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

ДИАБЕТНА КЕТОАЦИДОЗА И КОМА В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"

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

Автореферат

на дисептационен труд за присъждане на образователна и научна степен

“Доктор”

Научна специалност: Педиатрия

Изготвен 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 Нисим Калева, дм

Доц. Д-р Чайка Кирилова Петрова, дм

Резервни членове:

Проф. Д-р Пенка Илиева Переновска, дм

Доц. Д-р Адриана Кирилова Анадолийска, дмн

София, 2016 г.

Дисертационният труд е написан на 132 стандартни машинописни страници и е онагледен с 48 таблици и 19 фигури (номерацията на фигурите и таблиците в автореферата не съответства на тази в дисертационния труд).

Библиографската справка включва 212 литературни източника, от които 9 на кирилица и 203 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет към Катедра по Педиатрия, Медицински университет – София.

Дисертантката работи като лекар-ординатор в Клиника по пулмология с отделение за интензивно лечение при СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев”- гр. София

Публичната защита ще се състои на 07.06.2016 г. от 13:30 ч. в аудиторията на СБАЛДБ, бул.„Акад. Иван Гешов” № 11, ет. 4.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ - София и са на разположение в Научния отдел на Медицински факултет, МУ – София, ул. „Здраве” № 2.

СЪДЪРЖАНИЕ

I УВОД……6
II ЦЕЛ……..……9
III ЗАДАЧИ……..……...9
IV МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ……...10
V РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ……...12
1. Честота на хоспитализация за ДКА на пациентите с тип 1 ЗД в СБАЛДБ за периода 01.01.2009 – 31.12.2014 г……12
1.1. Брой хоспитализирани пациенти с ДКА и разпределението им според давността на диабета……...12
1.2. Честота на тежката ДКА при диагнозата на тип 1 ЗД в СБАЛДБ……13
1.3. Сезонност на хоспитализацията за ДКА……14
1.4. Честота на хоспитализация за ДКА при пациентите с *новооткрит диабет*……..15
1.4.1. Разпределение по възраст и пол на пациентите с ДКА и *новооткрит диабет*……...15
1.4.2. Честота на дебюта с ДКА според образованието на родителите……...17
1.5. Честота на хоспитализация за ДКА при пациентите с *вече диагностициран диабет*…...18
1.5.1. Разпределение по възраст и пол на пациентите с ДКА и *вече диагностициран диабет*18
1.5.2. Причини за ДКА при пациентите с *установен* диабет……...19
2. Рискови фактори за рецидивираща ДКА……...20
3. Клинични и лабораторни показатели, лечение и усложнения при общата група с ДКА….22
3.1. Изходни лабораторни показатели на общата група пациенти с ДКА……..22
3.2. Разпределение на различните степени на съзнание при хоспитализацията……24
3.3. Проведено лечение за ДКА преди хоспитализацията в СБАЛДБ……25
3.4. Проведено лечение за ДКА на общата група пациенти……26
3.5. Честота на усложненията при общата група пациенти с ДКА……27
3.6. Изход от ДКА при общата група пациенти……27
4. Анализ на рисковите фактори за нарушено съзнание при ДКА……..28
4.1. Анализ на рисковите фактори за нарушено съзнание *при* хоспитализацията……28
4.1.1. Зависимост на нивото на съзнание *при хоспитализацията* от социално-демографските фактори и давността на диабета……..28
4.1.2. Зависимост между нивото на съзнание *при хоспитализацията* и възрастта, изходните клинични и лабораторни показатели……..29

4.1.3. Зависимост между *степента* на нарушено съзнание при хоспитализацията и възрастта, pH и pCO_2……..31
4.2. Честота и рискови фактори за мозъчен оток при ДКА……..33
4.2.1. Зависимост между развитието на *мозъчен оток* и възрастта, давността на диабета и лабораторните показатели……...35
4.2.2. Зависимост между развитието на мозъчен оток и терапевтичното поведение……37
5. Сравнителен анализ на лечението на ДКА и нейните усложнения между периодите преди и след въвеждане на протокола на ISPAD от 2009 г…….....41
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.)……...…41
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.)……...43
5.3. Сравнителен анализ на лечението на мозъчния оток преди и след 30.06.2010 г……....44
VI ИЗВОДИ……..45
VII ПРИНОСИ……..47
VIII ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДОКТОРСКИЯ ТРУД…….....48

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

ХХС - хипергликемично хиперосмоларно състояние

ЦВК - ценрален венозен катетър

ЦНС- централна нервна система

ЦСТ- цереброспинална течност

ЯМР- ядрено-магнитен резонанс

ADC - apparent diffusion coefficient - измерим 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

HbA_{1c} – 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 (Patterson C, Dabelea D).

Диабетната кетоацидоза (ДКА) е остро 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 (Foster D, Wolfsdorf J).

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 (Rewers A, Usher-Smith J). 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 (Bui H, Levy-Marchal C, Rodacki M). При установен диабет рискът от ДКА е 1-10% за пациент на година (Hanas R, Cengiz E, Rewers A).

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 (Curtis J, Decourcey D, Ghetti S).

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 (Keane S, Ho J, Daneman D). Комата в резултат на мозъчен оток отговаря за до 90% от леталните случаи на деца с ДКА (Glaser N, Edge J).

Мозъчният оток е животозастрашаващо усложнение при 0,5-1,5% от всички случаи на ДКА в детска възраст и има „опустошителни" последици (Rosenbloom A). Честотата на клинично изявения мозъчен оток в национални проучвания на САЩ, Великобритания, Канада и Швеция варира между 0,5 и 0,9% (Glaser N, Edge J, Lawrence S, Hanas R). По данни

на редица изследователи честотата на субклиничния мозъчен оток е многократно по-висока (Krane E, Hoffman W, Glaser N).

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 (Glaser N, Barnett P, Edge J).

На фона на напредъка в ранната диагностика и подобреното лечение, смъртността от диабетна кетоацидоза остава относително постоянна през последните шест десетилетия (Edge J). 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 (Dillon E).

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.

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.

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 (Duck S, Arieff A, Harris G). По-скорошни проучвания предпоказват, че изходните дехидратация и церебрална хипоперфузия са свързани с мозъчната увреда при ДКА (Glaser N, Yuen N). 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 (Rosenbloom A, Glaser N).

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 (Bath L, Glaser N).

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 (Walcott B). След мозъчно увреждане, промените в йонните градиенти поетапно с времето водят до прогресия на т.н. цитотоксичен оток до йоногенен, и накрая - до вазогенен (Simard J). В подкрепа на това е и дезинтеграцията на кръвно-мозъчната бариера, установена в случаите на фатална ДКА-кома (Hoffman W, Vavilala M).

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 (Levin D). 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 усложнения.

На този етап единственият сигурен начин да се понижат смъртността и остатъчната болестност от мозъчен оток при ДКА е превенцията на 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 кома и мозъчен оток при ДКА.

Проучването има за цел да установи:

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

II 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.

III 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.

IV МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. МАТЕРИАЛ

Проведе се ретроспективно проучване на 256 пациенти, лекувани за ДКА в СБАЛДБ за периода февруари 2003 г. - март 2015 г. вкл. В анализа на честотата на хоспитализация за ДКА на пациенти с тип 1 захарен диабет в СБАЛДБ са включени само данните от 01.01.2009г. до 31.12.2014г . - за останалия период липсват единични случаи.

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

2.1. Документални методи.

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

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.
2) Вариационен анализ.
3) Графичен анализ.
4) Алтернативен анализ.
5) Точен тест на Фишер и тест χ^2.
6) Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк.
7) Т-критерий на Стюдънт.

8) Непараметричен тест на Крускал-Уолис.
9) Непараметричен тест на Ман-Уитни.
10) Бивариантен корелационен анализ.
11) Регресионен анализ.

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 тип 1 ЗД, наличие на придружаващо заболяване, 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.

3) Данни от лабораторните изследвания: ПКК, CRP, КАС, изходни и контролни стойности на гликемията, 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, а за серумен осмолалитет - формулата: 2 х коригиран $Na^+ + K^+ + Glu + Urea$, mOsm/kg**.**

4) Данни за проведеното лечение:

- ✓ венозна рехидратация;
- ✓ инсулиново лечение;
- ✓ начало на калиевата субституция;
- ✓ приложение на натриев хидрогенкарбонат и pH при приложението 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 $\geq$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.

V 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 сътр. върху 187 деца с ДКА, делът на пациентите с новооткрит диабет е 26%. Установеният при нас по-висок дял на новооткрит диабет при ДКА вероятно е свързан с ролята на СБАЛДБ като водещ 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.

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: 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% (Wolfsdorf J). По данни на A. Rewers и сътр., честотата на началната ДКА в САЩ е относително устойчива през последните години – средно около 25%.

Следователно, 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.

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.

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	

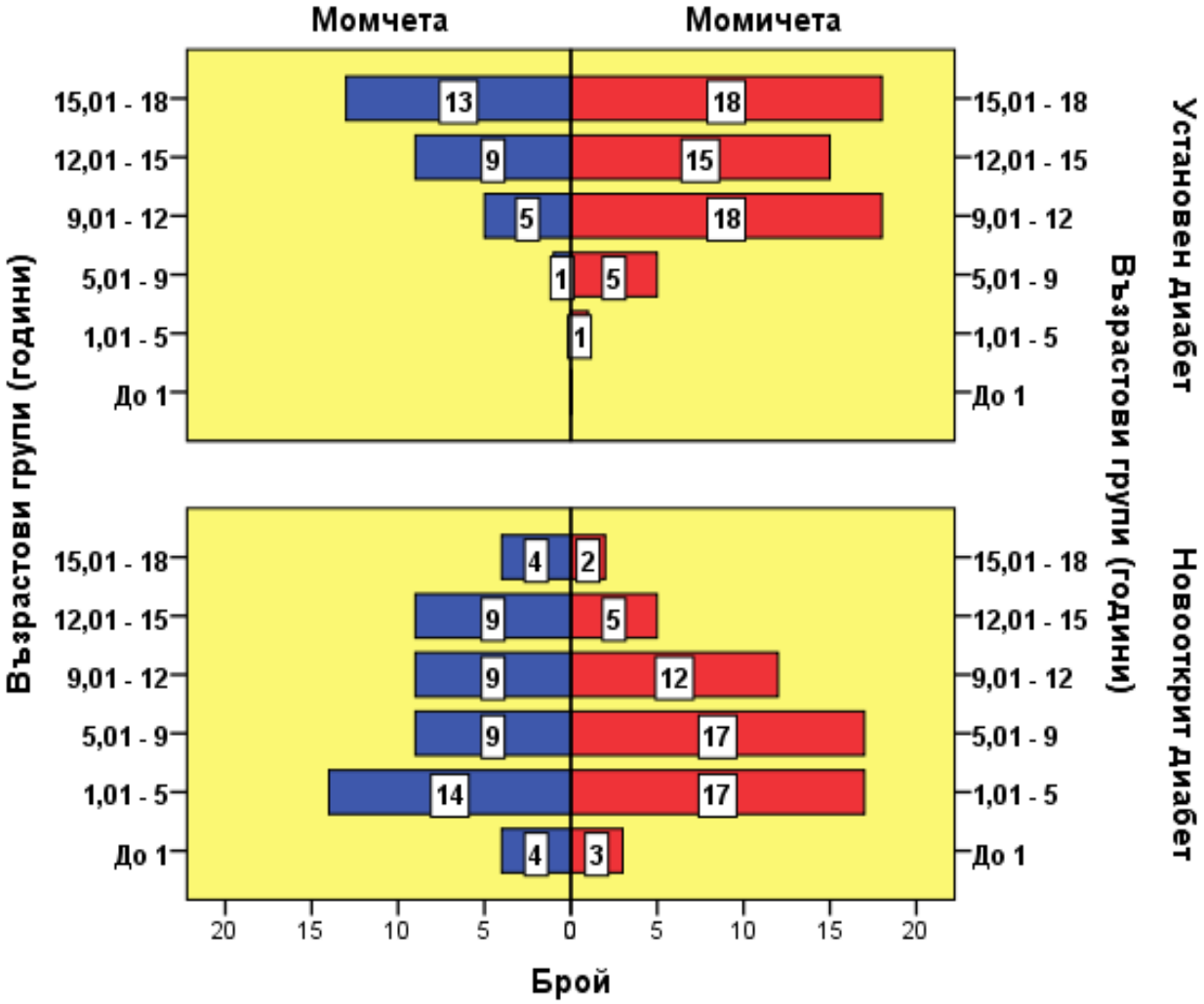
Тези данни показват, че респираторните инфекции, чийто пик е през есенно-зимния сезон, не са провокиращ фактор за по-остро настъпваща инсулинопения както при новооткритите, така и при диагностицираните пациенти.

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.

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 - 5 г. и 5 - 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 диабетната кетоацидоза настъпва по-бързо при по-малките пациенти поради това, че те имат по-ниски 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.

От табл. 4 се вижда, че с най-висока честота на дебют с ДКА са децата от най-малката възрастова група - под 5 години. Този резултат потвъждава данните на M. Fritsch и J. Rosenbauer, че с най-голям риск от ДКА при диагнозата на диабета са децата под 4 години. 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)**

Не се установяват значими полови различия в относителния дял на ДКА при новооткрит диабет (табл. 5).

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	

Тези резултати потвърждават данните на B. Cohn и M. Fritsch за липса на полово-свързана разлика в честотата на ДКА при диагностициране на захарния диабет. Това би могло да се обясни с липсата на полова детерминираност на заболяването (Дамянова М, Константинова М; DIAMOND Project Group).

Извод: Необходимо е повишаване 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 диабета при децата.

1.4.2. Честота на дебюта с ДКА според образованието на родителите

От табл. 6 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 6. Сравнителен анализ на честотата на ДКА като дебют 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	
Начално и основно	74	13	17,6	p<0,1	p<0,05
Средно	246	52	21,1		
Висше	208	33	15,9		
Няма данни	28	2	3,6		
Общо	567	105			

Извод:

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 *вече диагностициран диабет*

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

От сравнителния анализ по възрастови групи на пациентите с ДКА и известен диабет (табл. 7) 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. 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 паралелно с увеличаване на възрастта.

Таблица 7. 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. 7, **липсва** статистически значима разлика в честотата на ДКА между двата пола в отделните възрастови групи, но за периода 2009 - 2014 г. като цяло има тенденция за по-висока честота при момичетата - табл. 8 (p=0,074, p<0,1).

Таблица 8. Сравнителен анализ на честотата на ДКА при диагностициран тип 1 ЗД според 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 данните на M. Fritsch и J. Rosenbauer, че рискът от ДКА при установен диабет е най-висок при подрастващите момичета.

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

От разпределението на кетоацидозите според причината (табл. 9) 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 9. 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".

Средната възраст на пациентите с декомпенсация в хода на инфекция е 12,5 години, а тази на болните, съзнателно пропускащи инсулин - 14,7 години (табл. 9). 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.

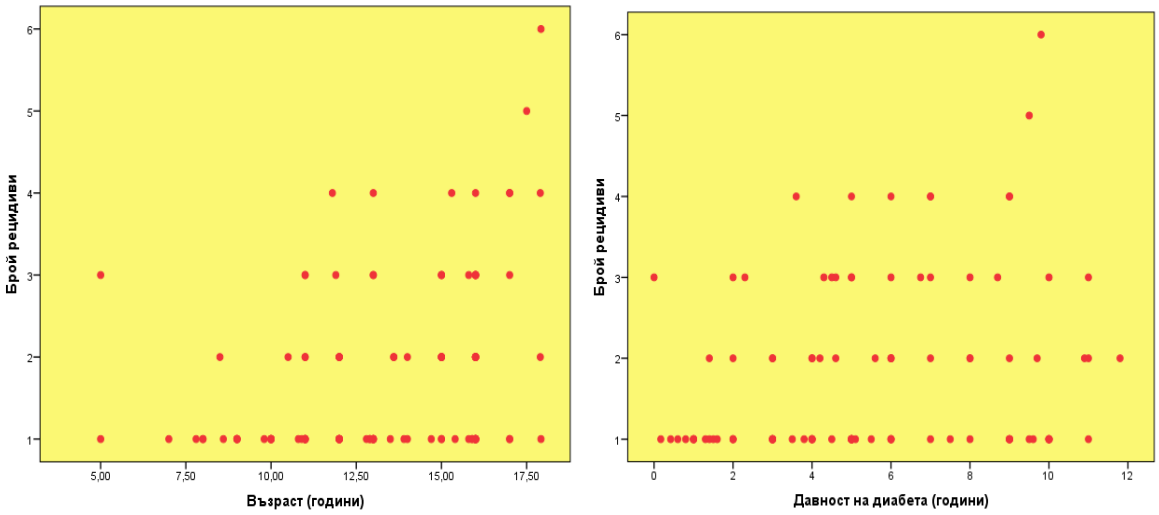
Следователно, с цел превенция на ДКА при болните с диагностициран диабет са необходими допълващо обучение и психологическа подкрепа за справяне както с „болните дни", така и с нарушената мотивация за лечение и самоконтрол на заболяването. Затова, за да се осигури адекватна подкрепа на пациентите и на семействата им, е необходимо да има екип от лекар, обучител (мед. сестра), психолог и по възможност - социален работник.

2. Рискови фактори за рецидивираща ДКА

Резултатите от табл. 10 и фиг. 2 показват, че броят на рецидивите **корелира** еднопосочно с възрастта и с давността на диабета.

Таблица 10. Корелационен анализ 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. 7, стр. 18).

Този резултат потвърждава данните на C. Smith, A. Rewers и M. Fritsch за нарастване на риска от рецидивираща ДКА с нарастване на възрастта. За разлика от нас, M. Fritsch и сътр. не установяват зависимост между броя на рецидивите и давността на диабета.

При изследване на зависимостта между броя на рецидивите и демографските показатели (табл. 11) **не** се открива връзка между броя рецидиви и пола, местоживеенето и образованието на родителите, но се установява сигнификантна зависимост между **броя** рецидиви и **наличието на придружаващи поведенчески проблеми.**

Таблица 11. 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		
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
Придружаващи поведенски проблеми			
Не	76	1,54	0,87
Да	22	2,64	1,40
	p = 0,002		

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

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

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

3.1. Изходни лабораторни показатели на общата група

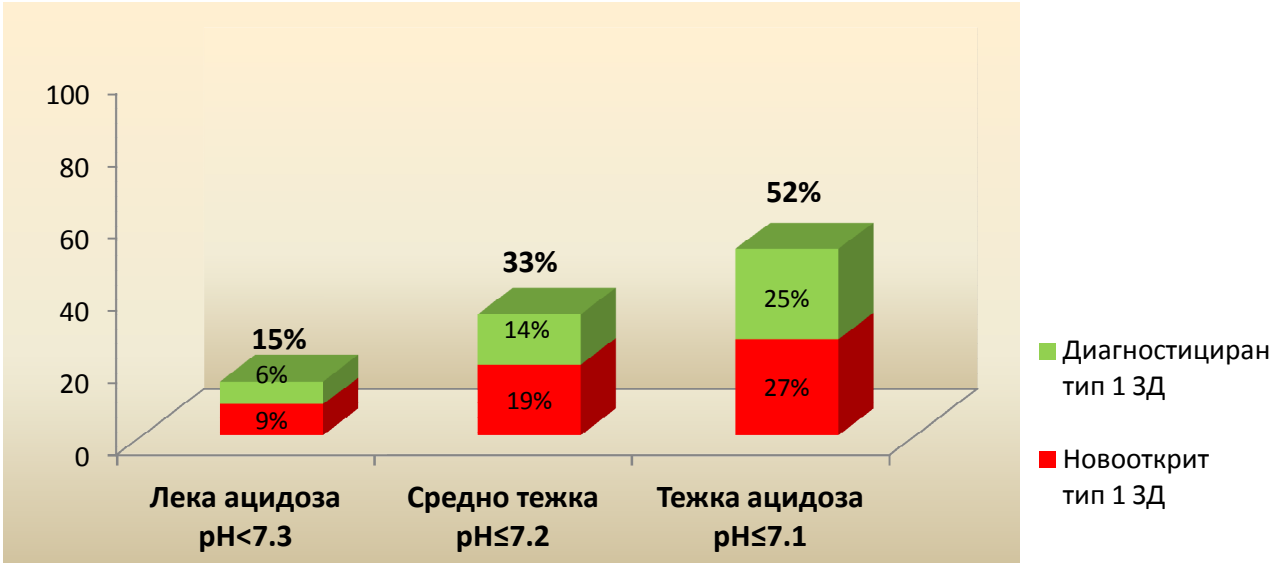
От анализа на лабораторните показатели при хоспитализацията (табл.12) се установява средна стойност на pH 7,08, която съответства по критерии на тежка ДКА. Високата средна стойност на анионния дефицит при хоспитализацията - 41,3 mmol/L, четирикратно надвишаваща физиологичната, илюстрира драматичните метаболитни отклонения при изследваните болни.

Таблица 12. 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
Ефективен осмолалитет (mOsm/kg)	147	323,29	16,32	321,37	283,16	374,30

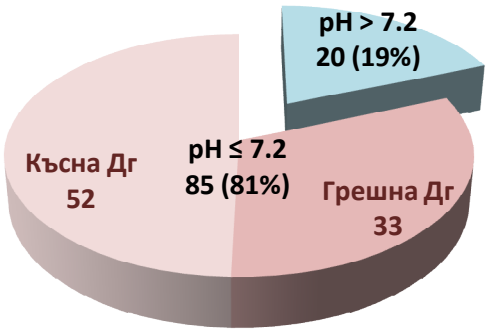
Получените завишени стойности на хематокрита и левкоцитите кореспондират с дехидратацията, стреса и ацидозата при изследваните пациенти. Повишените азотните тела също отразяват дехидратацията, усложнена при 17 от пациентите с транзиторна ОБН.

Разпределението на цялата група от 256 пациенти според тежестта на ацидозата (фиг.3) 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 3. Разпределение на всички пациенти по степен на тежест на ацидозата (%)

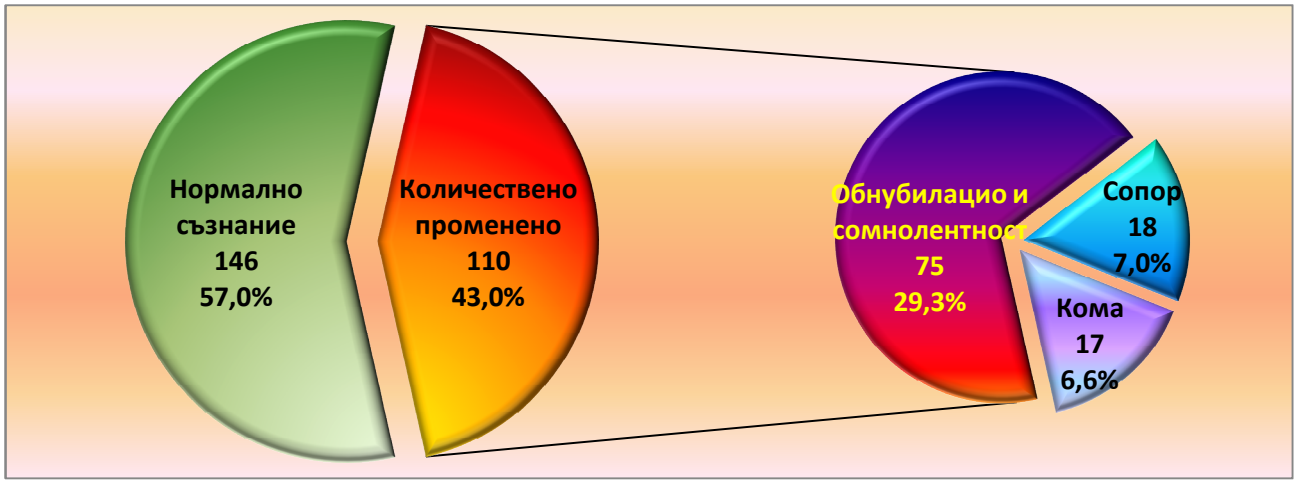
От направения допълнителен анализ се установява, че при 2/3 от новооткритите пациенти, дебютиращи с тежка ДКА, късно е потърсена медицинска помощ. При останалата 1/3 от пациентите диагнозата е забавена, въпреки своевременно потърсената медицинска помощ (фиг. 4).



Фиг. 4. Разпределение на новооткритите пациенти според pH и причините за pH≤7.2

3.2. Разпределение на различните степени на съзнание при хоспитализацията

От разпределението на пациентите според нивото на съзнание при хоспитализацията (фиг. 5) се вижда, че преобладават (в 57%) децата с нормално съзнание.



Фигура 5. Ниво на съзнание при хоспитализацията

Сред болните с променено съзнание най-много са тези с обнубилацио и сомнолентност, а най-малко - пациентите в кома - 6,6% от общата група изследвани.

Таблица 13. Литературни данни за променено съзнание при ДКА

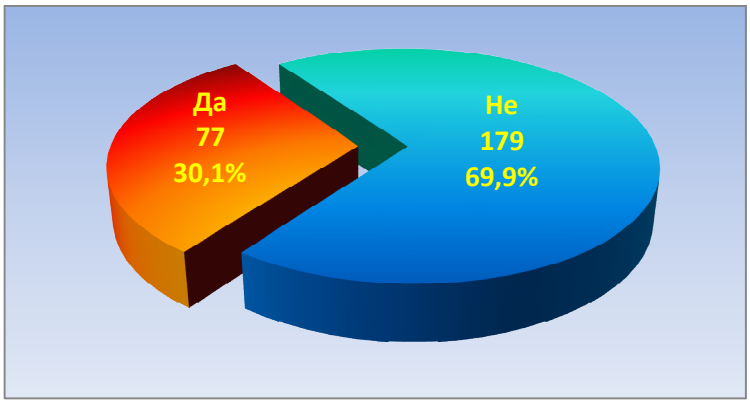
Проучване, година (държава)	Общ брой случаи на ДКА	Пациенти с променено съзнание	Пациенти в кома (%)	Пациенти с тежка ДКА (%)
Chhapola, 2014 (Индия)	139	68%	няма данни	няма данни
L. Tiwari, 2012 (Индия)	77	61%	няма данни	няма данни
Настоящо, 2015 (България)	256	43%	6,6%	52%
J. Edge, 2006 (Великобритания)	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. 13).

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

3.3. Проведено лечение за ДКА преди хоспитализацията в СБАЛДБ

От анализа на пациентите според наличието на доболнично лечение (фиг. 6) се установява, че при 1/3 (77) от тях лечението за ДКА е започнато в друго болнично заведение.



Фигура 6. 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. 14, стр. 26). 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 тежка кетоацидоза.

Началната венозна рехидратацията е в обем 8,4 ml/kg/час, което отговаря на препоръките на ISPAD 2009 за начално обемозаместване.

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 $NaHCO_3$.

Инсулиновата терапия е започната средно на 73$^{-тата}$ минута, в 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 4.2.2.)

3.4. Проведено лечение за ДКА на общата група пациенти

Таблица 14. Вариационен анализ на терапевтичните показатели на всички пациенти

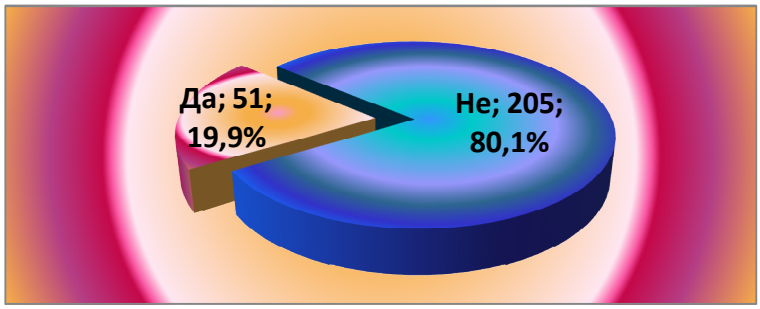
Показател	Брой пациенти	$\overline{X}$ показател	SD	Median	Min	Max
Брой часове доболнично лечение	74	2,29	1,71	2,00	0,50	10,00
Начало на калиевата субституция (час)	253	2,72	1,69	2,50	0,01	9,00
Време на добавяне на глюкоза (час)	166	2,47	1,41	2,42	0,00	5,58
Гликемия при добавянето на чист глюкозен разтвор (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 препоръчваното от ISPAD 2009 включване на калия „веднага след началното заместване на обема и заедно с началото на инсулиновата терапия". Това е така, защото при част от пациентите хоспитализацията е след започнатото лечение в друга болница, а при други липсва диуреза през първите часове.

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". 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.

3.5. Честота на усложненията при общата група пациенти с ДКА

От анализа за наличието на усложнения при ДКА (фиг. 7) се установява, че около 20% от всички 256 пациенти са развили по едно или повече усложнения.



Фигура 7. Наличие на усложнение при ДКА

При 92,1% от болните с усложнения е налице мозъчен оток (суспектен или явен) - табл. 15.

Таблица 15. 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 пациенти са развили по повече от едно усложнение

3.6. Изход от ДКА при общата група пациенти

Най-честият изход от ДКА е този с подобрение - в 98% (табл. 16). При 4 пациенти е налице влошаване - двама са с остатъчна централна хемипареза и двама – с ятрогенен пневмоторакс при поставяне на ЦВК. Смъртността от ДКА в настоящото проучване е 0,4% - напълно съизмерима с литературните данни от 0,15 - 0,31% (Curtis J, Decourcey D, Edge J).

Таблица 16. 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	

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

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 (табл. 17).

Таблица 17. 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
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. 18 става ясно, че изходното ниво на съзнание **не** показва статистическа зависимост с възрастта на пациентите. За разлика от нашите, данните на J. Edge и сътр. показват, че потиснатото съзнание е значимо по-често при по-малките деца, като те са застрашени от по-тежка депресия на съзнанието дори и при по-високо pH - над 7,0.

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.

Установеното по-ниско pCO_2 при групата с нарушено съзнание (табл. 18) 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.

От анализа на връзката на нивото на съзнание с изходния серумен осмолалитет и с коригирания Na^+ се вижда (табл. 18), 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. 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".

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.

Таблица 18. 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

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. 19. 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. 19) 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 (Edge J, Bello F, Marcin J, Mahoney C). Според K. Alberti и сътр. причина за комата при ДКА е тежката ацидоза, която инхибира активността на pH-зависимите гликолитични ензими. 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.

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 приема.

Таблица 19. 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 на липса на сигнификантна разлика, а различните – на наличие на такава ($p<0,05$)**

4.2. Честота и рискови фактори за мозъчен оток при ДКА

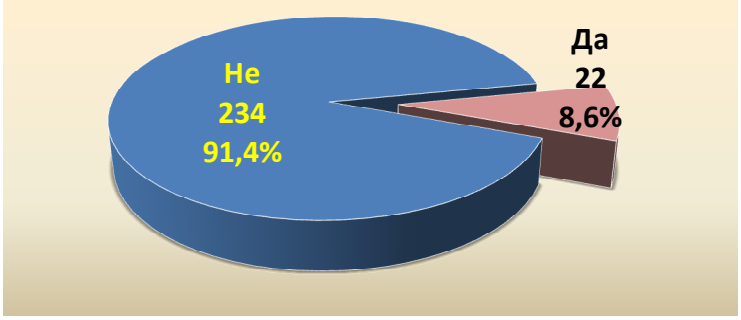
Мозъчният оток (МО) при ДКА се счита за клинична диагноза и се среща и при липсата на радиологични доказателства (Lawrence S). В проучването всички 22 пациенти с клиничен мозъчен оток покриват критериите на ISPAD 2009 за диагнозата - табл. 20.

Таблица 20. Критерии за диагноза на пациентите с клиничен мозъчен оток, приложена терапия за мозъчен оток

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., Дек.
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., Ф.
2015	255							+			1	1	Кома	Манитол

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

Отнесено спрямо общия брой изследвани пациенти (256), усложнението клиничен мозъчен оток в настоящото проучване се наблюдава с честота 8,6% - фиг. 8. Пет (23%) от всички 22 пациенти с мозъчен оток постъпват в СБАЛДБ в това състояние, като 4 от тях имат започнато лечение за ДКА преди хоспитализацията. Останалите 17 болни (77%) развиват мозъчен оток в хода на терапията, средно между 7$^{-мия}$ и 8$^{-мия}$ час от началото ѝ, при граници от 1$^{-ви}$ до 24$^{-ти}$ час.



Фигура 8. Наличие на клиничен мозъчен оток

Отчетената в настоящото проучване честота на мозъчния оток 8,6% е напълно реална и съответства на цитираните, особено напоследък, съобщения в литературата.

Литературни данни за честотата на свързания с ДКА мозъчен оток

Проучване	Година	Брой случаи на ДКА	Честота на МО (%)
F. Bello и J. Sotos	1990	1006	1,1
T. Bui и сътр.	2000	630	2,1
J. Edge и сътр.	2001	2940	0,7
N. Glaser и сътр.	2001	6977	0,9
L. Tiwari и сътр.	2012	77	26

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**. 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". И други изследователи считат, че мозъчният оток е нерядко явление при децата с ДКА и възниква много по-често, с вариращa степен на тежест (Krane E, Hoffman W). Съществува хипотеза, че клинично изявеният мозъчен оток всъщност представлява най-тежката изява на един всеобщ за ДКА патофизиологичен феномен (Wolfsdorf J, Glaser N).

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

Както се вижда от табл. 21, **липсва** сигнификантна зависимост между новооткритията 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.

Таблица 21. Анализ на връзката между новооткритията 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. 22, стр. 36) се установява, че **липсва** сигнификантна разлика във възрастта на двете групи болни. Този резултат потвърждава данните от три мултицентрови проучвания (американско, британско и канадско), според които възрастта на децата с ДКА не е свързана с развитието на мозъчен оток (Glaser N, Edge J, Lawrence S).

В ръководствата на ISPAD „по-малката възраст" продължава да се съобщава като рисков фактор за мозъчен оток, вероятно за да се акцентира върху потенциалните опасности при лечението на ДКА при най-малките.

От проведения анализ на връзката между изходните биохимични показатели и клиничния мозъчен оток (табл. 22) 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).

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

Таблица 22. Анализ на възрастта и лабораторните показатели според наличието на клиничен мозъчен оток

Показател	Без мозъчен оток			С мозъчен оток			p
	Брой	$\bar{X}$	SD	Брой	$\bar{X}$	SD	
Възраст (г)	234	10,58	4,79	22	9,91	5,15	0,519
Изходно венозно 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 в хода на лечението (mmol/L)	48	0,90	0,43	8	0,57	0,41	0,027

От проведения анализ на зависимостта между мозъчния оток и комбинацията от pH≤7,0 и гликемия над 22,0 mmol/L (табл. 23) се установява, че изследваната лабораторна констелация е сигнификантно свързана с развитието на мозъчен оток (p<0,001).

Таблица 23. 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

Ето защо е необходимо внимателно мониториране на неврологичния статус на пациентите с изходна биохимична констелация от pH≤7,0 и гликемия ≥22,0 mmol/L - те са с повишен риск от развитие на мозъчен оток.

Както се вижда от табл. 22, 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 могла да бъде понижената доставка на кислород към тъканите в резултат на хипофосфатемията. Изчерпването на фосфата води до изчерпване на ATP и до понижение на 2,3-дифосфоглицерата в еритроцитите, с последващо изместване наляво на дисоциационната крива кислород-хемоглобин (повишен афинитет на хемоглобина към кислорода) и понижаване доставката на кислород към тъканите (Travis S). Вероятно мозъчната хипоксия при остра хипофосфатемия е причина за неврологичните симтоми, вариращи от раздразнителност и обнубилацио до гърчове и кома.

4.2.2. Зависимост между развитието на мозъчен оток и терапевтичното поведение

Както се вижда от табл. 24, 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 наляво на кислородната дисоциационна крива, или на предизвиканата от $NaHCO_3$ парадоксална ацидоза в цереброспиналната течност, или и на двете (Inward C, Sperling M).

Таблица 24. 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	
Да	62	27,3	11	51,7	
Спад на серумния осмолалитет с повече от 20 mOsm/kg за първите 6 часа от лечението					0,392
Не	26	68,4	11	55,0	
Да	12	31,6	9	45,0	

От сравнителния анализ на групите с и без мозъчен оток (табл. 24) става ясно, 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. Считаме, че най-вероятно причина за това е приложението на Натриев бикарбонат, 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 развитие на мозъчен оток.

За разлика от Hoorn и сътр., 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. 24). Освен това, при сравнителния анализ между групите с и без мозъчен оток (табл. 25) се установява, че **липсва** зависимост между развитието на мозъчен оток и времето на добавяне на глюкозен разтвор към физиологичния, т.е. мозъчният оток **не е** свързан нито с ранната инфузия на хипотонични разтвори, нито със спада 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 рязко спада или когато се развива хипонатриемия, нивото на антидиуретичния хормон остава повишено с цел задръжка на вода (Kliegman R). Това би могло да причини водна интоксикация и мозъчен оток.

Таблица 25. 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 год.	42	0,082	0,022	6	0,090	0,020	-
Доза на венозния инсулин (UI/kg/h) през първите 6 часа, възраст ≥6 год.	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

Както се вижда от табл. 25, развитието на мозъчен оток е сигнификантно свързано с **по-големия обем** венозно инфузирани и общо приети течности през първите 4 часа от лечението.

Не се установява зависимост между развитието на мозъчен оток и **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 значима връзка с развитието на мозъчен оток (табл. 25). Тези резултати потвърждават данните от мащабно многоцентрово американско проучване, според които тоничността на инфузията и дозата на инсулина не са свързани с развитието на церебрален едем при ДКА (Glaser N, Barnett P).

За разлика от това, съществува сигнификантна зависимост между развитието на мозъчен оток и по-късното започване на калиевата субституция - след 4$^{-тия}$ час (табл. 25). Вероятно ритъмно - проводни 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 мозъчен оток при ДКА са:

- Продължителната и тежка ацидоза;
- Високата изходна хипергликемия;
- Тежкостепенната дехидратация с начална азотемия;
- Констелацията от pH $\leq$ 7,0 и гликемия $\geq$ 22,0 mmol/L;
- Спадът на серумните фосфати под 0,6 mmol/L по време на лечението.
- Приложението на натриев бикарбонат;
- По-големият обем инфузирани течности през първите 4 часа;
- 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. 26), 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 26. 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 време на добавяне на глюкозен разтвор (табл.27) 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. 27, **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.

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 венозната инфузия.

Таблица 27. 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

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. 28), се установява, че **след 30.06.2010 г.** честотата на клиничния мозъчен оток е статистически достоверно **по-ниска** спрямо периода преди това ($p<0,05$) и няма настъпили екзитуси на деца с ДКА.

Таблица 28. 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	%	
Клиничен мозъчен оток	15	16,0	7	5,6	<0,05
Летален изход от ДКА	1	1,1	0	0,0	n.s.

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 на спад в честотата на най-тежката кетоацидоза, се осъществи сравнителен анализ на честотата на ДКА с pH<7,0 между двата периода. Както се вижда от табл. 29, **след** 30.06.2010 г. честотата на случаите с pH под 7,0 е значимо **по-ниска**, т.е. налице е по-ранна диагностика на ДКА.

Таблица 29. 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

Извод: 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 рехидратация през първите 6 часа, след въвеждането на корекциите честотата на мозъчния оток значително намалява и няма настъпили екзитуси. Вероятно това се дължи на:

- по-ниската честота на тежките кетоацидози, с по-рядко приложение на бикарбонат;
- по-честото провеждане на равномерна рехидратация, с по-бавна корекция на метаболитните нарушения.

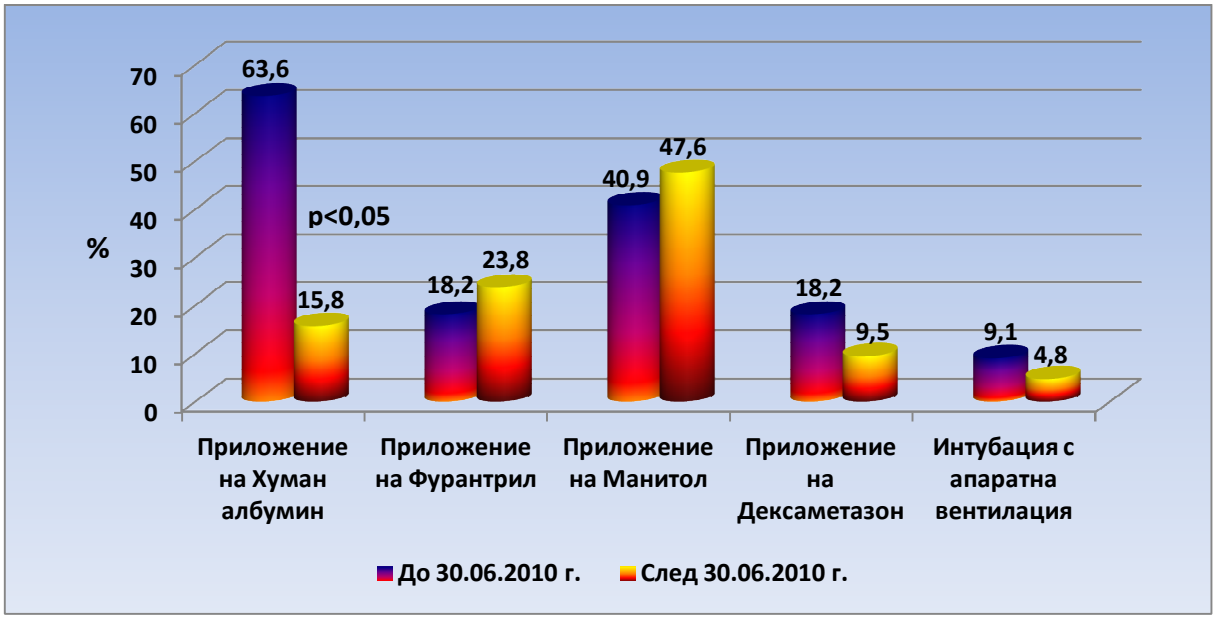
5.3. Сравнителен анализ на лечението на мозъчния оток преди и след 30.06.2010г.

Анализът на данните за терапевтичните подходи при мозъчен оток преди и след 30.06.2010 г. (табл. 30 и фиг. 9) 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 30. 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. 9), 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", като препарат на първи избор е именно препоръчваният в ръководствата **Манитол**.



Фигура 9. Сравнителен анализ на лечението за мозъчен оток според периода

VI ОБЩИ ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ

1. Диагнозата на тип 1 ЗД сред детското население на Западна България закъснява - 1/5 от болните са диагностицирани 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 ЗД 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.

5. 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.

6. 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.

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

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

8. 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.

9. 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 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**.

- Медикацията с **натриев бикарбонат**.

- **По-големият обем** венозна и перорална рехидратация през първите 4 часа.

- **По-големият обем** венозна рехидратация през първите 24 часа.

- **Късното** започване на калиевата субституция (след 4$^{-тия}$ час).

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

- по-рядкото, прецизирано приложение на натриев бикарбонат;
- провеждането на равномерна венозна рехидратация.

11. Липсата в България на калиев фосфат излага пациентите с ДКА на повишен риск от развитие на мозъчен оток.

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

VII 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.

VIII 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., Iliev D.: 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.