



PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ВАРНА
„Проф. д-р Параскев Стоянов”, Факултет „МЕДИЦИНА“

Катедра „Анестезиология, спешна и интензивна медицина“

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” на
тема:

**ПРОМЕНИ ВЪВ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛИТНОТО
РАВНОВЕСИЕ
ПРИ ОРГАНЕН ДОНОР С МОЗЪЧНА СМЪРТ
И КОРЕКЦИЯТА ИМ В ИНТЕНЗИВНАТА
КЛИНИКА**

Д-р Боряна Иванова Георгиева

Научна специалност
„Анестезиология и интензивно лечение“ – 03.01.38

Научен ръководител
Доц. д-р Боряна Найденова Иванова-Събева, д.м.

гр. Варна, 2024 г.

Дисертационният труд съдържа общо 132 страници, онагледен е с 45 фигури и 52 таблици. Книгописът съдържа 124 заглавия, от които 5 на кирилица и 119 на латиница.

Проучването, прегледите, лабораторните изследвания и наблюдението са осъществени в структурите на УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна.

Докторантът заема длъжност „лекар-асистент“ в Клиника по анестезиология и интензивно лечение при УМБАЛ „Св. Марина“ – гр.Варна и Катедра „Анестезиология, спешна и интензивна медицина“ при Медицински университет - Варна.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури от Катедрен съвет на КАСИМ при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна с протокол №4/14.05.2024г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 30.07.2024г. онлайн при научно жури в състав:

Вътрешни членове

Проф. д-р Вилиян Христов Платиканов, д.м. - Председател

Проф. д-р Никола Йорданов Колев, д.м.н. - Рецензент

Резервен вътрешен член

Проф. д-р Деян Анакиевски, д.м.

Външни членове

Доц. д-р Георги Ангелов Павлов, д.м.

Проф. д-р Камелия Тодорова Цветанова, д.м.н. - Рецензент

Доц. д-р Теодора Недева Шербанова, д.м.

Резервен външен член

Доц. д-р Любомир Стефанов Бакаливанов, д.м.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел и са публикувани в интернет страницата на МУ – Варна.

Забележка! Номерацията на фигурите и таблиците не съвпада с тази в дисертационния труд!

Съдържание

Използвани съкращения

I. Въведение

II. Цел и задачи

III. Материали и методи

1. Материали и дизайн на проучването.
2. Методи на мониторинг.

IV. Резултати и обсъждане

1. Демографски и клинични характеристики.
 - 1.1. Пол.
 - 1.2. Възраст.
 - 1.3. Етиология.
 - 1.4. Инсипиден диабет.
2. Промени в плазмената концентрация на натриевите катиони и корекцията им в интензивната клиника.
 - 2.1. Промени в плазмената концентрация на натриевите катиони.
 - 2.2. Корекция на хипернатриемията.
3. Промени в плазмената концентрация на хлорните аниони и корекцията им в интензивната клиника.
 - 3.1. Промени в плазмената концентрация на хлорните аниони.
 - 3.2. Корекция на хиперхлоремията.
4. Промени в плазмената концентрация на калиевите катиони и корекцията им в интензивната клиника.
 - 4.1. Промени в плазмената концентрация на калиевите катиони.
 - 4.2. Корекция на хипокалиемията.
5. Промени в плазмената концентрация на калциевите катиони и корекцията им в интензивната клиника.
 - 5.1. Промени в плазмената концентрация на калциевите катиони.
 - 5.2. Корекция на хипокалциемията.
6. Промени в плазмената концентрация на магнезиевите катиони и корекцията им в интензивната клиника.
 - 6.1. Промени в плазмената концентрация на магнезиевите катиони.
 - 6.2. Корекция на хипо- и хипермагнезиемията.
7. Промени в плазмената концентрация на неорганичния фосфор и корекцията им в интензивната клиника.
 - 7.1. Промени в плазмената концентрация на неорганичния фосфор.
 - 7.2. Корекция на хипофосфатемията.
8. Ограничения на проучването.
9. Заключение.

V. Изводи

VI. Приноси

VII. Научни публикации във връзка с дисертационния труд

Благодарности

Използвани съкращения

АДХ – антидиуретичен хормон
АКП – аквапорин
АТФ – аденозинтрифосфат
ВЧН – вътречерепно налягане
ЕЕГ – електроенцефалограма
ЕКГ – електрокардиограма
ЕЦТ – екстрацелуларна течност
КАП – киселинно-алкален профил
КТ – компютърна томография
МРА - Магнитно-резонансна ангиография
ПТХ – паратхормон
РААС – ренин-ангиотензин-алдостеронова система
СрАН – средно артериално налягане
ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест
цАМФ – цикличен аденозинмонофосфат
ЦВН – централно венозно налягане
ЦНС – централна нервна система
ЧМН – черепно-мозъчен нерв
ACE – angiotensin-converting enzyme, ангиотензин-конвертиращ ензим
ANP – atrial natriuretic peptide, предсърден натриуретичен пептид
AV-блок – atrioventricular block, предсърдно-камерен блок
CBF – cerebral blood flow, мозъчен кръвоток
CBV – cerebral blood volume, мозъчен кръвен обем
FGFR – fibroblast growth factor receptor, рецептор за фибробластния растежен фактор
GCS – Glasgow coma scale, скала за кома на Глазгоу
IL – interleukin, интерлевкин
NMDA – N-methyl-D-aspartate, N-метил-D-аспартат
NKCC2 – Na-K-Cl cotransporter 2, натриево-калиев-хлориден котранспортер2
PaCO₂ – partial pressure of carbon dioxide, парциално налягане на въглеродния диоксид
ROMK – renal outer medullary potassium channel, медуларен калиев канал
TRPV⁺ - transient receptor potential vanilloid 1, преходен рецепторен потенциал ванилоид 1
TTKG – transtubular potassium gradient, транстубуларен калиев градиент
2,3-DPG – 2,3-diphosphoglycerate, 2,3-дифосфоглицерат
^{99m}TcHMPAO - technetium^{99m} -hexamethylpropyleneamine oxime, ^{99m}Tc-маркиран хексаметил-пропиленаминоксим

I. Въведение

Мозъчната смърт е състояние на пълно и необратимо отпадане на всички функции на главния мозък, включително и на мозъчния ствол, при съхранено кръвообращение в останалата част на тялото. Сред причините за настъпването ѝ могат да бъдат черепно-мозъчни травми, церебро-вакуларни инциденти, аноксия, инфекциозни или неопластични процеси. Процентът на пациентите с тежка първична или вторична увреда на мозъка, развиващи мозъчна смърт, варира между 50% и 65%. Те представляват основен потенциален източник на органи от трупни донори (Guide to the quality and safety of organs for transplantation, 2022).

На фона на непрекъснато повишаващата се нужда от органни донори, България се нарежда на последно място сред страните от Европейския съюз по брой трансплантации на милион население. Наред с отказа от донорство от страна на пациентите или техните близки, като причини за тази статистика се включват и случаите на неидентифициран и недокладван вероятен донор. Това налага нуждата от добра теоретична и практическа подготовка на специалистите от различните звена, лесна комуникация помежду им, бърза оценка на състояние на пациента и адекватен подход към близките.

Ранното разпознаване и доказване на мозъчна смърт е от ключово значение за успеха при реализиране на донорския процес. Диагностицирането на пациентите включва клиничен преглед, последван от редица инструментални изследвания за потвърждаване на вече получените резултати. След поставяне на диагнозата се инициира водене на политика за агресивно управление на донора. Провеждането на органо-протективна терапия цели осигуряването на оптимално добра перфузия на органите и запазването им във възможно най-добро състояние до момента на експлантация.

Нарушената централната регулация на сърдечно-съдовата система, дишането, барорецептори, хеморецептори и хипоталамо-хипофизарната ос, наблюдавана при настъпването на мозъчна смърт, довежда до типични изменения в хемодинамиката, протичащи в две основни фази. Агоналната фаза, наричана още „катехоламинова буря“, започва непосредствено преди настъпването на мозъчната смърт и цели осигуряването на оптимално мозъчно и коронарно перфузионно налягане. Тя се последва от постепенно изчезване на централната симпатикова адренергична регулация, изразяващо се в пълна и необратима загуба на цялостната мозъчна функция.

При приблизително 80% от органните донори с мозъчна смърт се наблюдава увреда на задния дял на хипофизата, водещо до развитието на инсипиден диабет с промени във водно-електролитното равновесие, хиповолемия и циркулаторна нестабилност. В резултат от това настъпват хиповолемия, хиперосмолатет, хипернатриемия, хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипокалциемия и хипофосфатемия.

Мултиорганното засягане при органни донори с мозъчна смърт представлява голямо предизвикателство за специалистите, работещи в интензивните клиники. Това иницира в нас желание за провеждане на настоящото проучване на измененията във водно-електролитното равновесие и корекцията им с цел полагането на адекватни грижи и увеличаване на броя и качеството на трансплантираните след това пациенти.

II. Цел и задачи

Цел на нашето проучване е да установим промените във водно-електролитното равновесие при органен донор с мозъчна смърт, причините за настъпването им и начините за корекцията им в интензивната клиника.

За да осъществим посочената цел, си поставихме за решаване следните задачи:

1. Да идентифицираме клинични случаи на пациенти, изпаднали в мозъчна смърт, в УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД, Варна за периода от 01.01.2014г. до 31.12.2020г.
2. Да установим вида и сравним честотата на промените във водно-електролитното равновесие, настъпили при пациентите в сформирания извадка.
3. Да установим вида и сравним честотата на причините, довели до настъпилите промени във водно-електролитното равновесие при пациентите в сформирания извадка.
4. Да установим вида и сравним честотата на употреба на различните медикаменти и техники за корекция на настъпилите промени във водно-електролитното равновесие, приложени на пациентите в сформирания извадка.
5. Да предложим алгоритъм за корекция на водно-електролитното равновесие при потенциален органен донор с мозъчна смърт.

III. Материали и методи

1. Материали и дизайн на проучването.

Описаното проучване е ретроспективно, наблюдационно, моноцентрично. Извършено е от екип от Клиниката по анестезиология и интензивно лечение при УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД, гр. Варна с главен изследовател - дисертанта. Проведено е в структурите на УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД, гр. Варна. Обхваща клинични случаи на пациенти, изпаднали в състояние на мозъчна смърт в периода 01.01.2014 г. – 31.12.2020г.

Проучването е одобрено с решение на Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) №121/06.10.2022г. при медицински университет “Проф. д-р Параскев Стоянов” - Варна (Приложение № 1).

Обект на проучването са пациенти, изпаднали в мозъчна смърт и управлявани като потенциални органи донори.

Предмет на проучването е установяване на промените във водно-електролитното равновесие и корекцията им в интензивната клиника.

2. Критерии за включване в проучването.

Екипът определи следните критерии за включване на пациенти в проучването:

- пациенти над 18 години;
- пациенти, изпаднали в състояние на мозъчна смърт за периода 01.01.2014 г. - 31.12.2020г.;

3. Критерии за изключване от проучването.

Екипът определи следните критерии за изключване на пациенти от проучването:

- лица под 18 години;
- бременни пациенти;

4. Процес на подбор на обектите в проучването.

След изричното писмено разрешение на Изпълнителния директор на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, от Отдел Статистика към лечебното заведение ни предоставиха списък с пациенти, кодирани в болничната система като мозъчна смърт, за периода на проучването. От Архива на болницата получихме съответно пълните истории на заболяването на тези пациенти. При анализ на документите, случаите, които не отговаряха на критериите за включване бяха извадени от понататъшния анализ.

В крайното проучване са включени 73 пациенти, диагностицирани с мозъчна смърт, като всеки един от тях е разгледан като самостоятелен случай в проучването.

5. Използвани дефиниции.

От обзора на литературните източници бе изяснено, че липсват общоприети дефиниции за някои понятия, свързани с промените във водно-електролитното равновесие. Посочваме възприетите от нас определения за това конкретно проучване:

Нормонатриемия – плазмена концентрация на натриевите катиони в диапазона 132-146 mmol/l

Хипонатриемия - плазмена концентрация на натриевите катиони под 132 mmol/l

Хипернатриемия - плазмена концентрация на натриевите катиони, превишаваща 146 mmol/l

Нормокалиемия – плазмена концентрация на калиевите катиони в диапазона 3.5-5.5 mmol/l

Хипокалиемия – плазмена концентрация на калиевите катиони под 3.5 mmol/l

Сериозна хипокалиемия - плазмена концентрация на калиевите катиони под 2.5 mmol/l

Хиперкалиемия - плазмена концентрация на калиевите катиони, превишаваща 5.5 mmol/l

Нормохлоремия - плазмена концентрация на хлорните аниони в диапазона 99-109 mmol/l

Хипохлоремия - плазмена концентрация на хлорните аниони под 99mmol/l

Хиперхлоремия - плазмена концентрация на хлорните аниони, превишаваща 109 mmol/l

Нормокалциемия – плазмена концентрация на калциевите катиони в диапазона 1.15-1.32mmol/l/2.2-2.65mmol/l

Хипокалциемия – плазмена концентрация на калциевите катиони под 0.9-1.14mmol/l/2,2mmol/l

Сериозна хипокалциемия - плазмена концентрация на калциевите катиони под 0.8mmol/l

Хиперкалциемия – плазмена концентрация на калциевите катиони, превишаваща 1.32mmol/l/2.65mmol/l

Нормомагнезиемия - плазмена концентрация на магнезиевите катиони в диапазона 0.73-1.06 mmol/l

Хипомагнезиемия - плазмена концентрация на магнезиевите катиони под 0.73mmol/l

Хипермагнезиемия - плазмена концентрация на магнезиевите катиони, превишаваща 1.06 mmol/l

Нормофосфатемия - плазмена концентрация на неорганичния фосфор в диапазона 0.81-1.45 mmol/l

Хипофосфатемия - плазмена концентрация на неорганичния фосфор под 0.81 mmol/l

Сериозна хипофосфатемия - плазмена концентрация на неорганичния фосфор под <0.3 mmol/l

Хиперфосфатемия - плазмена концентрация на неорганичния фосфор, превишаваща 1.45 mmol/l

6. Методи.

6.1. Документален метод.

За всички пациенти, включени в изследването, бе събрана информация по отношение на демографски характеристики (пол и възраст), клинични характеристики (придружаващи хронични заболявания, остро настъпили състояния), показатели на водно-електролитното равновесие (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , P), техники и медикаменти, използвани за контрола им.

Всички данни от проучването са получени чрез обработка и анализ на информация от документални източници – пълна история на заболяването на всеки пациент, епикризи от пролежавания във връзка с придружаващи хронични заболявания, реанимационни листи; лабораторни и образни резултати, журнали.

При обработката на материалите са спазени всички законови разпоредби във връзка със защитата на лични данни.

6.2. Клинични методи.

При всички пациенти е извършван кратък неврологичен преглед, оценка по GCS, както и клиничен преглед с цел доказване на мозъчна смърт. Последният се състои от описаните по-горе в изложението кратки тестове, изследващи стволите рефлекс:

- Зеничен рефлекс на светлина

- Корнеален рефлекс
- Окуловестибуларен и окулоцефален рефлекс
- Фарингеален и кашличен рефлекс
- Лицеви движение при болкови стимули
- Атропинов тест
- Апнеа тест

Апнеа тестът е извършван последен, след провеждането на четирисъдова ангиография, поради възможен риск от допълнителна нервна увреда при липса на мозъчна смърт. Той не се извършва при наличие на някой от стволите рефлексии.

6.3. Образни методи.

След поставяне на диагноза мозъчна смърт чрез провеждане на по-горе описания клиничен преглед, пациентите са били транспортирани до ангиографска зала на УМБАЛ „Св. Марина“ – гр. Варна за провеждане на четирисъдова мозъчна ангиография с цел потвърждаване на диагнозата. Всеки един от тях е вентилиран чрез транспортен респиратор Philips Trilogy Evo и са проследявани стойности на неинвазивно кръвно налягане, електрокардиограма (ЕКГ) и пулсоксиметрия.

Както бе описано по-горе в изложението, златен стандарт за оценка на мозъчния кръвоток при пациенти с мозъчна смърт е класическата четирисъдова ангиография, тъй като не се повлиява от хипотермия и ЦНС-депресанти. Недостатъците ѝ са свързани с преместване на пациента извън интензивната клиника, използване на нефротоксични контрастни вещества и артериална пункция. За провеждане на изследването е използван ангиографски апарат моноплан Siemens Artis Zee, снабден с работна станция Леонардо с многофункционален софтуер и възможност за 3D реконструкции. Ангиографската апаратура разполага с възможността за дигитална субтракционна ангиография (DSA), картографиране (RoadMap) и ротационна ангиография.

Оценката на мозъчния кръвоток е осъществена благодарение на катетеризация на феморална артерия и приложение на контрастна материя.

6.4. Лабораторни методи.

Извършени са стандартни кръвни изследвания (пълна кръвна картина (ПКК), биохимични проби, коагулационен статус, йонограма, кръвно-газов анализ (КГА)) и уринен анализ при хоспитализация на пациентите. След поставянето на диагноза мозъчна смърт са проследявани допълнително йонограма и КГА през интервал от 6 часа.

За проследяване на стойностите на йоните е използван ISE (Ion Selective Electrode) – метод, който представлява електрохимичен метод за индиректна потенциометрия с използването на йон-селективни електроди за Na, K и Cl. Изследването е извършено с анализатор Roche Cobas 6000.



А. Анализатор Roche Cobas 6000



Б. Кръвно-газов анализатор GEM Premier 3000

Фигура 1 Апаратура за лабораторни изследвания.

Всички изследвания са извършени с апаратура в изправно състояние и са отразени в медицинската документация с описани референтни стойности за съответната методика.

6.5. Терапевтични методи.

6.5.1. Механична вентилация

Пациентите, диагностицирани с мозъчна смърт, са показани за апаратна вентилация без нужда от седация за адаптация към респиратора. Същите бяха вентилирани с респиратори „Drager Evita 2 Dura Ventilator“, „Drager Evita XL Ventilator“ или „HAMILTON GALILEO VENTILATOR“ в режим „SIMV“, FiO_2 между 0.5 и 1.0, PEEP между 0 и 5 cmH_2O .

6.5.2. Приложение на Гастропротектор

С цел профилактика на стрес язви и кървене от гастроинтестиналния тракт са използвани инхибитори на протонната помпа (ИПП) и хистамин₂-рецепторни антагонисти (H₂-антагонисти) в съответстващите им дозировки.

6.5.3. Приложение на Дезмопресин ацетат (Минирин)

При частта от пациентите, развили инсипиден диабет, се налага прилагането на Дезмопресин в доза 0.2mg в рамките на 24 часа, разпределена в два равни приема

6.5.4. Приложение на симпатикомиметици

При по-голямата част от пациентите са прилагани Допамин, Добутамин, Норадреналин или Адреналин самостоятелно или в комбинация помежду им в различни дози, определяни спрямо хемодинамичните им особености.

6.5.5. Приложение на Инсулин

При част от пациентите е прилаган инсулин под формата на венозна инфузия или подкожни болуси в зависимост от кръвно-захарния профил.

6.5.6. Приложение на калиеви препарати

Във връзка с развитието на хипокалиемия при част от пациентите, диагностицирани с мозъчна смърт, са прилагани калиеви препарати с цел коригирането ѝ.

6.5.7. Приложение на водно-електролитни разтвори (ВЕР)

Видът и количеството на приложени ВЕР при пациентите са определени спрямо централното венозно налягане (ЦВН) и стойностите на електролитите, регистрирани от лабораторните изследвания.

6.6. Методи за мониторинг

6.6.1. Инвазивен мониторинг.

6.6.1.1. Поставяне на централен венозен катетър (ЦВК)

След диагностициране на мозъчна смърт се поставя централен венозен катетър, най-често във вътрешна югуларна вена (дясна или лява в зависимост от анатомията на пациента) при спазване на всички правила за асептика и антисептика. Техниката, която се използва, е по метода на *Seldinger* под ултразвуков контрол като се използва специален еднократен сет. Чрез него се осигурява възможност за високообемно заместване, въвеждане на медикаменти, дразнещи периферните съдове, и проследяване на ЦВН.



вътрешна югуларна вена – ехографски образ

Б. Пункция на вътрешна югуларна вена.

В. Сет за поставяне на ЦВК.

Фигура 2 Канюлиране на вътрешна югуларна вена

6.6.1.2. Поставяне на артериална канюла

Артериалната канюла се поставя в радиалната артерия (на дясна или лява ръка в зависимост от анатомията на пациента) с цел измерването на инвазивно кръвно налягане. За тази цел се използва специален еднократен сет, като канюлата се поставя по метода на *Seldinger*. Преди началото на манипулацията е необходимо да се извърши тест на Allen за оценка на артериалния кръвоток към дланта.



Фигура 3 Поставяне на катетър в радиална артерия

6.6.2. Неинвазивен мониторинг.

Всички пациенти са били мониториран с пациентски монитори и респиратори. Параметрите, подлежащи на проследяване са както следва: пулсоксиметрия, стандартна мониторна 3-канална ЕКГ, инвазивно артериално налягане, автоматично неинвазивно измерване на кръвното налягане през интервали от 5 минути (за сравняване с това, измерено през артериалната канюла), централно венозно налягане, както и параметрите на вентилация (обем и честота на обдишване, РЕЕР, etCO_2 , FiO_2 във вдишаната и издишаната смес и други).

6.7. Статистически методи

6.7.1. Описателни (дескриптивни) методи.

Описателните (дескриптивни) методи имат пряка връзка с разпределението на статистическите единици по значенията на техните признаци, като разкриват техния характер и вътрешна структура. За да се прилагат коректно описателни методи е необходимо единиците на наблюдение да бъдат съпоставими и конкретни по време и място.

Чрез дескриптивните методи се установяват централни тенденции, степен на различие между отделните единици на наблюдение (пациенти) и степен на отклонение на емпиричните разпределения на наблюдаваните единици от еталонни разпределения. За всяка отделна група от характеристиките се прилагат различни методи като за установяване на централни тенденции се използват средни величини, мода, за установяване на различия между единиците (средно квадратично отклонение), за установяване на отклонения от еталонни разпределения (коефициент на асиметрия, коефициент на ексцес).

Графичното представяне на емпиричното разпределение е съществена част от дескриптивната статистическа методология. Приложими са следните графични изображения: хистограма, структурна диаграма.

Всички описани по-горе елементи са изработени в средата на SPSS v. 26.0.

6.7.2. Корелационен анализ.

Корелационният анализ представлява статистически метод, който измерва силата и посоката на корелационната връзка между две или повече явления. При разработване на корелационен модел е от съществено значение коректното дефиниране на независимата променлива X (фактор) и зависимата променлива Y (следствие). Основен измерител на теснотата на зависимостта е корелационният коефициент r . Неговата стойност се интерпретира спрямо представената по-долу скала.

Стойност на коефициента на корелация r	Интерпретация силата на зависимостта
0	Липсва връзка
0-0,3	Слаба връзка
0,3-0,5	Умерена връзка
0,5-0,7	Значителна връзка
0,7-0,9	Силна връзка
0,9-1	Много силна връзка
1	Функционална връзка

Таблица 1 Интерпретация на корелационния коефициент r

Когато корелационният коефициент r е с положителна стойност, то може да се твърди, че зависимостта между явленията е права. При отрицателен знак на корелационния коефициент r се твърди, че зависимостта е обратна.

За коректното провеждане на корелационен анализ е необходимо да се спазят следните етапи:

1. Да се определят независимите променливи (фактори) X и зависимата променлива Y (следствие).
2. Да се подбере подходящ корелационен коефициент, спрямо статистическата скала към която принадлежат изследваните променливи.
3. Да се оцени теснотата на корелационната връзка.
4. Да се оцени статистическата значимост на получения коефициент.
5. Да се интерпретират получените резултати

От съществено значение е да се оцени дали полученият корелационен коефициент е статистически значим. В условията на използване на съвременни статистически и иконометрични софтуерни продукти науката позволява да се вземе решение по алтернативен начин (без изчисляване на емпирична величина). Решението се свежда до сравнение на възприето еталонно равнище на значимост (риск за грешка α) и изчислено гранично равнище на значимост (Significance). Този способ е приложен в настоящото изследване при проверката за статистическа значимост на получения корелационен коефициент r .

Ако изчисленото въз основа на данни от извадката равнище на значимост (Sig) е по – малко от възприетото като норма равнище на значимост (α), се възприема, че полученият корелационен коефициент на статистически значим и надежден. Ако изчисленото равнище на значимост (Sig) е по – голямо от възприетото като норма равнище на значимост (α) се приема, че полученият корелационен коефициент не е статистически значим.

Предвид принадлежността на променливите към конкретна статистическа измерителна скала са приложени корелационен коефициент на Спирман, Пирсън и непараметричният корелационен коефициент на контингенция

IV. Резултати и обсъждане

1. Демографски и клинични характеристики.

Проучването обхваща 73 клинични случая на пациенти, изпаднали в състояние на мозъчна смърт, в УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД, гр. Варна в периода 01.01.2014 г. – 31.12.2020г. Поради

ретроспективния му характер на Фигура 4 е представен броя на регистрираните случаи на мозъчна смърт за този период и тенденциите им през посочения период.



Фигура 4 Брой регистрирани случаи на мозъчна смърт в периода 2014-2020 година

През първите години броят на анализирани случаи се запазва сравнително постоянен с лек спад през 2017 година. От 2019 година обаче се наблюдава значително намаляване на пациентите с поставена диагноза мозъчна смърт, като възможно обяснение за това може да бъде пандемията от COVID-19.

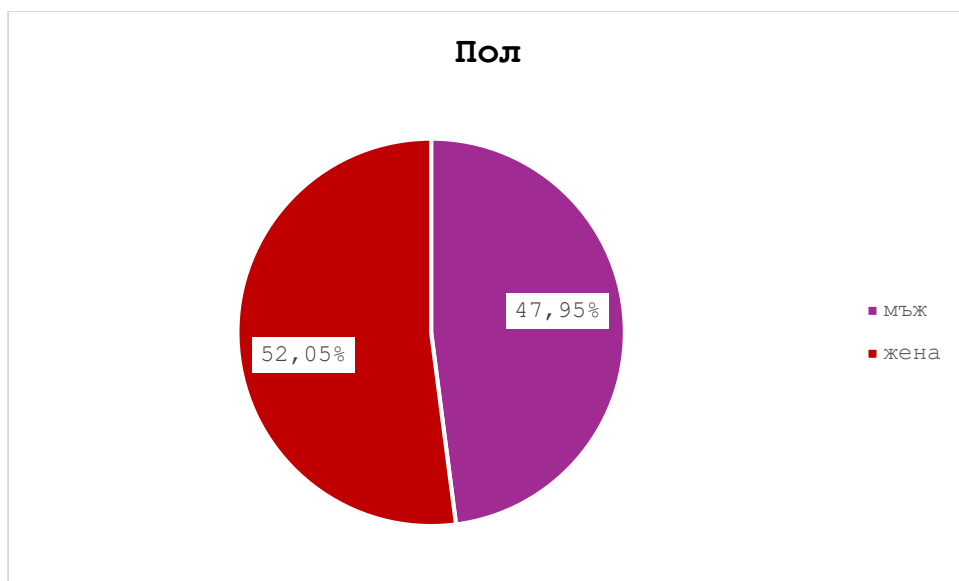
1.1. Пол.

От всички пациенти, включени в проучването, 35 (47,9%) са жени, а 38 (52,1%) са мъже. Това показва сравнително равномерно разпределение спрямо признака „пол“ е представено в Таблица 2 и графично на Фигура 5.

Пол

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Мъж	35	47,9	47,9	47,9
	Жена	38	52,1	52,1	100,0
	Total	73	100,0	100,0	

Таблица 2 Разпределение на пациентите по пол



Фигура 5 *Разпределение на пациентите по пол*

1.2. Възраст.

Възрастта е друг параметър, който проследихме. В Таблица 3 са представени възрастовите характеристики на извадката в нашето проучване.

Statistics

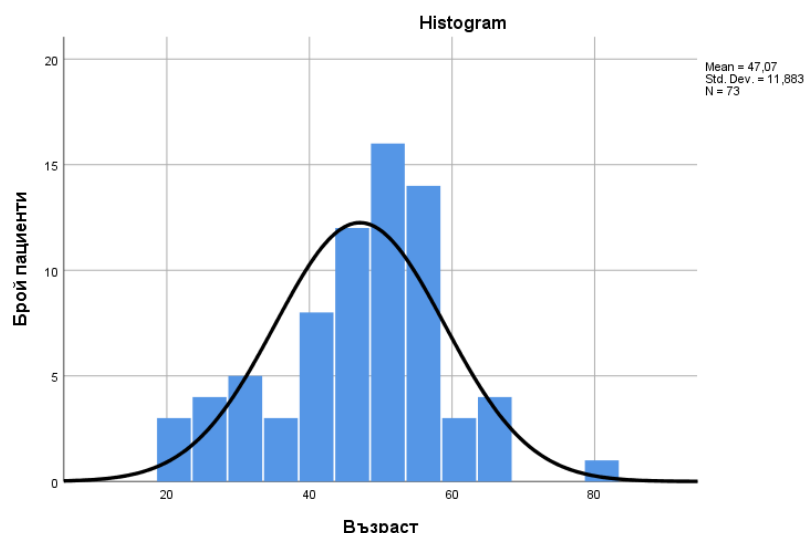
Възраст

N	Valid	73
	Missing	0
Mean		47,07
Median		49,00
Mode		47 ^a
Std. Deviation		11,883
Skewness		-,163
Std. Error of Skewness		,281
Kurtosis		,435
Std. Error of Kurtosis		,555
Minimum		21
Maximum		83

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Таблица 3 *Разпределение на пациентите по възраст*

Средната възраст на пациентите, включени в изследването, е 47 години. Най-разпространената възраст след пациентите е 47 години, като тя се среща при 6 или 8,2 % от всички 73 пациента. Вариацията по признак „Възраст” е приблизително 12 години, като най-младият пациент е на 21 г., а респективно най-възрастният - на 83 г. Разпределението на всички 73 пациента по признак „Възраст” се отличават с умерена асиметрия с дясно изтеглена крива, видно от хистограмата по-долу.



Фигура 6 Разпределение на пациентите по възраст

1.3. Етиология.

В хода на проучването приехме следните данни като възможните причини, довели до настъпване на необратимо мозъчно увреждане. В Таблица 4 е представено разпределението на пациентите според етиологията на процеса.

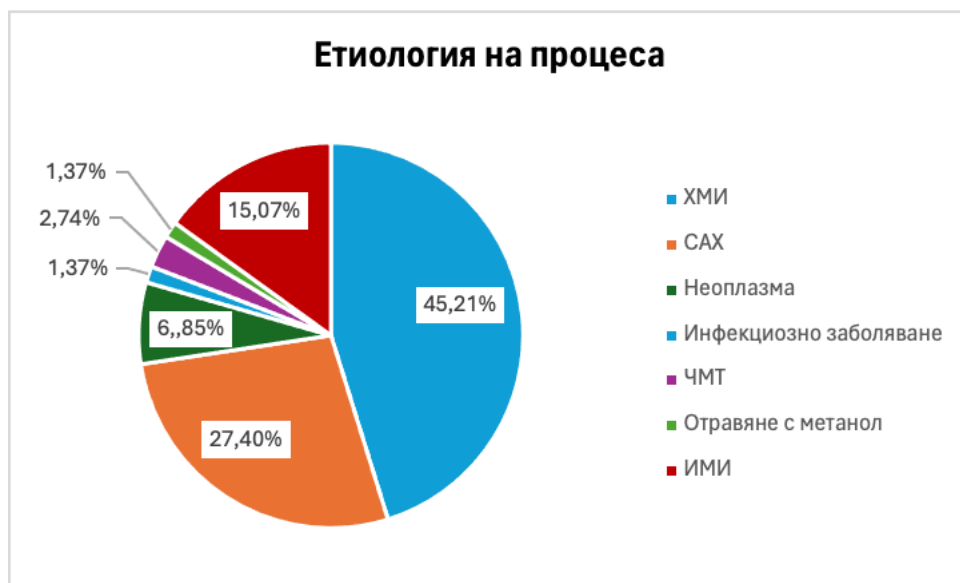
Етиология

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Хеморагичен мозъчен инсулт (ХМИ)	33	45,2	45,2	45,2
	Субарахноидна хеморагия (САХ)	20	27,4	27,4	72,6
	Неоплазмен процес	5	6,8	6,8	79,5
	Инфекциозно заболяване	1	1,4	1,4	80,8
	Черепно-мозъчна травма	2	2,7	2,7	83,6
	Отравяне с метанол	1	1,4	1,4	84,9
	Исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ)	11	15,1	15,1	100,0
	Total	73	100,0	100,0	

Таблица 4 Разпределение на пациентите според етиологията на процеса

Сред включените в изследването 73 пациента най-разпространените диагнози, които могат да бъдат причина за настъпването на мозъчна смърт, са хеморагичен мозъчен инсулт, субарахноидна хеморагия и исхемичен мозъчен инсулт, като те се срещат съответно при 33 (45,2%), 20 (27,4%) и 11 (15,1%) пациенти. Тези резултати, доказващи връзката между цереброваскуларните инциденти и появата на остро мозъчно увреждане, съвпадат с докладваните от Issac et al. и Европейския комитет по органна трансплантация (Issac et al., 2020; Guide to the quality and safety of organs for transplantation, 2022). Също като тях, ние откриваме ниска честота на инфекциозните или неоплазмените процеси като причина за настъпване на мозъчна смърт. Въпреки факта, че според същите автори другата водеща причина за настъпването на мозъчна

смърт е черепно-мозъчна травма, то в нашето проучване прави впечатление, че само 2 (2,7%) от пациентите са диагностицирани с такава. Описаните резултати са представени графично на Фигура 7:



Фигура 7 Разпределение на пациентите според етиологията на процеса

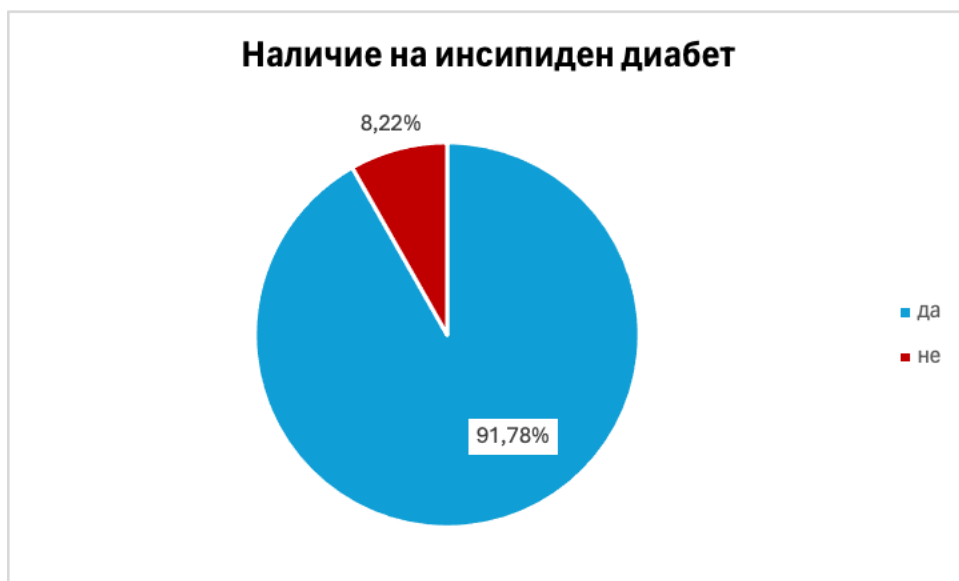
1.4. Инсипиден диабет.

От медицинската документация събрахме данни за възникването на инсипиден диабет при пациентите, диагностицирани с мозъчна смърт, които са представени обобщено в Таблица 5 и Фигура 8. Диагнозата е поставена на базата на клинични и параклинични показатели – наличие на полиурия (диуреза > 2ml/kg/h), специфично тегло на урината по-ниско от 1.005g/ml и наличие на хипернатриемия, съгласно критериите, описани от Европейският комитет по органна трансплантация.⁴⁰

Инсипиден диабет

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Не	6	8,2	8,2	8,2
	Да	67	91,8	91,8	100,0
	Total	73	100,0	100,0	

Таблица 5 Брой пациенти с инсипиден диабет



Фигура 8 Брой пациенти с инсипиден диабет

При близо 92 % или 67 от всички 73 пациента в изследването се среща инсипиден диабет. По литературни данни, в резултат от патофизиологичните промени, настъпващи при пациенти с мозъчна смърт, се развива инсипиден диабет в приблизително 80% от случаите (Issac et al., 2020). Според други автори този процент е дори по-висок – до 87%. За причина, водеща до появата му, се приемат неоткриваемо ниските нива на антидиуретичен хормон при 75% от пациентите с мозъчна смърт (Shemie et al., 2014).

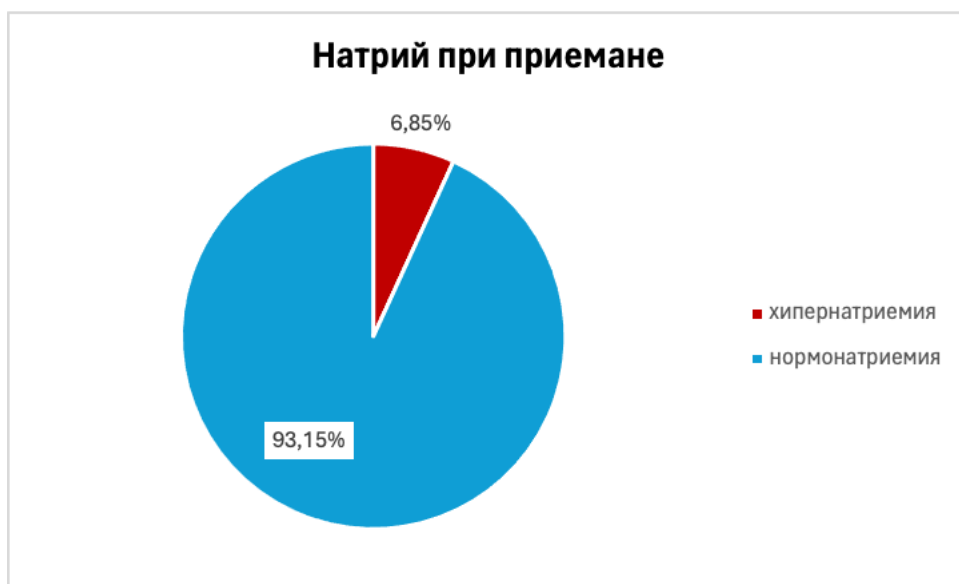
2. Промени в плазмената концентрация на натриевите катиони и корекцията им в интензивната клиника.

2.1. Промени в плазмената концентрация на натриевите катиони.

Често срещано отклонение от нормалната плазмена концентрация на натриевите йони при пациенти с мозъчна смърт е хипернатриемията, която се дефинира като плазмена концентрация на натриевите катиони, превишаваща 145 mmol/L (Dictus et al., 2009; Noda et al., 2015). Такова абнормно покачване на нивата на серумния натрий се наблюдава в хода на инсипидния диабет, настъпващ при висок процент от тези пациенти (Marino et al., 2014). Хипернатриемията може да се дължи също така и на прекомерното заместване на течности с цел осигуряване на хемодинамична стабилност или провеждана хиперосмолярна терапия за намаляване на вътречерепното налягане по време на първоначалната мозъчна увреда (Dictus et al., 2009; Yoshikawa et al., 2021). Независимо от причината за настъпването му, състоянието трябва да бъде разпознато и коригирано своевременно.

В нашето проучване проследихме при каква част от пациентите се наблюдават стойности на натриевите катиони, превишаващи горната референтна граница по време на хоспитализация на пациентите, при регистриране на мозъчна смърт, както и на 6, 12 и 24 час от регистриране на мозъчната смърт. Като референтни стойности на серумния натрий приехме тези в интервала 134 – 145 mmol/L (съответстващи на нормонатриемия). Всички резултати под 134 mmol/L бяха интерпретирани като хипонатриемия, а тези, превишаващи 145 mmol/L - като хипернатриемия.

При проследяване стойностите на серумния натрий по време на хоспитализация открихме, че при 68 (93,2%) от пациентите не се наблюдава отклонение от референтните му граници. При едва 5 (6,8%) от пациентите се наблюдава хипернатриемия в този период. Съотношението между пациентите с регистрирана нормонатриемия и хипернатриемия е представено на Фигура 9:



Фигура 9 Стойности на натриевите катиони при хоспитализация на пациентите

Нашето мнение е, че това отклонение от нормалните стойности на натрия при хоспитализация не може да бъде обвързано с вече споменатите причини за хипернатриемия при пациенти с мозъчна смърт, тъй като на този етап при тях не е бил на лице инсипиден диабет и не са били прилагани осмотични диуретици или хипертонични солеви разтвори. Абнормните стойности отдаваме на нарушеното съзнание на пациентите и невъзможността за поддържане на водния баланс в организма им чрез усещането за жажда и прием на течности. Подобна връзка между променените нива в съзнанието и диснатриемията (в по-голяма степен за хипернатриемията, отколкото за хипонатриемията) описват de la Hoz et al. в своето проучване по отношение на критично болни пациенти. Изследвайки стойностите на серумния натрий и оценявайки съзнанието на пациентите според Glasgow Coma Scale (GCS) при приемането им в болница, те правят извода, че е малко вероятно хипернатриемията да бъде ятрогенно причинена. Като вероятно обяснение за нея, те предлагат невъзможността за регулиране на водния баланс чрез усещането за жажда и самостоятелен прием на вода поради нарушения в съзнанието (de la Hoz MAA et al., 2023). Сходни резултати регистрираме и ние при проследяване вероятността за връзка между състояния с нарушения в съзнанието и хипернатриемия. В Таблицы 6 и 7 се наблюдава тенденция за такава в резултат на определени състояния. Изчисленият коефициент на контингенция 0,306 показва наличие на умерена права връзка между двете променливи. Коефициентът може да бъде приет за статистически надежден ($p=0,0275 > \alpha=0,05$), предвид това, че изчисленото гранично равнище на заетост Significance /p/ е по – голямо от възприетият риск за грешка 5 %.

Crosstab
Count

		Натрий при приемане		Total
		Хипернатриемия	Нормонатриемия	
Диагноза	Хеморагичен мозъчен инсулт (ХМИ)	3	30	33
	Субарахноидна хеморагия (САХ)	1	19	20
	Неоплазмен процес	0	5	5
	Инфекционно заболяване	0	1	1
	Черепно-мозъчна травма	1	1	2
	Отравяне с метанол	0	1	1
	Ишемичен мозъчен инсулт (ИМИ)	0	11	11
Total		5	68	73

Таблица 6 Стойности на натриевите катиони в зависимост от етиологията на процеса

Symmetric Measures

	Value	Approximate Significance
Nominal by Nominal Contingency Coefficient	,306	,275
N of Valid Cases	73	

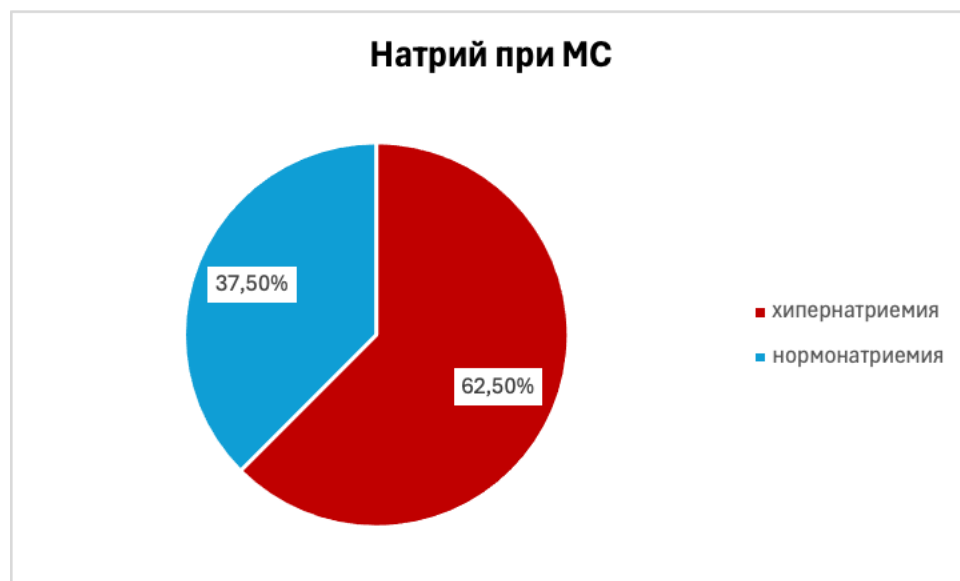
Таблица 7 Връзка между стойностите на натриевите катиони и етиологията на процеса

При проследяване на стойностите на серумния натрий при поставяне на диагноза мозъчна смърт прави впечатление значителното повишаване в броя на пациентите, при които се наблюдава хипернатриемия. Броят им от 5 (6,85%) при хоспитализация скача на 45 (61,6%), докато броят на тези с нормални стойности на натрия е 27 (37,0%). При един от пациентите (1,4% от извадката) не бяха открити резултати за този период в медицинската документация, която ни бе предоставена за целите на проучването. Графично това е представено в Таблица 8 и Фигура 10:

Натрий при регистриране на мозъчна смърт

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Хипернатриемия	45	61,6	62,5	62,5
	Нормонатриемия	27	37,0	37,5	100,0
	Total	72	98,6	100,0	
Missing	System	1	1,4		
Total		73	100,0		

Таблица 8 Стойности на натриевите катиони при регистриране на мозъчна смърт



Фигура 10 Стойности на натриевите катиони при регистриране на мозъчна смърт

Вероятно обяснение за това повишаване в броя на случаите с регистрирана хипернатриемия може да бъде отключването на инсипиден диабет. Както вече споменахме, при близо 92% от пациентите, включени в извадката, беше поставена тази диагноза.

При регистриране на стойностите на серумния натрий по часове се наблюдава първоначално намаляване на броя на пациентите с хипернатриемия, като техният брой на 6-я час от диагностицирането на мозъчна смърт е 43 (59,72%) от всичките 73 пациенти в извадката. При по-нататъшното проследяване на натриевите стойности се наблюдава постепенно повишаване на случаите 49 (67,12%) на 12-я и 50 (68,49%) на 24-я час. Измененията са представени на Фигури



Фигура 11 Стойности на натриевите катиони на 6-я час от регистриране на мозъчна смърт

Фигура 12 Стойности на натриевите катиони на 12-я час от регистриране на мозъчна смърт

Фигура 13 Стойности на натриевите катиони на 24-я час от регистриране на мозъчна смърт

В последната фигура прави впечатлението поява на хипонатриемия при 4 (5,48%) от пациентите, което би могло да бъде обяснено с прекомерни усилия за овладяване на предхождащата хипернатриемия.

В Таблица 10 са показани данните при проследяване на стойностите на серумния натрий по часове в обобщен вид. Средните стойности на серумния натрий при пациентите в извадката са били най-високи ($152 \pm 14.4 \text{ mmol/L}$) при регистриране на мозъчната смърт, когато са били измерени и най-високите стойности при проследяването му - 198 mmol/L . Guo et al. съобщават за покачването на стойностите на натрия след 36,0 (28,5-52,3) час, достигайки най-високи стойности при 79,0 (54,0-126,0) час (Guo et al., 2022). Най-ниски стойности на натрия са били измерени на 24 час от поставяне на диагноза мозъчна смърт – 113 mmol/L . В проучената от нас литература не бяха открити данни за измененията на серумния натрий по часове от други медицински центрове, за да бъдат сравнени с нашия опит.

Descriptives

	Na ⁺ при приемане	Na ⁺ при мозъчна смърт	Na ⁺ на 6 час	Na ⁺ на 12 час	Na ⁺ на 24 час
N	73	72	72	73	73
Missing	0	1	1	0	0
Mean	139	152	147	149	151
Median	139	152	148	148	152
Standard deviation	4.63	14.4	10.8	10.7	12.4
Minimum	128	125	124	121	113
Maximum	160	198	188	172	181

Таблица 9 Стойности на натриевите катиони през отделните периоди на проследяване

2.2. Корекция на хипернатриемията.

Както стана ясно, хипернатриемията при органен донор с мозъчна смърт може да се дължи на различни фактори, като случаите в представителната извадка на нашето проучване ние отдаваме на ненавременния контрол на инсипидния диабет, който развиват тази група пациенти, и провежданата хиперосмоларна терапия в борбата с повишеното вътречерепно налягане. Независимо от причината за настъпването ѝ, ние отчитаме важността от своевременното справяне с нея с цел успешно реализиране на донорския процес. Kim et al. също отчитат благоприятна прогноза при бързата ѝ корекция (намаляване с 1 mmol/L на всеки час), като обаче препоръчват по-бавно намаляване на стойностите на серумния натрий при пациенти с дълга или неизвестна давност на хипернатриемията (Kim et al., 2006). Според Totsuka et al. корекцията на хипернатриемията до стойности $\leq 155 \text{ mmol/L}$ би довела до същия успех на присадките какъвто би имало при такава, взети от донори, които никога не са били хипернатриемични (Totsuka et al., 1999). Според Shemie et al. идеалният диапазон на серумният натрий е $\geq 130 \leq 150 \text{ mmol/L}$ (Shemie et al., 2006).

Във връзка с развитието на централен тип инсипиден диабет при близо 92% от пациентите в проучването, дължащ се на изчерпването на антидиуретичния хормон, е започната заместителна терапия. По литературни данни, тя може да бъде провеждана с вазопресин в случаите на хемодинамична нестабилност в доза 0.01-0.04 IU/min. Дози, по-високи от посочената, трябва да се прилагат с повишено внимание поради риск от спланхникова вазоконстрикция (Kotloff et al., 2015; Shah et al., 2008). При наличието на инсипиден диабет със сигнификантна хипернатриемия ($\text{Na}^+ \geq 145\text{-}150 \text{ mmol/L}$) без хипотензия, се започва лечение с дезмопресин (Kotloff et al., 2015).

В нашето лечебно заведение е използван Minirin (Desmopressin acetate) 0.2mg под формата на таблетки, които са прилагани през назо-гастрална сонда, както е описано в Таблица 10 и Фигура 14.

Приложение на Minirin (Desmopressin acetate)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Не	41	56,2	56,2	56,2
	Да	32	43,8	43,8	100,0
	Total	73	100,0	100,0	

Таблица 10 Приложение на Minirin (Desmopressin acetate)



Фигура 14 Приложение на Minirin (Desmopressin acetate)

Според нашите резултати, при едва 56,2% (n=41) от пациентите в извадката е била използвана заместителна терапия с дезмопресин. Дозата, за която успяхме да съберем информация, е 0.1mg при диуреза >400ml/h и стриктен контрол на уринните загуби и мониторинг на електролитите.

Shemie et al. заключват в своята разработка, че при пациенти с мозъчна смърт, дезмопресинът трябва да бъде използван интравенозно в доза 0.5–10 µg, приложена на всеки 6-8 часа (Shemie et al., 2014). Според Kotloff et al. трябва първоначално се прилагат 1–4 µg дезмопресин, последвани

от нови 1-2 µg на всеки 6 часа с възможност за безопасно използване и на по-високи дози (Kotloff

н

а

Друг показател, който беше проследен, бе свързан с приложението на чиста вода през назо-растралната сонда в хода на кондиционирането на пациентите като органен донор, за да бъде преодоляна хипернатриемията на фона на хиповолемия. Получените резултати, представени в Таблица 11, показват, че малко повече от половината (54,8%) от пациентите в представителната извадка са получавали вода за възстановяване на втресъдовия обем.

(

Чиста вода (ml/24h)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	6 x 200	40	54,8	100,0	100,0
Missing	System	33	45,2		
Total		73	100,0		

Таблица 11 Приложение на чиста вода

Важно е да отбележим, че преценката за използването с цел възстановяване на нормоволемията в организмите на пациентите е след изчисляване на водния им дефицит чрез формула. Сходни препоръки дават от Европейският комитет по органна трансплантация, според които освен приложението на вода през назо-гастралната сонда, трябва да се използва и изотоничен солеви разтвор за възстановяване на втресъдовия обем. Едва след това те препоръчват корекция на водния дефицит с 5% разтвор на глюкоза в комбинация с инсулин при

с

В документацията, изискана и получена във връзка с настоящото проучване, е отчетено общото количество на водно-електролитните разтвори, които са били включени в инфузионната терапия на пациентите в рамките на 24 часа. За да бъдат анализирани резултатите и сравнени с тези на други автори, ние изчислихме честотата на приложение на средното количество от съответния разтвор, приложен в рамките на 24 часа. В Таблица 12 и Фигура 15 е представена дозата на 5% разтвор на глюкоза, приложен в рамките на 24 часа. При най-голям процент от пациентите е използвана доза от приблизително 40ml/kg. Същата доза препоръчват Бояджиева et al. (Бояджиева et al., 2019).

к

Sol. glucosae 5 % (доза/24часа)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	6,2ml/kg	2	2,7	3,2	3,2
	12,5ml/kg	2	2,7	3,2	6,5
	18,75ml/kg	9	12,3	14,5	21,0
	25ml/kg	5	6,8	8,1	29,0
	31,25ml/kg	2	2,7	3,2	32,3
	37,5ml/kg	13	17,8	21,0	53,2
	43,75ml/kg	3	4,1	4,8	58,1
	50ml/kg	5	6,8	8,1	66,1
	56,25ml/kg	4	5,5	6,5	72,6

2

Q

1

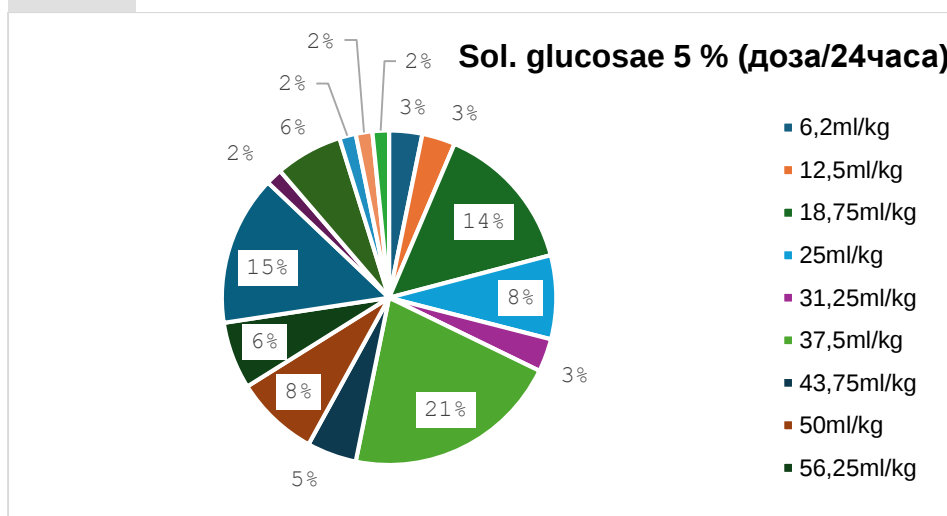
4

н

а

	62,5ml/kg	9	12,3	14,5	87,1
	68,75ml/kg	1	1,4	1,6	88,7
	75ml/kg	4	5,5	6,5	95,2
	81,25ml/kg	1	1,4	1,6	96,8
	87,5ml/kg	1	1,4	1,6	98,4
	118,75ml/kg	1	1,4	1,6	100,0
	Total	62	84,9	100,0	
Missing	System	11	15,1		
Total		73	100,0		

Таблица 12 Приложение на Sol. Glucosae 5%



Фигура 15 Приложение на Sol. Glucosae 5%

Впечатление от получените данни прави, че при 15,1% (n=11) от пациентите не е прилаган 5% разтвор на глюкоза. Обяснение за това може да се търси в приложението на друг изотоничен разтвор на глюкоза или използването на друг начин за справяне с хипернатриемията при тези пациенти.

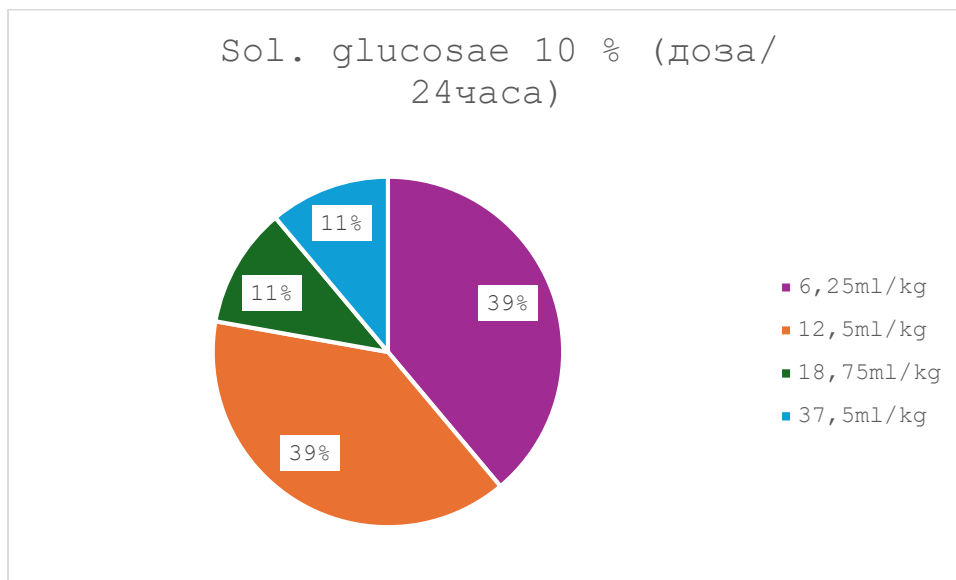
От наличната медицинска документация открихме информация, че при част от пациентите е използван и 10% разтвор на глюкоза. Той е бил включен като част от инфузионната терапия на близо 25% (n=18) от пациентите, диагностицирани с мозъчна смърт. Събраните данни отразяват общото количество от разтвора, приложен в рамките на 24 часа, поради което изчислихме дневната доза, получили пациентите в извадката.

Sol. glucosae 10 % (доза/ 24часа)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	6,25ml/kg	7	9,6	38,9	38,9
	12,5ml/kg	7	9,6	38,9	77,8
	18,75ml/kg	2	2,7	11,1	88,9
	37,5ml/kg	2	2,7	11,1	100,0

	Total	18	24,7	100,0	
Missing	System	55	75,3		
Total		73	100,0		

Таблица 13 Приложение на Sol. Glucosae 10%



Фигура 16 Приложение на Sol. Glucosae 10%

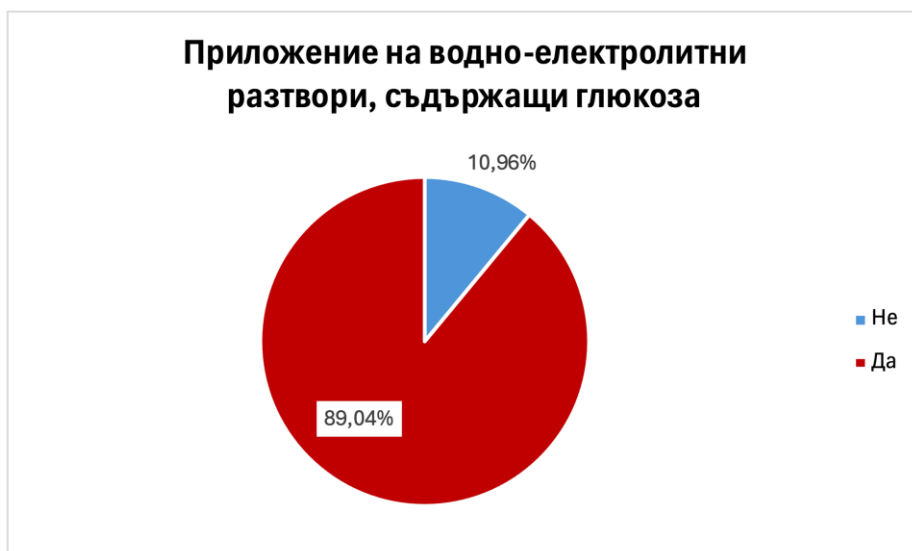
Резултатите в Таблица 13 ясно сочат, че при по-голямата част от пациентите, че по-високият процент на изоточния разтвор на глюкозата е прилаган при близо 80% от пациенти в доза 6-12ml/kg. В нашето лечебно заведение по-високите дозировки са използвани значително по-рядко. Въпреки това, в литературата се открива информация за използването му в дози до 40ml/kg (Бояджиева et al., 2019).

В обобщен вид, водно-електролитните разтвори, съдържащи глюкоза, са били включени в терапията на почти 90% от пациентите в проучването. Това разпределението е представено в Таблица 14 и графично е изобразено на Фигура 17:

Приложение на водно-електролитни разтвори, съдържащи глюкоза

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Не	8	11,0	11,0	11,0
	Да	65	89,0	89,0	100,0
	Total	73	100,0	100,0	

Таблица 14 Приложение на водно-електролитни разтвори, съдържащи глюкоза

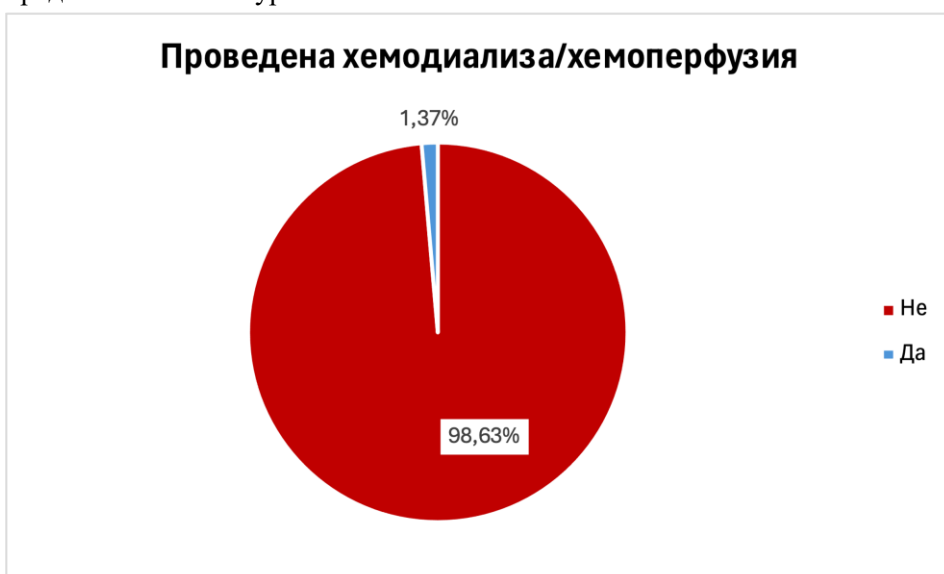


Фигура 17 Приложение на водно-електролитни разтвори, съдържащи глюкоза

Обръщаме внимание на това, че успоредно с използването на високозахарни разтвори е бил извършван строг мониторинг на нивата на кръвната захар при тези пациенти.

От Европейския комитет по органна трансплантация препоръчват използването на водно-електролитни разтвори, съдържащи глюкоза, да се предшества от приложение на Фуросемид в случаите на хипернатриемия без наличието на водни загуби. Като алтернативен вариант е такава ситуация, те приемат провеждането на хемодиализа или хемоперфузия (Guide to the quality and safety of organs for transplantation, 2022).

В представителната извадка от пациентите, включени в проучването, само при един (1,37%) от тях е била проведена хемодиализа. С огледа на факта, че първоначално той е бил хоспитализиран в клиниката по Нефрология в нашето лечебно заведение, смятаме, че причината за провеждането на процедурата е свързана с бъбречно увреждане, развило се преди настъпването на мозъчна смърт. В медицинската документация на останалите пациенти не бяха открити данни за използването на екстракорпорални методи за почистване на кръвта. Данните са представени на Фигура 18:



Фигура 18 Проведена хемодиализа/хемоперфузия

3. Промени в плазмената концентрация на хлорните аниони и корекцията им в интензивната клиника.

3.1. Промени в плазмената концентрация на хлорните аниони.

Друг параметър, който проследихме в хода на нашето проучване, е плазмената концентрация на хлорните аниони. Повишаването на стойностите им над горната референтна граница в комбинация с развитието на метаболитна ацидоза може да се наблюдава при пациенти с повишено вътречерепно налягане в резултат на агресивна употреба на хипертонични солеви разтвори (Mason et al., 2023; Rangel-Castillo et al., 2008; Raslan et al., 2007; Schizodimos et al., 2020; Susanto et al., 2022). Като други причина за хиперхлоремия при органен донор с мозъчна смърт Uchyltilova et al. посочват честата употреба на 0.9% физиологичен разтвор и диселектролитемии, свързани с развитието на инсипиден диабет. В свое ретроспективно проучване, включващо 213 донорски ситуации, те описват, че 127 от тях са били с хиперхлоремия (Uchyltilova et al., 2017). Kieslichova et al. също описват високата честота на случаи на хиперхлоремия при пациенти с мозъчна смърт – 39 от всичките 52, включени в проучването им, отговарят на този критерий (Kieslichova et al., 2015). Сходни фактори изтъкват Sharma et al. в своята разработка, като добавят и допълнителни фактори – гастроинтестинални и бъбречни причини (Sharma et al., 2023).

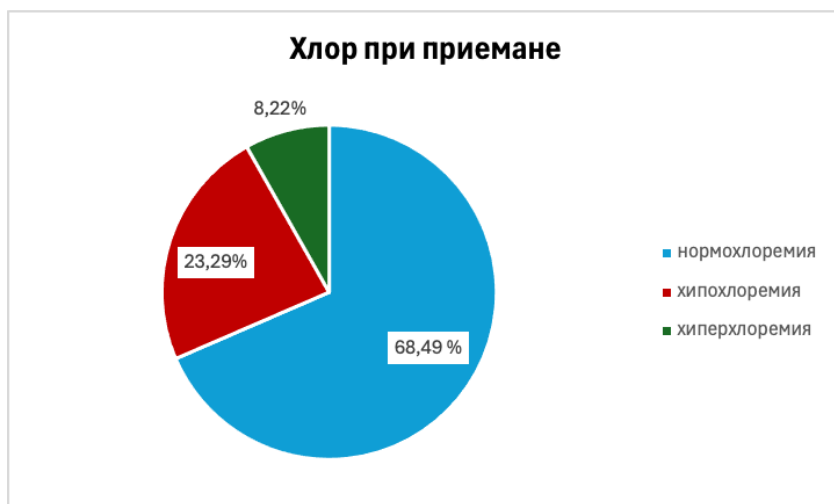
За целите на нашето проучване приехме референтни стойности на серумния хлор в интервала 99-109 mmol/L, съответстващи на нормохлоремия. Всички стойности, намиращи се под тази долна граница бяха интерпретирани като хипохлоремия, а тези надвишаващи горната – като хиперхлоремия. Те бяха проследени по време на хоспитализация на пациентите, при регистриране на мозъчна смърт, както и на 6, 12 и 24 час от регистриране на мозъчната смърт.

След анализ на събраната информация от медицинската документация на пациентите установихме, че повече от половината пациенти в проучването (68,5%) са били с нормални стойности на серумния хлор по време на своята хоспитализация. Със стойности по-ниски от 99mmol/L са били 17 пациента, а при едва 6 е била регистрирана хиперхлоремия.

Хлор при приемане

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Нормохлоремия	50	68,5	68,5	68,5
	Хипохлоремия	17	23,3	23,3	91,8
	Хиперхлоремия	6	8,2	8,2	100,0
	Total	73	100,0	100,0	

Таблица 15. Стойности на хлорните аниони при хоспитализация на пациентите



Фигура 19 Стойности на хлорните аниони при хоспитализация на пациентите

В опитите ни да потърсим връзка между стойностите на серумния хлор и приемната диагноза открихме наличие на значителна права връзка между двете променливи поради изчислени коефициент на контингенция 0,576. Той може да бъде приет за статистически надежден ($p=0,000 < \alpha=0,05$), предвид това, че изчисленото гранично равнище на заестост Significance /p/ е по – малко от възприетият риск за грешка 5 %.

Crosstab

Count

		Хлор при приемане			Total
		Нормохлоремия	Хипохлоремия	Хиперхлоремия	
Диагноза	Хеморагичен мозъчен инсулт (ХМИ)	20	11	2	33
	Субарахноидна хеморагия (САХ)	16	3	1	20
	Неоплазмен процес	2	2	1	5
	Инфекциозно заболяване	1	0	0	1
	Черепно-мозъчна травма	0	0	2	2
	Отравяне с метанол	0	1	0	1
	Исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ)	11	0	0	11
Total		50	17	6	73

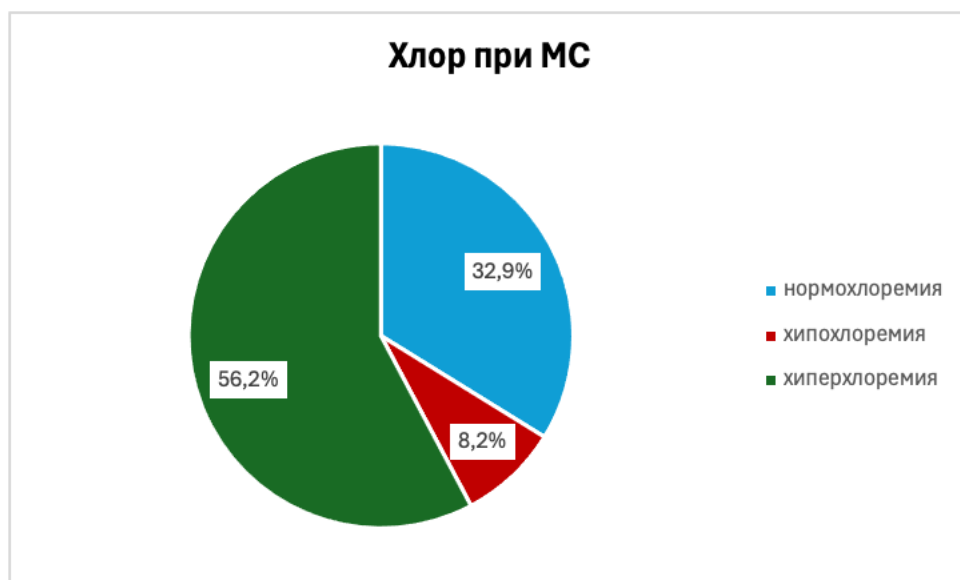
Таблица 16 Стойности на хлорните аниони в зависимост от етиологията на процеса

Symmetric Measures

	Value	Approximate Significance
Nominal by Nominal Contingency Coefficient	,576	,000
N of Valid Cases	73	

Таблица 17 Връзка между стойностите на хлорните аниони и етиологията на процеса

При проследяване на хлорните стойности при поставяне на диагноза мозъчна смърт прави впечатление значителното повишаване в броя на пациентите, при които се наблюдава хиперхлоремия за сметка на пациентите, които до този момент са били нормо- и хипохлоремични. Високи стойности на хлора се наблюдават при повече от половината пациенти – 56,2% от цялата извадка. При 2 пациента (2,7%) не бяха открити резултати за този период в медицинската документация, която ни бе предоставена за целите на проучването. Резултатите са изобразени на Фигура 20:

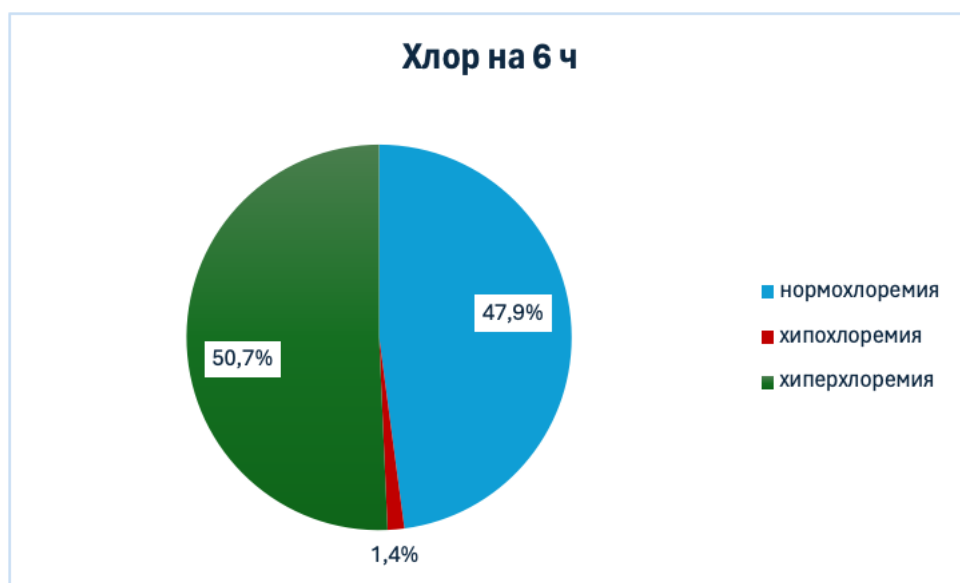


Фигура 20 Стойности на хлорните аниони при регистриране на мозъчна смърт

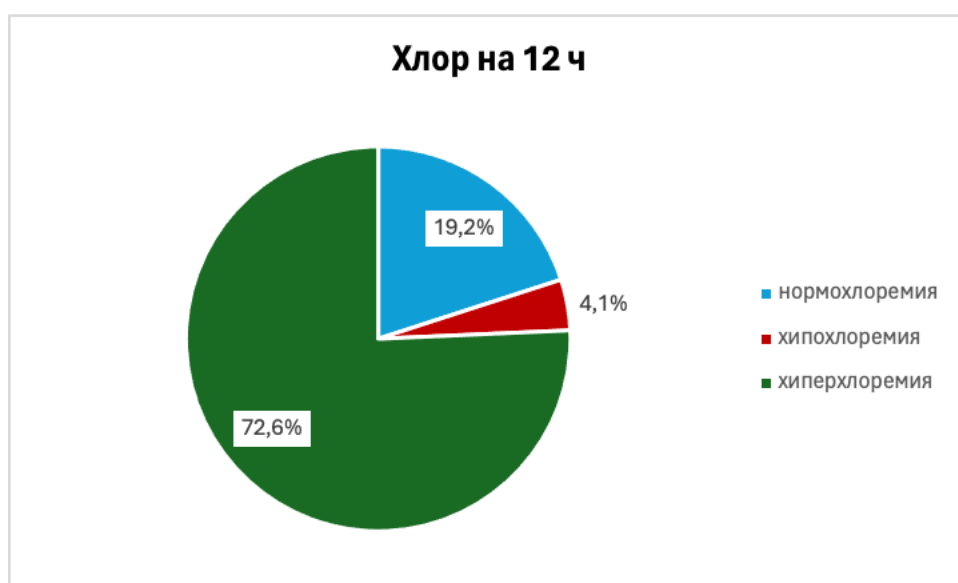
Възможно обяснение за повишаването на серумния хлор е предхождащата дихателна недостатъчност или неподходящ режим на апаратна вентилация, водещо до натрупване на кисели продукти. Това може да бъде коригирано чрез провеждане на изкуствена белодробна вентилация с тенденция за хипервентилация на пациентите (Sharma et al., 2023). Друга причина за това може да бъде ненавременния или лош контрол на инсипидния диабет, който е регистриран при голяма част от пациентите в нашето проучване.

След значителното покачване в броя на пациентите с хиперхлоремия при регистриране на мозъчна смърт, в следващите часове (до 6-я час) се наблюдава известно намаляване на техния брой до 37 (50,7%). Този спад е последван от нов ръст през следващия отчетен период (до 12-я час) до 53 пациента (72,6%). На 24-я час от поставянето на диагноза мозъчна смърт се наблюдава плавно понижаване на тези от тях, при които са регистрирани повишени стойности на серумния хлор. Броят им се обхваща повече от половината пациенти, обхванати в проучването, или 60,3%.

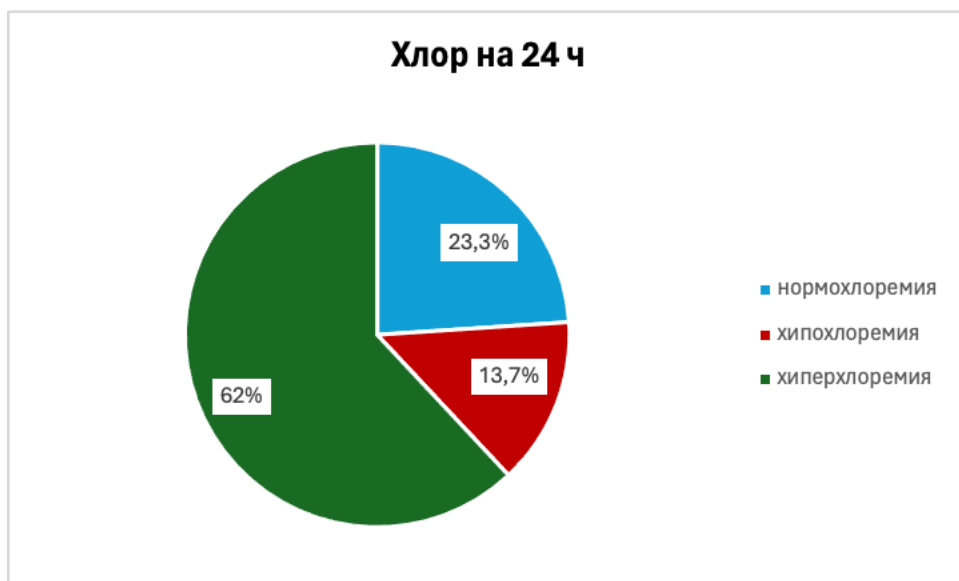
Тенденциите в отклоненията от нормалните стойности на хлора са представени във фигурите по-долу:



Фигура 21 Стойности на хлорните аниони на 6-я час от регистриране на мозъчна смърт



Фигура 22 Стойности на хлорните аниони на 12-я час от регистриране на мозъчна смърт



Фигура 23 Стойности на хлорните аниони на 24-я час от регистриране на мозъчна смърт

Освен в броя на пациентите с покачващи се стойности на хлора, впечатление прави и увеличаващия се брой на пациентите със стойности под долната граница.

Тези колебания в стойностите на хлора биха могли да бъдат свързани с опитите на медицинските екипи, включени в кондиционирането на донора, за корекция на отклоненията във водно-електролитното равновесие.

Както вече споменахме, агресивната употреба на хипертонични солеви разтвори за борба с повишеното вътречерепно налягане може да доведе не само до хипернатриемия, но и до развитието на хиперхлоремична метаболитна ацидоза (Mason et al., 2023; Rangel-Castillo et al., медицинската документация обаче ние не открихме нито един пациент, при който да са прилагани подобни препарати. Това насочи нашето внимание в търсене на друго обяснение за откритите изменения. Sharma et al. изтъкват вероятността за претоварване на кръвта с хлорни йони в резултат от приложението на големи количества 0,9% разтвор на натриев хлорид (Sharma et al., 2023). В таблица 18 е представена дневната доза на 0,9% разтвор на натриев хлорид, използвана при пациентите, включени в проучването ни.

0,9% Serum Physiologicum

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	6,2ml/kg	4	5,5	50,0	50,0
	12,5ml/kg	2	2,7	25,0	75,0
	25ml/kg	2	2,7	25,0	100,0
	Total	8	11,0	100,0	
Missing	System	65	89,0		
Total		73	100,0		

Таблица 18 Приложение на 0,9% Serum Physiologicum

Посоченият в таблицата кристалоид е бил използван като част от инфузионната терапия на едва 11% (n=8) от пациентите, включени в настоящото изследване. За определяне на дозата,

Tonog et al. предлагат използването на формулите „100-50-25“ или „4-2-1“ (Tonog et al., 2024). Следвайки този принцип, изчислихме, че дневната доза за 80-килограмов пациент е 37,5ml/kg, което е значително по-високо количество от приложеното при пациентите в проучването. Това налага изключването на претоварването с 0,9% разтвор на физиологичен серум като причина за настъпването на хиперхлоремичната метаболитна ацидоза.

В заключение може да кажем, че вероятната причина за отклоненията от нормалните стойности на хлорните йони е настъпването на инсипиден диабет.

Обобщеният вид на данните от проследените стойности на серумния хлор в рамките на отчетените периоди са представени в Таблица 19. Средните стойности на серумния хлор са били най-високи ($114 \pm 12.5 \text{ mmol/L}$ и $114 \pm 7.52 \text{ mmol/L}$) при регистриране на мозъчната смърт и на 12-я час от тогава. Опитът на други медицински центрове показва сходни средни стойности – Kieslichova et al., които съобщават за измерени средни стойности на хлорните аниони при пациенти с мозъчна смърт $117.92 \pm 10.82 \text{ mmol/L}$ (Kieslichova et al., 2015). Нашият екип регистрира най-високи стойности при поставянето на диагноза мозъчна смърт, а именно 153 mmol/L , като по време на този период и на 12-я час от него, приемаме пикови периоди. При обзор на българска и чуждестранна литература не успяхме да открием данни по отношение на този критерий, за да направим сравнение.

Descriptives

	Cl- при мозъчна смърт	Cl- на 6ч	Cl- на 12ч	Cl- на 24ч
N	71	73	70	73
Missing	2	0	3	0
Mean	114	109	114	112
Median	113	110	115	113
Standard deviation	12.5	6.22	7.52	10.2
Minimum	89	96	96	89
Maximum	153	125	147	145

Таблица 19. Стойности на хлорните аниони през отделнит периоди на проследяване

3.2. Корекция на хиперхлоремията.

В медицинската документация, от която събрахме информация за целите на настоящото проучване, не бе открита информация относно политиката за апаратна вентилация на пациентите и осъществяването на хипервентилация. Ето защо, няма как да бъде анализиран като начин за корекция за справяне с хиперхлоремичната метаболитна ацидоза.

Лечението на състоянието започва с откриване на причината за настъпването му, като се повлиява добре от добавянето на бикарбонати към физиологичния разтвор до корекция на основната патология. Sharma et al. препоръчват използването на бикарбонати в доза 5-15 mEq/kg/ден, калиево заместване и включване на витамин D (Sharma et al., 2023). Смилов et al.

предлагат приложението на бикарбонати в близки дози (10-25mmol/kg/ден) в комбинация с калиеви съединения (Смилов et al., 2007).

Установихме, че сред малка част от пациентите в нашето изследване са използвани бикарбонати. Резултатите са посочени в следната таблица:

Бикарбонати

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Не	66	90,4	90,4	90,4
	Да, 40mmol/24ч	3	4,1	4,1	94,5
	Да, 80mmol/24ч	2	2,7	2,7	97,3
	Да, 20mmol/24ч	1	1,4	1,4	98,6
	Да, 120mmol/24ч	1	1,4	1,4	100,0
	Total	73	100,0	100,0	

Таблица 20 Приложение на бикарбонати

Бикарбонати са приложени при 7 от всичките 73 пациента (9,6%). При двама от тях те са приложени по хода на кардио-пулмонална ресуситация.

По отношение на приложението на витамин D – при нито един от пациентите, кондиционирани като органен донор с мозъчна смърт, не е прилаган препарат от подобно естество.

Хиперхлоремичната метаболитна ацидоза води до хиповолемия и хипокалиемия. Проследяването за наличието на последната в представителната извадка, както и справянето с нея ще бъдат описани в следващите точки от изложението.

4. Промени в плазмената концентрация на калиевите катиони и корекцията им в интензивната клиника.

- 4.1. Промени в плазмената концентрация на калиевите катиони.

Следващият обект в нашето изследване е плазмената концентрация на калиевите катиони. Dominguez-Roldan, J M et al. докладват, че при 70% от пациентите с мозъчна смърт се наблюдава хипокалиемия (Dominguez-Roldan, et al., 2005). Причините за това според Srivastava, Vikas et al. могат да бъдат свързани с появата на инсипиден диабет, осмотична диуреза, високи нива на глюкоза в кръвта, прием на инсулин или неадекватен калиев прием (Srivastava et al., 2021). Друга причина, за която има данни в литературата, е развитието на респираторна алкалоза (Power et al., 1995; Powner et al., 2000). Споменава се също така и за наличие на връзка между наличието на хипомагниземия и ниски серумни нива на K⁺ (Kotloff et al., 2015; Pratschke et al., 1999).

За да проверим за наличие на отклонение от нормалните стойности на калия при пациентите, включени в настоящия труд, проследихме резултатите от изследването му при хоспитализация на пациентите, при регистриране на мозъчна смърт, както и на 6, 12 и 24 час от регистриране на мозъчната смърт. За референтни стойности приехме тези, намиращи се в интервала 3.5-5.5mmol/L, и ги възприехме като нормокалиемия. Всички резултати, превишаващи горната граница дефинирахме като хиперкалиемия. Стойности, по-ниски от 3.5mmol/L разделихме в две групи – пациенти с хипокалиемия (с измерени стойности между 2.5 и 3.5mmol/L) и пациенти със сериозна хипокалиемия (с измерени стойности под 2.5mmol/L).

От Фигура 24 ясно се вижда, че почти 70% от пациентите, обект на нашето изследване, са били с нормални стойности на калиевите йони по време на хоспитализация. Впечатление прави неочаквано високият процент (около 30%) на случаите на хипокалиемия. Вероятно обяснение за това е неадекватен калиев прием, за който споменават и Srivastava, Vikas et al (Srivastava et al., 2021).



Фигура 24 Стойности на калиевите катиони при хоспитализация на пациентите

Като потвърждение на това предположение за етиологията на хипокалиемията може да се използва и честотата на срещането ѝ сред различните приемни диагнози на пациентите, имайки предвид честотата на срещането ѝ при остро настъпили инциденти, станали причина за мозъчна увреда. Резултатите са изложени в следните таблици:

Crosstab

Count

		Калий при приемане			Total
		Нормокалиемия	Хипокалиемия	Хиперкалиемия	
Диагноза	Хеморагичен мозъчен инсулт (ХМИ)	23	10	0	33
	Субарахноидна хеморагия (САХ)	12	8	0	20
	Неоплазмен процес	3	2	0	5
	Инфекциозно заболяване	1	0	0	1
	Черепно-мозъчна травма	1	1	0	2
	Отравяне с метанол	1	0	0	1
	Исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ)	9	1	1	11
Total		50	22	1	73

Таблица 21 Стойности на калиевите катиони в зависимост от етиологията на процеса

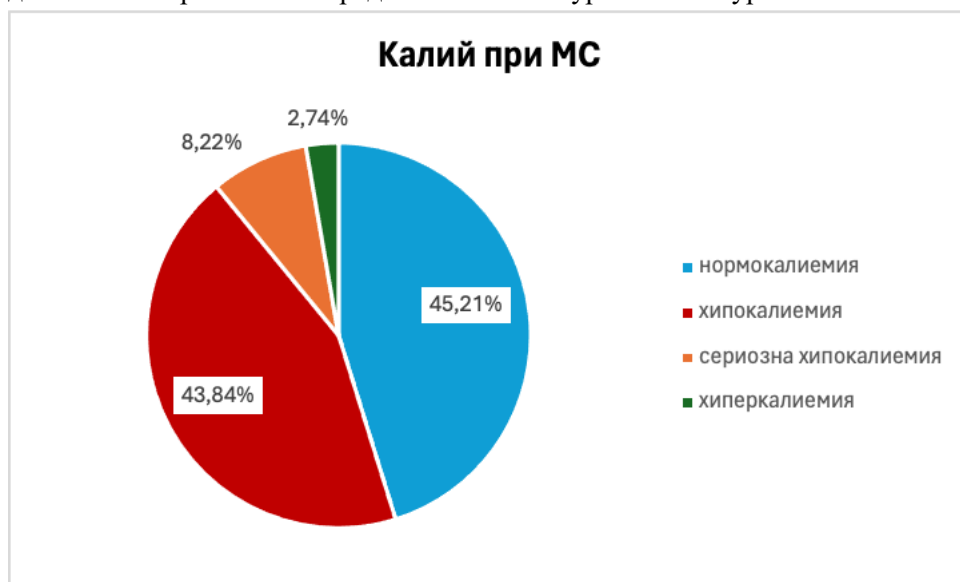
Symmetric Measures

	Value	Approximate Significance
Nominal by Nominal Contingency Coefficient	,345	,627
N of Valid Cases	73	

Таблица 22 Връзка между стойности на калиевите катиони и етиологията на процеса

Изчисленият коефициент на контингенция 0,345 показва наличие на умерена права връзка между двете променливи. Коефициентът не може да бъде приет за статистически надежден ($p=0,627 > \alpha=0,05$), предвид това, че изчисленото гранично равнище на заетост Significance /p/ е по – голямо от възприетият риск за грешка 5 %.

Сравнително ниския процент на пациентите с хипокалиемия по време на хоспитализация се увеличава 52% при проследяване на стойностите на серумния калий след регистрирана вече мозъчна смърт, като достига почти двойни стойности (57,5%) на 6-я час от поставянето на диагнозата. Промяната е представена на Фигура 25 и Фигура 26:



Фигура 25 Стойности на калиевите катиони при регистриране на мозъчна смърт



Фигура 26 Стойности на калиевите катиони на 6-я час от регистриране на мозъчна смърт

Обръщаме внимание, че описаните по-горе проценти от пациенти включват не само тези с хипокалиемия, а и тези със сериозна хипокалиемия (състояние, което не бе регистрирано сред нито един от пациентите по време на хоспитализацията му).

Вероятно обяснение за изчерпването на калиевите катиони може да търсим на първо място в развитието на инсипиден диабет при голям дял от пациентите – както по-рано посочихме, той е регистриран при 91,8% (n=67) от тях. Dominguez-Roldan, J M et al. съобщават сходни резултати, като споделят, че 85% от пациентите в извадката им са развили инсипиден диабет (Dominguez-Roldan et al., 2005). Същото твърдение се налага от още редица разработки на различни автори (Anwar et al., 2019; Garg et al., 2018; Guide to the quality and safety of organs for transplantation, 2022; Watts et al., 2013; Yoshikawa et al., 2021).

Друга възможна причина за това може да бъдат високите нива на кръвна глюкоза и/или приложението на инсулин. За това пишат редица автори в своите доклади.^{25,69,102} Броят на пациентите, при които се е наблюдавала хипергликемия в комбинация или без приложението на инсулин, са представени в Таблица 23:

Frequencies of Период на хипергликемия

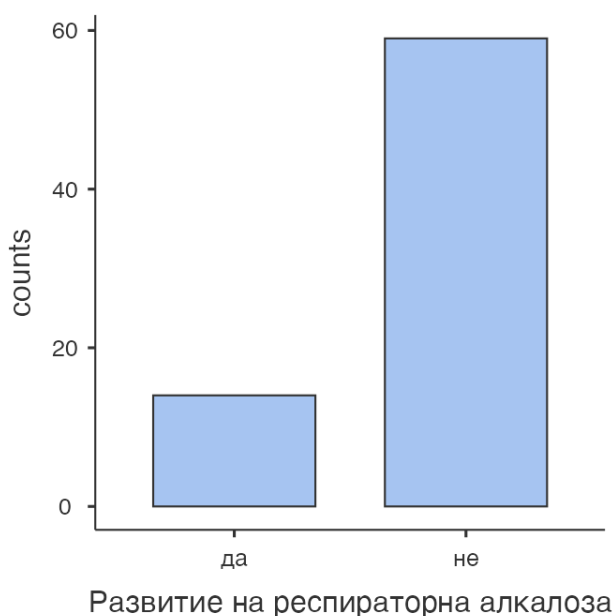
Период на хипергликемия	Counts	% of Total	Cumulative %
да, без приложение на инсулин	11	15.1 %	15.1 %
да, с приложение на инсулин	24	32.9 %	47.9 %
Не	38	52.1 %	100.0 %

Таблица 23 Периоди на хипергликемия

Данните от изготвения анализ показват, че при почти половината случаи се е наблюдавал епизод на повишени стойности на кръвна глюкоза (47,9%), като при близо 33% от тях се е наложило включване на инсулин за корекция на хипергликемията. Тези резултати, както описахме по-рано, е възможно също да бъдат свързани с регистрираната хипокалиемия.

Като друга предпоставка за

появата на хипокалиемия при пациентите, диагностицирани с мозъчна смърт, Powner, D J et al. и Power, B M, and P V Van Heerden изтъкват влиянието на респираторната алкалоза в резултат на хипервентиляцията с цел понижаване на вътречерепното налягане (Power et al., 1995; Powner et al., 2000).

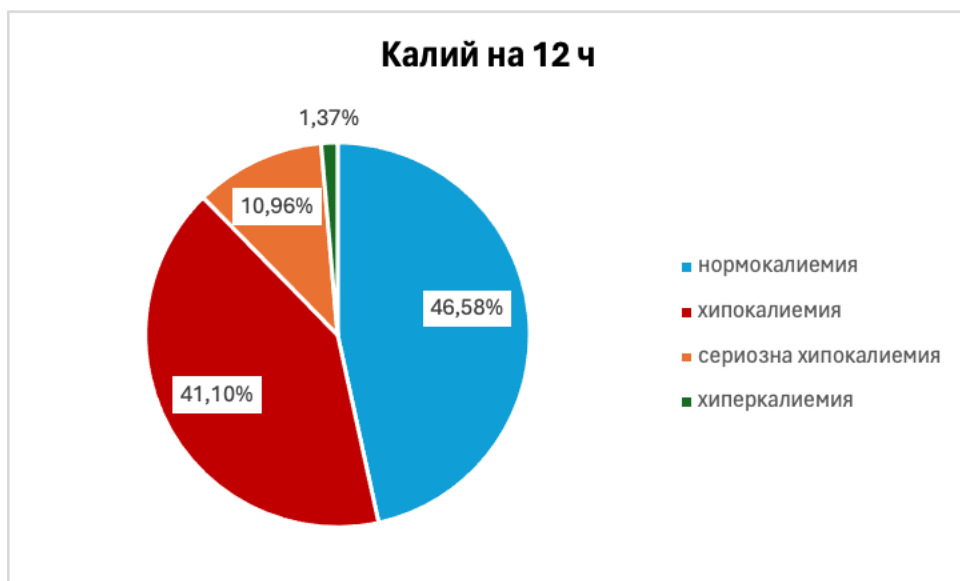


Фигура 27 Развитие на респираторна алкалоза

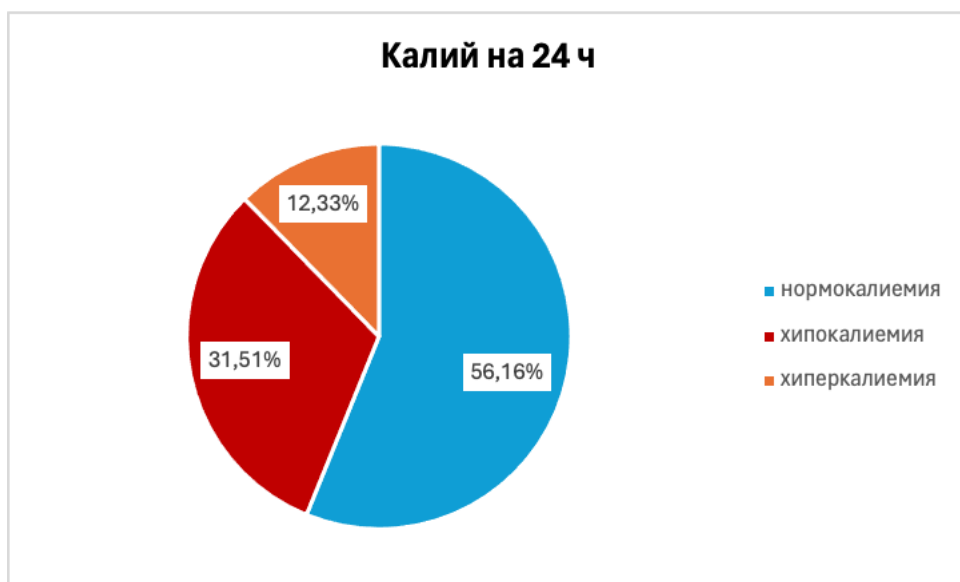
Вижда се, че подобно изменение в алкално-киселинното равновесие се е наблюдавало при почти 20% ($n=14$) от пациентите в извадката.

Според Reynolds, Joanne L et al. хипокалиемията може да бъде в резултат от хипомагниезимия (Reynolds et al., 2004). Такава обаче се наблюдава само при едва между 10 и 19% от пациентите, включени в проучването ни.

При проследяване на стойностите на серумния калий на 12 и 24 час от поставяне на диагнозата се забелязва постепенно понижаване на броя пациенти с хипокалиемия, който резултат си обясняваме с появата на ефект от вече започнатото лечение за корекция на електролитното нарушение.



Фигура 28 Стойности на калиевите катиони на 12-я час от регистриране на мозъчна смърт



Фигура 29 Стойности на калиевите катиони на 24-я час от регистриране на мозъчна смърт

Фигура 28 и 29 показват постепенно повишаващия се брой на случаи с нормални стойности на серумен калий за сметка както на тези с лека, така и на тези със сериозна хипокалиемия.

В Таблица 24 са представени в обобщен вид стойностите на калиевите йони в зависимост от етапа на тяхното изследване. Най-ниската средна стойност ($3.48 \pm 0.816 \text{ mmol/L}$) регистрирахме на 6-я час от поставянето на диагноза мозъчна смърт, а най-ниските стойности

Descriptives

	К+ при приемане	К+ при мозъчна смърт	К+ на 6 час	К+ на 12 час	К+ на 24 час
N	73	73	73	73	73

Descriptives

	К+ приемане	при смърт	К+ при мозъчна смърт	К+ на 6 час	К+ на 12 час	К+ на 24 час
Missing	0	0	0	0	0	0
Mean	3.79	3.53	3.48	3.52	3.50	
Median	3.70	3.30	3.40	3.40	3.50	
Standard deviation	0.666	0.892	0.754	0.816	0.783	
Minimum	2.60	1.30	1.30	1.40	1.40	
Maximum	5.90	6.20	6.00	6.10	5.50	

Таблица 24 Стойности на калиевите катиони през различните периоди на проследяване

Не успяхме да открием информация по този критерий в достъпните източници, за да сравним откритите резултати.

4.2. Корекция на хипокалиемията.

Корекцията на хипокалиемията в нашето лечебно заведение се извършва чрез венозно прилагане на калиев хлорид (KCl), който се предлага като концентриран разтвор (2mmol/ml) в ампули от 10ml. Прилага се под формата на инфузия, като се предпочита използването на голяма, централна, вена поради дразнещите му свойства върху венозната стена. От Таблица 25 се вижда, че заместителна терапия е провеждана при 75,3% от всички пациенти, включени в проучването. При част от тях той е използван под формата на продължителна инфузия в различни дози, докато при други е добавен към инфузионната им терапия. От получените резултати се вижда, че при най-голяма част от пациентите е била използвана доза между 3,2-4mmol/h.

Frequencies of Приложение на KCl

Приложение на KCl	Counts	% of Total	Cumulative %
да, 12 mmol/h	1	1.4 %	1.4 %
да, 2,4mmol/h	8	11.0 %	12.3 %
да, 2x1 амп	3	4.1 %	16.4 %
да, 3,2mmol/h	12	16.4 %	32.9 %
да, 3x1 амп	4	5.5 %	38.4 %
да, 4mmol/h	23	31.5 %	69.9 %
да, 8mmol/h	4	5.5 %	75.3 %
Не	18	24.7 %	100.0 %

Приложение на KCl	Counts	% of Total	Cumulative %
-------------------	--------	------------	--------------

Таблица 25 Приложение на калиев хлорид (KCl)

5. Промени в плазмената концентрация на калциевите катиони и корекцията им в интензивната клиника.

5.1. Промени в плазмената концентрация на калциевите катиони.

По литературни данни, хипокалциемията се среща 18% от хоспитализираните пациенти и 85% от тези, намиращи се в интензивна клиника (Busl et al., 2021). Сходни резултати докладват Egi, Moritoki et al., като описват, че 88% от 7024 интензивни пациента, включени в проучването им, развиват поне един епизод на лека йонизирана хипокалциемия и 3,3% - поне един епизод на сериозна йонизирана хипокалциемия (Cywinski et al., 2008). Сред причините за настъпването им се споменават алкалоза, хемотрансфузия, мастен емболизъм, прием на аминокликозиди или хепарин, хипомагнезиемия, панкреатит, бъбречна недостатъчност и сепсис (Marino et al., 2014). В случаите на мозъчна смърт към тях може да се добави и развиващия се инсипиден диабет (Пирьова et al., 2006; Busl et al., 2021; Cohn et al., 2000; McKee et al., 2005).

За да установим дали се наблюдават и какви са промените в концентрацията на калциевите йони, също както при останалите електролити, проследихме техните концентрации при хоспитализация на пациентите, при регистриране на мозъчна смърт и на 6-ти, 12-ти и 24-ти час от поставяне на диагнозата. За целите на проучването сме използвали лабораторно регистрираните стойности на йонизирания калций. За граници, отговарящи на нормокалциемия, приехме 1.15-1.32 mmol/L. Хипокалциемията дефинираме като стойности на йонизирания калций между 0.9-1.14mmol/L, а тези под 0.8mmol/L – като сериозна хипокалциемия. Всички резултати, превишаващи 1.32mmol/L определихме като хиперкалциемия.

Подобно на информацията в наличната литература, при почти половината от представителите в извадката ни са регистрирани понижени калциеви концентрации. От Фигура 30 се вижда, че при 46,58% (n=34) от пациентите е била отчетена хипокалциемия, а при 1,37% (n=1) дори сериозна хипокалциемия.



Фигура 30 Стойности на калциевите катиони при хоспитализация на пациентите

Проследихме също така за наличието на връзка между приемната диагноза на пациента и промените в стойностите на йонизирания калций. Резултатите са представени в следващите таблици:

Crosstab

		Калций при приемане				Total
		Хипокалциеми я	Нормокалциеми я	Сериозна хипокалциеми я	Хиперкалциеми я	
Диагноза	Хеморагичен мозъчен инсулт (ХМИ)	19	10	1	3	33
	Субарахноидна хеморагия (САХ)	10	8	0	2	20
	Неоплазмен процес	2	3	0	0	5
	Инфекциозно заболяване	0	1	0	0	1
	Черепно-мозъчна травма	0	1	0	1	2
	Отравяне с метанол	0	1	0	0	1
	Исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ)	3	5	0	3	11
Total		34	29	1	9	73

Таблица 26 Стойности на калциевите катиони в зависимост от етиологията на процеса

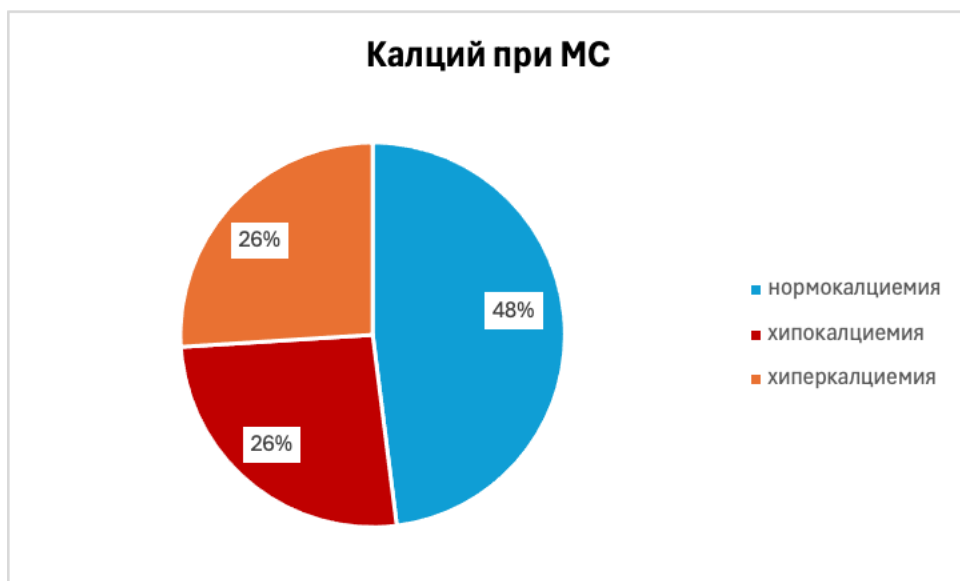
Symmetric Measures

	Value	Approximate Significance
Nominal by Nominal Contingency Coefficient	,397	,751
N of Valid Cases	73	

Таблица 27 Стойности на калциевите катиони в зависимост от етиологията на процеса

Изчисленият коефициент на контингенция 0,397 показва наличие на умерена права връзка между двете променливи. Коефициентът не може да бъде приет за статистически надежден ($p=0,751 > \alpha=0,05$), предвид това, че изчисленото гранично равнище на заестост Significance /p/ е по – голямо от възприетият риск за грешка 5 %.

При регистриране на мозъчна смърт прави впечатление почти равномерното разпределение между пациентите с хипо-, нормо- и хиперкалциемия.



Фигура 31 Стойности на калциевите катиони при регистриране на мозъчна смърт

Точният механизъм за развитието на хипокалциемия в случаите на мозъчна смърт остава неясен. Fulgenico, J P et al. съобщават в доклада си за сходни отклонения от референтните стойности на пациенти с доказана мозъчна смърт. Те регистрират при 91% от пациентите в извадката понижено в плазмената концентрация на общото количество калций, но само при 35% от тях се открива и понижаване на йонизирания калций (Fulgenico et al., 1995).

Както вече споменахме, причините за тези понижени стойности могат да бъдат различни. Част от тях могат да бъдат изключени за участниците в настоящото проучване. Такива за наличието на придружаващи заболявания, свързани с паращитовидните жлези, и провеждането на хемотрансфузия, тъй като за тези два фактора не беше открита информация в медицинската документация на нито един от пациентите.

По-рано стана ясно, че едва при 1,4%(n=1) от случаите е регистрирана хипомагнезиемия, което спомага за изключването ѝ като фактор, водещ до хипокалциемията. Въпреки това в литературата се откриват данни и за подобна етиология на състоянието (Orrenius et al., 2003).

Една от основните причини за посочените изменения в стойностите на йонизирания калций може да бъде развитието на инсипиден диабет при много висок процент (91,8%) от нашите пациенти. Редица проучвания потвърждават връзката му с развитието на хипокалциемия в резултат на хиперосмоларитет и осмотична диуреза (Anwar et al., 2019; Cyprus Journal of Medical Sciences, 2023; Murthy et al., 2009; Yoshikawa et al., 2021).

Marino, P L et al. споменават бъбречната недостатъчност като друга възможна причина за понижено ниво на йонизиран калций (Marino et al., 2014). Подобно е регистрирано при 10 (13,7%) пациента в представителната извадка. Данните са представени в Таблица 28:

Frequencies of Остро бъбречно заболяване

Остро бъбречно заболяване	Counts	% of Total	Cumulative %
Да	10	13.7 %	13.7 %
Не	63	86.3 %	100.0 %

Frequencies of Остро бъбречно заболяване

Остро бъбречно заболяване	Counts	% of Total	Cumulative %
---------------------------	--------	------------	--------------

Таблица 28 Развитие на остро бъбречно заболяване

Същият екип съобщава и за връзка между развитието на алкалоза и хипокалциемия (Kotoff et al., 2015). За такава етиология на хипокалциемията докладват и Powner, D J et al (Powner et al., 2000). Ето защо, нашият екип проследи дали се наблюдава такава сред пациентите, включени в проучването. От Таблица 29 се вижда, че състоянието се наблюдава при сравнително малка част от тях – 14 (19,2%).

Frequencies of Развитие на респираторна алкалоза

Развитие на респираторна алкалоза	Counts	% of Total	Cumulative %
Да	14	19.2 %	19.2 %
Не	59	80.8 %	100.0 %

Таблица 29 Развитие на респираторна алкалоза

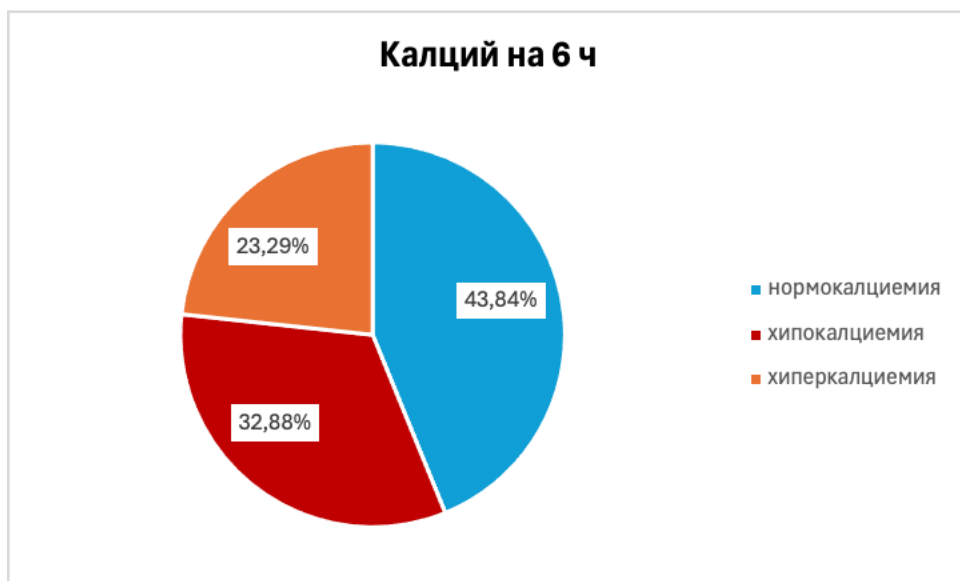
Powner, D J et al споменават в една от своите статии за възможна връзка между появата на септично състояние и понижени концентрации на калциевите катиони (Powner et al., 2000). Подобно е регистрирано при едва 13,7% от пациентите, като това не изключва вероятността за връзка между двете състояния.

Frequencies of Сепсис

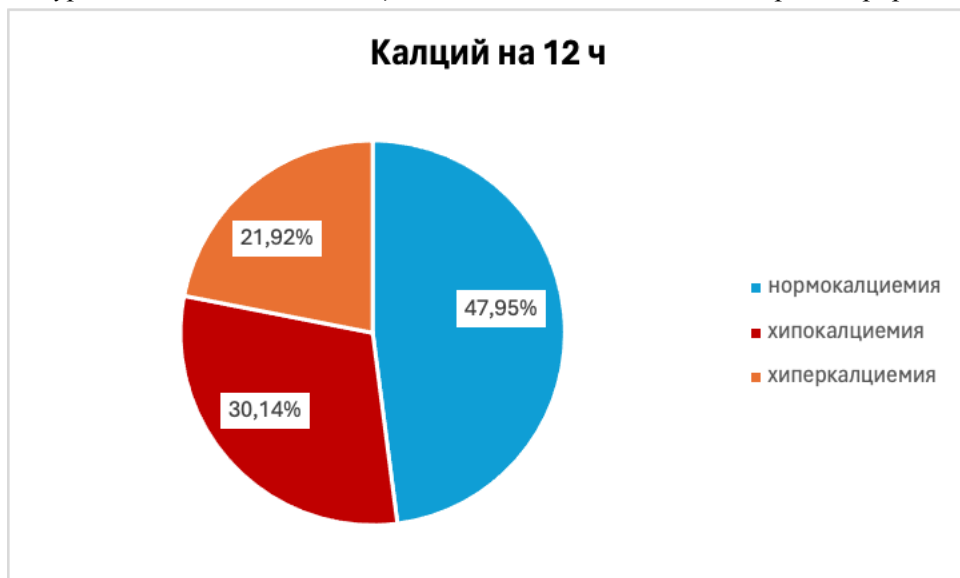
Сепсис	Counts	% of Total	Cumulative %
Да	10	13.7 %	13.7 %
Не	63	86.3 %	100.0 %

Таблица 30 Развитие на сепсис

През следващите две проследявания на стойностите на йонизирания калций през 6 часа се наблюдава задържане на сходен брой случаи с хипокалциемия. На 6-я час от регистриране на мозъчната смърт те са 32,88%, а на 12-я – 30,14%.



Фигура 32 Стойности на калциевите катиони на 6-я час от регистриране на мозъчна смърт



Фигура 33 Стойности на калциевите катиони на 12-я час от регистриране на мозъчна смърт

Липсата на прогресия в състоянието може да бъде обяснено с включване на заместителна терапия към лечение на част от пациентите още при тяхната хоспитализация във връзка с основното заболяване, наложило тяхната хоспитализация.

Диагноза * Прилаган ли е калциев препарат Crosstabulation

Count

		Прилаган ли е калциев препарат		Total
		Не	Да	
Диагноза	Хеморагичен мозъчен инсулт (ХМИ)	22	11	33
	Субарахноидна хеморагия (САХ)	3	17	20
	Неоплазмен процес	1	4	5

Инфекционно заболяване	1	0	1
Черепно-мозъчна травма	1	1	2
Отравяне с метанол	1	0	1
Исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ)	10	1	11
Total	39	34	73

Таблица 31 Връзка между приложение на калциев препарат и етиологията на процеса

Symmetric Measures

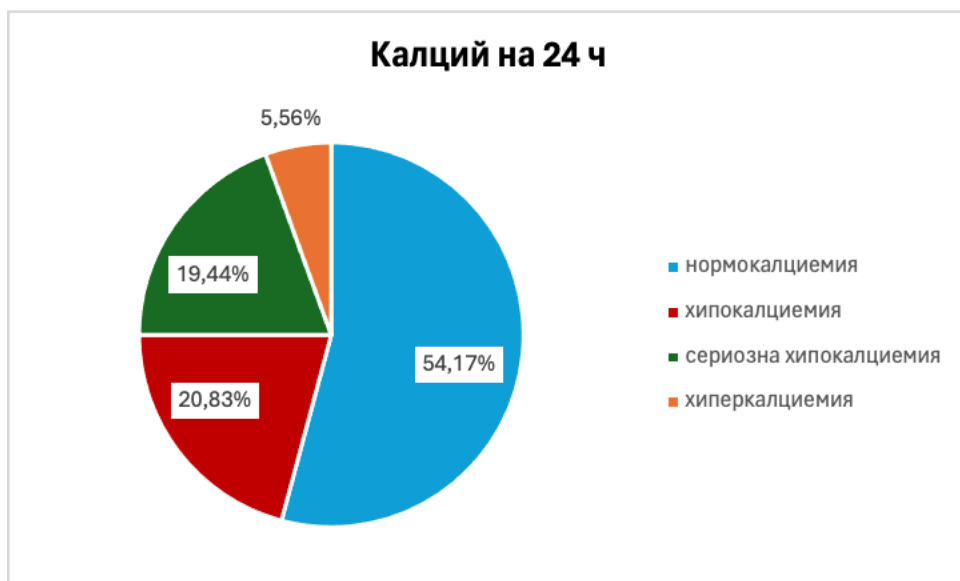
	Value	Approximate Significance
Nominal by Nominal Contingency Coefficient	,501	,000
N of Valid Cases	73	

Таблица 32 Връзка между приложение на калциев препарат и етиологията на процеса

Изчислява се непараметричен коефициент на контингенция предвид факта, че двете променливи (факторна и резултативна) между които се търси връзка са категорийни, разположени на номинална скала.

Изчисленият коефициент на контингенция 0,501 показва наличие на значителна права връзка между двете променливи. Коефициентът може да бъде приет за статистически надежден ($p=0,000 < \alpha=0,05$), предвид това, че изчисленото гранично равнище на заетост Significance /p/ е по – малко от възприетият риск за грешка 5 %.

В края на първото денонощие от регистриране на необратимото мозъчно увреждане обаче се наблюдава лек спад в случаите на понижен йонизиран калций, като това е за сметка на появата на не малък брой такива със сериозна хипокалциемия. Графично тези промени са представени на Фигура 35, от където може да се види, че хипокалциемични са 20,83% от пациентите, а с регистрирана сериозна хипокалциемия са 19,44%. Обръщаме внимание, че при 5,56% от отчетените стойности се регистрираха такива, превишаващи дефинираните от нас като нормални.



Фигура 34 Стойности на калциевите катиони на 24-я час от регистриране на мозъчна смърт

В опит да открием пиковите моменти в понижаване на йонизирания калций при пациенти с мозъчна смърт, сравнихме колебанията му през различните периоди на отчитане. Така открихме, че най-ниската средна стойност ($1.14 \pm 0.256 \text{ mmol/L}$) е била на 24-я час от поставянето на диагноза мозъчна смърт, когато е била отчетена и минималната стойност на калция сред всички пациенти (0.6 mmol/L). Данните са представени в Таблица 33. Получените изводи не бяха сравнени с опита на други медицински центрове поради липса на подобна информация в литературата.

Descriptives

	Ca ²⁺ при приемане	Ca ²⁺ при мозъчна смърт	Ca ²⁺ на 6 час	Ca ²⁺ на 12 час	Ca ²⁺ на 24 час
N	72	73	73	73	72
Missing	1	0	0	0	1
Mean	1.20	1.23	1.21	1.22	1.14
Median	1.15	1.19	1.18	1.22	1.18
Standard deviation	0.151	0.140	0.126	0.135	0.256
Minimum	1.03	0.960	0.920	1.05	0.600
Maximum	1.90	1.80	1.60	1.70	2.10

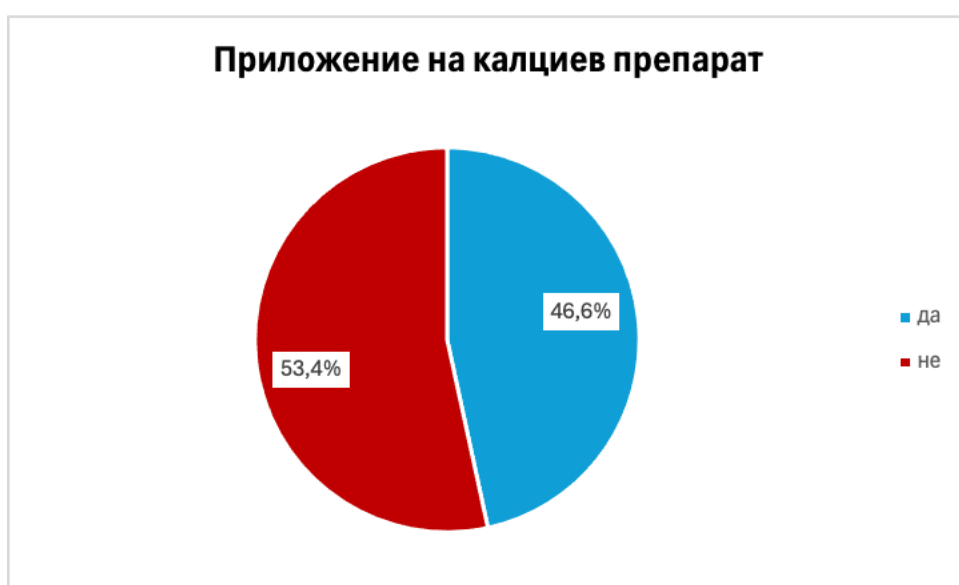
Таблица 33 Стойности на калциевите катиони през отделните периоди на проследяване

5.2. Корекция на хипокалциемията.

В литература описват възможността за корекция на хипокалциемията с 10% калциев хлорид или 10% калциев глюконат (Kotloff et al., 2015). Заместителната терапия с калций при пациентите, включени в проучването ни е провеждано с калциев глюконат (95,5mg/ml) под формата на ампули от 10ml. Всяка ампула съдържа 89,4mg калциеви йони. Препаратът е прилаган бавно венозно.

Както по-рано споменахме, той е бил използван при част от пациентите преди развитието на мозъчна смърт, във връзка с лечението на приемната диагноза, с която са били хоспитализирани. Предполагаме, че е бил част от терапията им поради ключовата му роля в каскадата на кръвосъсирване.

След анализ на терапията, провеждана сред пациентите в представителната извадка, открихме, че при 46,6% от тях е бил прилаган калциев препарат.



Фигура 35 Приложение на калциев препарат

Калциевият глюконат е прилаган двукратно на ден под формата на болус, разтворен в 100ml 0,9% физиологичен разтвор в рамките на 5-10 минути.

Marino, P L et al. препоръчват стартова доза от 200mg елементарен калций, приложена под формата на болус, и последваща продължителна инфузия със скорост 1-2mg/kg/h за поне 6 часа (Marino et al., 2014).

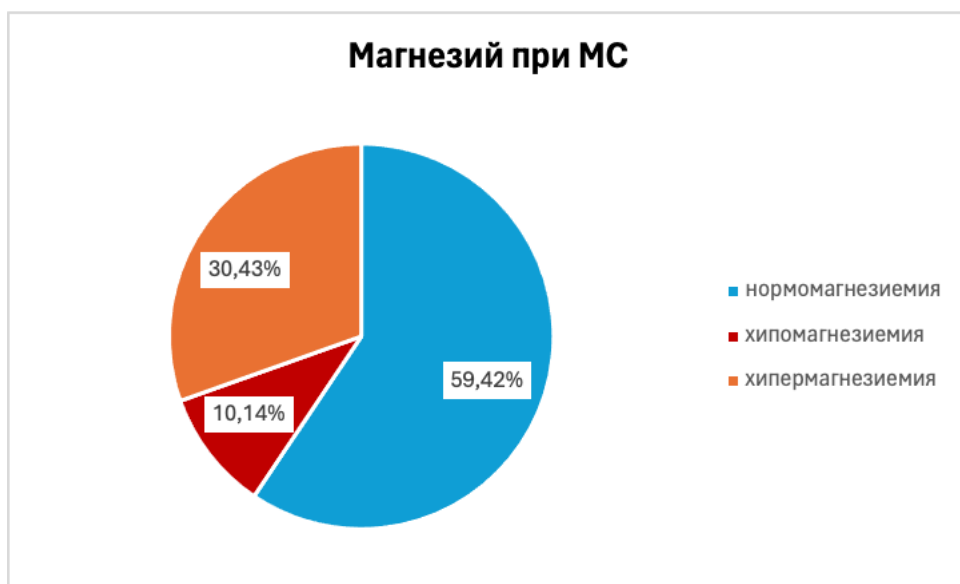
6. Промени в плазмената концентрация на магнезиевите катиони и корекцията им в интензивната клиника.

6.1. Промени в плазмената концентрация на магнезиевите катиони.

Друг показател, обект на настоящото проучване, е плазмената концентрация на магнезиевите катиони. Според литературната справка, която направихме, дефицитът на магнезий при пациенти с мозъчна смърт е често срещан, като Powner et al. го свързват с осмотична диуреза или загуби от гастроинтестиналния тракт (Powner et al, 2000). Според друго проучване обаче, магнезиевият дефицит може да бъде в резултат от черепно-мозъчна увреда (Institute of Medicine (US) Committee on Nutrition, Trauma and the Brain, 2011). Макар и в по-малък на брой случаи

Powner et al. твърдят, че при пациентите с мозъчна смърт може да се наблюдават и стойности на магнезия, превишаващи горната му референтна граница (Powner et al, 2000). За да установим дали се наблюдават отклонения от нормалните магнезиеви стойности и да проследим какви са техните тенденции, събрахме информация, отчетена при регистриране на мозъчна смърт, както и на 12-ти и 24-ти час от поставяне на диагнозата. Не бяха открити данни в предоставената медицинска документация за стойностите на магнезиевите катиони при хоспитализация на пациентите и на 6-я час от поставянето на диагнозата, което екипът ни отдава на липсата на практика за рутинно им изследване в нашето лечебно заведение. Като граници, отговарящи на нормомагнезиемия, сме приели 0.73-1.06 mmol/L. Всички стойности, превишаващи горната граница се приемат за хипермагнезиемия, а тези под долната – за хипомагнезиемия. Литературните данни при дефиниране на хипомагнезиемията са противоречиви. Част от тях говорят за хипомагнезиемия при серумна концентрация на магнезия ≤ 0.61 mmol/L (1.5 mg/dL) (Guerrero-Romero et al., 2004; Hashizume et al., 1990; Wong et al., 1983), докато други я регистрират при стойности на магнезия ≤ 0.75 mmol/L (Chernnow et al., 1989; Whang et al., 1990).

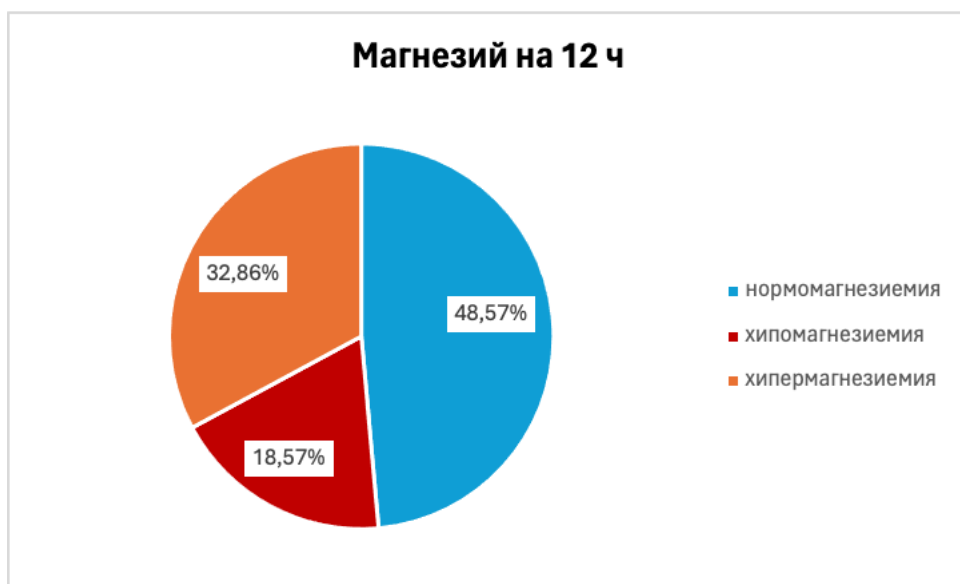
След анализ на събраната информация от медицинската документация на пациентите установихме, че регистрираните данни се различават в известна степен от тези в разработката на Powner et al., описани по-рано. Повече от половината пациенти в проучването (59,42%) са били с нормални стойности на серумния магнезий при поставяне на диагноза мозъчна смърт. Впечатление прави, че със стойности по-ниски от 0.73 mmol/L са били едва 10,14% (n=7), а при около 30% от пациентите е била регистрирана хипермагнезиемия. Данните са представени на Фигура 36:



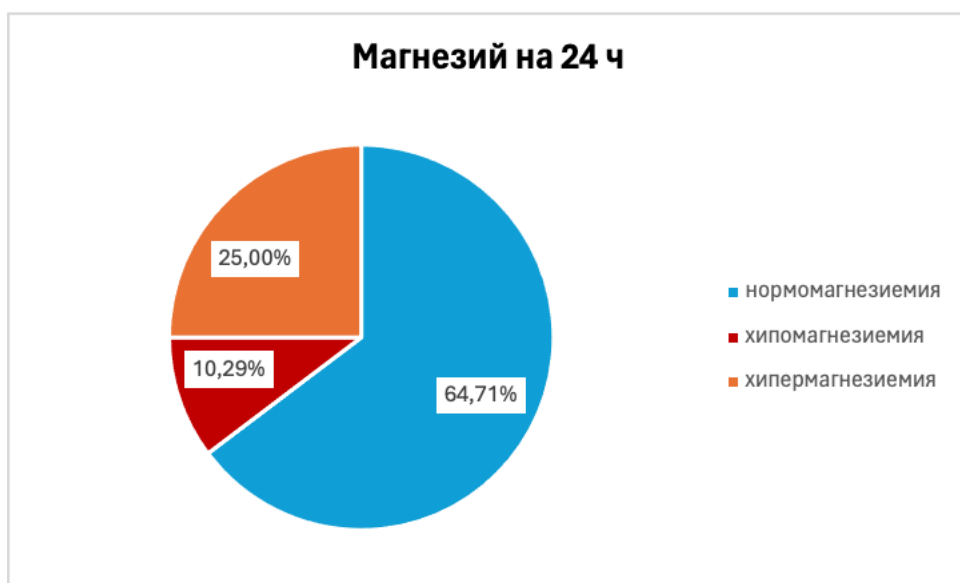
Фигура 36 Стойности на магнезиевите катиони при регистриране на мозъчна смърт

Тези резултати се различават и от публикуваната информация от Marino, P L et al., които твърдят, че излишъкът от магнезий е много по-рядко срещан от дефицита му, като хипермагнезиемията е наблюдавана при едва 5% от хоспитализираните пациенти (Marino et al., 2014).

Същата тенденция се запазва и през следващите етапи на отчитане на серумния магнезий на 12-я и 24-я час, графично представена на Фигура 37 и Фигура 38:



Фигура 37 Стойности на магнезиевите катиони на 12-я час от регистриране на мозъчна смърт



Фигура 38 Стойности на магнезиевите катиони на 24-я час от регистриране на мозъчна смърт

На 12-я час от регистрирането на мозъчна смърт се наблюдава повишаване на броя на пациентите с отчетени понижени стойности на серумния магнезий (18,57%) за сметка на тези с нормални такива (48,57%). На 24-я час обаче броят им отново намалява на близо 10%. Наблюдаваните промени вероятно се дължат на осмотична диуреза предвид честотата на настъпване на инсипиден диабет (над 90%) при пациентите в извадката. С оглед данните от друго проучване, според което е възможна появата на отклонения в стойностите на магнезия в резултат от мозъчна увреда, се опитахме да проследим дали могат да бъдат регистрирани такива (Hashizume et al., 1990). От Таблици 34 и 35 обаче може да направим извода, че се наблюдава единствено слаба статистически незначима връзка между етиологията на процеса и промените в серумния магнезий ($p=0,098 > \alpha=0,05$).

Диагноза * Магnezий на 24 ч Crosstabulation
Count

			Магnezий на 24 ч			Total
			Хипомагnezия	Нормомагnezия	Хипермагnezия	
Диагноза	Хеморагичен мозъчен инсулт (ХМИ)		4	17	9	30
	Субарахноидна хеморагия (СAX)		1	15	3	19
	Неоплазмен процес		0	3	1	4
	Инфекциозно заболяване		1	0	0	1
	Черепно-мозъчна травма		0	0	2	2
	Отравяне с метанол		0	1	0	1
	Исхеничен мозъчен инсулт (ИМИ)		1	8	2	11
Total			7	44	17	68

Таблица 34 Стойности на магнезиевите катиони в зависимост от етиологията на процеса

Symmetric Measures

		Value	Approximate Significance
Nominal by Nominal Contingency Coefficient		,464	,098
N of Valid Cases		68	

Таблица 35 Връзка между стойности на магнезиевите катиони и етиологията на процеса

По отношение на пациентите с регистрирана нормомагnezиемия не се наблюдава особена динамика, като във всички периоди на отчитане се среща при около 30% от всички пациенти. Изненадващо високите проценти, регистрирани по отношение на хипермагnezиемията, най-вероятно са в резултат на нарушена бъбречна функция, тъй като при нито един от пациентите не е било регистрирано използването на магнезиев препарат, който отхвърля възможността за ятрогенна етиология на отклонението.

В Таблица 36 са представени в обобщен вид стойностите на калиевите йони в зависимост от етапа на тяхното изследване. Най-ниската средна стойност ($0.995 \pm 0.282 \text{ mmol/L}$) регистрирахме при поставянето на диагноза мозъчна смърт, а най-ниските стойности висока средна стойност ($0.998 \pm 0.975 \text{ mmol/L}$), докато най-високата стойност е била измерена при регистриране на мозъчна смърт (2.10 mmol/L). В достъпната медицинска литература липсват данни за движението на серумния магнезий по часове при пациенти, диагностицирани с мозъчна смърт, с които да сравним документираните резултати.

Descriptives

	Mg2+ при мозъчна смърт	Mg2+ на 12ч	Mg2+ на 24ч
N	69	70	68

Descriptives

	Mg2+ при мозъчна смърт	Mg2+ на 12ч	Mg2+ на 24ч
Missing	4	3	5
Mean	0.995	0.998	0.990
Median	0.950	0.975	0.975
Standard deviation	0.282	0.266	0.254
Minimum	0.430	0.400	0.400
Maximum	2.10	1.90	1.90

Таблица 36 Стойности на магнезиевите катиони през различните периоди на проследяване

6.2. Корекция на хипо- и хипермагнезиемията.

Както споменахме вече, в терапията на нито един от пациентите, включени в извадката, не е бил включен магнезиев препарат. Вероятно обяснение може да бъде провеждане на етиологично лечение, довело до хипомагнезиемията. По отношение на хипермагнезиемията смятаме, че корекцията не е включвала диализно лечение. Такова е провеждано само при един от всички пациенти, като най-вероятно то е било във връзка с основното му заболяване.

В случаите на напреднала хипермагнезиемия, при запазена бъбречна функция, е възможно да се проведе агресивно обемно вливане, комбинирано с фуросемид (Marino et al., 2014). Ето защо, проследихме количеството водно-електролитни разтвори, прилагани при пациентите в извадката, и случаите, в които се е наложило стимулиране на диурезата.

От Таблица 37 ясно се вижда, че средното количество водно-електролитни разтвори, използвани при регистриране на мозъчна смърт е 20ml/kg. Вариацията по този признак е около 7ml/kg, като най-малкото количество е 12ml/kg, а съответно най-високото – 40ml/kg.

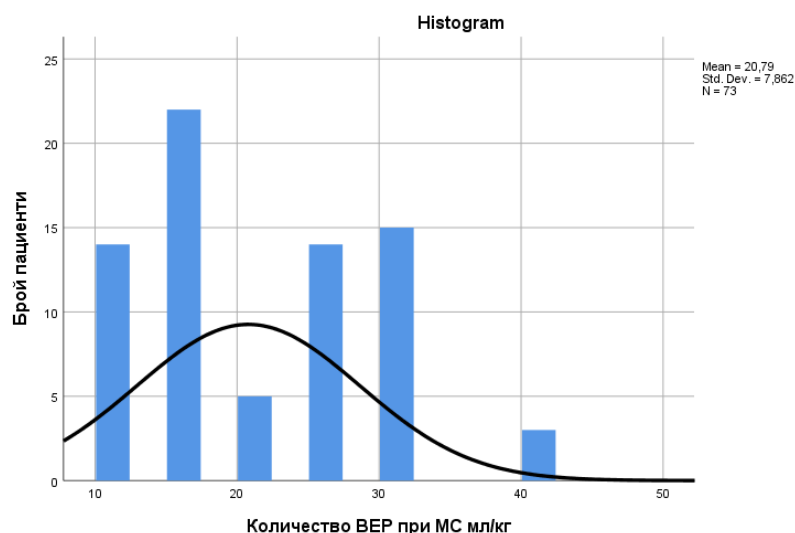
Statistics

Количество водно-електролитни разтвори при регистриране на мозъчна смърт (ml/kg)

N	Valid	73
	Missing	0
Mean		20,79
Std. Deviation		7,862
Skewness		,593
Std. Error of Skewness		,281
Kurtosis		-,644
Std. Error of Kurtosis		,555
Minimum		12
Maximum		40

Таблица 37 Количество водно-електролитни разтвори, прилагани при регистриране на мозъчна смърт (ml/kg)

Графичното разпределение на данните под формата на хистограма е представено на Фигура 40 по-долу:



Фигура 39 Количество водно-електролитни разтвори, прилагани при регистриране на мозъчна смърт (ml/kg)

След поставянето на диагнозата обаче се наблюдават значителни промени в количеството водно-електролитни разтвори, включени в терапията на пациентите. От Таблица 38 може да се проследи, че средното им количество нараства на почти 60ml/kg. Вариацията по този признак е около 26 ml/kg, като най-малкото приложено количество е 15 ml/kg, а съответно най-голямото – 120 ml/kg.

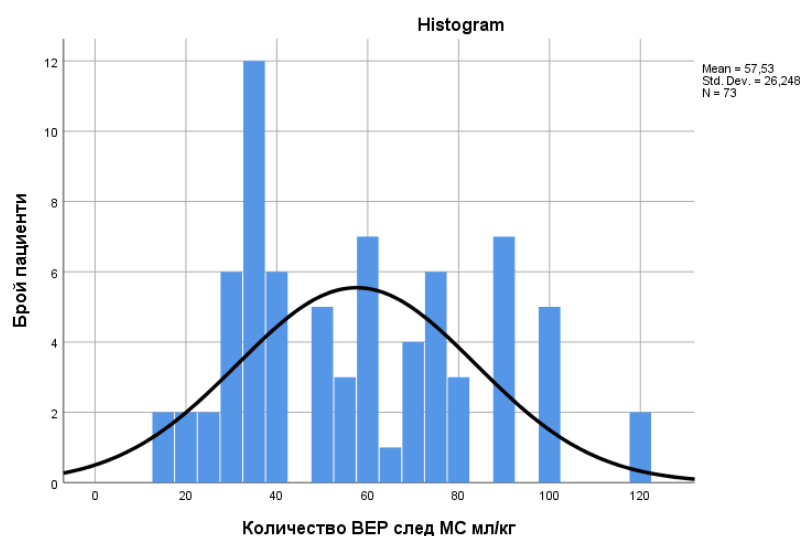
Statistics

Количество водно-електролитни разтвори след регистриране на мозъчна смърт (ml/kg)

N	Valid	73
	Missing	0
Mean		57,53
Std. Deviation		26,248
Skewness		,441
Std. Error of Skewness		,281
Kurtosis		-,719
Std. Error of Kurtosis		,555
Minimum		15
Maximum		120

Таблица 38 Количество водно-електролитни разтвори, прилагани след регистриране на мозъчна смърт (ml/kg)

Разпределението по този признак се отличават с умерена асиметрия, представено на следната хистограмата:



Фигура 40 Количество водно-електролитни разтвори, прилагани след регистриране на мозъчна смърт (ml/kg)

При по-малко от половината пациенти (35,2%) се е наложило стимулиране на диурезата, като за целта е използван Фурантрил под формата на болус дози или продължителна инфузия. В Таблица 39 са посочени предписаните дози, като прави впечатление, че по-предпочитан метод за приложение е бил венозният болус, като най-често е прилаган 20mg от препарата на всеки 12 часа.

Frequencies of Фурантрил

Фурантрил	Counts	% of Total	Cumulative %
да, 20mg	4	5.6 %	5.6 %
да, 2mg/h	2	2.8 %	8.5 %
да, 2x10mg	2	2.8 %	11.3 %
да, 2x20mg	13	18.3 %	29.6 %
да, 3x20mg	2	2.8 %	32.4 %
да, 4mg/h	1	1.4 %	33.8 %
да, 8mg/h	1	1.4 %	35.2 %
Не	46	64.8 %	100.0 %

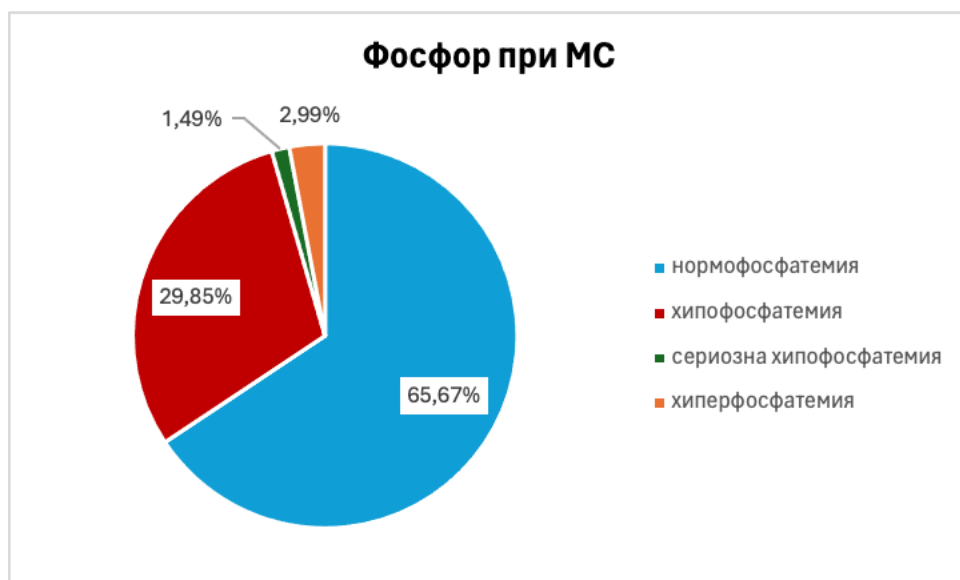
Таблица 39 Приложение на Фурантрил

7. Промени в плазмената концентрация на неорганичния фосфор и корекцията ѝ в интензивната клиника.

7.1. Промени в плазмената концентрация на неорганичния фосфор.

Young, G.B. et al. смятат, че нормалното функциониране на невроните и освобождаване на кислород към вече увредената мозъчна тъкан на пациент в мозъчна смърт зависи от нормалната концентрация на неорганичния фосфор (Young et al., 1982). Във връзка с това, проследихме тенденциите му в серума на пациентите, включени в проучването. Неорганичният фосфор не е част от рутинния пакет от лабораторни изследвания, които се изработват в нашия медицински център, поради което успяхме да съберем информация за измененията му единствено в два етапа – при регистриране на мозъчна смърт и 24 часа след това. За референтни стойности приехме тези, намиращи се в интервала 0.81-1.45mmol/L, и ги възприехме като нормофосфатемия. Всички резултати, превишаващи горната граница дефинирахме като хиперфосфатемия. Стойности, по-ниски от 0.81mmol/L разделихме в две групи – пациенти с хипофосфатемия (с измерени стойности между 0.81 и 0.30mmol/L) и пациенти със сериозна хипофосфатемия (с измерени стойности под 0.30mmol/L).

След обработка на събраната информация установихме, че повече от половината пациенти (65,67%), включени в проучването, са били с нормални стойности на фосфор при поставяне на диагноза мозъчна смърт. От Фигура 41 се вижда, че близо 30% от тях са били с проява на хипофосфатемия, а останалите малки проценти се поделят между случаите на сериозна хипофосфатемия и хиперфосфатемия.



Фигура 41 Стойности на неорганичния фосфор при регистриране на мозъчна смърт

През следващите 24 часа, броят на пациентите със сериозна хипофосфатемия и хиперфосфатемия остава непроменен спрямо предходното денонощие. От Фигура 42 прави впечатление понижаването на серумния фосфор при повече от половината пациенти, които в предходния период на отчитане са били нормофосфатемични. Така процентът на представителите в извадката с регистрирани ниски серумни стойности на фосфор нараства на 6

1 Сходни стойности докладват Riou, B et al., които при проследяване на 90 пациенти с мозъчна смърт, откриват, че 67% (n=60) от тях са с ниски стойности на фосфор. Сред 24% от тях е била регистрирана лека хипофосфатемия, а при 42% - сериозна хипофосфатемия (Riou et al., 1995).

9
%

Symmetric Measures

	Value	Approximate Significance	също съобщават също за голям брой пациенти с мозъчна смърт, при които са измерени ниски
Nominal by Nominal Contingency Coefficient	,401	,800	
N of Valid Cases	67		

стойности на фосфор, като процентът е дори по-висок - 72% от всички участници в проучването

(

Диагноза * Фосфор на 24 ч Crosstabulation

Count

		Фосфор на 24 ч				
		Хипофосфатемия	Нормофосфатемия	Хиперфосфатемия	Сериозна фосфатемия	Total
Диагноза	Хеморагичен мозъчен инсулт (ХМИ)	18	10	0	1	29
	Субарахноидна хеморагия (САХ)	9	7	2	0	18
	Неоплазмен процес	5	0	0	0	5
	Инфекциозно заболяване	1	0	0	0	1
	Черепно-мозъчна травма	1	1	0	0	2
	Отравяне с метанол	0	1	0	0	1
	Исхеничен мозъчен инсулт (ИМИ)	7	4	0	0	11
Total		41	23	2	1	67

Опитахме се потърсим връзка между развитието на хипофосфатемия и причината за развитие на мозъчна смърт. Както се вижда от Таблицы 40 и 41 успяхме да регистрираме единствено умерена статистически незначима такава ($p=0,800 > \alpha=0,05$).

Таблица 40 Стойности на неорганичния фосфор в зависимост от етиологията на процеса

Таблица 41 Връзка между стойности на неорганичния фосфор и етиологията на процеса

Според Anwar, A S M Tanim и Jae-Myeong Lee ниските стойности на серумния фосфор при пациенти, изпаднали в мозъчна смърт, се дължи на развитието на инсипиден диабет, оставен без лечение (Anwar et al., 2019). Освен тази, Powner, D J et al. допускат, че други фактори за това могат да бъдат загуби от гастроинтестиналния тракт, респираторна алкалоза, приложение на декстроза или инсулин (Power et al., 1995; Powner et al., 2000; Riou et al., 1995). В допълнение на това, в литературата се споменава за сходен ефект вследствие от хипергликемия или приложението на катехоламини (Riou et al., 1995).

Както по-рано споменахме, при почти 92% от всичките 73 пациента бе регистриран инсипиден диабет, който може да бъде свързан с развитието на хипофосфатемията.

По литературни данни, друго възможно обяснение за тези промени във водно-електролитното равновесие би могла да бъде респираторната алкалоза, която се наблюдава при

почти 20% (n=14) от пациентите в представителната извадка. Данните са представени в Таблица 42:

Frequencies of Развитие на респираторна алкалоза

Развитие на респираторна алкалоза	Counts	% of Total	Cumulative %
Да	14	19.2 %	19.2 %
Не	59	80.8 %	100.0 %

Таблица 42 Развитие на респираторна алкалоза

От Таблица 43 става ясно, че при почти 30% от пациентите са регистрирани загуби от страна на гастроинтестиналната система, които също биха допринесли за понижаване на серумния фосфор под долната му референтна граница.

Frequencies of Загуби от гастроинтестиналната система

Загуби от гастроинтестиналната система	Counts	% of Total	Cumulative %
Да	20	27.4 %	27.4 %
Не	53	72.6 %	100.0 %

Таблица 43 Загуби от страна на гастроинтестиналната система

Нашият екип отхвърля вероятността подобна етиология на хипофосфатемията, тъй като данните са събрани от анамнестичните данни в медицинската документация във връзка със загуби, настъпили преди хоспитализацията на пациентите. Настоящите промени във водно-електролитното равновесие отразяват състоянието на пациентите, настъпило по време на регистриране на мозъчна смърт и на 24-я час след това.

Проследихме също така и приложението на катехоламини сред участниците, включени в анализа. Предвид хемодинамичната нестабилност на пациентите, този тип медикаменти често са част от терапията им. От Таблица 44 се вижда, че при всички 73 пациента са били прилагани медикаменти, подпомагащи сърдечно-съдовата им функция, като при част от тях те са били под формата на монотерапия, а при други е използвана комбинация от медикаменти.

Прилагани ли са катехоламини

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	да, Допамин	46	63,0	63,0	63,0
	да, Допамин+НА	18	24,7	24,7	87,7
	да, Допамин+Добутамин+Н А	1	1,4	1,4	89,0
	да, Допамин+Добутамин	2	2,7	2,7	91,8

да, Допамин+А	2	2,7	2,7	94,5
да, Допамин+Добутамин+А	1	1,4	1,4	95,9
да, Допамин+Добутамин+Н А+А	1	1,4	1,4	97,3
да, Допамин+НА+А	2	2,7	2,7	100,0
Total	73	100,0	100,0	

Таблица 44 Приложение на катехоламини

Графично тези резултати са представени на Фигура 43, от където ясно личи, че най-честият избор на кондициониращия лекар е бил Допаминът. Той е бил използван самостоятелно при повече от половината пациенти (63,01%).



Фигура 43 Приложение на катехоламини

Вторият по използването вариант при конкретната група пациенти е бил комбинацията на Допамин с Норадреналин, използван при почти ¼ от участниците в проучването (24,66%). От графиката се вижда, че макар и в по-малко случаи са били прилагани Добутамин или Адреналин като подпомагащи сърдечно-съдовата функция.

Високият процент на приложение на екзогенни катехоламини може да бъде обяснение за понижаването на серумния фосфор в конкретното проучване.

В обобщен вид стойностите на серумния фосфор, регистрирани при поставяне на диагноза мозъчна смърт и на 24-я час след това, са представени в Таблица 45. Най-ниската средна стойност ($0.84 \pm 0.32 \text{ mmol/L}$) беше регистрирана на втория етап от проследяването на серумните концентрации. В същият период е измерена и най-високата стойност при всички пациенти – 2.05 mmol/L . Най-ниската стойност, персистираща и в двата периода беше -0.1 mmol/L . Липсват литературни данни за опита на други медицински центрове относно тенденциите в измененията на серумните стойности на фосфор при пациенти с мозъчна смърт по часове. Успяхме да открием информация единствено за най-ниските данни за хипофосфатемия (0.56 mmol/L) и сериозна хипофосфатемия (0.25 mmol/L), които са отчетели Riou, B et al. в проучването си (Riou et al., 1995).

Descriptives

	Р при мозъчна смърт	Р на 24ч
N	67	67
Missing	6	6
Mean	0.950	0.842
Median	0.910	0.800
Standard deviation	0.333	0.326
Minimum	-0.100	-0.100
Maximum	1.90	2.05

Таблица 45 Стойности на неорганичния фосфор през различните периоди на проследяване

7.2. Корекция на хипофосфатемията.

Според предоставената ни медицинска документация, при нито един от пациентите в изследваната популация не е бил прилаган препарат, съдържащ с фосфор с цел корекция на хипофосфатемията.

8. Ограничения на проучването.

При интерпретация и приложение на резултатите и изводите, получени в резултат на настоящото проучване, е редно да бъдат взети предвид някои потенциални ограничения.

Дизайнът на проучването има ретроспективен характер, като е използван нерандомизиран подбор на пациентите и липсва контролна група. Данните са събрани от един медицински център, чийто работен капацитет е сравнително голям за страната. В резултат от това, бихме могли да приемем, че през него преминават голям брой пациенти, а лекарските екипи, участващи в кондиционирането на органните донори с мозъчна смърт, са с дългогодишен опит в конкретната сфера. Следователно, условията в по-малките медицински центрове е възможно значително да се различават.

Патологията, станала предмет на настоящото проучване, се среща сравнително рядко спрямо редица други състояния, поради което броят на пациентите, включени в представителната извадка е сравнително малък въпреки големия времеви интервал, който е проследен. Това може да бъде прието като причина за сравнително малката честота на явленията и техните за корекцията им.

Друг възможен недостатък е качеството на данните, събрани от предоставената медицинска документация. Голяма част от данните е събрана от данни, ръчно въведени в досиетата на пациентите, което създава условия за пропускане на част от тях и допускане на грешки. Освен това, информацията за част от предварително планираните интервали на отчитане на показателите липсват в медицинската документация или качеството им не позволява да бъдат подложени на анализ и включени в проучването.

9. Заключение.

В проведеното от нас ретроспективно клинично проучване проследяваме промените във водно-електролитното равновесие при пациенти, изпаднали в мозъчна смърт и управлявани като потенциални органни донори. Обхваща 73 пациенти с доказана мозъчна смърт в рамките на шест години. Наблюдава се сравнително равномерно разпределение по пол, като 47,9% от тях са жени, а останалите 52,1% - мъже. Средната възраст на пациентите, включени в изследването, е 47 години.

Бяха регистрирани различни етиологичните фактори на процеса със следната честота на срещане:

Етиология на мозъчна смърт	Честота (%)
Хеморагичен мозъчен инсулт	45,2
Субарахноидна хеморагия	27,4
Неоплазмен процес	6,8
Инфекционно заболяване	1,4
Черепно-мозъчна травма	2,7
Отравяне с метанол	1,4
Исхемичен мозъчен инсулт	15,1

Таблица 46 Етиология на мозъчна смърт.

Проследена беше честотата на развитие на инсипиден диабет сред пациентите в извадката на базата на клинични и параклинични показатели. Отчетените резултати са сходни с описаните в достъпната медицинска литература, като в конкретното изследване той се среща в 91,8% от случаите.

Често отклонение във водно-електролитното равновесие при органен донор с мозъчна смърт е хипернатриемията. За да проследим при каква част от пациентите се наблюдават подобни промени, проследихме стойностите на серумния натрий по време на хоспитализация на пациентите, при регистриране на мозъчна смърт, както и на 6-ти, 12-ти и 24-ти час след това. Резултатите имат следния вид:

Период на регистриране на хипернатриемия	Честота (%)
При хоспитализация	6,85
При регистриране на мозъчна смърт	62,5
На 6-ти час от регистриране на мозъчна смърт	59,72
На 12-ти час от регистриране на мозъчна смърт	67,12
На 24-ти час от регистриране на мозъчна смърт	68,49

Таблица 47 Честота на хипернатриемията по периоди.

Най-високи средни стойности на серумния натрий ($152 \pm 14.4 \text{ mmol/L}$) са отчетени при регистриране на мозъчна смърт, когато са били измерени и най-високи стойности при проследяването му – 198 mmol/L .

Обръщаме внимание, че сред пациентите е регистрирана и хипонатриемия на 24-я час с най-ниски стойности от 113 mmol/L .

След анализ на предоставената медицинска документация, установихме, че за справяне с хипернатриемията е прилагана:

- Заместителна терапия с Minirin (Desmopressin acetate) в доза 0,1мг при диуреза >400ml/h при 43,8% от пациентите;
- Чиста вода през назо-гастрална сонда шесткратно за 24 часа в доза 200ml при 54,8% от всички пациенти;
- Водно-електролитни разтвори, съдържащи глюкоза (Sol. Glucosae 5%, Sol. Glucosae 10%), при 89% от всички пациенти.

Друг показател, чиито стойности проследихме беше този на серумния хлор, в същите интервали като тези на натрия - по време на хоспитализация на пациентите, при регистриране на мозъчна смърт, както и на 6-ти, 12-ти и 24-ти час след това. Отчетохме следните резултати:

Период на регистриране на хиперхлоремия	Честота (%)
При хоспитализация	8,22
При регистриране на мозъчна смърт	56,2
На 6-ти час от регистриране на мозъчна смърт	50,7
На 12-ти час от регистриране на мозъчна смърт	72,6
На 24-ти час от регистриране на мозъчна смърт	60,3

Таблица 48 Честота на хиперхлоремия по периоди.

Най-високи средни стойности на серумния хлор са измерени при регистриране на мозъчната смърт и на 12-я час от тогава ($114 \pm 12.5 \text{ mmol/L}$ и $114 \pm 7.52 \text{ mmol/L}$). Най-високата измерена стойност е отчетена при поставяне на диагноза мозъчна смърт - 153 mmol/L .

За корекцията на настъпилото изменение приехме провеждане на етиологично лечение с включването на заместителна терапия с Минирин. Приложение на бикарбонати се открива при 9,6% от пациентите, като при двама от тях те са използвани в хода на кардио-пулмонална ресуситация. При нито един от пациентите не е прилаган витамин D.

Друго характерно за пациентите с мозъчна смърт отклонение във водно-електролитното равновесие е хипокалиемията. Ето защо, проследихме стойностите на серумния калий при хоспитализация на пациентите, при регистриране на мозъчна смърт, както и на 6-ти, 12-ти и 24-ти час след това. След анализ на събраните данни установихме следните промени:

Период на регистриране на хипокалиемия	Честота (%)
При хоспитализация	30,14
При регистриране на мозъчна смърт	52,06
На 6-ти час от регистриране на мозъчна смърт	57,54
На 12-ти час от регистриране на мозъчна смърт	52,06
На 24-ти час от регистриране на мозъчна смърт	43,84

Таблица 49 Честота на хипокалиемия по периоди.

Най-ниска средна стойност е отчетена на 6-я час от проследяването ($9.48 \pm 0.816 \text{ mmol/L}$), а най-ниска измерена такава (1.3 mmol/L) – при регистриране на мозъчна смърт и на 6-я час след това. За справяне с хипокалиемията е провеждана заместителна терапия с калиев хлорид с концентрация 2 mmol/ml . В медицинската документация тя е отразена като част от провежданата терапия при 75,3% от пациентите, включени в проучването. Най-използваната доза е била между 3,2 и 4 mmol/h .

За да установим дали се наблюдават промените в концентрацията на калциевите йони, и какви са те, проследихме техните концентрации при хоспитализация на пациентите, при регистриране на мозъчна смърт и на 6-ти, 12-ти и 24-ти час от поставяне на диагнозата. Получените резултати имат следния вид:

Период на регистриране на хипокалциемия	Честота (%)
При хоспитализация	47,95
При регистриране на мозъчна смърт	32
На 6-ти час от регистриране на мозъчна смърт	32,88
На 12-ти час от регистриране на мозъчна смърт	30,14
На 24-ти час от регистриране на мозъчна смърт	40,27

Таблица 50 Честота на хипокалциемия по периоди.

Най-ниската средна стойност ($1.14 \pm 0.256 \text{ mmol/L}$) и най-ниската измерена стойност (0.6 mmol/L) са регистрирани на 24-тия час от поставянето на диагноза мозъчна смърт. Като най-вероятна причина за хипокалциемията приехме наличието на инсипиден диабет.

За корекция на настъпилата хипокалциемия в нашето лечебно заведение е използвал калциев глюконат. Открехме, че той е бил част от терапията на 46,6% от пациентите, като при част от пациентите той е бил прилаган преди развитието на мозъчна смърт.

Не открехме категорични данни в медицинската литература за промените в стойностите на серумния магнезий при пациенти с мозъчна смърт в хода на кондиционирането им. Ето защо, събрахме информация за измерените стойности при регистриране на мозъчна смърт, както и на 12-ти и 24-ти час от поставяне на диагнозата, които подложихме на анализ. И през трите проследени периода процентът на пациентите с хипомагнезиемия е по-нисък спрямо тези с хипермагнезиемия. Честота на срещане по отношение на двете отклонения е следното:

Период на регистриране на отклонение в серумния магнезий	Честота на хипомагнезиемия (%)	Честота на хипермагнезиемия (%)
При регистриране на мозъчна смърт	10,14	30,43
На 12-ти час от регистриране на мозъчна смърт	18,57	32,86
На 24-ти час от регистриране на мозъчна смърт	10,29	25

Таблица 51 Честота на отклоненията на серумния магнезий.

Най-ниската средна стойност ($0.995 \pm 0.282 \text{ mmol/L}$) регистрирахме при поставянето на диагноза мозъчна смърт, а най-ниските стойности (0.40 mmol/L) бяха отчетени в следващите два етапа на проследяване. На 12-я е отчетена най-висока средна стойност ($0.998 \pm 0.975 \text{ mmol/L}$), докато най-високата стойност е била измерена при регистриране на мозъчна смърт (2.10 mmol/L).

При нито един от пациентите в проучването не открихме информация за приложение на магнезиев препарат. Корекцията на хипермагнезиемията не е включвала диализно лечение.

Последният показател, чиито вариации в представителната извадка проследихме, бе серумната концентрация на неорганичния фосфор. Тъй като в нашата интензивна клиника той не се изследва рутинно, успяхме да съберем данни за неговите стойности само при регистриране на мозъчна смърт и 24 часа по-късно. Хипофосфатемията е била регистрирана както следва:

- 31,34% при регистриране на мозъчна смърт
- 62,68% на 24 часа от регистриране на мозъчната смърт

Най-ниската средна стойност на неорганичен фосфор бе регистрирана на 24-ия час от поставянето на диагноза мозъчна смърт, съответно $0.84 \pm 0.32 \text{ mmol/L}$. Най-ниската стойности, персистираща и в двата периода, беше -0.1 mmol/L . При нито един от пациентите не е бил прилаган фосфорсъдържащ препарат с цел корекция на отклонението.

На основание нашите резултати, практиката в нашия център и данни от литературния обзор, ние изготвихме следния алгоритъм за корекция на промените във водно-електролитното равновесие и поведение при потенциален донор с мозъчна смърт:

1. Лабораторно изследване на концентрацията на серумните йони (натрий, калий, хлор, калций, магнезий, неорганичен фосфор) и урина (седимент) в спешен порядък. Проследяването им на всеки 4 часа.
2. Централен венозен достъп и поне един широк периферен такъв.
3. Осигуряването на артериална линия за оценка на кръвно-газов анализ и инвазивно налягане.
4. Проследяване на часова диуреза.
5. Ранно разпознаване и поставяне на диагноза инсипиден диабет на базата на клинични и параклинични показатели:
 - Полиурия (диуреза $> 2 \text{ ml/kg/h}$)
 - Специфично тегло на урината $< 1.005 \text{ g/ml}$
 - Наличие на хипернатриемия ($\text{Na}^+ > 145 \text{ mmol/L}$)

Терапия (да се титрира до получаване на часова диуреза под 3 ml/kg/h) при инсипиден диабет:

- Minirin (Desmopressin acetate) таблетки 0.2 mg – прилагане на 0.1 mg през назогастрална сонда до получаване на часова диуреза под 3 ml/kg/h при стриктен контрол на уринните загуби и мониторинг на електролитите
6. Осигуряване на нормоволемия и корекция на хипернатриемията чрез:
 - Изчисляване на водния дефицит на пациента
 - Провеждане на инфузионна терапия с водно-електролитни разтвори, съдържащи глюкоза (Sol. Glucosae 5% и Sol. Glucosae 10%) в доза $6.25\text{--}37.5 \text{ ml/kg/24h}$
 - Прилагане на чиста вода през назогастрална сонда в количество 200 ml на всеки 4 часа

Проследяване на ЦВН, водно-електролитен баланс и стойности на кръвна захар.

7. Корекция на хиперхлоремията чрез приложение на бикарбонати в доза $5\text{--}15 \text{ mmol/kg/24h}$ в комбинация с калиев препарат.
8. Корекция на хипокалиемията чрез провеждане на продължителна инфузия на калиев хлорид в доза $3.2\text{--}4 \text{ mmol/h}$ в зависимост от лабораторните показатели. Максималната скорост на приложение е 20 mmol/h , но при серумен калий под 1 mmol/L или сериозна аритмия се използва скорост от 40 mmol/h .
 - В случай на рефрактерна хипокалиемия трябва да се мисли за подлежащ магнезиев дефицит

- Да не се допускат стойности на калия под 2mmol/L поради риск от калиопривна тубулна некроза и сърдечно спиране
 - Предпочита се използването на голяма, централна, вена за инфузията
 - При използването на скорост на приложение по-висока от 20mmol/h не се препоръчва използването на горна куха вена поради рязко покачване на K⁺ в дясната половина на сърцето, водещо до асистолия
9. Осигуряване на нормокалциемия чрез провеждане на заместителна терапия с 10% калциев глюконат, приложен бавно венозно на всеки 12 часа, при строг контрол на серумните нива на йонизирания калций. Поради спад на нива на общия калций на 30 минута се препоръчва продължителна инфузия със скорост 1-2mg/kg/h за поне 6 часа.
10. Отклоненията от нормомагнезиемията се коригират в зависимост от техния характер:
- При умерена хипомагнезиемия (серумен Mg < 1 mmol/l) се започва с вливане в рамките на 3 часа на 6g MgSO₄, разтворени в изотоничен разтвор, след което в рамките на 6 часа се вливат още 5g MgSO₄. През следващите 5 дни се 5g MgSO₄ се прилагат като продължителна инфузия на всеки 12 часа
 - При животозатрашаваща хипомагнезиемия (с проява на сърдечни аритмии и генерализирани гърчове) се прилагат 2g MgSO₄ в рамките на 2-5 минути, последвани от инфузия на 5g MgSO₄. През следващите 5 дни се продължава с продължителна инфузия на 5g MgSO₄
 - При симптоматична хипермагнезиемия се прилага 1g калциев глюконат венозно в рамките на 2-3 минути
11. Фосфатно заместване се провежда при сериозна хипофосфатемия(<0.3mmol/l) като в зависимост от телесното на тегло на пациента дозата варира между 30 и 50mmol.



Фигура 44 Алгоритъм за поведение при потенциален донор с мозъчна смърт

V. Изводи

1. Броят на пациентите с поставена диагноза мозъчна смърт в нашата кохорта постепенно намалява, което налага активизиране на идентифицирането и инициирането процеса на кондициониране.
2. Наблюдаваме висока честота на развитие на инсипиден диабет, което отчитаме като основен фактор за промените във водно-електролитното равновесие.
3. Във всеки един от периодите след поставяне на диагноза мозъчна смърт са били регистрирани хипернатриемия и хиперхлоремия при повече от 50% от пациентите.
4. Хипокалиемията е едно от най-трудните за овладяване отклонения във водно-електролитното равновесие, тъй като въпреки заместителната терапия броят на пациентите с хипокалиемия се запазва и нараства делът на тези със сериозна такава.
5. Голям процент от пациентите запазват нормални стойности на серумния калций.
6. Необходимо е регулярно проследяване на серумния магнезий и неорганичен фосфор.

VI. Приноси

1. За първи път в България се прави цялостен анализ на водно-електролитните промени при органен донор с мозъчна смърт.
2. За първи път се анализират най-вероятните причини за тези отклонения.
3. За първи път се проследяват начините за корекция на промените във водно-електролитното равновесие при органен донор с мозъчна смърт.
4. За първи път се прави сравнение между методите на корекция на водно-електролитните отклонения в България с тези в чуждестранните медицински центрове.

VII. Научни публикации във връзка с дисертационния труд

1. „Влияние на хипернатриемията при органен донор с мозъчна смърт върху функцията на чернодробната присадка“
Б. Георгиева, Б. Найденова
Варненски медицински форум т.12, 2023 г. брой 2, 27-38
линк към пълния текст на статията:
<https://journals.mu-varna.bg/index.php/vmf/article/view/9338>
2. „Клинични фактори и инструментални изследвания, използвани в съвременната клинична практика за диагностициране на мозъчна смърт“
Б. Георгиева, Б. Найденова
Варненски медицински форум т.12, 2023 г. брой 2, 27-38
линк към пълния текст на статията:
<https://journals.mu-varna.bg/index.php/vmf/article/view/9339>

Благодарности

- На научния ми ръководител доц. д-р Боряна Найденова Иванова-Събева, д.м. за безценните съвети и вярата в осъществяването на това проучване.
- На проф. д-р Вилиян Христов Платиканов, д.м. за вдъхновението и мотивацията за работа върху настоящата тема.
- На гл. ас. д-р Николай Валентинов Младенов, д.м. за знанията и уменията, придобити във връзка с темата на изследването.
- На х. ас. Константин Капитанов за статистическата обработката на данните.
- На целия екип на КАИЛ към УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – гр. Варна за съдействието.
- На семейството ми за търпението и подкрепата.