инфузирани течности за първите 24 часа (ml/kg/24h)	203	80,99	30,83	22	91,93	33,13	0,087
Денонощен баланс на течностите (ml)	174	1314,57	756,39	22	1217,29	657,13	0,636
Час на добавяне на глюкозен разтвор	156	2,43	1,38	10	2,83	1,7	0,403
Време на започване на инсулиновото лечение (минута)	229	28,5	50,10	19	37,6	55,4	0,795
Доза на венозния инсулин (UI/kg/h) през първите 6 часа	205	0,093	0,02	22	0,095	0,015	0,134
Доза на венозния инсулин (UI/kg/h) през първите 6 часа, възраст **<6 г.**	42	0,082	0,022	6	0,090	0,020	-
Доза на венозния инсулин (UI/kg/h) през първите 6 часа, възраст **≥6 г.**	163	0,096	0,018	16	0,096	0,012	0,279
Начало на калиевата субституция (час от началото на рехидратацията)	231	2,57	1,51	22	4,27	2,58	0,003

При сравнителния анализ между групите с и без мозъчен оток (табл. 43) се установява, че **липсва** зависимост между развитието на мозъчен оток и времето на добавяне на чист глюкозен разтвор (в съотношение 1:1 или повече с физиологичния), т.е. мозъчният оток **не е** свързан нито с ранната инфузия на хипотонични разтвори, нито с бързия спад на серумния осмолалитет. Вероятно това се дължи на факта, че при регулацията на водната хомеостаза в организма **хиповолемията** надделява над промените в осмолалитета и дори когато хиперосмолалитетът спада рязко или се развива хипонатриемия, нивото на антидиуретичния хормон (АДХ) остава повишено с цел ренална задръжка на вода (76). Това би могло да доведе до водна интоксикация и мозъчен оток. Не е известна връзката между нивото на АДХ и тежестта на мозъчния оток.

От показания на табл. 43 сравнителен анализ на пациентите с и без мозъчен оток се вижда, че развитието на мозъчен оток **не е** свързано и с **времето на започване на инсулиновото лечение**. Дори обратно на очакванията ни - налице е тенденция по-късното стартиране на инсулиновото лечение да е свързано с по-висока честота на мозъчния оток.

Освен това, **дозата на инсулина** през първите 6 часа, независимо от възрастта, също **не** показва статистически значима връзка с развитието на мозъчен оток (табл. 43).

Получените резултати потвърждават данните от мултицентрово американско проучване при 61 деца с ДКА-свързан мозъчен оток, че тоничността на инфузията и дозата на венозния инсулин не са свързани с развитието на това усложнение (26).

За разлика от това, съществува сигнификантна зависимост между развитието на мозъчен оток и по-късното започване на калиевата субституция - след 4$^{-тия}$ час (табл. 43). Вероятно ритъмно - проводните нарушения и артериалната хипотония, съпътстващи тежката хипокалиемията, водят до мозъчна хипоксия, в условията на която се потиска йонно-помпената активност на кръвно-мозъчната бариера и в мозъка се натрупва екстрацелуларна течност. Не откриваме данни от други проучвания за наличието на подобна зависимост.

Изводи

Рискови фактори за развитие на мозъчен оток са:

1. **Продължителната и тежка ацидоза** (pH ≤ 7,0, бикарбонати < 4 mmol/L), резултат от тежък инсулинов дефицит и водеща до:
   - тежкостепенна дехидратация (урея > 6,5 mmol/L);
   - висока изходна хипергликемия (>25,0 mmol/L);
   - висок серумен осмолалитет (> 330 mOsm/kg).

2. **Лабораторната констелация от pH ≤ 7,0 и гликемия ≥ 22,0 mmol/L** се оказва особено рискова за развитие на мозъчен оток.

3. Спадът на **серумните фосфати под 0,6 mmol/L** в хода на лечението също е свързан с по-висок риск от мозъчен оток.

От терапевтичните мероприятия, рискови за развитие на мозъчен оток, са:

1. Наличието на неадекватно **доболнично лечение** за ДКА, независимо от продължителността му.

2. Медикацията с **Натриев хидрогенкарбонат**.

3. **По-голям обем** венозна и перорална рехидратация през първите 4 часа (над 30 ml/kg/4 часа i.v. течности и над 35 ml/kg/4 часа общо приети течности).

4. **По-голям обем** венозна рехидратация през първите 24 часа (над 90 ml/kg/24часа).

5. **По-късното** започване на калиевата субституция (след 4$^{-я}$ час).

5. Сравнителен анализ на лечението на ДКА и нейните усложнения между периодите преди и след въвеждане на протокола на ISPAD от 2009 г.

5.1. Сравнителен анализ на лечението на ДКА между периодите преди и след въвеждане на протокола на ISPAD 2009 (към дата 30.06.2010 г.)

За да може да се тълкува по-екзактно проведеното лечение, като се вземат предвид корекциите в протокола от 2009 г., се осъществи сравнителен анализ между периодите преди и след въвеждане на новите препоръки - периодите преди и след 30.06.2010 г. Установява се (табл. 44), че **след 30.06.2010 г**., когато в СБАЛДБ е въведен протоколът на ISPAD 2009, значимо **по-често** (при почти 50% от пациентите) е провеждана **равномерна** венозна рехидратация, спрямо предишния период (p=0,012).

Таблица 44. Сравнителен анализ на вида рехидратация между периодите преди и след 30.06.2010г., при пациенти с pH≤7,2

Равномерност на венозната рехидратация	До 30.06.2010 г.		След 30.06.2010 г.		p
	n	%	n	%	
Неравномерна	65	69,1	62	51,7	0,012
Равномерна	29	30,9	58	48,3	

Анализът на някои допълнителни данни за терапевтичния подход - обем инфузирани течности, начало на инсулиновото лечение и на добавяне на глюкозен разтвор (табл. 45) показва, че **след 30.06.2010 г.** обемът инфузирани течности на кг т.м. за първите 24 часа е значимо **по-голям**, спрямо предишния период.

Както се вижда от табл. 45, **липсва** статистически значима разлика между двата периода на изследване относно:

- времето на започване на инсулиновото лечение;
- времето на добавяне на глюкоза (т.е. на понижаване тоничността на инфузията);
- стойността на pH при приложение на Натриев хидрогенкарбонат.

Средните стойности на pH, при които е приложен $NaHCO_3$, съответстват на актуалните до 2014 г. препоръки на ISPAD 2009 за приложението му „при пациенти с тежка ацидемия, pH под 6,9, при които намаленият сърдечен контрактилитет и периферната вазодилатация допълнително могат да влошат тъканната хипоперфузия” (52).

Таблица 45. Сравнителен анализ на някои от изследваните показатели според периода на лечение, при пациенти с pH≤7.2

Показател	Период на лечение						p
	До 30.06.2010 г.			След 30.06.2010 г.			
	Брой	$\bar{X}$	SD	Брой	$\bar{X}$	**SD**	
Начало на i.v. инсулиновото лечение (минути от началото на рехидратацията)	91	31,63	58,06	120	30,77	50,03	0,532
Време на добавяне на 5% или 10% глюкозен разтвор (час от началото на рехидратацията)	65	2,59	1,48	86	2,48	1,33	0,636
Обем инфузирани течности за първите 24 часа от лечението (ml/kg/24h)	92	77,87	30,34	119	88,49	30,03	0,011
Стойност на pH при приложението на Натриев хидрогенкарбонат	29	**6,93**	0,09	17	**6,95**	0,07	0,508

Всички тези данни показват, че след 30.06.2010 г. протоколът на ISPAD 2009 се спазва по отношение на стойността на pH при приложение на Натриев хидрогенкарбонат, но не се спазва стриктно по отношение на времето на започване на инсулиновото лечение и времето на понижаване тоничността на инфузионния разтвор.

Според N. Glaser и N. Kuppermann, съществува значителна вариабилност в лечението на ДКА между различните клиницисти, което се потвърждава и от течащото в момента проучване PECARN (Pediatric Emergency Care Applied Research Network) (49, 44). Подобна вариабилност в терапевтичния подход се отчита и при обработката на нашите данни. Според нас вариабилността в лечението на ДКА е напълно оправдана и е свързана както с различния терапевтичен подход от различните клиницисти, така и с промените в протоколите през последните години, и с необходимостта от индивидуализарана терапия според конкретните метаболитни нарушения и отговора към терапията на всеки отделен пациент.

5.2. Сравнителен анализ на честотата на мозъчния оток между периодите преди и след въвеждане на протокола на ISPAD 2009 (към дата 30.06.2010 г.)

От сравнителния анализ на честотата на усложненията между периодите преди и след 30.06.2010 г. (табл. 46), се установява, че **след 30.06.2010 г.** честотата на клиничния мозъчен оток е статистически достоверно **по-ниска** спрямо периода преди това ($p<0,05$).

Таблица 46. Сравнителен анализ на честотата на усложненията между периодите преди и след 30.06.2010г., при пациенти с pH≤7.2

Показател	До 30.06.2010 г.		След 30.06.2010 г.		p
	n	%	n	%	
Суспектен мозъчен оток	7	7,4	18	14,5	n.s.
Клиничен мозъчен оток	15	16,0	7	5,6	<0,05
Летален изход от ДКА	1	1,1	0	**0,0**	n.s.

Въпреки че липсва сигнификантна разлика между двата периода относно честотата на суспектния мозъчен оток и леталния изход, то след въвеждането на обновения протокол няма настъпили екзитуси на деца с ДКА.

За да се установи дали спадът в честотата на мозъчния оток след 30.06.2010 г. се дължи единствено само на новия терапевтичен подход или е резултат и от спад в честотата на тежките кетоацидози, се осъществи сравнителен анализ на честотата на тежките кетоацидози (с pH<7,0) между двата периода.

Както се вижда от табл. 47, **след** 30.06.2010 г. относителната честота на случаите с изходно pH под 7,0 е значимо **по-ниска**, т.е. налице е по-ранна диагностика на ДКА.

Таблица 47. Сравнителен анализ на честотата на случаите с pH под 7,0 между периодите преди и след 30.06.2010 г.

Показател	Преди 30.06.2010 г. (n=99)		След 30.06.2010 г. (n=157)		p
	n	%	n	%	
pH<7,0	35	35,4	33	21,0	0,014

Изводи:

Въпреки че след 30.06.2010 г. протоколът на ISPAD 2009 не се спазва стриктно по отношение началото на инсулиновото лечение и провеждането на изотонична венозна рехидратация през първите 6 часа, след въвеждането на корекциите честотата на клиничния мозъчен оток значително е намаляла и няма настъпили екзитуси. Вероятно това се дължи на:

- по-ранната диагностика на диабета и на ДКА, водеща до по-ниска честота на най-тежката ДКА;
- по-рядкото, прецизирано приложение на Натриев хидрогенкарбонат;
- по-честото провеждане на равномерна рехидратация, с по-бавна корекция на метаболитните нарушения.

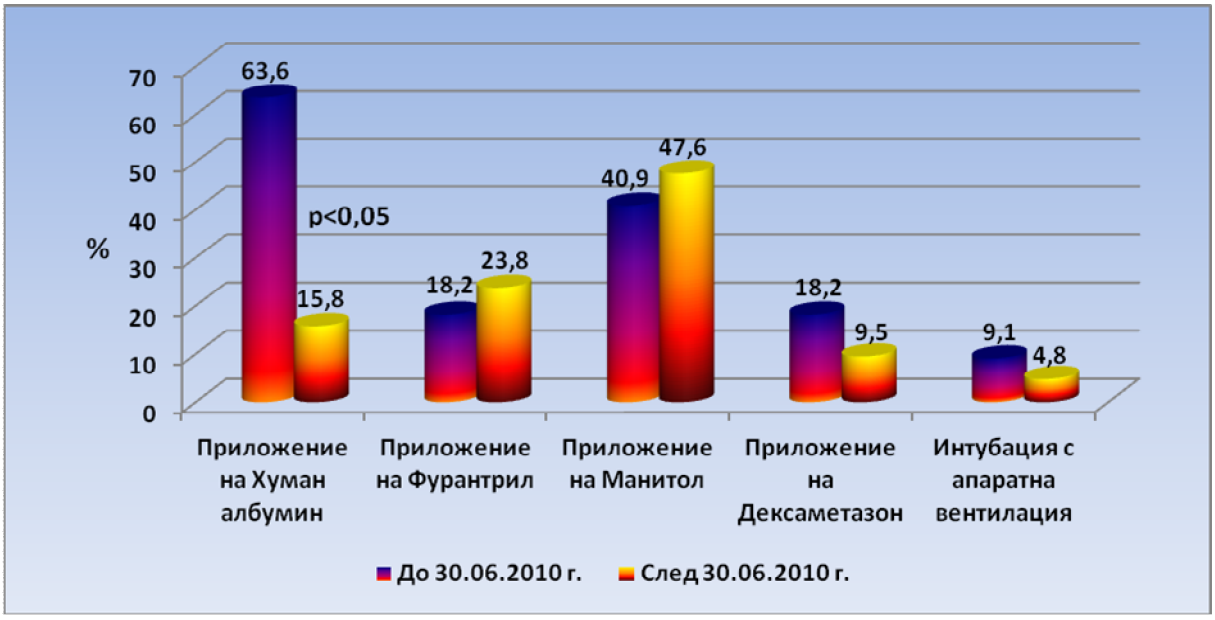
5.3. Сравнителен анализ на лечението на мозъчния оток преди и след 30.06.2010г.

Анализът на данните за терапевтичните подходи при мозъчен оток преди и след 30.06.2010 г. (табл. 48 и фиг. 19) показва, че единствено **Хуман албуминът** е използван значимо (4 пъти) **по-рядко** през периода след 30.06.2010 г., докато за останалите видове лечение липсва значима разлика между двата периода.

Таблица 48. Сравнителен анализ на лечението на мозъчния оток според периода

Лечение	До 30.06.2010 г.		След 30.06.2010 г.		p
	n	%	n	%	
Манитол	9	40,9	10	47,6	0,763
Хуман албумин	14	63,6	3	15,8	0,004
Дексаметазон	4	18,2	2	9,5	0,664
Фурантрил	4	18,2	5	23,8	0,721
Интубация с АВ	2	9,1	1	4,8	1,000

Както се вижда от графичния анализ (фиг.19), приложените след 30.06.2010 г. терапевтични мерки при потиснато съзнание съответстват на насоките на ISPAD за лечение на мозъчен оток, и то „при първите съмнения за състоянието" (5, 52), като препарат на първи избор е именно препоръчваният в ръководствата **Манитол**.



Фигура 19. Сравнителен анализ на лечението за мозъчен оток според периода

VII ОБЩИ ИЗВОДИ

1. Диагнозата на тип 1 ЗД сред детското население на Западна България закъснява - 1/5 от болните се диагностицират в състояние на диабетна кетоацидоза с pH ≤ 7,2.

2. Необходима е още по-добра информираност на педиатрите за симптомите на захарния диабет в детска възраст.

3. С увеличаване на възрастта на пациентите и продължителността на захарния диабет се увеличава и рискът от поведенчески проблеми, водещи до рециви на ДКА.

4. Децата с диабет и техните родители се нуждаят от периодично обучение и мотивация за добър контрол, за да не се допускат рецидиви на ДКА.

За да се осигури адекватна подкрепа на пациентите с диабет и на техните семействата, е необходим екип от лекар, обучител (медицинска сестра), психолог и по възможност - социален работник.

5. Както в доболничната, така и в болничната помощ в страната неправомерно се прилагат бикарбонат и венозни болуси инсулин. Това противоречи на съвременните препоръки за лечение на ДКА и влошава прогнозата.

6. Рискови фактори за кома при хоспитализацията за ДКА са:

- продължителната и тежка ацидоза;
- високостепенната хипергликемия;
- тежката дехидратация;
- неадекватното доболнично лечение.

7. Рискови фактори за липса на подобрение на съзнанието през първите 6 часа лечение са:

- Приложението на Натриев бикарбонат;
- По-големите обеми инфузирани и общо приети течности през първите 4 часа;
- По-високата инсулинова доза през първите 6 часа от лечението – 0,1 UI/kg/час.

8. Рискови фактори за развитие на мозъчен оток при ДКА са:

- **Продължителната и тежка ацидоза** (pH ≤ 7,0, бикарбонати < 4 mmol/L), резултат от тежък инсулинов дефицит и водеща до:
  - тежкостепенна дехидратация (урея > 6,5 mmol/L);
  - висока изходна хипергликемия (> 25,0 mmol/L);
  - висок серумен осмолалитет (> 330 mOsm/kg).
- Лабораторната констелация от **pH ≤ 7,0 и гликемия ≥ 22,0 mmol/L**.
- Спадът на серумните **фосфати под 0,6 mmol/L** в хода на лечението.
- Наличието на **неадекватно доболнично лечение за ДКА**.
- Приложението на **Натриев бикарбонат**.
- **По-големият обем** венозна и перорална рехидратация през първите 4 часа.
- **По-големият обем** венозна рехидратация през първите 24 часа от лечението.
- **Късното** започване на калиевата субституция (след 4$^{-тия}$ час).

9. След въвеждане на протокола на ISPAD 2009 честотата на мозъчния оток значимо е намаляла в резултат на:

- по-рядкото приложение на Натриев хидрогенкарбонат;
- провеждането на равномерна венозна рехидратация.

10. Лечението на мозъчния оток след 2009 г. съответства на световните препоръки, с препарат на първи избор Манитол.

VIII ПРИНОСИ

1. Приноси с теоретичен характер:

- Това е първото комплексно проучване на деца с ДКА в България, с изследване на рисковите фактори за мозъчен оток.

- Потвърди се, че изходното ниво на съзнание при ДКА е свързано с тежестта на ацидозата, дехидратацията и хипергликемията.

- Установи се, че лабораторната констелация от pH ≤ 7,0 и гликемия ≥ 22,0 mmol/L е високорискова за развитие на мозъчен оток.

- Установи се нов рисков фактор за развитие на мозъчен оток при ДКА - спадът на серумните фосфати под 0,6 mmol/L в хода на лечението.

2. Приноси с практическа насоченост:

- Проучването доказва необходимостта от провеждане на информационна кампания за тип 1 ЗД сред родителите и педиатрите от доболничната помощ с цел ранна диагностика на заболяването и превенция на тежките кетоацидози при диагнозата.

- Потвърждава нуждата от диабетен екип, състоящ се от лекар, обучител (мед. сестра), психолог и по възможност - социален работник.

- Разкрива необходимостта от актуализация на познанията в доболничната и болничната помощ относно най-новите препоръки за лечение на ДКА.

- Доказва, че ДКА е животозастрашаващо състояние, за прогнозата на което са изключително важни адекватното лечение и непрекъснато наблюдение на пациентите, със своевременна диагностика и терапия на усложненията.

IX ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДОКТОРСКИЯ ТРУД

1. Янева Н.: Мозъчен оток при диабетна кетоацидоза в детска възраст. MedPost 2015; 3:24-27.

2. Илиев Д., Янева Н.: Случай на кърмаче с коклюш. Педиатрия 2015; 1: 53-55.

3. Янева Н., Константинова М.: ДКА - опасно усложнение на захарния диабет. Педиатрия 2015; Supplementum за общопрактикуващия лекар: 22-26.

4. Yaneva N., Konstantinova M.: Risk Factors for Cerebral Edema in Children and Adolescents with Diabetic Ketoacidosis. Biotechnology & Biotechnological Equipment 2016; Manuscript ID TBEQ-2016-0084.R2 - предстои публикация.

Янева Н., Илиев Д.: Диабетна кетоацидоза в детската възраст – ”подводните камъни“ при лечението на това спешно състояние. I–ва Великотърновска научно-педиатрична конференция “ Актуални теми в педиатрията”. 27 и 28 февруари 2015 г. - гр. Велико Търново.

Янева Н., Константинова М.: Мониториране лечението при ДКА: най-важните препоръки за благоприятен изход. Курс за медицинските специалисти от детските отделения в страната „Деца с ендокринни заболявания – знанието подобрява лечението”. 1 и 2 април 2016 г.- Арбанаси.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al; EURODIAB Study Group: Incidence and trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet 2009: 373: p.2027-2033.

2. Writing group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, et al: Incidence of diabetes in youth in the United States. JAMA 2007: 297: p.2716-2724.

3. Foster DW, Mc Garry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 1983: 309(3): p.159-169.

4. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kriesberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care Dec 2006: 29(12): p.2739-2748.

5. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatr Diabetes 2014: 15 (Suppl.20): p.154-179.

6. Rewers A, Klingensmith G, Davis C et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. Pediatrics 2008: 121: p. e1258–e1266.

7. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. European and Diabetes. Diabetologia 2001: 44 (Suppl 3): B75–B80.

8. Rodacki M, Pereira JR, Nabuco de Oliveira AM et al. Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2007: 78: p.259–262.

9. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. Diabetologia 2012: 55: p.2878–2894.

10. Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D. Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? J Pediatr 2010: 156: p.472–477.

11. Szypowska A, Skorka A. The risk factors of ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2011: 12 (4 Pt 1): p.302–306.

12. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. BMJ 2011: 343: d4092.

13. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-year national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. Pediatr Diabetes 2009: 10: p.33–37.
14. Smith CP, Firth D, Bennett S, Howard C, Chisholm P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. Acta Paediatr 1998: 87: p.537–541.
15. Cengiz E, Xing D, Wong JC et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. Pediatr Diabetes 2013: 14: p.447–454.
16. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. JAMA 2002: 287: p.2511–2518.
17. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet 1997: 350: p.1505–1510.
18. Curtis JR, To T, Muirhead S, Cumming E, Daneman D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Otario children. Diabetes Care 2002: 25: p.1591-1596.
19. Decourcey DD, Steil GM, Wyrij D, Agus MS. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality. Pediatr Crit Care Med 2013: 14: p.694-700.
20. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB: Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. Arch Dis Child 1999: 81: p.318-323.
21. Ghetti S, Lee JK, Sims CE, Demaster DM, Glaser NS. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. J Pediatr 2010: 156: p.109-114.
22. Cooper MR, Turner RA Jr, Hutaff L, Prichard R. Diabetic keto-acidosis complicated by disseminated intravascular coagulation. South Med J 1973: 66: p.653–657.
23. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane MA, Edge JA. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child 2002: 86: p.204–205.
24. Ho J, Mah JK, Hill MD, Pacaud D. Pediatric stroke associated with new onset type 1 diabetes mellitus: case reports and review of the literature. Pediatr Diabetes 2006: 7: p.116–121.
25. Daneman D. Diabetes-related mortality. A pediatrician's view. Diabetes Care 2001: 24: p.801-802.
26. Glaser N, Barnett P, Mc Caslin I et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric emergency Medicicne Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. N Eng J Med 2001: 344: p.264-269.

27. Edge J., Hawkins M., Winter D., Dunger D. The risk and outcome of oedema developing during diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child 2001: 85: p.16-22.
28. Lawrence S., Cumming E., Gaboury I., Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric ketoacidosis. J Pediatr 2005: 146: p.688-692.
29. Hanas R., Lindgren F., Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden-a 2-year paediatric population study. Diab.Med 2007: 24, p.1080-1085.
30. Glaser N., Wootton-Gorges S., Buonocore M., Marcin J., et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. Pediatr Diabetes. Apr 2006: 7(2): p.75-80.
31. Krane E., Rockoff M., Wallman J. and Wolfsdorf. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. NEJM 1985: 312: p.1147-1151.
32. Hoffman WH, Steinhart CM, El Gamal T, Steele S, Cuadrado AR, Morse PK. Cranial CT in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. AJNR Am J Neuroradiol 1988: 9: p.733-739.
33. Glaser N., Wootton-Gorges S., Marcin J. et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis J Pediatr 2004: 145: p.164–171.
34. Dillon E., Riggs H., Dyer W.Cerebral lesions in uncomplicated fatal diabetic acidosis. Am. J. Med. Sci. 1936: 192: p.360-365.
35. Duck SC, Wyatt DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. J Pediatr 1988: 113: p.10-14.
36. Arieff A., Kleeman C. Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas. Effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. J Clin Invest 1973: 52: p.571-583.
37. Arieff A., Kleeman C. Cerebral edema in diabetic comas. II. Effects of hyperosmolality, hyperglycemia and insulin in diabetic rabbits. J Clin Endocrinol Metab 1974: 38: p.1057-1067.
38. Harris G., Fiordalisi I., Finberg L. Safe management of diabetic ketoacidemia. J Pediatr 1988: 113: p.65-67.
39. Glaser N., Yuen N., Anderson S., Tancredi D., O'Donnell M. Cerebral metabolic alterations in rats with diabetic ketoacidosis: effects of treatment with insulin and intravenous fluids and effect of bumetanide. Diabetes 2010: 59: p.702-709.
40. Yuen N, Anderson SE, Glaser N, Tancredi DJ, O'Donnell ME. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. Diabetes 2008: 57: p.2588-2594.
41. Rosenbloom A.L., Schatz D.A., Krischer J.R. et al. Therapeutic controversy: prevention and treatment of diabetes in children. J Clin Endocrinol Metab 2000: 85: p.494-522.

42. Glaser N. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? Pediatr Diabetes 2009: 10: p.534-541.
43. Bath L, Cody D, Krogvold L, Sundberg F, Bangstad H-J. Annual Conference 2013 Highlights. Pediatr Diabetes 2014: 15: p.257-259.
44. Glaser N., Ghetti S, Casper TC, Dean JM, Kuppermann N, for the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Pediatric diabetic ketoacidosis, fluid therapy, and cerebral injury: the design of a factorial randomized controlled trial. Pediatr Diabetes 2013: Vol.14, Issue 6, p. 435–446.
45.Walcott B., Kahle K., Simard J.M. Novel Treatment Targets for Cerebal Edema. Neurotherapeutics 2012: 9: p.65-72.
46. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischeamia: molecular pathophysiology and theoretical implications. Lancet Neurol 2007: 6: p.258-268.
47. Hoffman WH, Stamatovic SM, Andjelkovic AV. Inflammatory mediators and blood brain barrier disruption in fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. Brain Res 2009: 1254: p. 138–148.
48. Vavilala MS, Richards TL, Roberts JS et al. Change in blood–brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment*. Pediatr Crit Care Med 2010: 11: p.332–338.
49. Glaser N, Kuppermann N, Yee C, Schwartz D, Styne D. Variation in the management of pediatric diabetic ketoacidosis by specialty training. Arch Pediatr Adolesc Med 1997: 151: p.–1132.
50. Levin D. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. Pediatr Crit Care Med 2008: Vol.9, No.3, p.320-327.
51. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Arch Dis Child 2004: 89 (2): p.188–194.
52. Wolfsdorf, J., Craig, M. E., Daneman, D., Dunger, D., Edge, J., Lee, W., Rosenbloom, A., Sperling, M. and Hanas, R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes 2009: 10: p.118–133.
53. Wolfsdorf JI. The International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes guidelines for management of diabetic ketoacidosis: do the guidelines need to be modified? Pediatric Diabetes 2014: 15: p.277–286.
54. Chase HP, Garg SK, Jelley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. Pediatr Rev. Apr 1990: 11(10):p. 297-304.
55. Kershaw M., Newton T., Barrett T., Kirk J. Childhood diabetes presenting with hyperosmolar dehidratation but without ketoacidosis: a report of three cases. Diabet Med. May 2005: 22(5): p. 645-647.

56. Canarie MF, Bogue CW, Banasiak KJ, Weinz-Imer SA, Tamborlane WV. Decompensated hyperglycemic hyperosmolarity without significant ketoacidosis in the adolescent and young adult population. J Pediatr Endocrinol Metab. Oct. 2007: 20(10): p.1115-1124.
57. Bui T., Werther GA, Cameron FJ. Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15 year experience. Pediatr Diabetes 2002: 3: p.82–88.
58. Quinn M., Fleischman A., Rosner B. et al. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. J Pediatr. Mar 2006: 148(3): p.366-371.
59. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. BMJ 2011: 343: p. 1-16.
60. Chabot K., Blanchard J., Colmel C. et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: role of the general practitioners. ISPAD 2014, 40th Anniversary. Conference Resources/ Abstracts, Oral Session VI: Diabetes and Adolescence O41, p.62.
61. Дамянова М., Константинова М., Копривarова К. и сътр. (2000): Захарен диабет у деца и юноши - теоретически и практически основи. ISBN 954-8224-24-0, ИПС"Рекол", 2000, стр. 70-71 и 142-201.
62. Цанева В. Захарен диабет в детска и юношеска възраст, 1995, Варна.
63. Schmitt BM, Berger UV, Douglas RM, et al: Na/HCO3 cotransporters in rat brain: Expression in glia, neurons, and choroids plexus. J Neurosci 2000: 20: p.6839–6848.
64. The DIAMOND Project Group (2006), Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. Diabetic Medicine, 23: 857–866.
65. Cohn BA, Cirillo PM, Wingard DL, et al. Gender differences in hospitalizations for IDDM among adolescents in California, 1991. Implications for prevention. Diabetes Care. Nov 1997: 20(11): p.1677-1682.
66. Cope J., Morrison A., Samuels-Reid J. Adolescent use of insulin and patient-controlled analgesia pump technology: a 10-year Food and Drug Administration retrospective study of adverse events. Pediatrics 2008: 121: e1133–e1138.
67. Chandu A, Macisaac RJ, Smith AC, Bach LA. Diabetic ketoacidosis secondary to dento-alveolar infection. Int J Oral Maxillofac Surg. Feb 2002: 31(1): p.57-59.
68. Thompson C., Cummings F., Chalmers J., Newton R. Abnormal insulin treatment behaviour: a major cause of ketoacidosis in the young adult. Diabet Med. May 1995: 12(5): p.429-432.

69. Smaldone A., Honig J., Stone P. et al. Characteristics of California children with single versus multiple diabetic ketoacidosis hospitalizations (1998-2000). Diabetes Care. Aug 2005: 28(8): p.2082-2084.
70. Fritsch M, Rosenbauer J, Schober E, Neu A, Placzek K, Holl RW. Predictors of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes. Experience from a large multicentre database. Pediatr Diabetes. Jun 2011: 12 (4 Pt 1): p. 307-312.
71. Samann A, Muhlhauser I, Bender R, Hunger-Dathe W, Kloos C, Muller UA. Flexible intensive insulin therapy with type 1 diabetes and high risk severe hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis. Diabetes Care 2006: 29: p.2196–2199.
72. Elliott J., et al. Substantial reductions in the number of diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia episodes requiring emergency treatment lead to reduced costs after structured education in adults with Type 1 diabetes. Diabetic Medicine 2014: 31(7): p.847–853.
73. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr 2002: 141: p.490–495.
74. Jakisch BI, Wagner VM, Heidtmann B et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric Type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. Diabet Med 2008: 25: p.80–85.
75. Blackman, S. M., Raghinaru, D., Adi, S. et al. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. Pediatr Diabetes 2014: 15: p.564–572.
76. Kliegman R. et al. Nelson textbook of pediatrics -18th ed. Electrolyte and Acid-Base Disorders. ISBN: 978-1-4160-2450-7, Saunders, 2007, p. 272-273.
77. Kliegman R. et al. Nelson textbook of pediatrics -18th ed. Diabetes Mellitus. ISBN: 978-1-4160-2450-7, Saunders, 2007, p. 2411.
78. Lin SF, Lin JD, Huang YY. Diabetic ketoacidosis: comparisons of patient characteristics, clinical presentations and outcomes today and 20 years ago. Chang Gung Med J. Jan 2005: 28(1): p.24-30.
79. Hoffman WH, Locksmith JP, Burton EM, et al. Interstitial pulmonary edema in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. J Diabetes Complications. Nov-Dec 1998: 12(6): p.314-320.
80. Haddad NG, Croffie JM, Eugster EA. Pancreatic enzyme elevations in children with diabetic ketoacidosis. J Pediatr. Jul 2004: 145(1): p.122-124.
81. Gabriel E., Soni S. Diabetic Ketoacidosis. Hospital Medicine Clinics, Oct. 2014: 3(4): p.556-566.

82. Mel J.M., Werther G.A. Incidence and outcome of diabetic cerebral oedema in childhood: are there predictors? J Paediatr Child Health. Feb 1995: 31(1): p.17-20.
83. Edge J., Jakes R., Roy Y., Hawkins M., Winter D., Ford-Adams M. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. Diabetologia 2006: 49: p. 2002–2009.
84. Fogel N., Zimmerman D. Management of Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department. Clin Pediatr Emerg Medicine 2009: 10(4): p. 246-251.
85. Muir A., Quisling R., Yang M., Rosenbloom A. Cerebral Edema in Childhood Diabetic Ketoacidosis: Natural history, radiographic findings, and early identification. Diabetes Care 2004: 27(7): p.1541-1546.
86. Edge J.: Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: Are we any nearer finding a cause? Diabetes Metab. Res. Rev. 2000: 16: p.316–324.
87. White N: Management of diabetic ketoacidosis. Rev Endocrinol Metab Disorders 2003: 4: p.342–353.
88. Glaser N, Kuppermann N. The evaluation and management of children with diabetic ketoacidosis. Pediatr Emerg Care 2004: 20: p.477–481.
89. Adeva M., Souto G., Donapetry C., Portals M. et al. Brai edema in diseases of differebt etiology. Neurochemistry International 2012: 61: p.166-174.
90. Bello F.A., Sotos J.F. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. Lancet 1990: 336: p.64.
91. Durward A., Ferguson L.P., Taylor D., Murdoch I.A., Tibby S.M. The temporal relationship between glucose-corrected serum sodium and neurological status in severe diabetic ketoacidosis. Arch. Dis. Child. 2011: 96: p. 50–57.
92. Glaser N., Marcin J., Wootton-Gorges S., Buonocore M.H., Rewers A., Strain J. Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. J. Pediatr. 2008: 153: p.541–546.
93. Hale P.M., Rezvani I., Braunstein A.W., Lipman T.H., Martinez N., Garibaldi L. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. Acta Paediatr. 1997: 86: p.626–631.
94. Hom J., Sinert R. Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Is fluid therapy associated with cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis? Ann. Emerg. Med. 2008: 52: p. 69–75.

95. Marcin J., Glaser N., Barnett P., McCaslin I., Nelson D., Trainor J. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema J. Pediatr. 2002: 141 : p.793–797.
96. Rosenbloom A. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. Diabetes Care 1990: 13: p.22–33.
97. Durr JA, Hoffman WH, Sklar AH, el Gammal T, Steinhart CM. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. Diabetes 1992: 41: p.627–632.
98. Chugani H., Phelps M., Mazziotta J. Positron emission tomography study of human brain functional development. Ann Neurol 1987: 22: p. 487-497.
99. Wheeler D. et al. Pediatric Critical Care Medicine. Volume 2: Respiratory, Cardiovascular and Central Nervous Systems. Toxic Metabolic Encephalopathy. ISBN 978-1-4471-6356-5 (Online), Springer London, 2014, p. 627-642.
100. Пирьова Б., Начев Н. и сътр. Физиология на човека. Глава 7, Сърдечно съдова система. ISBN: 954-8967-45-6, Издателство МИ"АРСО"- 2000 г., Първо издание, стр. 141-142.
101. Kety S., Polis B. The blood flow and oxygen consumption of the human brain in diabetic acidosis and coma. J.Clin. Invest. 1948: 27: p.500-510.
102. Ditzel J. Raised C.S.F. pressure during treatment of diabetic ketosis. Lancet 1971: 2: p.925–926.
103. Beer S. Fatal ketoacidosis. Lancet 1986: 1: p.563–564.
104. Glaser N. New perspectives on the pathogenesis of cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis in children. Pediatr Endocrinol Rev 2006: 3: p. 379-386.
105. Dunger D., Edge J. Predicting cerebral edema during diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 2001: 344: p.302-303.
106. Bailey D., Bartsch P., Knauth M., Baumgartner R. Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: from the molecular to the morphological. Cell. Mol. Life Sci. 2009: 66: p.3583-3594.
107. Hoffman W., Siedlak S., Wang Y., Castellani R., Smith M. Oxidative damage is present in the fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. Brain Res. 2011: 1369: p.194-202.
108. Cameron F., Keant M., Wellard R. et al: Insights into the acute metabolic changes associated with childhood diabetes. Diabet Med 2005: 22: p.648–653.
109. Harris G., Lohr J., Fiordalisi I. et al: Brain osmoregulation during extreme and moderate dehydration in a rat model of severe DKA. Life Sci 1993: 53: p.185–191.

110. Rose SJ, Bushi M, Nagra I, et al: Taurine fluxes in insulin dependent diabetes mellitus and rehydration in streptozotocin treated rats. Adv Exp Med Biol 2000: 483: p.497–501.
111. Clements RS Jr, Prockop LD, Winegrad AI: Acute cerebral oedema during treatment of hyperglycaemia. Lancet 1968: 2: p.384–386.
112. Prockop LD: Hyperglycemia, polyol accumulation, and increased intracranial pressure. Arch Neurol 1971: 25: p.126–140.
113. Arieff AI, Kleeman CR, Keushkerian A, et al. Effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. J Clin Invest 1973: 52: p.571–583.
114. McManus M., Churchwell K., Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. N Engl J Med 1995: 333: p.1260–1266.
115. Duck S., Kohler E. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. J Pediatr 1981: 98: p.674–676.
116. Krane E. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. J Pediatr 1989: 114: p.166–168.
117. Levitsky L. Symptomatic cerebral edema in diabetic ketoacidosis: The mechanism is clarified but still far from clear. J Pediatr 2004: 145: p.149–150.
118. Brown A. Aetiology of cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. Emerg Med J 2004: 21: p.754–756.
119. Figueroa R, Hoffman W, Momin Z, et al. Study of subclinical cerebral edema in diabetic ketoacidosis by magnetic resonance imaging T2 relaxometry and apparent diffusion coefficient maps. Endocr Res 2005: 31: p.345–355.
120. Nyenwe E., Razavi L., Kitabchi A., Khan A., Wan J. Acidosis: the prime determinant of depressed sensorium in diabetic ketoacidosis Diabetes Care Aug 2010: 33(8): p.1837-1839.
121. Matz R: Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. Lancet 1987: 2: p.689.
122. Garre M, Boles JM, Garo B, et al: Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis: Do we use too much insulin? Lancet 1986: 1: p.220.
123. Drash A. The treatment of diabetic ketoacidosis. J Pediatr 1977: 91: p.858–860.
124. Johanson C., Murphy V. Acetazolamide and insulin after choroid plexus epithelial cell [Na+], pH, and volume. Am J Physiol 1990: 258: F1538–F1546.
125. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A et al. 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: p.12–17.

126. Edge J.A., Y. Roy, A. Bergomi et al. Conscious level in children with diabetic ketoacidosis is related to severity of acidosis and not to blood glucose concentration. Pediatr. Diabetes 2006: 7: p.11–15.
127. Douglas W. Zochodne, Cory Toth Chapter 19 - Diabetes and the Nervous System. Aminoff's Neurology and General Medicine (Fifth Edition), 2014, p.351-368.
128. Glaser N, Ngo C, Anderson S, Yuen N, Trifu A, O'Donnell M. Effects of hyperglycemia and effects of ketosis on cerebral perfusion, cerebral water distribution and cerebral metabolism. Diabetes 2012: 61: p.1831–1837.
129. Glaser N, Bundros A, Anderson S, Tancredi D, Lo W et al. Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis. Pediatric Diabetes 2014: 15: p.484-493.
130. Inward CD, Chambers TL, Edge J: Fluid management in diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child 2002: 86: p.443–444.
131. Sperling M.: Diabetic ketoacidosis. Pediatr Clin North Am 1984: 31: p.591–610.
132. Пирьова Б., Начев Н. и сътр. Физиология на човека. Глава 15, Водно-електролитно и алкално-киселинно равновесие на организма. ISBN: 954-8967-45-6, Издателство МИ"АРСО"- 2000г., Първо издание, стр. 292.
133. Assal J, Aoki T, Manzano F, Kozak G. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. Diabetes 1973: 23: p.405–411.
134. Lever E., Jaspan J. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. Am J Med 1983: 75: p.263–268.
135. Kaye R. Diabetic ketoacidosis- the bicarbonate controversy. J Pediatr 1975: 87: p.156–159.
136. Brown T. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: Is treatment a factor? Emerg Med J 2004: 21: p. 141–144.
137. Chua H.-R., Venkatesh B., Stachowski E., et al.Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis J Crit Care 2012: 27: p.138–145.
138. Rosival V. Very low blood pH is the cause of coma. Journal of Critical Care, Oct.2012: 27(5): p. 512.
139. Basu A, Close C. et al. Persisting mortality in diabetic ketoacidosis Diabet Med, 1993: 10: p. 282–284.
140. Wagner A., Risse A., Brill H.-L., et al.Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very-low-dose insulin application Diabetes Care, 1999: 22: p.674–677.
141. Tasker RC, Lutman D, Peters M. Hyperventilation in severe diabetic ketoacidosis. Pediatr Crit Care Med 2005: 6: p.405–411.

142. Fortune P. Diabetic emergencies in children. Hosp Med 2004: 65(4): p.234–237.
143. Ackerman A. Cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: Can six patients make a difference? Crit Care Med 2006: 34: p. 2258–2259.
144. Curley G., Kavanagh B., Laffey J. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. Crit Care Med 2010: 38: p.1348–1359.
145. Laffey J., Kavanagh B. Hypocapnia. N Engl J Med 2002: 347: p.43–54.
146. Muizelaar J., Marmarou A., Ward J. et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. J Neurosurg 1991: 75: p.731–739.
147. Nag S., Manias J., Stewart D. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema. Acta Neuropathol 2009: 118: p.1180-1185.
148. Thomsen, Jörgen L. F.R.C.Path; Hansen, Tine P. Lipids in the Proximal Tubules of the Kidney in Diabetic Coma. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology Dec 2000: 21(4): p.416-418.
149. Luna J, Gilliland MG, Hewan-Lowe KO, Tanenberg RJ. Postmortem Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis Presenting as the "Dead-in-Bed Syndrome". Endocr Pract. Jul 2014: 20(7): e123-5. doi: 10.4158/EP13473.CR.
150. Rosenbloom AL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis and other acute devastating complications: recent observations. Pediatr Diabetes 2005: 6: 41-49.
151. Puliyel JM, Bhambhani V. Ketoacid levels may alter osmotonicity in diabetic ketoacidosis and precipitate cerebral edema. Arch Dis Child 2003: 88: p. 366.
152. Neufang M. Coma diabeticum. DoctorConsult - The Journal. Wissen für Klinik und Praxis, Volume 2, Issue 4, 2011, p. e217-e220.
153. Hoorn EJ, Carlotti AP, Costa LA et al. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. J Pediatr 2007: 150: p. 467–473.
154. Matz R, Carroll P. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. Ann Intern Med 1982: 97: p.141–142.
155. Пирьова Б., Начев Н. и сътр. Физиология на човека. Глава 13, Физиология на бъбреците. ISBN: 954-8967-45-6, Издателство МИ”АРСО”- 2000 г., Първо издание, стр. 276.
156. Rama Rao K., Norenberg M. Aquaporin-4 in hepatic encephalopathy. Metab. Brain Dis. 2007: 22: p.265-275.
157. Ouyyumi AA, Iaffaldano R, Guerrero JL, et al: Prostacyclin and pathogenesis of hemodynamic abnormalities of diabetic ketoacidosis in rats. Diabetes 1989: 38: p.1585–1594

158. Manley G., Fujimura M., Tonghui M. et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. Nat Med 2000: 6: p. 159–163
159. Dryer S. Na+-activated K+ channels: A new family of large-conductance ion channels. Trends Neurosc 1994: 17: p. 155–161
160. Lam T., Anderson S., Glaser N. et al: Bumetanide reduces cerebral edema formation in rats with diabetic ketoacidosis. Diabetes 2005: 54: p.510–516.
161. Soleimani M., Singh G. Physiologic and molecular aspects of the Na+/H+ exchangers in health and disease processes. J Investigat Med 1995: 43: p.419–430
162. Ditzel J., Standl E. The oxygen transport system of red blood cells during diabetic ketoacidosis and recovery. Diabetologia 1975: 11: p.255-260.
163. Crawford J., Isbell T. et al. Hypoxia, red blood cells, and nitrite regulate NO-dependent hypoxic vasodilatation. Blood 2006: 107: p.566-574.
164. Пирьова Б., Начев Н. и сътр. Физиология на човека. Глава 7, Сърдечно съдова система. ISBN: 954-8967-45-6, Издателство МИ"АРСО"- 2000 г., Първо издание, стр. 128.
165. Mahoney C., Vlcek B., DelAguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. Pediatr Neurol 1999: 21: p.721–727.
166. Isales CM, Min L, Hoffman WH: Acetoacetate and [beta]-hydroxybutyrate differentially regulate endothelin-1 and vascular endothelial growth factor in mouse brain microvascular endothelial cells. J Diabetes Complicat 1999: 13: p.91–97.
167. Stentz F., Umpierrez G., Cuervo R. et al: Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. Diabetes 2004: 53: p.2079–2086.
168. Dalton R., Hoffman W., Passmore G. et al: Plasma C-reactive protein levels in severe diabetic ketoacidosis. Ann Clin Lab Sci 2003: 33: p.435–442.
169. Hoffman W., Burek C., Waller J. et al. Cytokine response to diabetic ketoacidosis and its treatment. Clin Immunol 2003: 108: p.175–181.
170. Dixon A., Jude E., Banerjee A. et al. Simultaneous pulmonary and cerebral oedema, and multiple CNS infarctions as complications of diabetic ketoacidosis: A case report. Diabet Med 2006: 23: p.571–573.
171. Hoffman W. Transcranial Doppler ultrasound assessment of intracranial hemodynamics in children with diabetic ketoacidosis. J Clin Ultrasound 1995: 23: p.517–523.

172. Roberts J, Vavilala M, Schenkman K, et al. Cerebral hyperemia and impaired cerebral autoregulation associated with diabetic ketoacidosis in critically ill children. Crit Care Med 2006: 34: p.2217–2223.
173. Li Ma, Roberts J., Pihoker C. et al. Transcranial Doppler-Based Assessment of Cerebral Autoregulation in Critically Ill Children During Diabetic Ketoacidosis Treatment. Pediatr Crit Care Med 2014: 15: p. 742-749.
174. Glaser N. Cerebral metabolic alterations in children with diabetic ketoacidosis. Diabet Med 2005: 22: p. 515–516.
175. Sherry N., Levitsky L. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Paediatr Drugs. 2008: 10(4): p.209-215.
176. Unterberg AW, Stover J., Kress B., Kiening KL. Edema and brain trauma. Neuroscience 2004; 129: p.1021-1029.
177. Rosenberg G., Yang Y. Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metalloproteinases in cerebral ischemia. Neurosurg. Focus. 2007: 22: E4.
178. Rogers B, Sills I, Cohen M, et al. Diabetic ketoacidosis: Neurologic collapse during treatment followed by severe developmental morbidity. Clin Pediatr 1990: 29: p.451–456.
179. Dunlop K., Woodman D., Carson D. Hypopituitarism following cerebral oedema with diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child 2002: 87: p.337–338.
180. Keller R., Wolfsdorf J. Isolated growth hormone deficiency after cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 1987; 316: p.857–859.
181. Sperling M. Diabetic ketoacidosis in children: The problems continue. Pediatr Diabetes 2005: 6: p.67–68.
182. Merkley K. Treating diabetic ketoacidosis in children while preventing cerebral edema: One hospital's protocol. J Emerg Nurs 2004: 30: p.571.
183. Halperin M, Maccari C, Kamel K. Strategies to diminish the danger of cerebral edema in pediatric diabetes. Pediatr Diabetes 2006: 7: p.191–195.
184. Levin D, Morriss F., Marks J. et al. Essentials of Pediatric Intensive Care. Second Edition. Abnormalities of fluids, electrolytes, and calcium. St. Louis, QMP, 1997, p. 543–547.
185. Mc Donnel C., Pedreira C., Vadamalayan B., Cameron F., Werther G. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hypernatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? Pediatric Diabetes 2005: 6(2): p.90-94.
186. Roe TF, Crawford TO, Huff KR, Costin G, Kaufman FR, Nelson MD Jr. Brain infarction in children with diabetic ketoacidosis. J Diabetes Complications 1996: 10: 100–108.

187. Petzold, S., Kapellen, T., Siekmeyer, M., Hirsch, W., Bartelt, H., Siekmeyer, W. and Kiess, W. Acute cerebral infarction and extra pontine myelinolysis in children with new onset type 1 diabetes mellitus. Pediatric Diabetes 2011: 12: p.513–517

188. Glaser N. Pediatric diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatr Clin North Am 2005: 52: p.1611-1635

189. Jenkins D., Close C., Krentz A. et al. Euglycaemic diabetic ketoacidosis: does it exist? Acta Diabetol 1993: 30: p.251-253

190. Munro J., Campbell I., McCuish A. et al. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. Br Med J 1973: 2: p.578-580

191. Hsia, D. S., Tarai, S. G., Alimi, A., Coss-Bu, J. A. and Haymond, M. W. (2015), Fluid management in pediatric patients with diabetic ketoacidosis and rates of suspected clinical cerebral edema. Pediatric Diabetes 2015: doi: 10.1111/pedi.12268

192. Rosival V. Predictors of Altered Sensorium at Admission in Children with Diabetic Ketoacidosis: Correspondence. The Indian Journal of Pediatrics Feb 2015 http://link.springer.com/article/10.1007/s12098-015-1700-z /downloads (access 21.03.2015)

193. Miltйnyi M., Tulassay T., Szaby A., Kцrner A., Seyberth H. Urinary prostaglandins in hyperglycaemic ketoacidosis of type I diabetes mellitus. Pediatric Nephrology 1990: 4(1): p. 44-47/ http://link.springer.com/article/10.1007/BF00858438

194. Lo, W., O'Donnell, M., Tancredi, D., Orgain, M. and Glaser, N. (2015), Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus. Pediatric Diabetes. doi: 10.1111/pedi.12251

195. Alberti KG, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (1997) International textbook of diabetes mellitus. Wiley, Chichester, p.1218.

196. White P., Dickson B. Low morbidity and Mortality in Children with Diabetic Ketoacidosis Treated with Isotonic Fluids. The Journal of Pediatrics 2013: 163: p. 761-766

197. Felner E., White P. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. Pediatrics 2001: 108: p.735-740.

198. Karavanaki K., Kakleas K., Georga S., Bartzeliotou A. et al. Plasma high sensitivity C-reactive protein and its relationship with cytokine levels in children with newly diagnosed type 1 diabetes and ketoacidosis. Clinical Biochemistry 2012: 45: p.1383-1388.

199.Travis SF, Sugerman HJ, Ruberg RL, Dudrick SJ, Delivoria-Papadopoulos M, Miller LD, et al. Alterations of red-cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of

hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. N Engl J Med. Sep 1971: 285(14): 763-768.

200. Tzaneva V., Iotova V.Childhood IDDM Incidence in Eastern Bulgaria: a 25-year surveillance (1973-1997). Diabetologia, Vol.42, Suppl.1, 1999, 304, A84.

201. Savova R., Popova G., Koprivarova K., et al. Clinical and laboratory characteristics of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus at presentation among Bulgarian children. Diabet. Res. Clin. Pract.1996: 34, Suppl.: S 159-163.

202. Савова Р., Ганчева В., Копривarова К. и сътр. Клинична хетерогенност на захарния диабет при неговата изява в детската възраст. Педиатрия (София), 1996, №4, 14-17.

203. Петров Н., Христова К., Христов Я. (2005): Кома - интензивно лечение, интензивни грижи. ISBN 954-12-0107, Военно Медицинска Академия, София 2005, стр.75-78.

204. Chhapola V., Kanwal S., Shafi O., Kumar V. Predictors of Altered Sensorium at Admission in Children with Diabetic Ketoacidosis. Indian J Pediatr 2014 DOI 10.1007/s12098-014-1449-9

205. Tiwari L., Muralindharan J., Singhi S. Risk factors for cerebral edema in diabetic ketoacidosis in a developing country: Role of fluid refractory shock*. Pediatr Crit Care Med 2012: 13(2): p. e91-e96.

206. Vanelli M., Chiari G., Ghizzoni L., Costi G., Giacalone T., Chiarelli F. Effectiveness of a prevention programme for diabetic ketoacidosis in children. Diabetes Care 1999: 22: p.7-9.

207. Vanelli M. Education and public information: preventing diabetic ketoacidosis in Italy. Diabetes Voice 2007: 52: p.39-41.

208. King BR, Howard NJ, Verge CF et al. A diabetes awareness campaigh prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2012: 13: 647-651.

209. Maahs D., Hermann J., Holman N., Foster N. et al. Rates of Diabetic Ketoacidosis: International Comparison With 49,859 Pediatric Patients With Type 1 Diabetes From England, Wales, the U.S., Austria, and Germany Diabetes Care August 17, 2015; doi: 10.2337/ dc15-0780

210. Watts W., Edge JA. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? Pediatric Diabetes 2014: 15: p.271-276.

211. Umpierrez GE, Digirolamo M, Tuvlin JA et al. Differences in metabolic and hormonal milieu in diabetic- and alcohol-induced ketoacidosis. J Crit Care 2000: 15: p.52-59.

212. Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. Medicine (Baltimore) May 1986: 65(3): p.163-172.