



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН

Факултет Медицина

Катедра „Пропедевтика на хирургическите болести

УМБАЛ „Д-Р ГЕОРГИ СТРАНКИ” ЕАД - ПЛЕВЕН

Клиника по хирургия

Отделение по Колопроктология и Гнойно-септична хирургия

Д-р Добромир Дин Нгуен

**ПРЕДОПЕРАТИВНО ИЗСЛЕДВАНЕ
НА БОЛНИ С ДИАБЕТНО
СТЪПАЛО**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен “ДОКТОР”
по докторска програма „Обща хирургия“

Научни ръководители:

Проф. д-р Сергей Илиев, дм

Доц. Д-р Любомир Бешев, дм

Плевен, 2023 година

Разработката е написана на 96 стандартни машинописни страници и е онагледена с 5 таблици и 42 фигури. Използвани са 137 литературни източника, от които на кирилица 3 и на латиница 134.

Дисертантът работи като асистент в Катедра „Пропедевтика на хирургическите болести“ на МУ - Плевен и в Отделение по Колопроктология и Гнойно-септична хирургия на Първа клиника по хирургия на “УМБАЛ - Д-р Георги Странски” ЕАД гр. Плевен.

Има придобита специалност по “Хирургия”.

Официални рецензенти:

Проф. д-р Добромир Димитров, дм

Проф. д-р Сергей Илиев, дм

Проф. д-р Георги Байчев, дм

Доц. д-р Георги Гърбев, дм

Проф. Д-р Атанас Йонков, дм

Резервни рецензенти:

Доц. Д-р Пенчо Тончев дм

Доц. Д-р Свилен Маслянков дм

Публичната защита на дисертационният труд ще се състои на 30.03.2023 година от 12:30 часа в зала „Гален“, МУ - Плевен.

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се на сайта на МУ – Плевен www.mu-pleven.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

Стр.		
I.	ВЪВЕДЕНИЕ	1
II.	ЦЕЛ	2
III.	ЗАДАЧИ	2
IV.	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	2
IV 1.	КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ	2
IV 2.	ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ	2
IV 3.	ИЗМЕРВАНЕ НА СЪТПАЛНИ ИНДЕКСИ	3
IV 4.	ИЗЛЕДВАНЕ ЗА НЕВРОПАТИЯ	4
V.	РЕЗУЛТАТИ	5
V 1.	Описание на контингента.....	5
V 1.1.	Характеристика по пол и възраст.....	5
V 1.2.	Характеристика по типа диабет, типа лечение и контрола на заболяването.....	6
V 2.	Разпределение на пациентите според стадия на заболяването.....	7
V 2.1.	Разпределение по Wagner.....	7
V 2.2.	Разпределение по класификацията на университета в Texas...	8
V 3.	Придружаващи заболявания и рискови фактори.....	9
V 3.1.	Коронарна болест.....	9
V 3.2.	Мозъчно съдова болест.....	9
V 3.3.	Невропатия	9
V 3.4.	Тютюнопушене	10
V 4.	Лабораторни показатели.....	10
V 4.1.	Левкоцити	10
V 4.2.	С-реактивен протеин	11
V 4.3.	Рентгеново изследване	12
V 4.3.1.	Остеомиелит	12
V 4.3.2.	Медиокалциноза	12
V 4.3.3.	Компютър-аксиалнотромографска ангиография.....	13
V 5.	Ход на заболяването.....	13
V 5.1.	Честота на рехоспитализациите при двугодишно проследяване на болните.....	13
V 5.2.	Честота на ампутациите за изследвания двугодишен период...	14
V 6.	Отношение между изследваните рискови фактори и големите ампутации за проследявания период.....	15
V 6.1.	Тютюнопушене.....	15
V 7.	Отношение между изследваните рискови фактори и повторните пролежавания за проследявания период.....	15
V 7.1.	Отношение между контрола на диабета и повторните хоспитализации.....	15
V 7.2.	Отношение между медиокалцинозата на сътпалните артерии и повторните хоспитализации.....	16
V 7.3	Отношение между невропатия и повторни пролежавания.....	17
V 8.	Измерване на налягания.....	17
V 8.1.	Измерване на Ankle-Brachial Pressure Index.....	17
V 8.2.	Toe-Brachial Pressure Index (TBPI).....	18
V 9.	Зависимости между измерените налягания и протичането на заболяването.....	20
V 9.1.	Отношение между ABPI и повторните хоспитализации.....	20

V 9.2.	Отношение между АВРІ и ампутациите за двугодишен период на проследяване.....	21
V 9.3.	Отношение между ТВРІ и повторни хоспитализации.....	21
V 9.4.	Отношение между ТВРІ и големите ампутации за проследявания период.....	22
V 10.	Отношение между измерените налягания и образните изследвания на съдовете.....	23
V 10.1.	Отношение между АВРІ и данните от КАТ-ангиографията.....	23
V 10.2.	Отношение между ТВРІ и данните от КАТ-ангиографията.....	23
V 10.3.	Отношение между ТВРІ и ампутациите за проследявания период при болни с нормална КАТ-ангиография.....	24
V 10.4.	Отношение между медиокалцинозата и ТВРІ.....	25
V 11.	Микробиологичен анализ.....	25
V 11.1.	По тип на инфекцията.....	25
V 11.2.	По причинители.....	26
V 11.3.	По Грам.....	27
VI	ДИСКУСИЯ.....	38
VII	ИЗВОДИ.....	40
VIII	ПРИНОСИ.....	41
IX	НАУЧНИ СЪОБЩАНИЯ И ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯТ ТРУД.....	41

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

КАТ-ангиография	-	Компютър-аксиална томографска ангиография
МСБ	-	Мозъчно-съдова болест
ПКК	-	Пълна Кръвна Картина
АВРІ	-	Ankle-Brachial Pressure Index – Индекс на налягане между глезена на крака и мишницата
СRР	-	Reactive Protein – С-реактивен протеин
ТВРІ	-	Toe-Brachial Pressure Index – Индекс на налягане между палец на ходилото и мишницата

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Диабетът е едно от най-социално значимите заболявания, ангажиращо значителен процент от световното население. Тревога буди факта за все по-увеличаващата се честота както в развитите, така и в развиващите се страни. По отношение на абсолютния брой на диабетно болните е изчислено, че той ще бъде между 350 и 550 милиона души до 2030 година или около 8% от световното население. Заедно с увеличаване честота на диабета се увеличава драстично и честотата на усложненията, свързани със заболяването. Като едно от най-тежките усложнения, свързано със значителни разходи за здравните системи и тежко инвалидизиране на засегнатите диабетици е диабетното ходило. За диабетно ходило се счита всяка рана, разположена дистално от малеолите при пациенти с диабет. Заболяването е описано за първи път през 1852 от Marchal de Calvi. Честотата според различни източници се движи в рамките между 4 и 15 процента. С оглед големия брой диабетици в световен мащаб става ясно, че състоянието засяга огромен контингент от хора. Същевременно патогенезата на диабетното стъпало е изключително комплексна, включваща в себе си множество преплитани се фактори и увреди на различни нива в анатомията и физиологията на ходилото. Това налага щателното изследване на темата и периодично осъвременяване на разбирането за процесите, протичащи в хода на заболяването заедно с актуализиране на протоколите за диагностика и лечение на състоянието. В подкрепа на това говори и факта, че ампутациите при диабетно ходило са водеща причина за инвалидизация на пациентите с диабет и са водеща причина за нетравматични ампутации в западния свят. Възможността за намаляване на тези операции би увеличило значително качеството на живот на засегнатите, както и би намалило влиянието върху здравните системи в световен мащаб.

II. ЦЕЛ

Да се определи зависимостта между различни лабораторни и образни показатели, изследвани преди първия епизод на оперативно лечение на пациенти с диабетно стъпало, и вероятността за протрахирано и усложнено протичане на заболяването, изразяващо се в повторни хоспитализации и големи ампутации за период от две години след първата хоспитализация.

III. ЗАДАЧИ

- Задача I.** Да се изготви литературна справка за най-значимите фактори, оказващи влияние върху развитието на симптомокомплекса „диабетното стъпало“.
- Задача II.** Да се проучи честотата на определящите фактори сред популацията от пациенти, оперирани по повод диабетно стъпало
- Задача III.** Да се проучи влиянието на най-честите рискови фактори за протичане на заболяването в анализирания пациентски колектив.
- Задача IV.** Да се проучи значението на ТВРІ върху протрахираното протичане на заболяването и необходимостта от големи ампутации при болни с диабетно стъпало
- Задача V.** Да се сравни информативната стойност на КАТ-ангиографията и ТВРІ относно съдовия статус на ходилото при болни страдащи от диабетно стъпало
- Задача VI.** Да се изготви микробиологичен анализ за най-честите причинители на бактериална колонизация на диабетното стъпало в разглеждания пациентски колектив.
- Задача VII.** Да направим анализ на чувствителността на бактериална колонизация на диабетното стъпало в разглеждания пациентски колектив към АБ и химиотерапевтици
- Задача VIII.** Да изготвим препоръка за емперична АБ терапия.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

Проспективно интервенционално проучване на пациенти с диабетно ходило, лекувани в Първа хирургична клиника, Отделение по Коло-проктология и Гнойно-септична хирургия, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ - Плевен в периода януари 2017 – декември 2019 г.

В изследването са включени 69 пациента с диабетно стъпало, от които 48 мъже и 21 жени. Средна възраст на изследваната популация е 63,52 години. На всички включени в изследването пациенти е извършен стандартен панел от изследвания.

2. ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ

1. Анамнестични данни и общ и хирургичен статус.

2. Лабораторни методи: ПКК, CRP, биохимични изследвания, гликиран хемоглобин
3. Бактериологично изследване и антибиограма.
4. Сондиране на фистулния ход.
5. Класифициране на раневия дефект
6. Измерване на стъпални налягания.
7. Изследване за невропатия
8. Извършване на рентгенография
9. Извършване на КАТ-ангиография

3. ИЗМЕРВАНЕ НА СТЬПАЛНИ ИНДЕКСИ НА НАЛЯГАНЕТО

Един от основните методи за предоперативно изследване в изследваната популация е измерването на стъпалните индекси на налягането – Toe-Brachial Pressure Index (TBPI). При това измеренети стойности на индекса са сравнение с референтен метод за изследване на съдовете на долния крайник – компютърно-аксиална томографска ангиография (КАТ-ангиография), Това е първото по рода си изследване в рамките на страната и е в съответствие с препоръките от големи мултицентрични клинични проучвания за необходимостта от сравняване на метода с доказан метод за изследване на периферните съдове.

Измерването на TBPI включва измерването на систолното артериално налягане на мишницата по стандартната техника на Riva-Rocci, измерване артериалното налягане на палеца на ходилото и изчисляване на отношението между двете.

Интерес представлява измерването на налягането на палеца. Докато метода е разпространен в центровете за лечение на диабетно стъпало в световен мащаб, това е първото проучване в рамките на страната, използващо тази техника.

За измерването на систолното артериално налягане на палеца се използва стандартен доплеров апарат със специализирана сонда за регистриране на пулсациите на палеца на ходилото.



Снимка 1: Измерване на систолното артериално налягане в клинична среда.

В нашето проучване е използван специален кит за изследване на пациенти с диабетно ходило - Dopplex ATP Ankle & Toe Pressure Kit Huntleigh Healthcare™.

Изследването е извършено съгласно препоръките на производителя за измерване на налягането на палеца:

1. Налагане на маншета за компресиране на палеца на засегнатия крак
2. Фиксиране на доплерова сонда към възглавничката на палеца.

3. Свързване на маншетата и сондата към дигитален доплер и автоматична помпа за маншетата.
4. Напомпване на маншетата на палеца до изчезване на пулсовата вълна на палеца
5. Спадане на маншетата до поява на пулсови вълни на палеца
6. Регистриране на стойността на налягане, при която се появяват пулсовите вълни.

След регистриране на всички необходими стойности се изчислява ТВРІ, който се отразява в картата на проучването.

4. ИЗСЛЕДВАНЕ ЗА НЕВРОПАТИЯ

Изследването за невропатия е извършено, чрез прилагане на монофиламентен тест с натиск от 10 грама. Използвана е стандартен инструмент Neuropen на Owen Mumford. При това съгласно препоръките за приложение на метода ходилото е изследвано в осем точки за наличието на невропатия.

5. КЛАСИФИКАЦИИ ИЗПОЛЗВАНИ В ПРОУЧВАНЕТО

При изследването на пациентите са използвани две класификационни системи. Първата е класификационната система на Wagner, която е широко наложена в клиничната практика в световен мащаб.

Таблица 1: Класификационна система на Wagner

Стадий	Клинични белези
Стадий 0	<i>Интактна кожа</i>
Стадий 1	<i>Пошърхностна язва</i>
Стадий 2	<i>Дълбока язва</i>
Стадий 3	<i>Дълбока язва с костно засягане</i>
Стадий 4	<i>Гангрена на дисталната част на ходилото</i>
Стадий 5	<i>Гангрена на цялото ходило</i>

Поради невземането под внимание на съдовия статус или наличието на инфекция на болните с диабетно стъпало, ние сме използвали втора класификационна система, отчитаща тези значителни фактори за развитието на стъстоянието. Такава се явява класификационната система на университета в Тексас за диабетно стъпало.

Таблица 2: Класификационна система на Тексаския университет

Стадий/Степен	Стадий 0	Стадий 1	Стадий 2	Стадий 3
Степен А	Лезия във фаза на епителизация	Повърхностна рана, без ангажиране на става, сухожилие или кост	Рана, проникваща до сухожилие или ставна капсула	Рана, проникваща до кост или ставни повърхности
Степен В	С инфекция	С инфекция	С инфекция	С инфекция
Степен С	С исхемия	С исхемия	С исхемия	С исхемия
Степен D	С исхемия и инфекция	С исхемия и инфекция	С исхемия и инфекция	С исхемия и инфекция

V. РЕЗУЛТАТИ

1. ОПИСАНИЕ НА КОНТИНГЕНТА

В проучването са включени 69 пациента, постъпили за лечение в отделениято по Гнойно-септична Хирургия и Колопроктология към Първа Хирургична клиника на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен.

1.1. Характеристика по пол и възраст.

По отношение на пола в изследването са включени 48 мъже (69,6% от изследваната група) и 21 жена (30,4%)

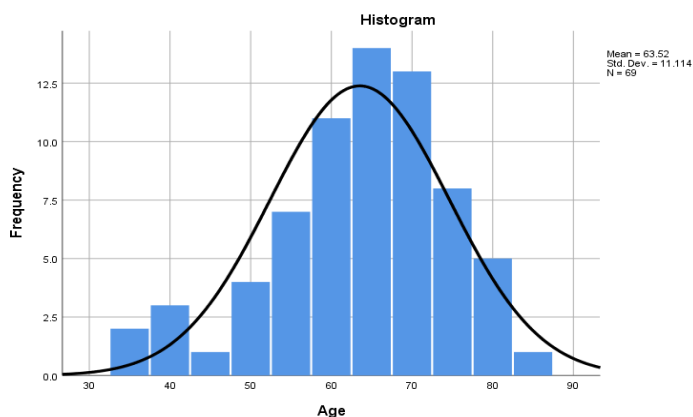
Таблица 3: Разпределение по пол

Пол	Брой
Мъж	48 (69,6%)
Жена	21 (30,4%)



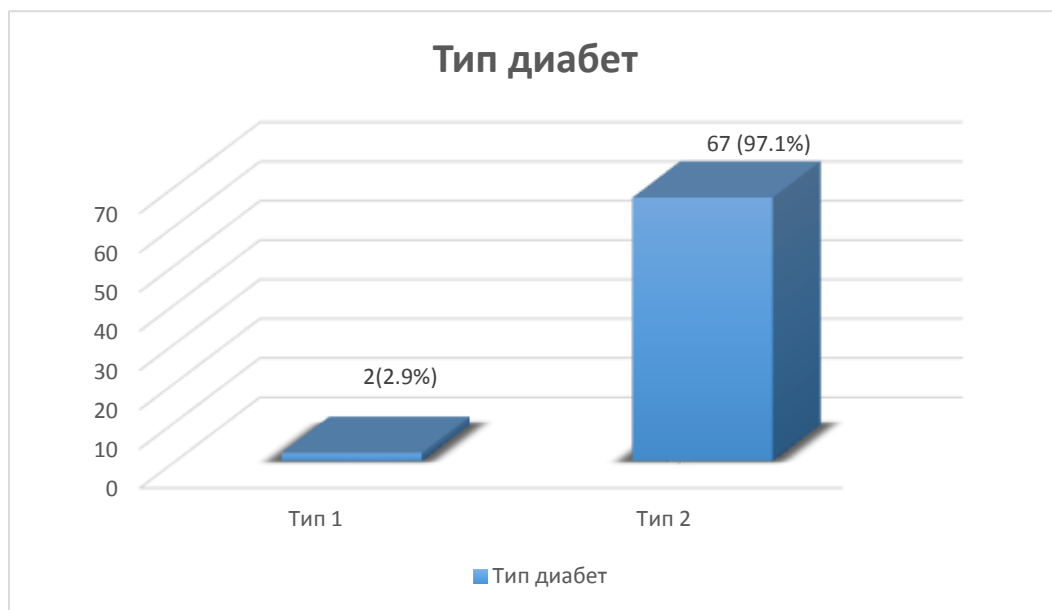
Фигура 1: Разпределение по пол

По отношение на възрастта средната възраст за групата е 63,52 години (+/- 11,114 години)



Фигура 2: Разпределение по възраст

1.2. Характеристика по типа диабет, типа лечение и контрола на заболяването
По отношение на типа диабет 67 от болните (97.1%) от пациентите са били с тип 2 диабет и двама с първи тип (2.9%).



Фигура 3: Разпределение по тип диабет

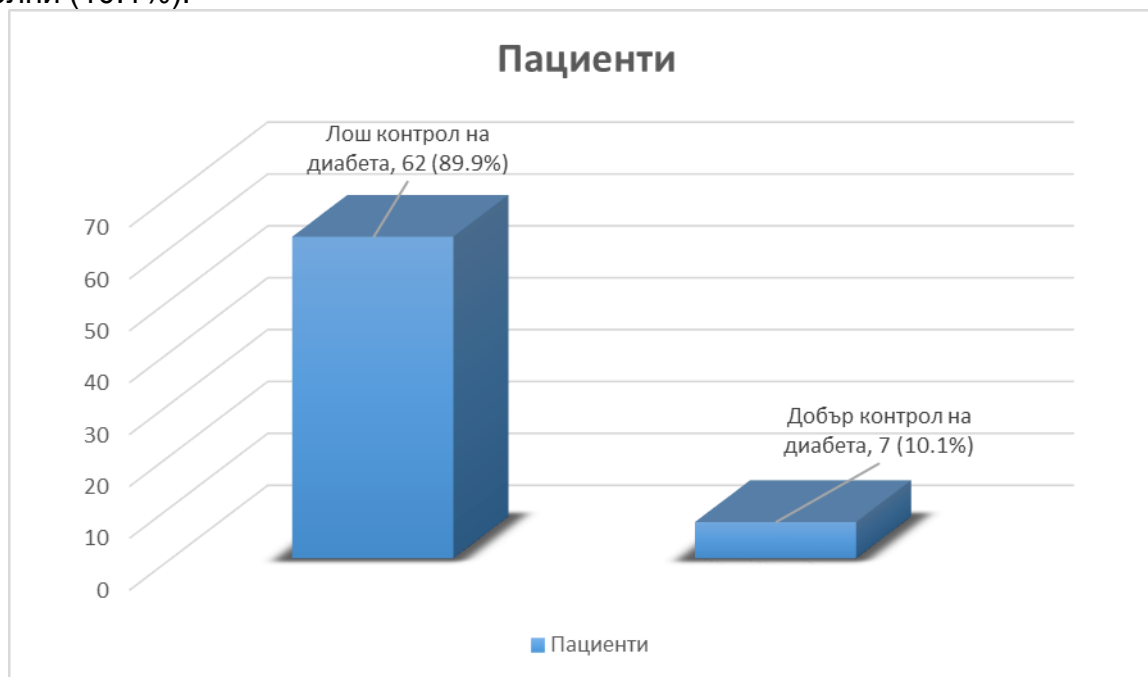
По отношение на лечението на диабета изследваната група е сравнително хомогенно разпределена – 21 пациента са били на инсулиново лечение при хоспитализацията (30,4%), 21 болни са били с перорална терапия (30,4%) и 27 болни (39,1%) са били на комбинирано лечение с перорален медикамент и перорална терапия.



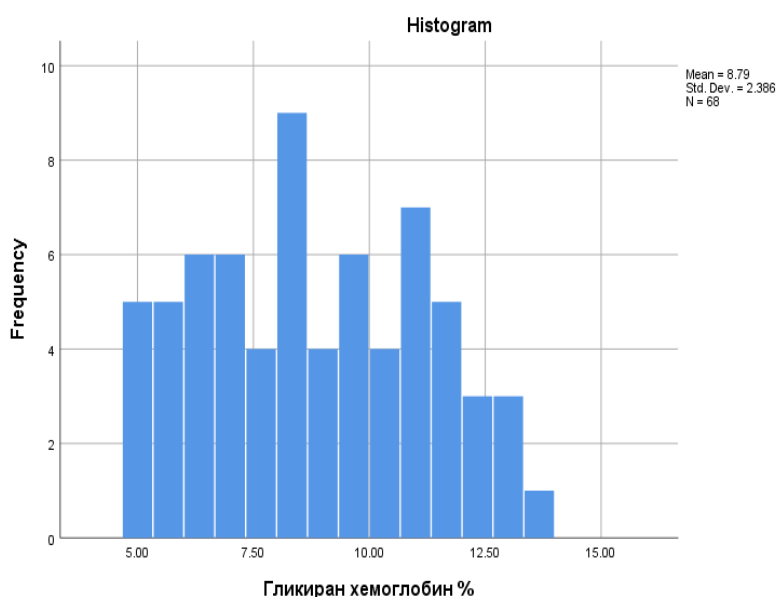
Фигура 4: Разпределение по тип лечение

С оглед преценка адекватността на лечението в домашни условия на всички болни бяха изследвани стойностите на гликирания хемоглобин. Пациентите бяха разделени в две групи – такива с лош контрол на диабета (62-ма болни/89.9%) при

стойности на гликиран хемоглобин над 6,1%, и такива с добър контрол на диабета – 7 болни (10.1%).



Фигура 5: Разпределение по контрол на диабета



Фигура 6: Разпределение по стойностите на гликирания хемоглобин

Средните стойности за изследваната популация е $8.79\% \pm 2,386$

2. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ СПОРЕД СТАДИЯ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

2.1. Разпределение по Wagner

Относно стадия на заболяването болните са класифицирани по две класификационни системи – тази на Wagner и тази на университета в Texas.

По отношение на класификацията на Wagner преобладаваща част от пациентите са били в трети стадии с дълбок дефект, достигащ до сухожилие и с ограничена некроза. 47,8% (33 пациента) са били причислени към този стадии. Останалите болни са разпределени по равно във втори стадии – с данни за дълбока рана,

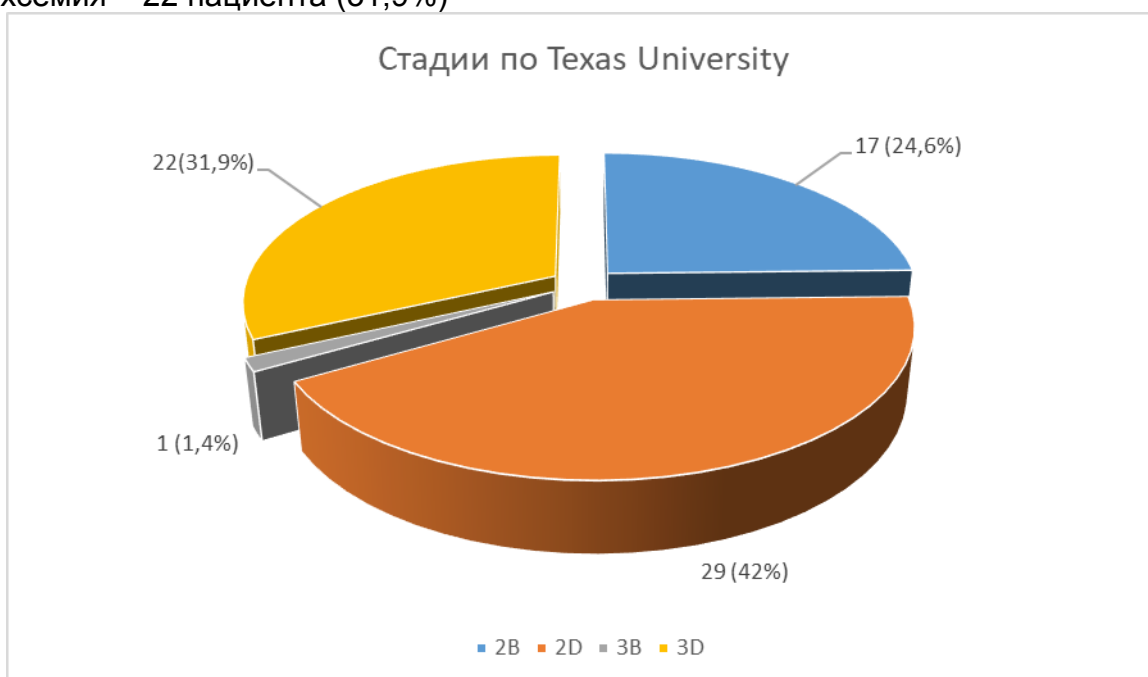
недостигаща до кост или сухожилие, и наличие на ограничена гангрена – по 18 болни от всяка степен (26,1%)



Фигура 7: Разпределение по Wagner

2.2. Разпределение по класификацията на университета в Texas

Тъй като класификацията на Wagner отчита единствено раната като фактор за разделяне на болните за по-точно уточняване на стадия за изледване на пациентите сме приложили и класификацията на университета в Texas, където се отчита и наличието на инфекция и/или исхемия. Съгласно нея разпределението на болните е следното: 2B стадии с наличие на дълбока рана и инекция, без данни за исхемия – 17 пациента (24,6%); 2D степен – наличие на дълбока рана и данни за инфекция и исхемия – 29 (42%); 3B – рана достигаща до кост или дълбоко сухожилие без данни за исхемия – 1 (1,4%); 3D - рана достигаща до кост или дълбоко сухожилие с данни за исхемия – 22 пациента (31,9%)

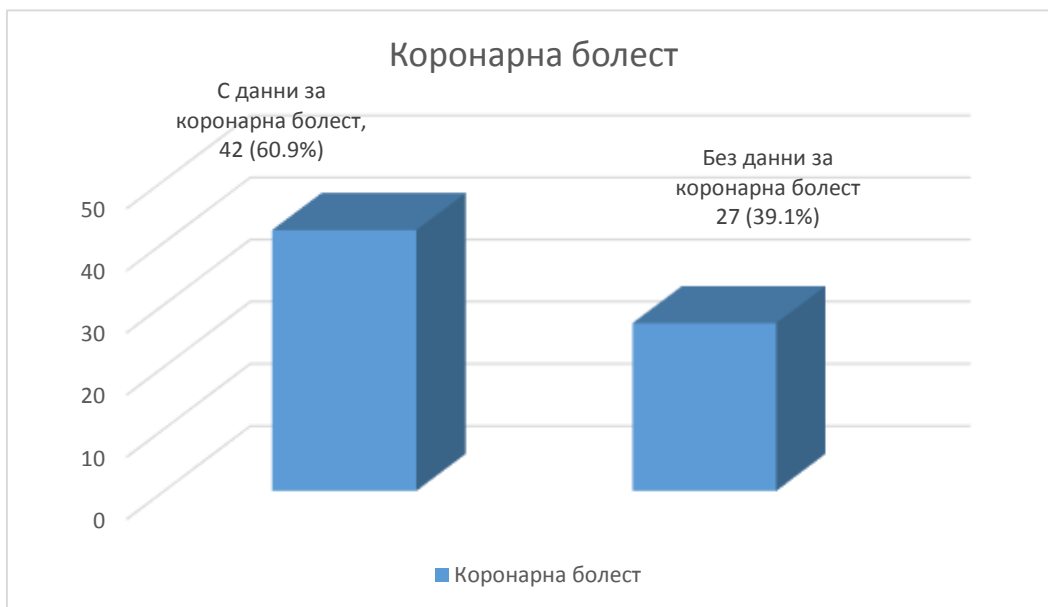


Фигура 8: Разпределение по класификацията на тексаския университет

3. ПРИДРУЖАВАЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И РИСКОВИ ФАКТОРИ

3.1. Коронарна болест

Болни, с анамнестични и документални данни за преживени остри коронарни синдроми с или без извършени коронарографии и имплантации на стентове, но с наличие на перорална терапия за заболяването са считани са положителни за това заболяване. Така за изследваната популация в групата с коронарна болест са включени 42-ма пациенти (60.9%), а такива без това придружаващо заболяване са били 27 болни (39.1%)



Фигура 9: Разпределение по данни за коронарна болест

3.2. Мозъчно съдова болест

По отношение на мозъчно-съдовата болест, за пациенти, страдащи от това заболяване са считани болни с анамнестични и документални данни за преживян мозъчен инсулт или приемащи перорална терапия. Така в групата с данни за МСБ са включени 40 (58%) от болните, а без данни за МСБ – 29 (42%).



Фигура 10: Разпределение по наличие на мозъчно-съдова болест

3.3. Невропатия

Невропатията е диагностицирана с помощта на монофиламентен тест с Neugoren по стандартна схема с 6 точки на изследване на ходилото. По-голяма част от изследваната популация има данни за невропатия – 61 пациенти или 88,4% от

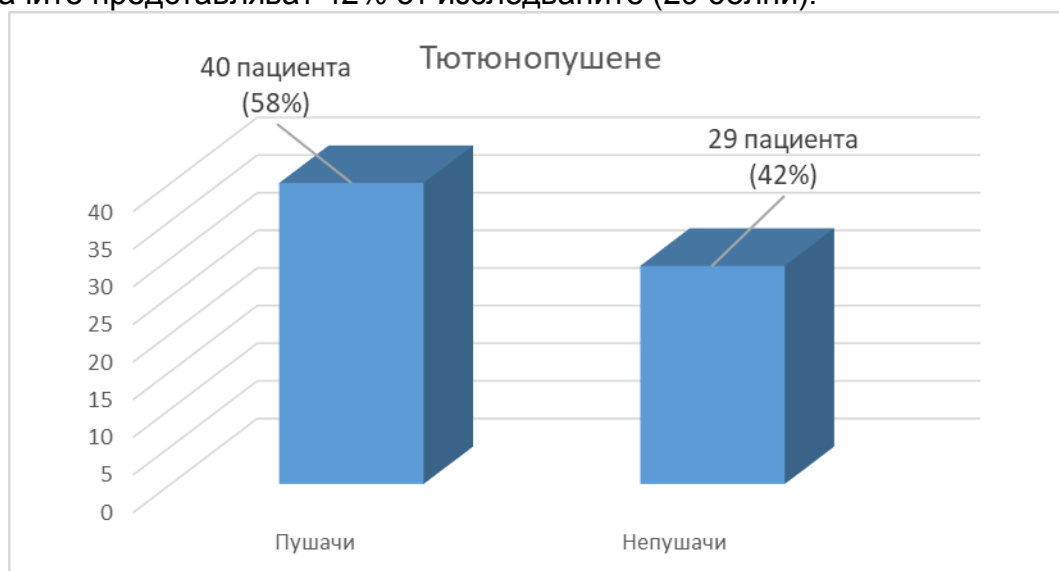
изследваната група. Едца при 6 (11,6%) пациента не са установени данни за това усложнение на диабета.



Фигура 11: Разпределение по наличие или отсъствие на невропатия

3.4. Тютюнопушене

Като основен рисков фактор за развитието на усложнения, водещи до голяма ампутация е изследвана честотата на пушачите в пациентската група. 40 пациенти съобщават за тютюнопушене, което представлява 58% от изследваната популация. Непушачите представляват 42% от изследваните (29 болни).

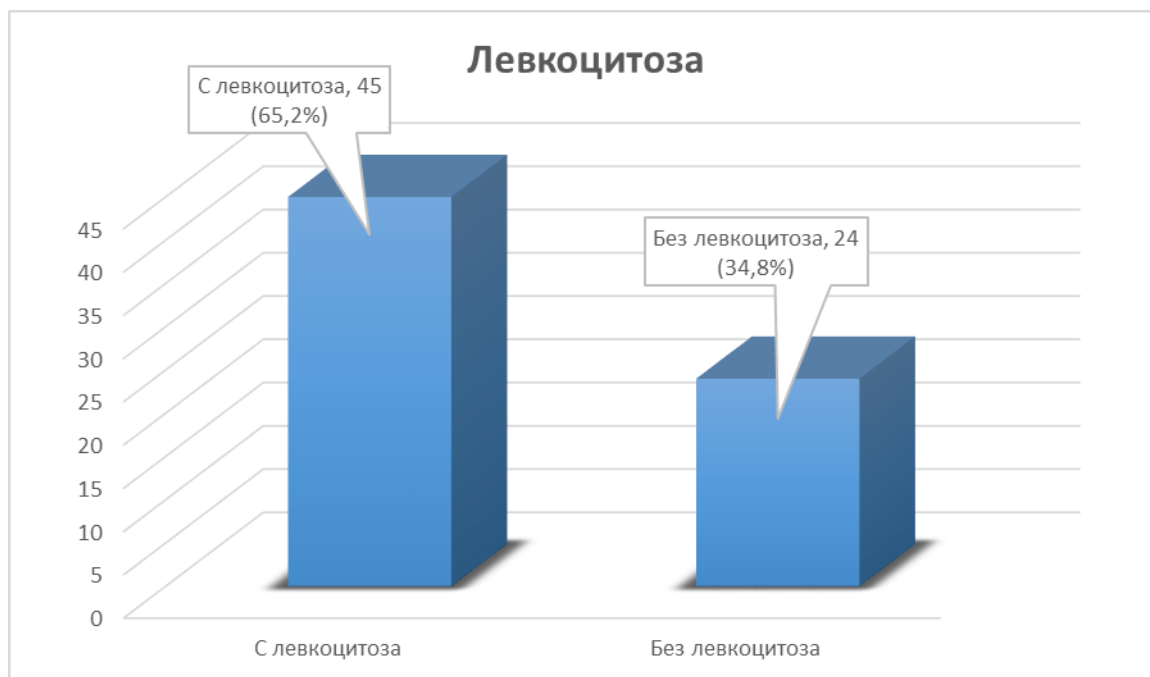


Фигура 12: Разпределение по тютюнопушене

4. ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ

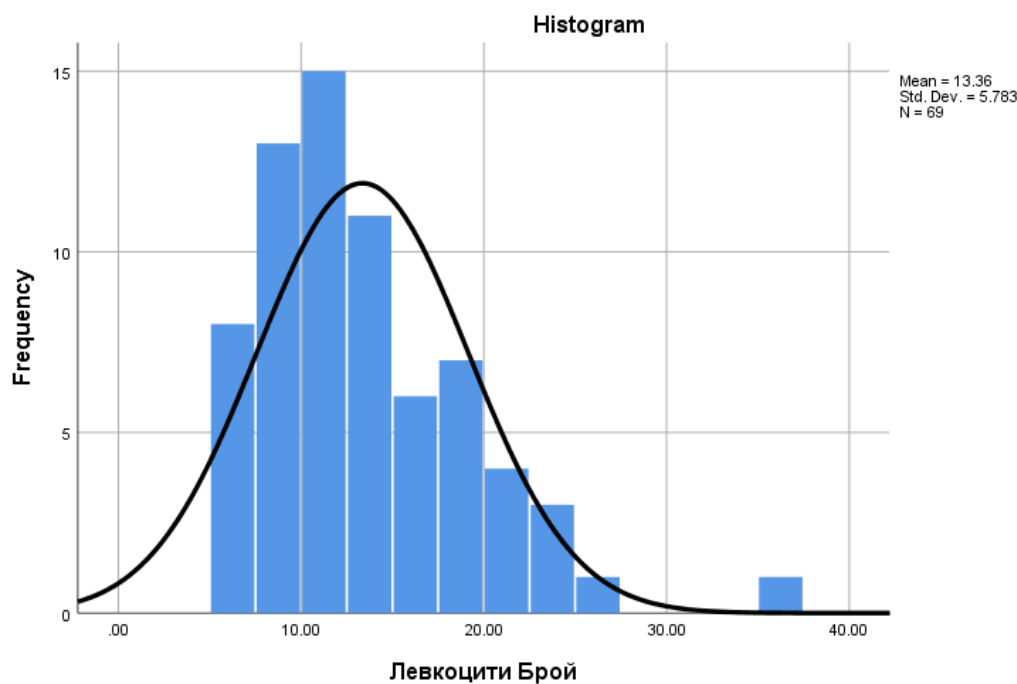
4.1. Левкоцити

По отношение на левкоцитите пациентската, в пациентската група 45 от болните или 65,2% са имали данни за левкоцитоза при хоспитализацията, а при останалите 24 (34,8%) такава е отсъствала.



Фигура 13: Разпределение по наличие на левкоцитоза

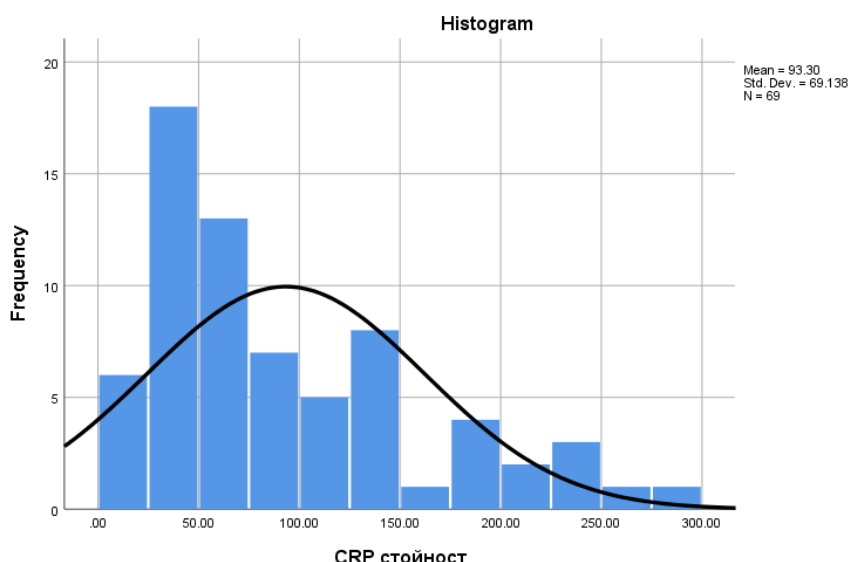
По отношение абсолютната стойност на левкоцитите за изследваната група средната такава е 13.36 (5.0-35.3)



Фигура 14: Разпределение по абсолютна стойност на левкоцитозата

4.2. С-реактивен протеин

Като маркер на възпалението С-реактивния протеин се изследва рутинно при болни с възпалителни заболявания. В изследваната група всички болни са били със завишени стойности на CRP. Средната стойност за изследваната група е 93.3 ng/dl (9.8ng/dl-295.52ng/dl) при норма на използваната лаборатория 0-5 ng./dl.



Фигура 15: Разпределение по абсолютна стойност на C-Reactive Protein

4.3. Рентгеново изследване

На всички болни в изследваната група е извършена обзорна рентгенография на засегнатото ходило. За същите болни за регистрирани следните събития: наличие на остеомиелит и наличие на медиокалциноза на стъпалните артерии, видима на обзорната графия. На всички болни са извършани и КАТ-ангиографии за преценяване на съдовия статус.

4.3.1. Остеомиелит.

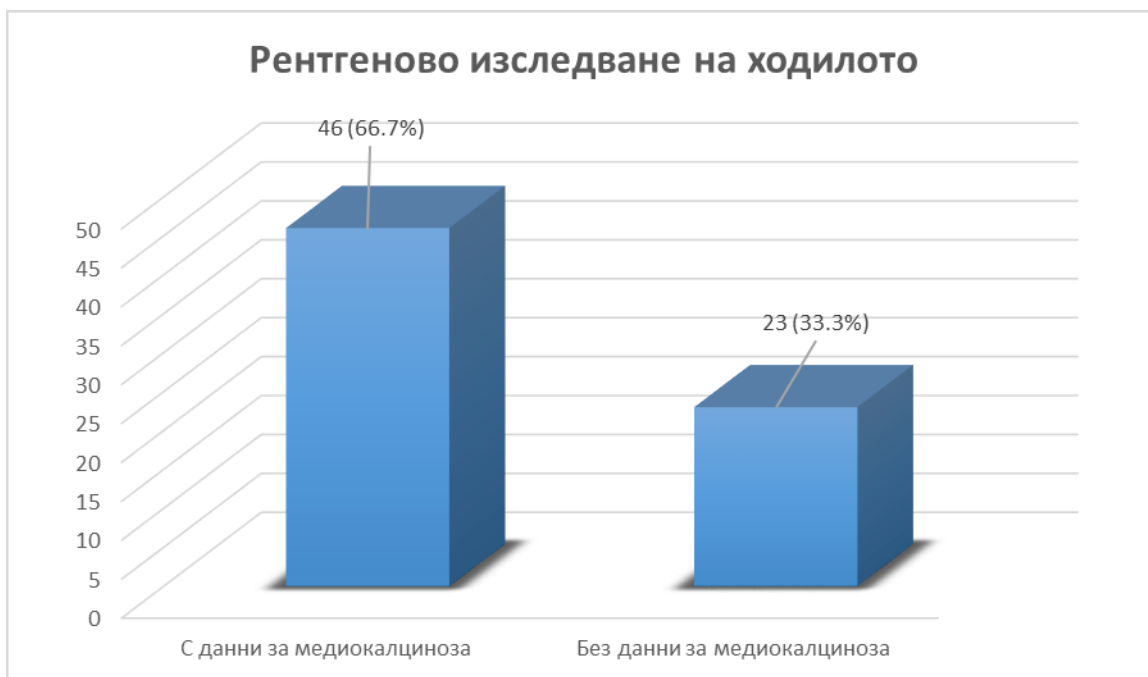
При 59 (85,5%) от изследваната група са липсвали данни за остеомиелитни изменения по костите. При останалите 10 пациента (14,5%) се установяват данни за остеолитични огнища в стъпалните кости.



Фигура 16: Разпределение според наличието или отсъствието на остеомиелит

4.3.2. Медиокалциноза

Медиокалцинозата е чест симптом при изследваната група. С данни за медиокалциноза на стъпалните артерии са били 46 болни (66.7%) от изследваната група. Без данни за това усложнение са били 33.3% от изследваната популация – 23 пациенти.



Фигура 17: Разпределение според наличието на медиокалциноза от рентгеновото изследване

4.3.3. Компютър-аксиалнотромографска ангиография

На всички болни от изследваната група е извършена предоперативна КАТ ангиография с оглед преценка на съдовия статус. За 48 (69.6%) пациента от изследваната група не са установени КАТ данни за стенози на магистралните кръвоносни съдове на крайниците. При останалите 21(30,4%) ангиографии са установени стенози на магистралните съдове на засегнатите крайници.

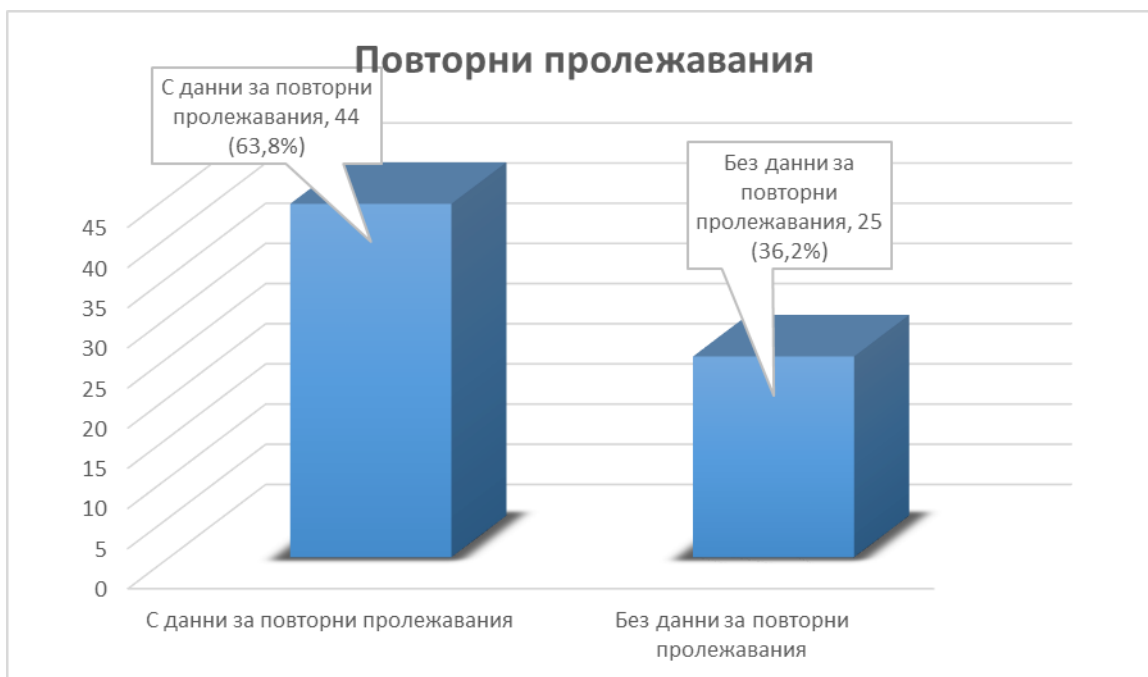


Фигура 18: Разпределение според данните от КАТ-ангиографското изследване

5. ХОД НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

5.1. Честота на рехоспитализациите при двугодишно проследяване на болните

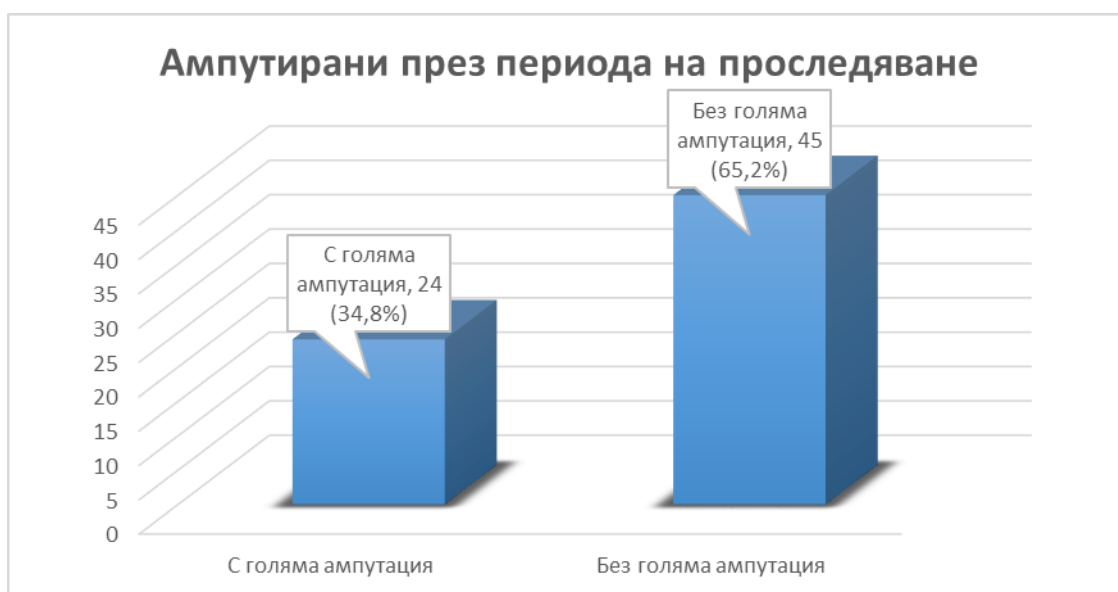
За изследваната група при 44 (63,8%) от болните е регистриран поне един епизод на повторна хоспитализация, свързан със заболяване на същия крайник, през анализирания период. За останалите 25 (36,2%) рехоспитализации не са били осъществявани.



Фигура 19: Разпределение по отношение на повторните болнични пролежавания

5.2. Честота на ампутациите за изследвания двугодишен период.

През изследвания период 24 от болните или 34,8 процента от изследваната група е завършила с ампутация на засегнатия крайник на ниво подбедрица и ли бедро. Останалите 65,2% (45 болни) не са били ампутирани през периода на проследяване.

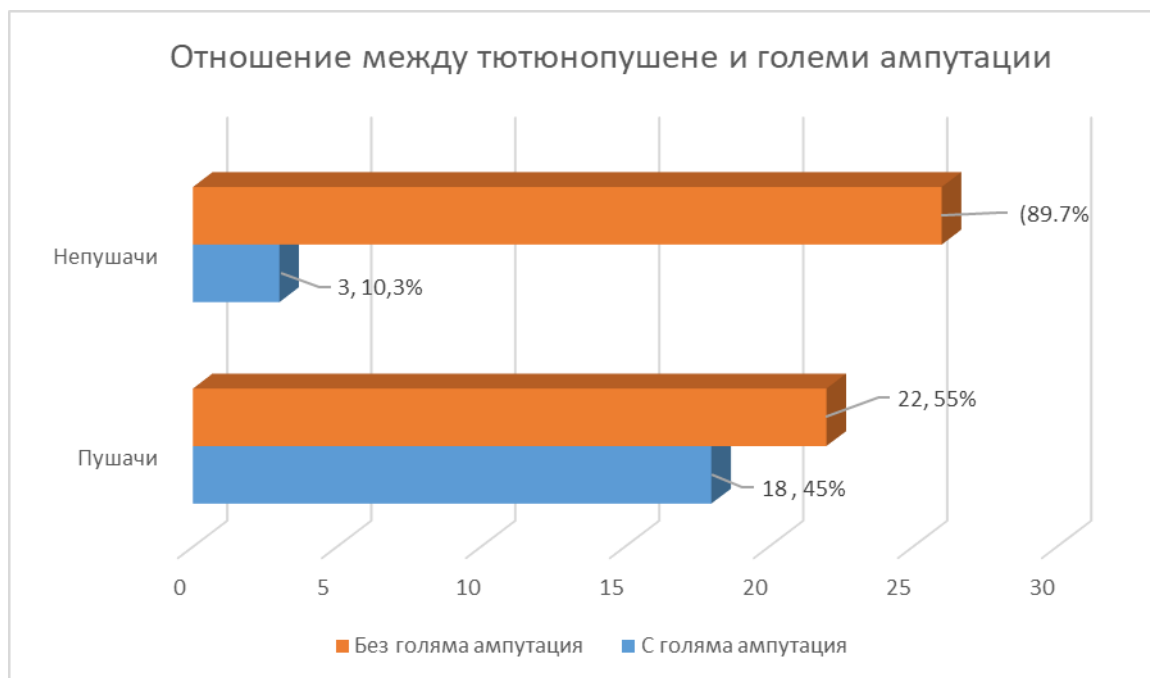


Фигура 20: Пациенти с голяма ампутация за изследвания период

6. ОТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ИЗСЛЕДВАНИТЕ ФАКТОРИ И ГОЛЕМИТЕ АМПУТАЦИИ ЗА ПРОСЛЕДЯВАНИЯ ПЕРИОД

6.1. Тютюнопушене

По отношение на другите изследвани показатели статистически значима връзка се установява единствено при тютюнопушенето и големите ампутации до втората година от първоначалното заболяване. Голяма ампутация се преживели 45% от групата на пушачите или 18 човека срещу само трима в групата на непушачите. ($p=0.02$)



Фигура 21: Отношение между тютюнопушенето и големите ампутации

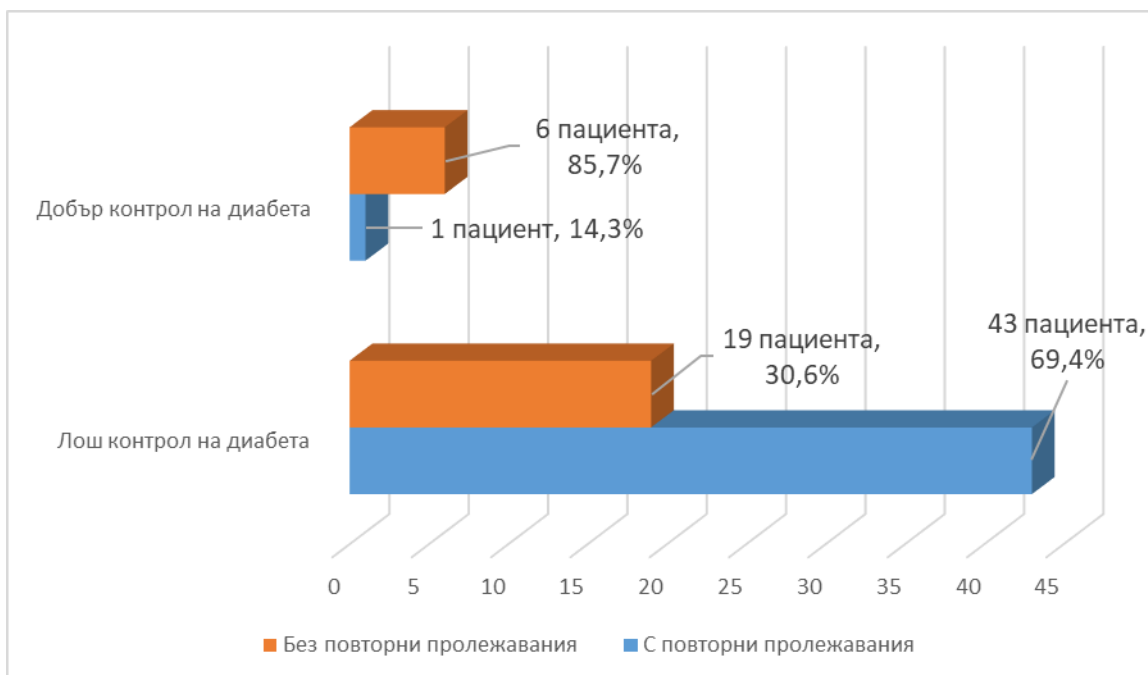
Всички останали показатели не успяха да представят статистически значима разлика при което да се отхвърли нулевата хипотеза.

7. ОТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ИЗСЛЕДВАНИТЕ РИСКОВИ ФАКТОРИ И ПОВТОРНИТЕ ПРОЛЕЖАВАНИЯ ЗА ПРОСЛЕДЯВАНИЯ ПЕРИОД

От всички записани в пациентската група показатели намерихме статистически значима връзка между три показателя, увеличаващи честотата на болничното лечение: наличието на лош контрол на диабета, отразено с повишени стойности на гликирания хемоглобин, рентгеновите данни за медиокалциоза и наличието на невропатия.

7.1. Отношение между контрола на диабета и повторните хоспитализации.

От описаните случаи при 62ма пациенти е установен лош контрол на диабета, верифицирано с повишени стойности на гликирания хемоглобин. От тях 43ма (69,4%) са имали поне един епизод на повторно болнично лечение за проследявания период. В групата от болни с добър контрол на диабета има само един случай на повторно пролежаване за изследвания период, или при 14,3% от групата пациенти с добър контрол на диабета. ($p=0,04$).

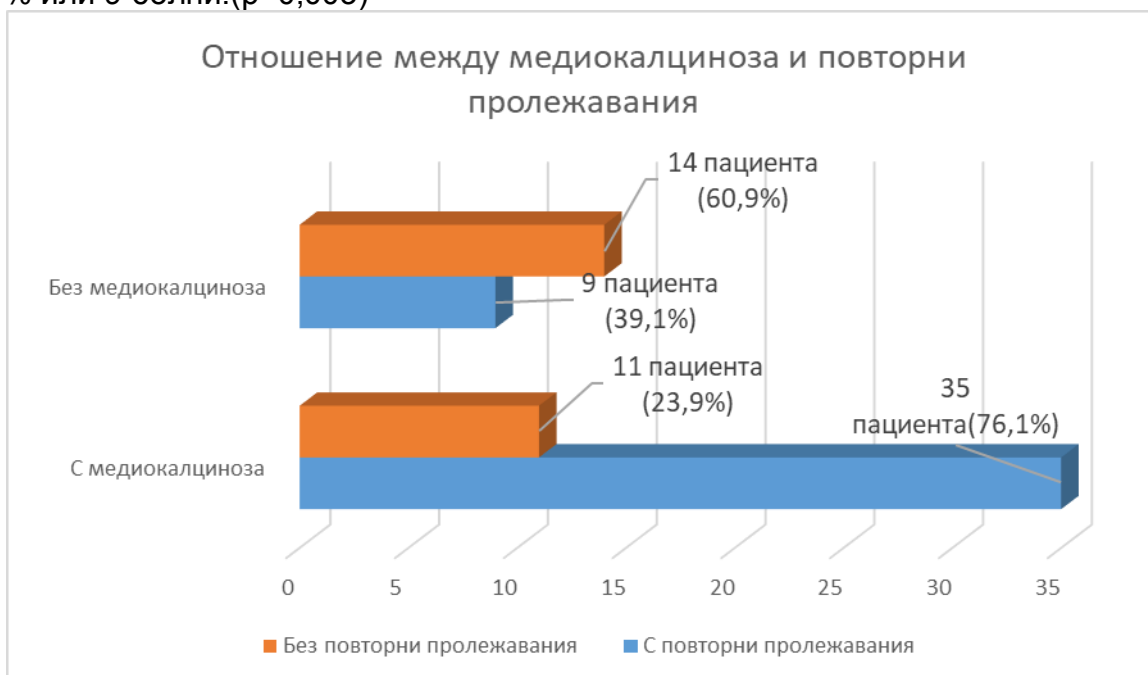


Фигура 22: Отношение между контрола на диабета и повторните пролежавания.

Регресивния анализ не откри статистически значима връзка между абсолютните стойности на гликирания хемоглобин и повторните хоспитализации.

7.2. Отношение между медиокалцинозата на стъпалните артерии и повторните хоспитализации

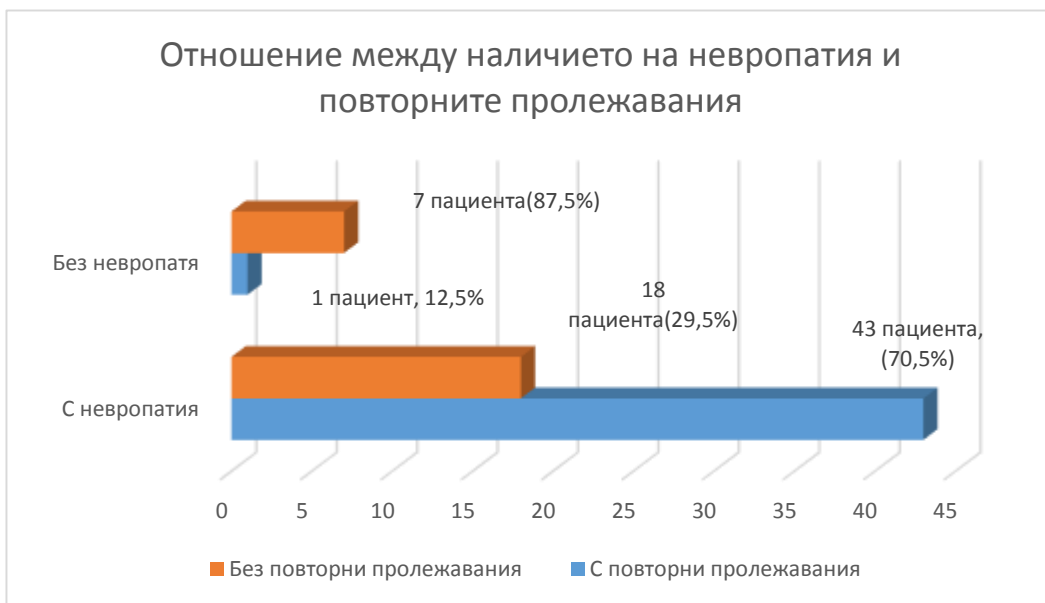
По отношение на медиокалцинозата, установена с рентгенография на ходилото, и повторните хоспитализации се установява статистически значима връзка. В групата от 46 болни с доказана медиокалциноза при 35 болни или 76,1% от изследваната група са регистрирани повторни пролежавания. Броят на пациентите в същата подгрупа при болни без рентгенографично установима медиокалциноза процентът е 39,1% или 9 болни. ($p=0,003$)



Фигура 23: Отношение между медиокалцинозата на стъпалните артерии и повторни пролежавания

7.3. Отношение между невропатия и повторни пролежавания

При този водещ фактор в развитието на диабетното стъпало се установява статистически значима връзка между наличието на невропатия и повторните пролежавания. При 43 болни с невропатия, представляващи 70,5% от групата с установена такава сред изследваната популация, са регистрирани поне един епизод на повторно пролежаване. В групата без невропатия е установен едва един случай на повторно болнично лечение или едва 12,5% от болните без този рисков фактор. ($p=0,01$)



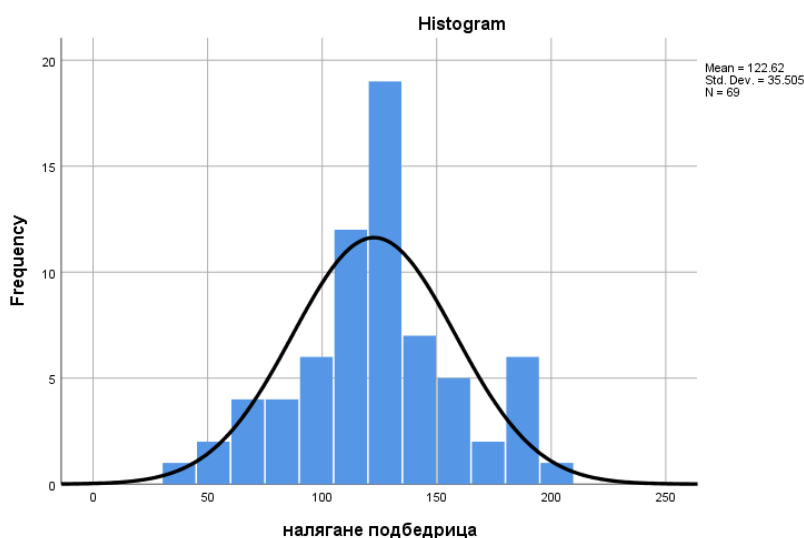
Фигура 24: Отношение между наличието на невропатия и повторни пролежавания

8. ИЗМЕРВАНЕ НА НАЛЯГАНИЯТА

8.1. Измерване на Ankle-Brachial Pressure Index

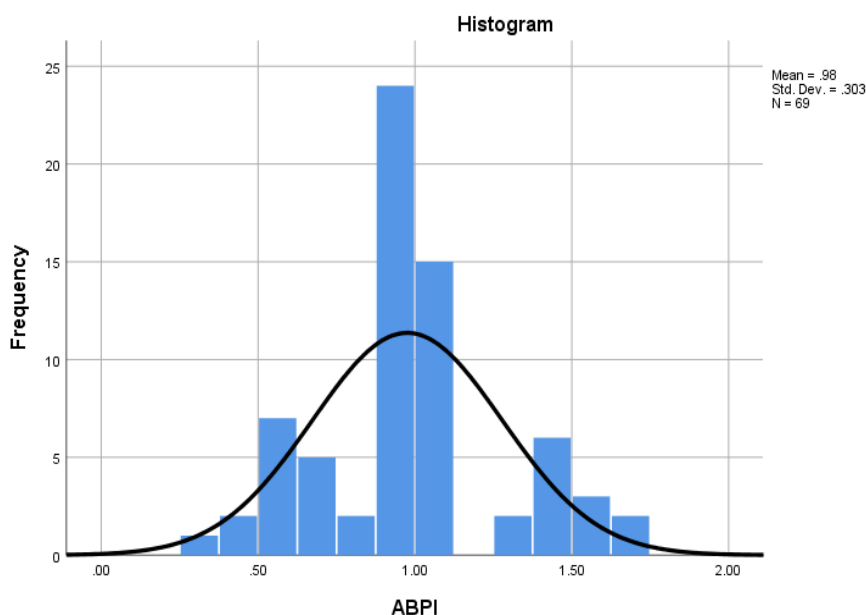
На всички пациенти в изследваната група е измерван ABPI индекса за преценка храненето на засегнатия крайник.

Средните абсолютни стойности на измереното налягане на глезена е 122.62mmHg (40-200mmHg).



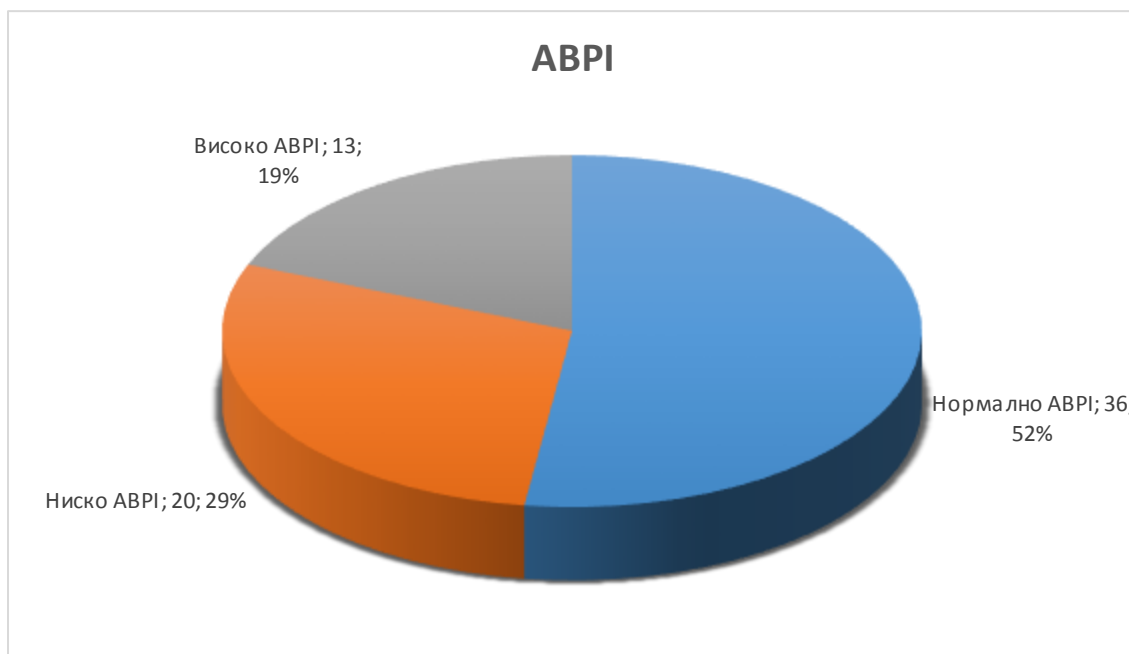
Фигура 25: Разпределение по абсолютни стойности от наляганто на подбедрицата

По отношение на индекса ABPI средната стойност за изследваната група е 0.97 (0.25-1.67).



Фигура 26: Разпределение според стойности на Ankle-Brachial Pressure Index

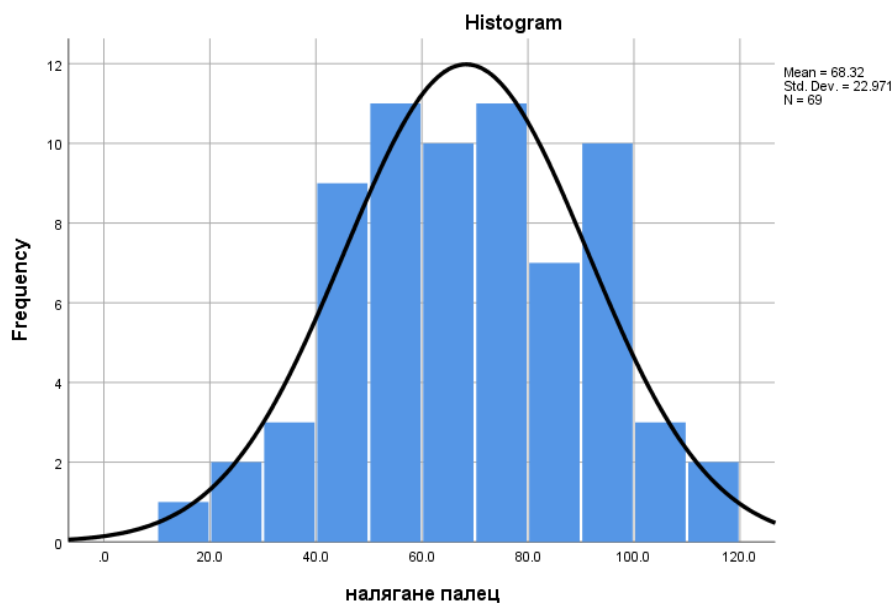
За нормални стойности на ABPI са приемани стойности между 0.9 и 1.2. От изчислените коефициенти 20 (29%) са били под нормата от 0.9, 36 (52.5%) са били със стойности на ABPI между 0.9-1.3 и 13 (18,8%) пациента са имали стойности на индекса над 1.3.



Фигура 27: Разпределение според наличието на нормални/абнормални стойности на Ankle-Brachial Pressure index

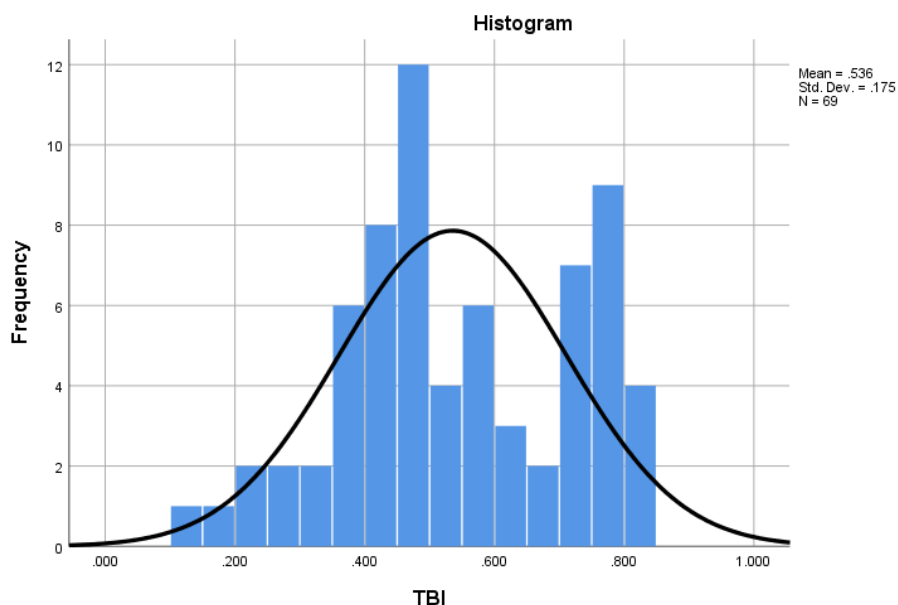
8.2. Toe-Brachial Pressure Index (TBPI)

На всички болни е измерен и TBPI с оглед преценка перфузията на меките тъкани на ходилото. Средната абсолютна стойност за изследваната група е 68.322 mmHg (19-114mmHg)



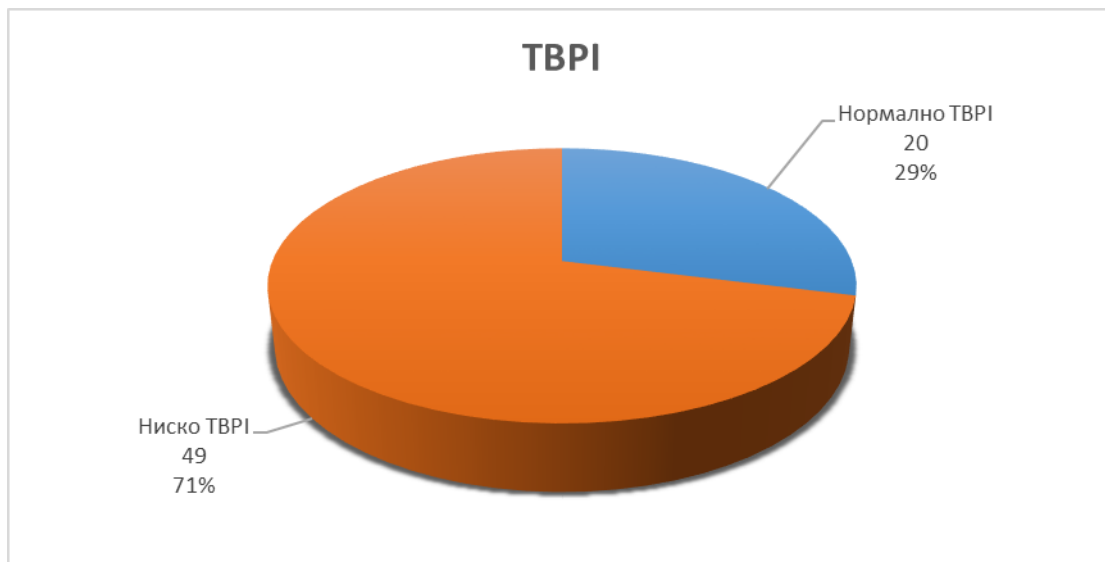
Фигура 28: Разпределение на пациентите според абсолютните стойности на налягането на палеца

По отношение на изчислената стойност на ТВРІ средната стойност на коефициента за изследваната група е 0.536 (0.125-0.820).



Фигура 29: Разпределение според стойностите на Toe-Brachial Pressure Index

Разпределени по групи същите болни се делят на такива с нормални стойности на ТВРІ (стойност на коефициента по-голяма от 0.7), които представляват 29% от изследваната група (20 пациента). Останалите 49 пациента (71%) са били със стойности на ТВРІ под 0.7



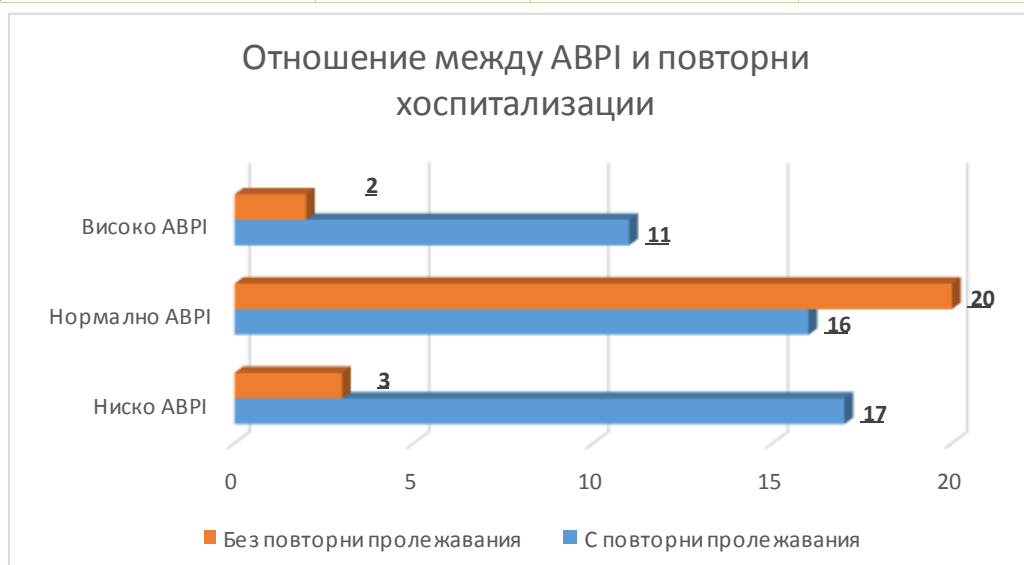
Фигура 30: Разпределение спрямо нормалните/абнормалните стойности на Toe-Brachial Pressure Index

9. ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ИЗМЕРЕНИТЕ НАЛЯФАНИЯ И ПРОТИЧАНЕТО НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

9.1. Отношение между АВРІ и повторните хоспитализации

Таблица 4: Отношение между стойностите на Ankle-Brachial Pressure Index и повторните пролежавания

	Ниско АВРІ	Нормално АВРІ	Високо АВРІ
С повторни пролежавания	17 (85%)	16 (44,4%)	11 (84,6%)
Без повторни пролежавания	3 (15%)	20 (55,6%)	2 (15,4%)

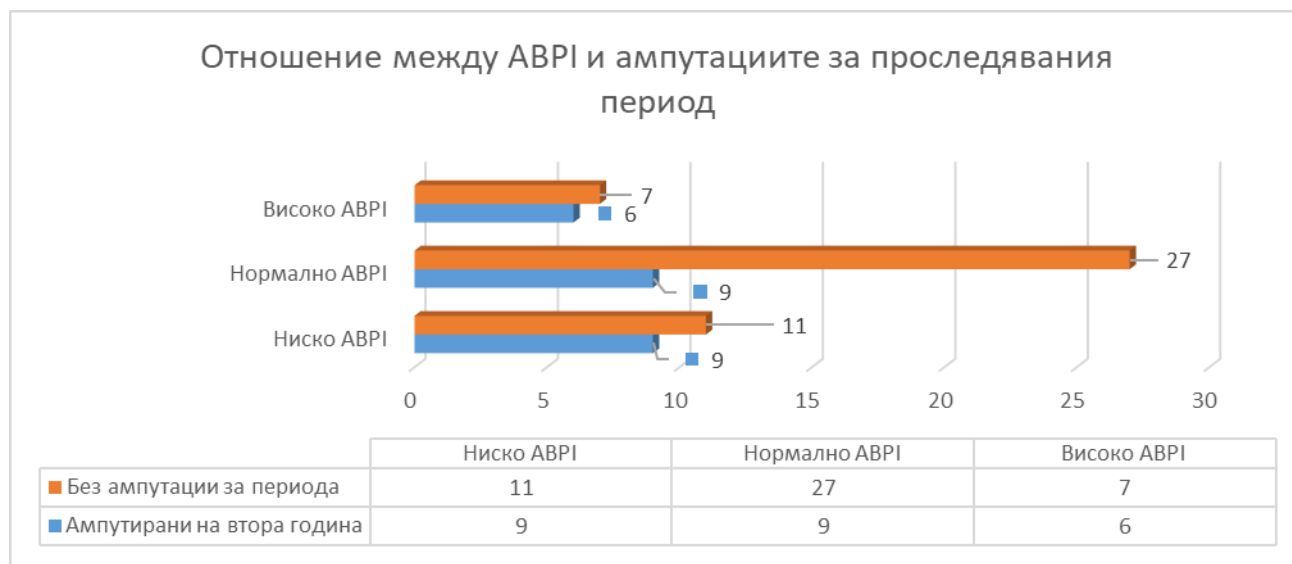


Фигура 31: Отношение между стойностите на Ankle-Brachial Pressure Index и повторните пролежавания

За групата с ниски стойности на АВРІ се наблюдава честота на повторните хоспитализации от 85% за изследваната пациентска група, което е сравнимо с честотата на рехоспитализациите при пациенти с високо АВРІ (рехоспитализации при 84,6%). На този фон честотата на повторни пролежавания за болнично лечение на болните с нормални стойности на АВРІ е с близо 50% по-ниско от другите групи. При този анализ е достигната статистическа достоверност ($p=0,02$). При обединяване на случаите с абнормални стойности на АВРІ и сравняването им с групата с нормални стойности на АВРІ се изчислява OR от 7 (95% CI: 2.2019-22.2535) ($p=0.001$)

9.2. Отношение между АВРІ и ампутациите за двугодишен период на проследяване.

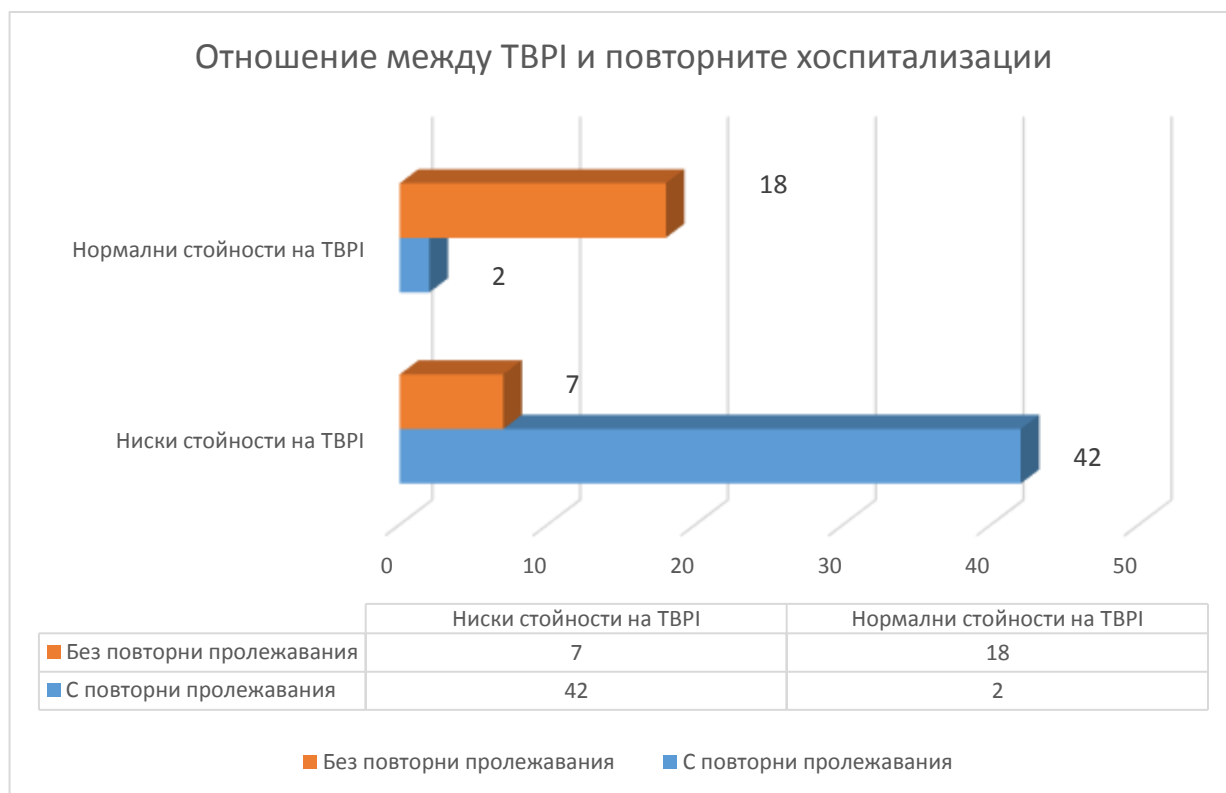
По отношение на ампутациите за проследявания период такива са регистрирани при 45% (9 пациента) от болните с ниски стойности на АВРІ, 9 (25%) от ампутираниите са имали нормални стойности на АВРІ, а шест от ампутираниите са имали наднормени стойности на АВРІ (46,2% от болните с завишени стойности на АВРІ). За отношението между тези показатели липсва статистическа значимост ($p=0.2$)



Фигура 32: Отношение между стойностите на Ankle-Brachial Pressure Index и извършените големи ампутации за проследявания период

9.3. Отношение между ТВРІ и повторни хоспитализации

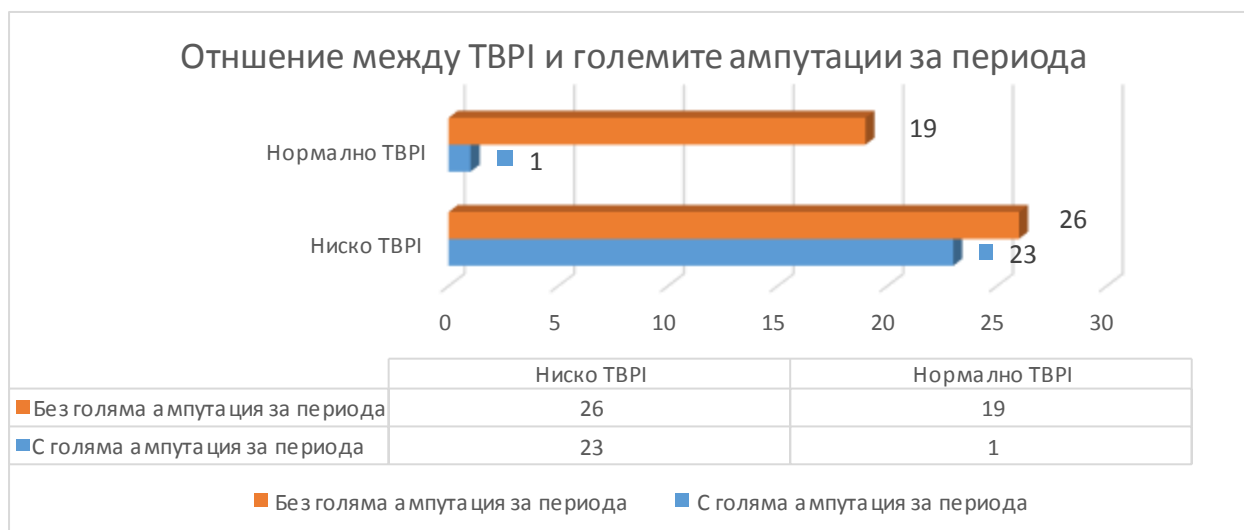
По отношение на ТВРІ се наблюдава значителна честота на рехоспитализираните пациенти с ниски стойности на индекса – 85,7% (42 болни) от групата с ниска стойност на същия, докато едва двама болни с нормални стойности на индекса (10% от болните с нормални стойности на ТВРІ) са имали епизоди на повторно болнично лечение за проследявания период. Съответно едва седем болни с ниски стойности на ТВРІ (14,3% от групата с ниски стойности на индекса) са били лекувани в болница за същото заболяване сравнено с 90% болни (18 пациента), които са имали нормални стойности на ТВРІ и при които не са регистрирани рехоспитализации.



Фигура 33: Отношение между Toe-Brachial Pressure Index и повторните хоспитализации за проследявания период.

Установените връзки са статистически значими ($p=0,001$). По отношение на фактора ниски стойности на ТВРІ и повторните хоспитализации OR е 54 (95% CI 10.21-285.62) ($p<0.0001$)

9.4. Отношение между ТВРІ и големите ампутации за проследявания период.
 За изследвания период са извършени 24 големи ампутации в изследваната група. Болшинството от ампутираните са били в групата с ниски стойности на ТВРІ – 23-ма болни (46,9% от групата с ниско ТВРІ). 96% от всички ампутирани са имали ниски стойности на индекса. В групата с нормални стойности на ТВРІ е ампутиран само един пациент (5% от групата с нормална ТВРІ).



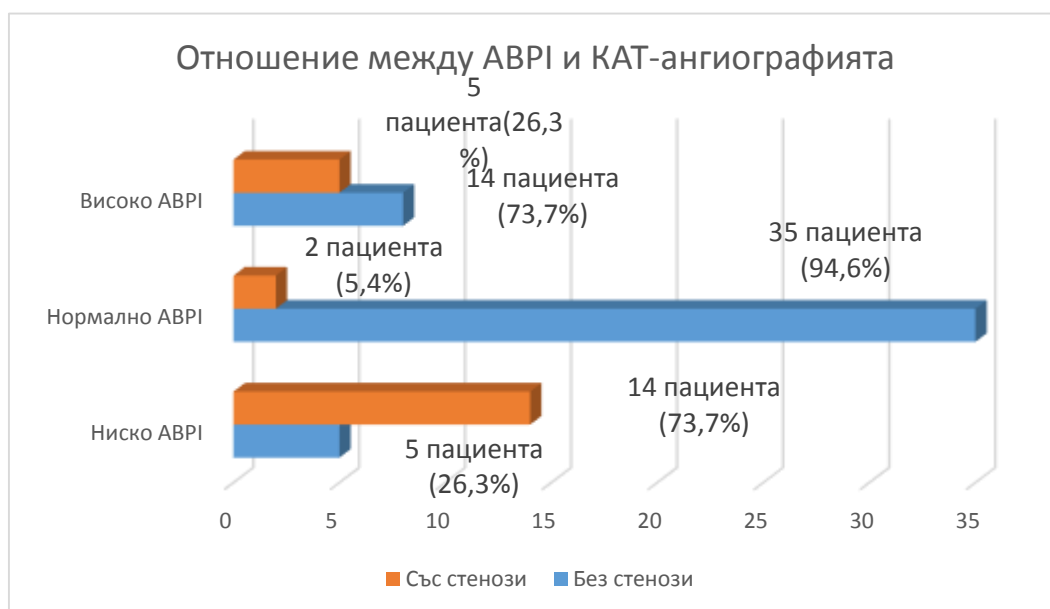
Фигура 34: Отношение между Toe-Brachial Pressure Index и големите ампутации за проследявания период

По отношение на тези показатели е постигната статистическа значимост ($p=0,001$). На базата на този показател и представените данни изчисляването на OR е със стойност 16.807 (95%CI 2.84-135.58) ($p=0.043$)

10. ОТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ИЗМЕРЕНИТЕ НАЛЯГАНИЯ И ОБРАЗНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА СЪДОВЕТЕ

10.1. Отношение между ABPI и данните от КАТ-ангиографията.

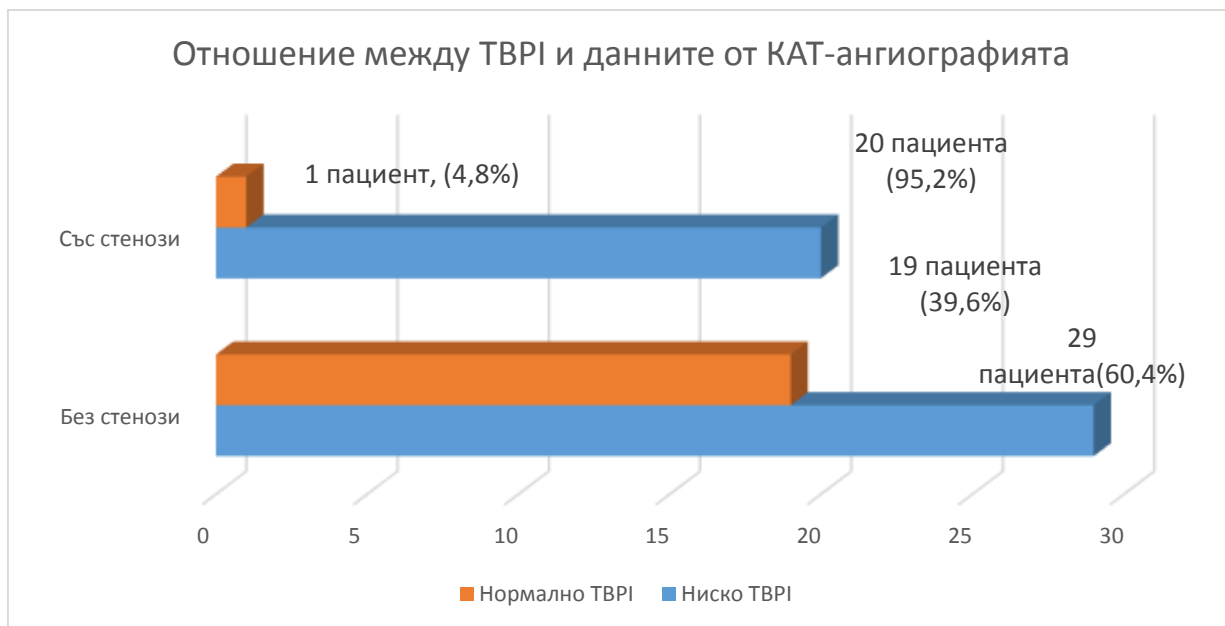
За изследваната популация е установена връзка между стойностите на ABPI и данните от КАТ-ангиографията. В групата с ниско ABPI 73,7% от болните са имали ангиографски данни за стеноза на магистралните съдове на крака. Същевременно при 94,6% с нормални стойности на ABPI са имали нормални КАТ-ангиографски образи. Същевременно при 5 болни с високи стойности на ABPI (38,5% от групата с високи стойности на ABPI) са регистрирани сигнификатни стенози на големите съдове на долния крайник.



Фигура 35: Отношение между стойностите на Ankle-Brachial Pressure Index и КАТ-ангиографското изследване.

10.2. Отношение между ТВPI и данните от КАТ-ангиографията.

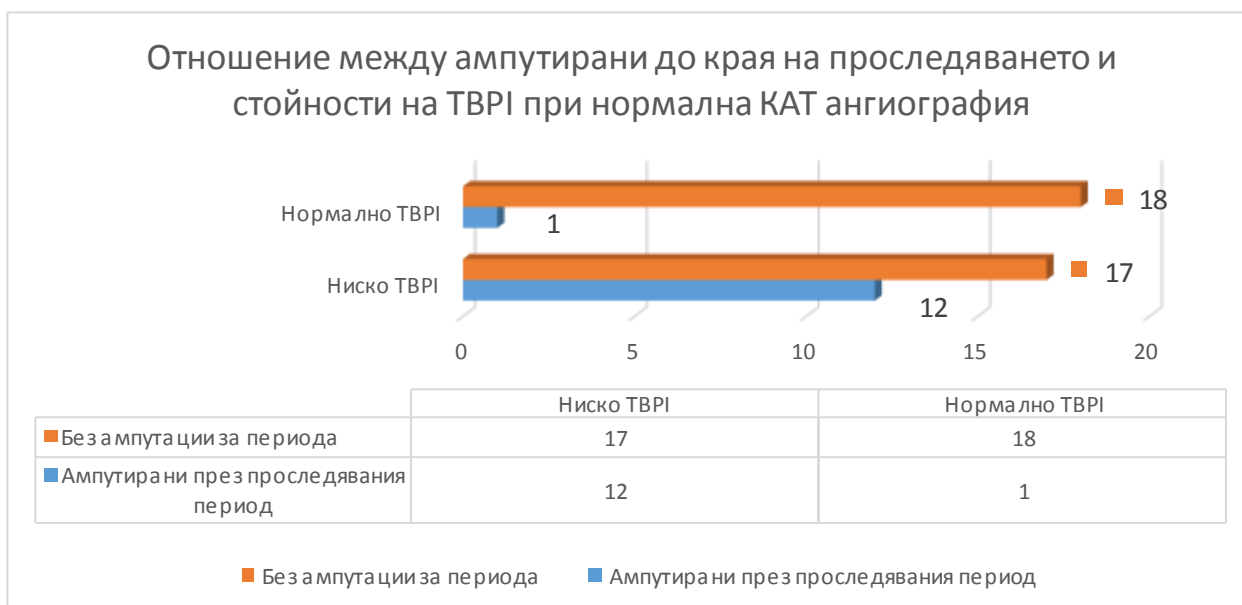
При сравняване на данните от КАТ ангиографията и стойностите на ТВPI прави впечатление съпадението на ниските стойности на ТВPI с наличието на стенози от КАТ ангиографиите – при 95,25% от болните със стенози са регистрирани ниски стойности на показателя. Само при един пациент с данни за стенозични участъци от КАТ ангиографията е регистрирана абнормална стойност на ТВPI. ($p=0,03$). За групите без стенози процентът на болните с ниски стойности на ТВPI е 60,4% (29 пациента) срещу 19 болни с нормални стойности на показателя и липса на КАТ данни за стеснения на магистрални кръвоносни съдове.



Фигура 36: Отношение между стойностите на Toe-Brachial Pressure Index и КАТ-ангиографското изследване.

10.3. Отношение между ТВРІ и ампутиациите за проследявания период при болни с нормална КАТ-ангиография.

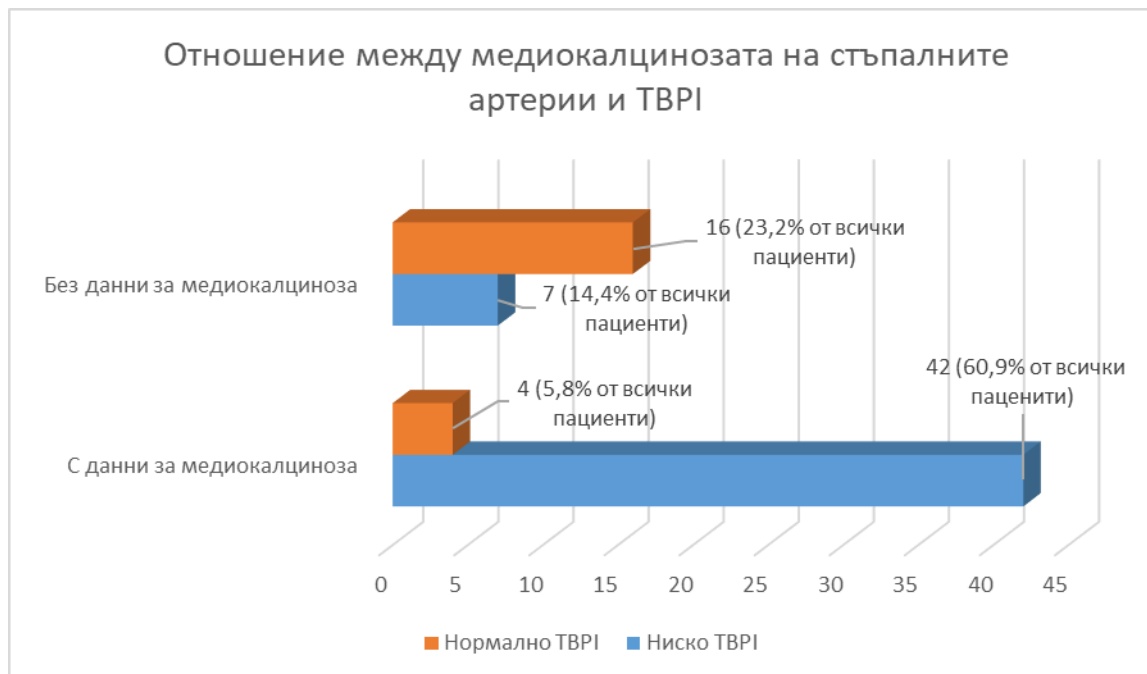
В тази подгрупа са включени 48 пациента без данни за стенози от извършената КАТ ангиография. Въпреки това в тази група при 29 пациента са регистрирани ниски стойности на ТВРІ, като от тях 12 (41,4%) са завършили с ампутация по време на проследявания период. При 19 от пациентите в групата с проходими магистрални съдове са регистрирани нормални стойности на индекса. Едва при един пациент (5,3%) е извършена голяма ампутация за проследявания период. Получените стойности са статистически сигнификатни ($p=0.003$).



Фигура 37: Отношение между преживелите големи ампутации и Toe-Brachial Pressure Index при нормално КАТ-ангиографско изследване.

10.4. Отношение между медиокалцинозата и ТВРІ:

По отношение на данните за медиокалциноза от рентгенографията и ниските стойности на ТВРІ съществува статистически значима връзка. При това 91,3% от болните с рентгенографски доказана медиокалциноза са имали ниски стойности на ТВРІ. Същевременно 69,6% от болните с високо ТВРІ не са имали видими стъпални съдове от рентгеновото изследване. ($P < 0,01$)

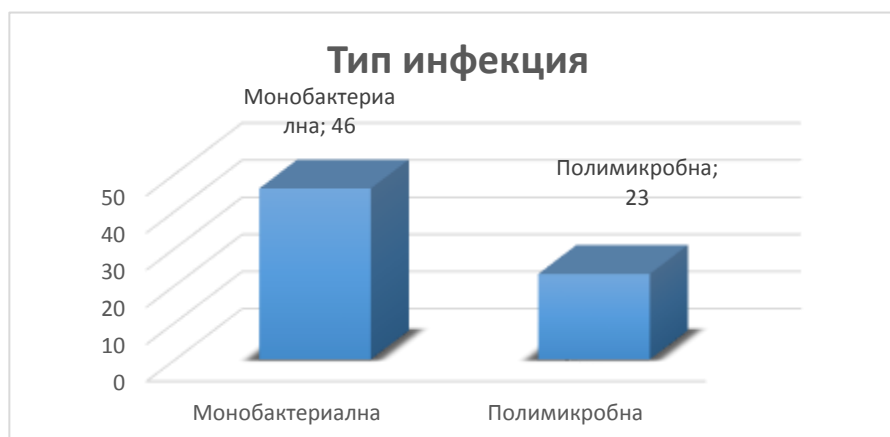


Фигура 38: Отношение между медиокалцинозата на стъпалните артерии и ТВРІ

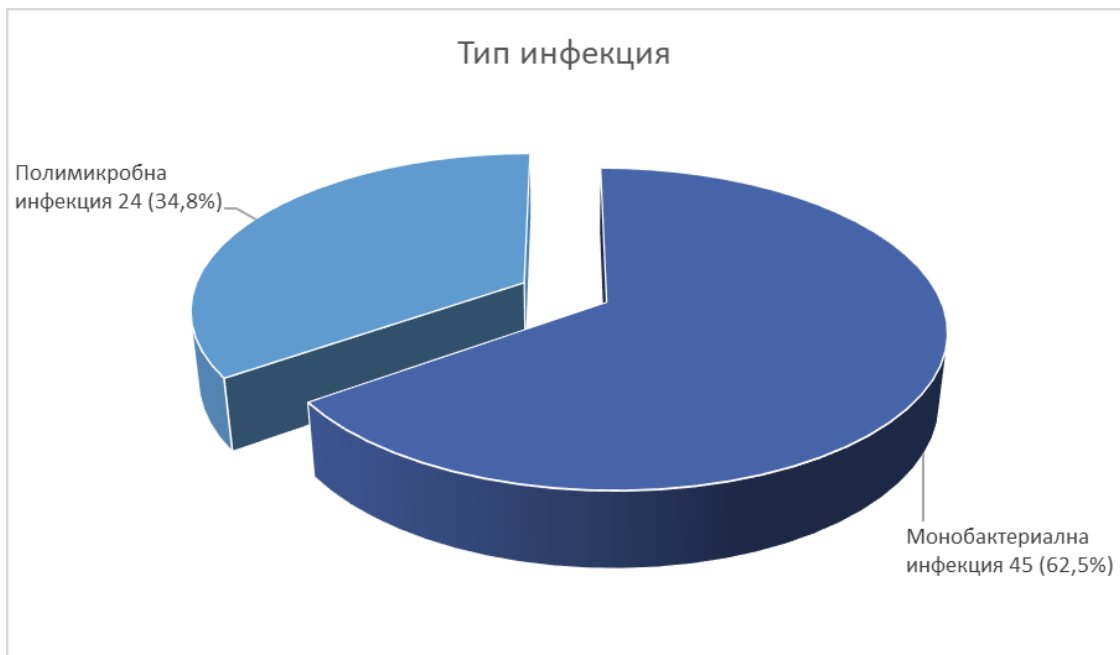
11. МИКРОБИОЛОГИЧЕН АНАЛИЗ

11.1. По тип на инфекцията

При всички болни в изследваната група е изолиран поне по един микроорганизъм. При 46 пациента (56.8%) инфекцията е била монобактериална, а при 24 (29,6%) – полимикробна като при 23 болни са изолирани 2 микроорганизма, а при 1 – три.



Фигура 39: Разпределение според типа на инфекцията



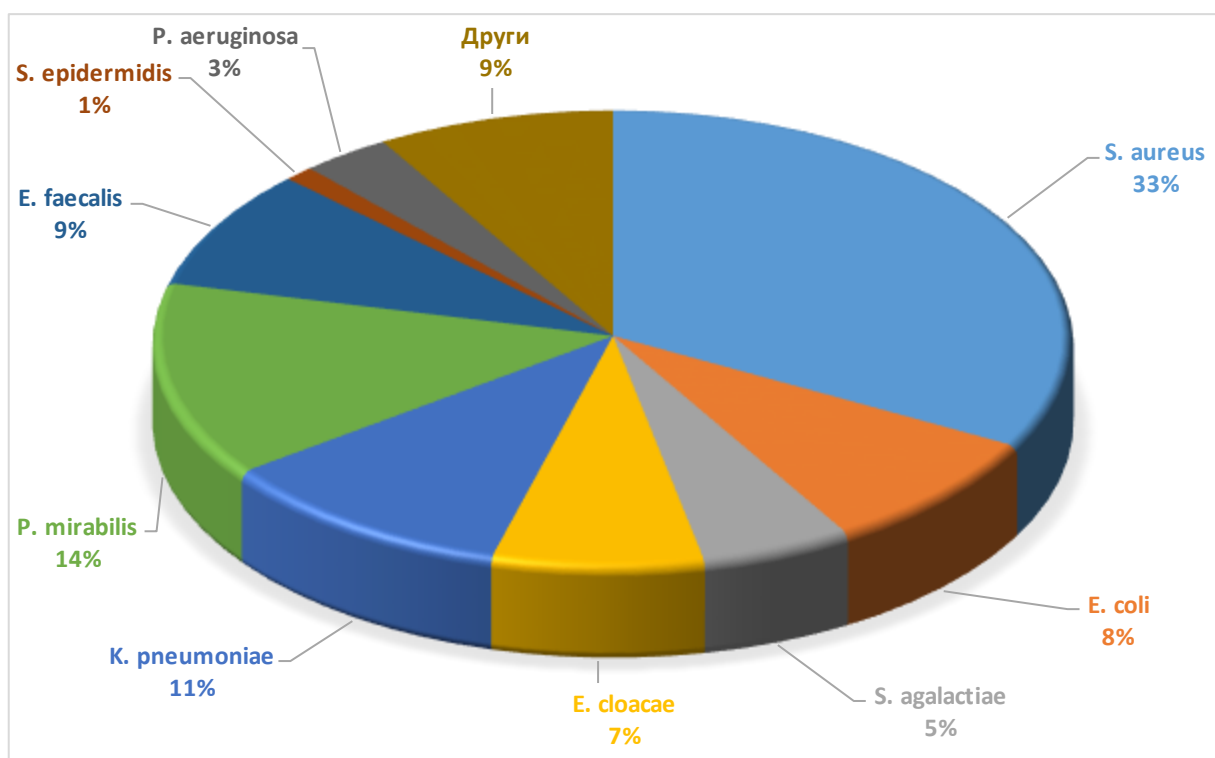
Фигура 40: Отношение по типа инфекция

11.2. По причинители

По отношение на изолатите са изолирани 94 щамма бактерии със следната честота:

Таблица 5: Разпределение на микробните изолати

<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
31	8	5	7	10
<i>P. mirabilis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Други
13	8	1	3	8



Фигура 41: Разпределение на микробните изолати

11.3. По Грам

От изследваната група са изолирани 94 щамове бактерии. Интересен е факта, че в изследваната група разпределението на бактериите е приблизително еднакво с лек превес на Грам – отрицателните бактерии. Те представляват 52,1% от изолираните щамове, докато Грам-положителните изоллати са 47,9% (45 щамове).



Фигура 42: Разпределение на бактериалните щамове по Грам

По отношение на антибиотичната чувствителност изследваните щамове са изследвани за следните антимикробни препарати: Грам-отрицателните бактерии са изследвани за Cefazoline, Cefuroxime, Ceftriacone, Meropenem, Amoxicilline/Clavulonic acid, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Piperacillin/Tazobactam, Amikacin, Gentamycin, Colistin, Tigecycline. Грам-положителните бактерии са изследвани за чувствителност към Cefazoline, Cefuroxime, Ceftriacone, Meropenem, Amoxicilline/Clavulonic acid, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Piperacillin/Tazobactam, Amikacin, Gentamycin, Clindamycin, Lincomycin, Vancomycin.

Всички изследвани щамове са били чувствителни на Meropenem. По отношение на Грам-отрицателните бактерии най-висока чувствителност след тази към меронема, изолираните щамове са показали към Amikacin – 95,9% следвана от чувствителността към Ciprofloxacin, Levofloxacin и Ceftriaxone с 91,8%. Към останалите антимикробни агенти изоллатите са показали по-ниска стойност на чувствителност, като най-ниска е тя към Cefazolin – 57,1% резистентни щамове, следвана от резистентността към Amoxicillin/Clavulonic acid със 42,9% резистентност. Грам-положителните бактерии са показали 100% чувствителност освен към Meropenem, така и към Vancomycin. От останалите изследвани антимикробни агенти много висока е чувствителността към Piperacillin/Tazobactam – 97,8%, следвана от тази към Lincomycin – 95,6% и Trimetoprim/Sulfamethoxazole – 95,6%. Най-голяма резистентност към изследваните антибиотици има по отношение на Gentamycin, Collistin и Cefazolin – 26,7%. Резистентността по отношение на Ceftriaxone е 20% за изследваната група, същата, както и при Clindamycin. При Ciprofloxacin се наблюдава 17,8% резистентност, към Levofloxacin – 15,6%.

При избирането на емперична антибиотична терапия за пациентите с диабетно стъпало се въздържа от емперичното назначаване на антибиотици, явяващи се последна линия според препоръките. Поради това не подкрепяме приложението на Meropenem или Piperacillin/Tazobactam като инициално лечение при тези пациенти. С оглед представените данни към антибиотичната резистентност можем да предложим следните комбинации от антибиотици: при парентерално лечение комбинацията от Lincomycin и Amikacin покриват 98% от изолираните щамове, като само два щамове биват резистентни на комбинацията от двата медикамента. По

отношение на пероралната терапия, при необходимост от монотерапия, антибиотика, покриващ най-голям връх от изолираните щамове е Levofloxacin, който покрива 89% от изолираните щамове. При прибавяне на Lincomycin към терапията, комбинацията от антибиотици е ефективна при 95% от изолатите в изследваната група.

VI. ДИСКУСИЯ

Диабетното стъпало е едно от водещите усложнения на захарния диабет. Поради тежкото протичане на заболяването, което не рядко завършва с трайна инвалидизация в литературата съществува дискусия основно методите за диагностика на тези пациенти с оглед насочване на усилията към превенция на напредналите форми.

Литературната справка по темата установи, че все още съществува дискусия по много аспекти на заболяването. В световен мащаб честотата на диабетното стъпало продължава да се увеличава, въпреки ресурсите, които се влагат в ранната диагностика и лечение. Въпреки създаването на специализирани звена за лечение и въвеждането на стъпаловиден подход при диагностиката и лечението все още липсват добре изградени и наложени системи за ранно откриване на рискови групи и насочване на усилията към превенция на заболяването. Същевременно с въвеждането на по-модерни методи за диагностика се повишава разбирането за патологичната верига, която води до развитието на тежките усложнения. Това от своя страна води до предлагането на нови хипотези, които все още не са добре проучени в клиничната практика. Ясно дефинирани са рисковите фактори за заболяването и тяхната честота. Въпреки това литературният обзор показва, че все още съществува дискусия относно значението на някои от тях като медиокалцинозата на стъпалните артерии, значението на която се проучва едва през последните 2-3 години. В извършения от нас литературен обзор единодушно е приета патогенетичната верига за възникването на заболяването – развитие на невропатия, последвана от съдова увреда, поява на ранев дефект и възникването на инфекция която често води до загуба на крайника. По отношение на невропатията съществува еднодушие за диагностицирането ѝ в амбулаторни условия чрез монофиламентния тест. Сериозна дискусия съществува относно уточняването на съдовия статус на крайника, в частност този на ходилото, като всички големи проучвания от последните години изказват мнение, че са необходими допълнителни изследвания по темата. Относно инфекцията, в световната литература през последните години се наблюдава промяна в наложените през годините разбирания. Данните от най-новите разработки по темата показват значително изместване фокуса на инфекцията към Грам-отрицателни щамове за разлика от общоприетото мнение, че водещо значение имат Грам-положителните причинители. По отношение на медикаментозното лечение на инфекцията се налага мнението за изработване на индивидуализирани протоколи на базата на клинични проучвания сред местната популация поради големите различия между отделните автори. На базата на извършения анализ бяха определени дискусативни направления, на базата на които бяха определени задачите на разработката.

Съществуват множество рискови фактори, имащи отношение към възникването и протичането на диабетно стъпало. В нашата пациентска група са регистрирани пола, възрастта на пациентите, наличието на левкоцитоза, типа диабет, вида прилагано лечение, контрола на диабета, наличието на левкоцитоза, стойностите на CRP, наличието на мозъчно-съдова болест, данни за съдово заболяване на

коронарните артерии, невропатия, остеомиелит от рентгелогичното изследване, медиокалциноза на стъпалните артерии, тютюнопушенето.

По отношение на демографските данни в пациентската група болшинството от пациентите са от мъжки пол – 48 пациента (69,6%), докато жените представляват 30,4% - 21 пациента от женски пол. Въпреки, че близо 80% от ампутираните до втората година пациенти са от мъжки пол, тази връзка не е статистически сигнификантна за нашата популация ($p=0,2$). Мъжете показват и по-голяма честота що се отнася до нуждата от рехоспитализации. 77% от повторните хоспитализации са за сметка на пациенти от мъжки пол, като 70% от мъжете са имали повече от един болниен престой за проследявания период ($p=0.065$). Считаме, че превалирането на мъжкия пол сред заболелите може да се свърже с по-активния начин на живот водещ до по-често травмиране на крайника, което при наличие на развити невропатия и съдова недостатъчност води до разгръщане на пълната картина на диабетното стъпало. За съжаление след извършения статистически анализ не бе установена статистически сигнификантна връзка между усложненото протичане на заболяването и мъжкия пол. Въпреки това нашите резултати съвпадат с тези от съветовни проучвания, включващи по-големи популации.. В детайлен глобален анализ за честотата на това усложнение Pengzi Zhang et al също описват по-голяма честота при мъжете в световен мащаб за това сериозно усложнение на диабета. [11] Такъв голям процент засегнати пациенти от мъжки пол се съобщава и в други проучвания, като дори някои автори съобщават за пациентска популация от 95% мъже [9] Тези данни се потвърждават и от други автори[12] Мъжкия пол се посочва и като рисков за голяма ампутация в голямо проучване на Sen et al. след метаанализ на данните от 25 статии с над 6000 пациента [115]

Средната възраст в изследваната популация е сравнима с тази при други големи проучвания - $63,52 \pm 11,11$ години. Това според нас може да се обясни с времето от диагностицирането на захарния диабет до момента на настъпване на трайните промени в нервите и съдовете на крайника. В изследваната популация от пациенти не са регистрирани случаи на новооткрит диабет. Това може да се свърже с развиващата се здравна система в България с включването на регулярни контролни прегледи, позволяващи ранно откриване на заболяването. Въпреки навид ясната връзка между възрастта и усложненията, на базата на нашите резултати не е установена статистически значима връзка между възрастта и честота на повторните хоспитализации и големи ампутации. Най-вероятната причина за липса на статистическа значимост на данните е малкия размер на изследваната група. По отношение на средната възраст на пациентите с диабетно стъпало се наблюдава уеднаквяването и в различните популации в световен мащаб. Заболяването е най-характерно са шестата декада от живота при пациентите с тип 2 диабет, които многократно превишават броя на тези с диабет тип 1. [10][11]

В изследваната пациентска група превалират болните с тип 2 захарен диабет. Болните с тип 1 диабет са едва двама или 2,9% от цялата група. Поради ниският процент пациенти с инсулинозависим диабет не бе възможно установяването на статистически значима връзка между вида диабет и честотата на големите ампутации и честота на хоспитализациите . Въпреки на базата на много по-високата честота на тип 2 на заболяването, както и на базата на литературната справка, както и на базата на патогенезата на двата типа диабет, считаме, че диабет тип 2 трябва да се счита за рисков фактор за протрахирано протичане и достигане до голяма ампутация при болните с диабетно ходило. Високите нива на циркулиращ инсулин и инсулиноваа резистентност при този тип заболяване водят до нарушения в имунната система и репаративните процеси, което според нас обяснява получените резултати. Данните от множество доклади в световен мащаб посочва значително по-високата

честота на това усложнение при болни с тип 2 диабет спрямо тези, страдащи от тип 1 заболяване. [11][12]

По отношение лечението в нашето проучване като прави впечатление двукратно по-високият процент на ампутирани пациенти сред групата лекувана с инсулин спрямо тези с перорална или комбинирана терапия. В допълнение към това за нашата изследвана група се наблюдава и значителен процент на рехоспитализации за пациентите на самостоятелно инсулиново лечение. 77% от тези пациенти са хоспитализирани повече от веднъж. За сравнение този процент е 65% за пациентите с перорална терапия и 55% от групата с комбинирана терапия. За съжаление обаче и тук липса статистическа значимост на данните, отново свързана с малката пациентска група. Тези данни съответстват с резултатите на Rim Hassan et al, че по-агресивното лечение на диабета със засилен гликемичен контрол е свързано с понижен риск от развитие на усложнения. [116] Считаме, че този висок процент на рехоспитализациите и ампутациите сред болните на инсулиново лечение в изследваната група се дължи на субоптималния контрол на заболяването. Необходимостта от инсулиново лечение при тип 2 диабет говори за напреднало заболяване, което изисква стриктен контрол на нивата на кръвната захар и често коригиране на инсулиновата доза. Липсата на такова по наше мнение е причина за излизане от задоволителните нива на кръвната захар с последващо развитие на сериозни усложнения. Такава хипотеза изказва и Adler et al. в проучване за връзката между контрола на заболяването и големите ампутации. [117]

По отношение на контрола на диабета, в описаната група пациентите са класифицирани на таква с добър или лош контрол на диабета на базата на стойностите на гликирания хемоглобин. За такива с недоволителен контрол на заболяването са считани пациенти със стойност на показателя над референтния за използваната клинична лаборатория – 6,1%. Близко 90% от популацията, включена в изследването е с лош контрол на диабета на базата на стойностите на гликирания хемоглобин. Показателя има сравнително високи средни стойности - $8.79\% \pm 2.386$. В нашето проучване извършеният регресивен анализ не показва статистически значима връзка между двата показателя. Повторните хоспитализации също са значително по-чести при болните с лош гликемичен контрол. Близко 70% от пациентите с високи стойности на гликирания хемоглобин са били лекувани в стационар повече от един път. За сравнение, в групата с нормални стойности на този фактор само един пациент е приеман повторно в лечебното заведение по повод на същото заболяване. По отношение на тези два изследвани фактора е достигната статистическа достоверност - $p=0,04$, при което се отхвърля нулевата хипотеза. Лошият контрол на диабета има ключово значение за развитие на усложненията свързани със заболяването. Поради възможността моментната кръвна захара да бъде повишена на базата на възплаителния процес, развиващ се в ходилото ние приемаме, че гликирания хемоглобин, предоставяйки информация за контрола на заболяването в последните три месеца е по-точен критерий за преценката на ефективността на лечението на основното заболяване. Нашите данни сочат и ниска честота на сериозни усложнения сред пациентите с нормални стойности на показателя, показващ добър контрол на диабета. Данните ни съвпадат с тези, описани в световата литература. Гликираният хемоглобин е маркер, използван във всички по-големи проучвания по темата за преценка на гликемичния контрол на пациентите. При това редица проучвания защитават тезата за корелация между неговите стойности и вероятността за сериозни усложнения. [117] Такова е проучването на Kim et al, които доказват, че честотата на големите ампутации е сигнификантно по-висока при пациенти с високи стойности на гликирания хемоглобин. [15]

Що се касае до увреда на други кръвни съдове при изследваните пациенти са отчитани анамнестични и документални данни за наличие на мозъчно-съдова болест, както и за заболявания на коронарните артерии. 42ма пациенти или 60,9% от изследваната популация за имали данни за преживян остър коронарен синдром или са диагностицирани с исхемична болест на сърцето. Подобен е и процента на пациентите, които се лекуват за мозъчно-съдова болест или са имали преживян мозъчен инсульт – 40 болни (58%) са имали данни за едно от тези заболявания. Не са установени статистически значими връзки между честотата на ампутациите и рехоспитализациите и гореспоменатите съдови заболявания. Въпреки това е видимо, че значителен процент от болните с диабетно стъпало имат ангажиране и на кръвни съдове на места, различни от тези на долния крайник. При това при това „заболяване на меките съдове“ се засягат артериолите и в по-голяма степен капилярите, като патологичните изменения не се дължат на оклузия, а на структурни промени в стената на съдовете, което пък пречи на нормалния транспорт през същите. [118][119][120]

Във връзка с установяването на поведенчески рискови фактори, при снемането на анамнеза от пациентите са търсени данни за тютюнопушене. 58% или 40 от пациентите са съобщили, за системно такова. При това е установена статистическа значима връзка между тютюнопушенето и риска от преживяване на голяма ампутация в рамките на две години от началото на заболяването. 45% от пушачите са преживели голяма ампутация за проследявания период срещу само 10% (трима болни) сред групата на непушачите. Ние подкрепяме тезата, че тютюнопушенето има ключово значение за развитие и прогресия на атеросклерозите, както и за развитието на тромбози както на магистрални съдове, така и на такива с по-малък калибър. За връзката между тютюнопушенето и големите ампутации говори още Gavin et al. през 1993, като според него връзката не е силна. [121] За сметка на това по-новите разработки по темата силно наблягат на този предотвратим рисков фактор и отношението му към влошено протичане на заболяването. [10][13]

Невропатията се счита за инициращ фактор за развитието на диабетното ходило. Поради това очкавано тя е установява при 88,4% от пациентите, лекувани за диабетно стъпало. В хода на нашето изследване не бяха установена статистическа значима връзка между невропатията и честотата на ампутациите. Такава обаче бе установена за честотата на рехоспитализациите. Над 70% от болните с невропатия са били регистрирани случаи на повторно болнично лечение сравнено с едва 12,5% при болни без невропатия. На базата на получените данни бе установено OR от 16,72 (95% CI 1.91-146) ($p=0,01$). На базата на тези резултати е видимо, че установяването на невропатия при първоначалния преглед са със силно повишен риск от необходимост от повторно болнично лечение. Считаме, че този висок процент на усложненото протичане на диабетното стъпало при болни с невропатия е свързано с факта, че невропатията е отключващ момент за стартиране на заболяването. След началното развитие същата оказва изключително важно влияние върху соматичната и вегетативната инервация и води от една страна на нарушени защитни механизми, поради честото отсъствие на болкова сетивност при пациентите към което се добавя и намалената бариерна функция на кожата, а от друга страна е отговорна за нарушаване на кръвотока с шънтиране на кръвта, непозволявайки ѝ да достигне до меките тъкани. От друга страна поради иреверзибилното увреждане, веднъж възникнала, невропатията продължава да указва влияние върху заздравителния процес по гореизброените механизми, с което обясняваме проблематичното лечение при такива болни. Данните за увеличена честота на рехоспитализациите и протрахирано протичане на заболяването се потвърждават и от проучване в Румъния върху 876 пациенти при което е установено значително повишение на хоспитализациите при болни с изразена невропатия, като

същевременно се наблюдава и сигнификатно по-дълъг болничен престой. [122] Тези данни са потвърдени и от Meloni и сътрудници при изследване на 1198 пациента с диабетно ходило. [123]

Проблемът за отношението на инфламаторните маркери към диагностиката и прогнозата на диабетното стъпало е изключително актуален с множество статии разглеждащи проблема. В нашето изследване са регистрирани стойностите на левкоцитите и CRP като лабораторни признаци на възпаление. По литературни данни при развитието на диабетно стъпало левкоцитозата не е задължителен елемент от диагнозата.[84][93] Поради ангажирането на малките кръвоносни съдове, както и от увреждането на кръвните клетки от високите стойности на кръвната захар произтича и абнормалната реактивност на организма по отношение на инфекцията. Тези данни се потвърждават и от нашето изследване при което левкоцитоза е била установена при едва от 65,2% от лекуваните пациенти. Съществува дискусия по отношение на стойностите на С-реактивния протеин за диагностициране на състоянието. Lipsky et al. в препоръките за лечение на диабетно стъпало на американската асоциация по диабетно стъпало изказва мнението, че CRP не може да бъде използван за адекватен маркер за потвърждаване или отхвърляне на инфекция. [22] Същевременно български автори под ръководството на Тодорова сравняват стойностите на CRP при пациенти с лека до средна инфекция и изказват мнение за зависимост на тежестта на инфекцията от стойностите на показателя. [85][86] В изследваната от нас група всички болни в изследваната група са били със завишени стойности на CRP което според нас потвърждава наличието на възпалителен процес и отхвърля възможността липсата на левкоцитоза да се обясни с отсъствието на инфекция. При това впечатление прави сравнително високата средна стойност на показателя в изследваната популация – 93,3 ng./dl което корелира с факта, че пациентите включени в проучването са имали данни за напреднала инфекция. В подкрепа на наличието на инфекция при пациентите в изследваната група е и наличието на изолиран микроорганизъм при всички болни. Въпреки това за получените резултати не бе установена статистически значима връзка между степента на повишение на CRP и тежестта на инфекцията.

По отношение на образните методи за диагностика на състоянието на първо място се налага обзорната графия на засегнатия крайник. Метода е достатъчно достъпен, за да е лесно приложим и при амбулаторни условия като същевременно предоставя ключова информация за състоянието на пациентите. По отношение на данните от обзорната графия в нашето проучване са регистрирани два показателя от рентгенографските изследвания – наличие на остеомиелит и медиокалциноза на стъпалните артерии, видима на рентенографията. Verendt et al. съобщава за честота на остеомиелита при голяма популация от болни в рамките на 15% [82] Подобна честота се съобщава и от други автори с условието, че значителен процент от болните с остеомиелит е невъзможно да бъдат доказани при инициалното рентгеново изследване, поради необходимия период от 2 седмици от началото на заболяването до манифестиране на рентеновите промени [6] В нашата серия по отношение на рентгенографски установимия остеомиелит такъв е регистриран при 10 пациента или 14,5% от лекуваните пациенти, което съвпада с данните от литературните източници. За отбелязване е факта, че едва 5 от пациентите с остеомиелит са достигнали до голяма ампутация за проследявания период. Останали 5 пациента са третирани с малки ампутации – на пръст или лъч, а при двама пациенти е приложено неоперативно лечение с дълъг антибиотичен курс, съгласно предложените в литературата препоръки за лечение на остеомиелита, в хода на който се постигна обратно развитие на остеомиелита.[97] На базата на посочените данни не бе установена връзка между наличието на остеомиелит и достигането до голяма ампутация. За сметка на това обаче честотата на

рехоспитализациите е много по-висок за болните с данни за остеомиелит при инициалното рентгеново изследване. В тази подгрупа са включени 90% от пациентите с данни за остеомиелит. Това контрастира с данните на Ratliff et al които не успяват да установят статистически значимо повишаване честотата на повторните хоспитализации за срок от 6 месеца след първата оперативна интервенция. [124] Това според нас може да бъде обяснено от една страна с честата необходимост за приложение на интравенозни антибиотици при тези болни, и от друга поради големият ранев дефект, следствие от лъчева ампутация на ходилото, често изискващ допълнителни обработки и вторично затваряне. Въпреки голямата разлика в честотата на повторните пролежавания по този показател анализа не установи статистическа значимост при $p=0,06$. Втория показател, за наличието на който е следено по обзорните рентгенографии на пациентите е медиокалцинозата на стъпалните артерии. Медиокалцинозата на стъпалните артерии е изключително честа находка и някои автори дори предлагат показателя като маркер за идентифициране на пациенти в риск за развитие на захарен диабет. [60] Ix et al съобщават за 57% пациенти с рентгенови данни за медиокалциноза от изследвана група от 97 пациенти. По отношение на този фактор 46 от пациентите в изследваната от нас група са имали данни за медиокалциноза на стъпалните артерии, верифицирана с визуализирането на калция в послендите, което представлява малко по-висок процент от тези в литературните данни. Наличието на изразена медиокалциноза при такъв голям процент от пациентите също е в подкрепа на твърдението за тежкото засягане на стъпалните артерии от заболяването, което пък налага прилагането на метод за оценка на адекватността на кръвотока в тази област. Резултатите получени, при изследването на пациентската група показва статистически значима връзка между наличието на медиокалциноза и ниските стойности на ТВРІ ($p<0,01$). 91,3 % от пациентите с медиокалциноза от рентгенографията са имали ниски стойности на ТВРІ. За сравнение този процент в групата от пациенти без медиокалциноза е 30,4%. По отношение на ампутациите 76% от регистрираните такива са при пациенти с медиокалциноза и едва 23,8% от болните не са имали рентгенографски данни за такава. За тази зависимост обаче не бе постигната статистическа значимост. $p=0.267$

Като един от водещите фактори за развитието на диабетното ходило, наличието на недостатъчно кръвоснабдяване е обект на множество проучвания. Въпреки множеството методики за преценка на съдовия статус на ходилото темата все още е дискусабилна, тъй като липсва единна методика за преценка на кръвоснабдяването на стъпалото. Всеки от широко приложените методи за оценка на съдовия статус има преимущества и недостатъци, които са изследвани от редица автори. В ежедневната клинична практика основно място като методи за изследване на периферните съдове се налагат неинвазивните методи за диагностика. Те позволяват бързо и с минимален риск да се придобие информация за перфузията на тъканите на ходилото. В нашето проучване за оценка на съдовия статус на засегнатия крайник са приложени следните методи на изследване: измерване на АВРІ, измерване на ТВРІ. Следващото ниво на диагностика са образните изследвания на съдовете, като на всички наши болни е извършвана КАТ-ангиография. Както бе споменато в литературния обзор от ключово значение за развитието и протичането на диабетното стъпало има състоянието на кръвоснабдяването на ходилото. Рутинно прилаганите в ежедневната практика АВРІ и КАТ-ангиографско изследване имат редица недостатъци, които е възможно да доведат до лъжливи резултати при извършването им. При КАТ-ангиографията рутинно не се обхваща стъпалната дъга и артерии, което затруднява правилната оценка на кръвоснабдяването на ходилото. Също така метода е неприложим при пациенти с бъбречна недостатъчност, особено при такива на перитонеална и

хроничемодиализа. Извършването и разчитането на на КАТ-ангиографията се извършва от рентгенолози, поради което данните от нея се влияят от знанията и опита на медицинския персонал. Това поражда възможността за субективизиране на оценката на състоянието на магистралните съдове на пациента. Трябва да се има предвид и факта, че при 3D реконструкцията на съдовото дърво е възможно да се пропуснат значими атеросклеротични плаки по заднат стена на съдовете когато се отчитат единствено реконструкциите в една равнина. В допълнение липсва система за определяне тежестта на атеросклерозата, регистрирана на скениграфското изследване. В същото време атеросклерозата може да има ключово значение за протичането на съдовата недостатъчност и различната ѝ изразеност да доведе до различно протичане при болни, за които не са регистрирани сигнификатни стенози.[125] По отношение на ABI индексът е лесно приложим в амбулаторни условия, неинвазивен, поради което липсват противопоказния за приложението му. Метода може лесно да се използва за идентифициране на група от пациенти с артериална недостатъчност на крайника или като метод за преценка на съдова реконструкция. Въпреки това съществуват редица недостатъци, които трябва да се имат предвид при интерпретиране на резултатите му. Стойностите на ABI могат да бъдат с фалшиво високи стойности при невъзможност за компримиране на съдовете поради изразена атросклероза и медикалциноза.[126] Също така пациенти със значителни стенози или калциноза в илео-феморалния сегмент могат да бъдат с нормални стойности на индекса поради добре развити колатерали. TBPi като метод на изследване има същите предимства като ABI към които се добавя и преценката на стъпалните артерии. Поради доброто компримиране на същите изключително рядко е възможно регистрирането на фалшиво положителни резултати. Методът може рутинно да се използва за преценка на перфузията на самото стапало за разлика от другите два метода. Като недостатък може да се изтъкне невъзможността за измерването му при пациенти с ампутиран палец и затрудненията за регистриране на налягането при студено ходило.[127] От представените данни за нашата популация се вижда, че ¼ от пациентите с нормални стойности на ABI са преживели ампутация в рамките на две години от първия епизод на диабетно стъпало, налагащ болнично лечение. Малко над ¼ са и болните без данни за стенозични участъци от КАТ-ангиографското изследване, които също са били подложени на голяма ампутация за проследявания период. Тези болни представляват 57% от всички ампутирани за периода. Това показва, че значителна част от пациентите, които на базата на тези изследвания биха били оценени като такива с добро оросяване на крайника биха се нуждаели от сериозна инвалидизираща операция. На този фон при анализа на данните от TBPi прави впечатление по-доброто съвпадение между ниските стойности на индекса и честотата на големите ампутации. От извършените 24 големи ампутации едва един пациент с нормални стойности на показателя е преживял такава операция. Смятаме, че това се дължи на по-добрата преценка на стъпалния съдов статус от налягането на палеца, тъй като останалите два метода се фокусират на по-проксимални отдели на крайника. Това се потвърждава и от данните, че при болните с проходими съдове, проксимално от глезена, които са преживели ампутация, 92% са имали по-ниски стойности на показателя. Като се има предвид факта, че при всички включени в проучването пациенти е имало данни за инфекция, считаме, че наличието на нарушеното артериално хранене на ходилото е оказало ключово значение за протичането на заболяването. Поради гореспоменатите данни смятаме, че методите за неинвазивната му оценка могат надеждно да се използват за точна преценка на възможността за протрахирано протичане или достигане до сериозно усложнение в хода му. В това отношение нашите данни се подкрепят и от данните от литературната справка. [62][128][129]

Лошата перфузия на крайника се свързва с протрахирано заздравяване на раните. Това е причина тези болни често да се нуждаят от допълнително лечение, често свързани с повторни хирургични обработки. Това е свързано и с повишени разходи за лечение на такива болни. За нашата изследвана популация 85% от болните с понижени стойности на индекса са били приети отново в болница за лечение в рамките на две години. Повече от половината – 62,5% от тези повторно лекувани пациенти не са имали данни за сигнификатни патологични отклонения на КАТ-ангиографското изследване. От всички болни с регистрирани повече от едно пролежаване при 91% е регистрирана ниска стойност на индекса при първоначалния преглед. Смятаме, че този висок процент на многократни пролежавания в лечебни заведения за болнично лечение при запазен магистрален кръвоток и ниски стойности на индекса на налягане на палеца говори в подкрепа на трвърдението, че причината за протрахираното протичане трябва да се търси в недостатъчната артериална перфузия на самото ходило. Следователно считаме, че измерването на ТВРІ може да се използва надеждно за определяне на група от пациенти с много висок риск от повторни хоспитализации и усложнен ход на заболяването. Докато ролята на налягането на палеца за заздравяване на раните при диабетно болни е неуспорима, то не успяхме да попаднем на проучвания, които изследват връзката между многократните хоспитализации и ниските стойности на показателя. При това за изследваната популация данните ни имат статистическа значимост при $p=0,001$. Изчисления OR е 54 (95% CI 10.21-285.62) ($p<0.0001$)

Въпреки единодушното мнение за занченето на ТВРІ като метод за диагностициране на пациенти с влошено кръвоснабдяване, проучванията сравняващи стойностите на индекса и информацията, придобита от КАТ-ангиография са крайно ограничени и недостатъчни. [130] Нюег в проучване за значението на индекса изказват мнението, че е необходимо извършването на сравнителен анализ на показателя спрямо доказан метод за съдова оценка на периферните съдове. [62] Именно такъв анализ е извършен за нашата пациентска група. При наличие на стенози на КАТ-ангиографското изследване се установяват и ниски стойности на индекса при 95% от случаите. Едва при един пациент с данни за стенози от образното изследване е установена стойност на ТВРІ по-голяма от 0.7. На базата на тези резултати смятаме, че съществува добра връзка между наличието на стенози на магистралните съдове и изислението на ниски стойности на показателя. По-голяма дискусия предизвикват данните, че при 29 пациента без данни за сигнификатни стенози са измерени ниски стойности на ТВРІ. От тях при седем болни са установени стойности на АВРІ над 1.3, което говори за медиокалциноза на съдовете проксимално от глезена, с което могат да се обяснят ниските стойности на индекса на палеца. При 17 болни от изследваната популация извършената ангиография не установява нарушения в кръвотока, а измерените стойности на АВРІ са в рамките на референтните стойности, докато ТВРІ е понижен под 0.7. На базата на нормалните стойности на останалите изследвания, анализиращи кръвоносните съдове проксимално от глезена считаме, че причината за понижението на стъпалния индекс трябва да се търси в стъпалните артерии. За голямото значение на увредата на тези съдове говори и факта, че седем пациента от тази група от 17 болни се е достигнало до голяма ампутация в хода на проследяването. Това представлява 29% от болните с ампутации. На базата на горепосочените данни ТВРІ може да се използва за точно определяне съдовия статус на ходилото. При установяване ниски стойности на индекса следва да бъде извършено образно изследване на съдовете на крайника с цел адекватна интерпретация на данните от изследването. Същия подход предлага Park et al., който използва индекса за идентифициране на пациенти в риск с последващо инвазивно изследване за прецизно установяване на патологичните промени. [131]

При 95% от пациентите без данни за стенози от КАТ-ангиографията са измерени нормални стойности на ТВРІ. Това отношение има статистическа достоверност за изследваната популация. При всички тези болни са регистрирани и нормални стойности на АВРІ. Поради високия процент съвпадение между нормалния ангиографски образ и изчисления индекс за налягане на стъпалната артерия считаме, че при измерване на нормални стойности на индекса може надеждно да се отхвърли наличието на сигнификатно стеснение на кръвносните съдове на долния крайник.

По отношение на микробиологичния анализ в нашата изследвана популация най-често изолираният патоген е *S.aureus*. Той е изолиран при 31 пациента. В това отношение нашите данни потвърждават резултатите, публикувани от повечето автори, включително големи метаанализи по темата.[6][132][133] По-голям интерес представлява честотата на Грам-отрицателните изолати. По отношение на всички изолати делът на Грам-отрицателните е 52,1%. При това те са изолирани при 53.6% от болните. Тези данни се разминават с данните от повечето големи проучвания в западна Европа, но съвпадат с такива от развиващите се страни.[134] Резултатите обаче съвпадат с доклади от третични и високоспециализирани центрове за лечение на диабетно стъпало в развитите страни. [135] Ние считаме, че този голям процент Грам-отрицателни изолати трябва да се обясни факта, че проучването е извършено именно в такъв високоспециализиран център за лечение на диабетно стъпало, където се лекуват пациентите с напреднали заболявания. В подкрепа на това говори и факта, че болшинството от пациентите са били с дълбоки рани.

При 34,8% от болните са наблюдавани полимикробни инфекции. При това при 11 пациента са изолирани два или повече щамове Грам-отрицателни бактерии, при трима – два Грам-положителни изолата и при 10 – Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии. Тази висока честота на полимикробните инфекции също може да се обясни с естеството на пациентската група, върху която е извършено проучването. Въпреки голямата честота на полимикробните инфекции в нашето изследване не са установени статистически значими връзки между полимикробните инфекции и честотата на ампутациите и повторните пролежавания. Това според нас може да се обясни с периодичното анализиране на данните от микробиологичните изследвания и коригиране на емперичната антибиотична терапия както и с широкото приложение на антисептични разтвори локално.

Антимикробната резистентност представлява сериозен проблем сред всички медицински специалности. Либералната употреба на широкоспектърни антибиотици води след себе си значителна честота на изолираните полирезистентни микроорганизми и ограничава избора на антибиотично лечение сред пациентите. За нашата популация е извършен анализ на антимикробната чувствителност по отношение на 13 препаратите за Грам-положителните изолати и 12 медикамента за Грам-отрицателните изолати. Данните от анализа сочат значително увеличаване честотата на резистентността към цефалоспоритните от първа генерация при Грам-положителните бактерии. Притеснително висока е и резистентността към аминокликозиди, по-специално към Gentamicin. Това според нас може да се обясни с широкото емпирично приложение на тези антибиотици, особено в доболничната помощ, което води до селектиране на резистентни към тези медикаменти щамове до момента, в който пациентите достигнат до болнично лечение. 1/5 от изолираните Грам-положителни щамове не са били чувствителни и към Ceftriaxone. Това също може да се обясни с изключително широкото използване на медикамента. Висока е и резистентността към флуорохинолоните, които през последните години се налагат като перорална терапия на избор при мекотъканни инфекции. На този фон чувствителността на Грам-положителните изолати към карбапенеми и комбинацията на Piperacillin/Tazobactam остава висока.

За Грам-отрицателните изолати, за които по принцип се предполага по-висока резистентност, се регистрират притеснителни нива на резистентността към Cefazolin – 57% резистентност, и Amoxicillin/Clavulonic acid – 42,9%. Към втора генерация цефалоспорици в лицето на Cefuroxime резистентността е 32,7%. Докато Грам-положителните бактерии показват много добра чувствителност към комбинацията Piperacillin/Tazobactam, то при Грам-отрицателните се регистрират близо 20% резистентност към препаратите. Горепосочените данни и факта, че в повече от половина от случаите е изолиран Грам-отрицателен причинител говорят за увеличаващия се проблем, свързан с антибиотичното лечение на болните с инфекции при диабетно стъпало. Въпреки множеството доклади за увеличаваща се резистентност в световен мащаб същите рядко се взимат под внимание при лечението на пациентите, особено в доболничната помощ, което според нас ще доведе до все по-засиленото селектиране на резистентни щамове и задълбочаване на проблема с избора на медикамент за лечение на тези болни.

На базата на анализа на антимикробната резистентност сред изследваната популация ние предлагаме следните комбинации за емпирично лечение на болните с инфекции на диабетно стъпало: при парентерално лечение комбинацията от Lincomycin и Amikacin покриват 98% от изолираните щамове. За разлика от Gentamycin за Amikacin все още се регистрират ниски нива за резистентност. Внимание трябва да се обърне на бъбречната функция при болни, при които се прилага тази комбинация поради участието на аминогликозид. Комбинацията от Piperacillin/Tazobactam и Amikacin демонстрира 99% ефективност сред изолатите, но смятаме, че употребата на широкоспектърни антибиотици от класа на Piperacillin трябва да бъде ограничена до пациенти с полирезистентни щамове с цел запазване на чувствителността към тях. В този аспект широкото емпирично използване на медикамента би довело до значително повишение на резистентността. При нуждата от перорална терапия смятаме, че монотерапията с Levofloxacin е с най-добър резултат. Този медикамент покрива 89% от изолираните щамове, има много висока бионаличност след перорален прием, сравним с тази при интравенозно приложение, може да се прилага и при пациенти с нарушена бъбречна функция и не на последно място – проявява, макар и ограничена, антианаеробна активност. Комбинирането на медикамента с препарат от групата на макролидите увеличава покритието до 95% от изолираните микроорганизми, като увеличава и антианаеробния спектър. Що се касае до световните препоръки се утвърждава мнението за индивидуален подход, на ниво лечебно заведение, към проблема.[135][136][137] Тези препоръки се базират на различията в изолатите и антимикробната чувствителност дори в рамките на една държава.

Прилаганият до момента протокол за лечение на диабетно стъпало има недостатък да не обхваща в пълнота комплексността на заболяването. Това най-вече се дължи на липсата на метод за преценяване артериалната перфузия на стъпалото. Поради липса на информация за последната съществен брой пациенти с исхемия на ниво ходило биват третирани като такива със задоволителна перфузия, което води до влошени резултати в хода на лечението поради подценяване тежестта на заболяването. Същевременно при селекцията на пациентите, при които да бъде приложено следващо стъпало изясняване на съдовия статус на крайника – КАТ ангиография, се използват методи, при които е възможно получаването на фалшиво нормални стойности, тоест тези пациенти да бъдат като оценени като такива без сигнификантно засягане на съдовете. Такъв метод се явява измерването на ABI. Показателят се е наложил като рутинен в съвременната медицинска практика. Въпреки известните му недостатъци същият е лесно приложим и с добро ниво на информативност, което отрежда мястото в оценката на съдовия статус на пациентите. Широко известни са възможностите за регистриране на фалшиво високи

стойности на показателя. Това се обяснява с наличието на медиокалциноза в магистралните кръвоносни съдове на долния крайник, водеща след себе си намалена еластичност на съдовете. По-притеснителен е фактът, че е възможно регистрирането на нормални стойности на показателя при ангажиране на съдовете в илио-феморалния сегмент с последващо широко развитите на колатерали. Вследствие нормалните стойности на този показател е възможно пациенти със сериозно засягане на магистралния кръвоток да бъдат отчетени като такива с нормално кръвоснабдяване

Невропатията има неуспоримо значение за развитието на заболяването. При това тя единодушно се счита за инициращ фактор за стартирането на патологичния процес. След началното развитие същата оказва изключително важно влияние върху соматичната и вегетативната инервация и води от една страна на нарушени защитни механизми, поради честото отсъствие на болкова сетивност при пациентите към което се добавя и намалената барьерна функция на кожата, а от друга страна е отговорна за нарушаване на кръвотока с шънтиране на кръвта, непозволявайки ѝ да достигне до меките тъкани. От друга страна поради ирреверзибилното увреждане, веднъж възникнала, невропатията продължава да указва влияние върху заздравителния процес по гореизброените механизми, с което обясняваме проблематичното лечение при такива болни. Именно тази роля на невропатията обуславя високия процент на същата при пациентите с напреднали стадии на диабетно стъпало. Очаквано тя е установява при 88,4% от пациентите, в изследваната група. По отношение на усложненото протичане на заболяването в хода на нашето изследване не бяха установена статистическа значима връзка между невропатията и честотата на ампутациите. Такава обаче бе установена за честотата на рехоспитализациите. Над 70% от болните с невропатия са били регистрирани случаи на повторно болнично лечение сравнено с едва 12,5% при болни без невропатия. На базата на получените данни бе установено OR от 16,72 (95% CI 1.91-146) ($p=0,01$). На базата на тези резултати е видимо, че установяването на невропатия при първоначалния преглед са със силно повишен риск от необходимост от повторно болнично лечение. Същевременно изследването за наличието ѝ е лесно приложимо чрез монофиламентния тест. Поради това считаме, че е от ключово значение своевременното идентифициране на болни с невропатия с цел последващо третиране и регулярен контрол.

Както е видимо от гореизложените резултати, трудностите при диагностицирането на диабетното стъпало започват от момента на първия преглед на болните. Поради същността на заболяването и сложната патогенеза при болните е възможно да отсъстват редица признаци на възпалението например липсата на болка поради изразена невропатия. Същевременно манифестираните по време на прегледа промени в ходилото не виднаги корелират с тежестта на възпалителния процес и степента на ангажиране на стъпалото. В допълнение към това, поради олигосимптомното протичане на заболяването болните късно се обръщат към лекар, при което поради напредналото заболяване обуславя лош изход от лечението. При първата среща на пациента с лекаря и диагностициране на инфекция при диабетното стъпало ние подкрепяме становището на всички водещи автори за следена за признаците на възпалението а именно: зачервяване, оток, болка, повишена локална температура и нарушена функция. Наличието поне на два от изброените пет признака трябва да се отчита като инфекция. При следващата стъпка от диагностичния процес – набавянето на кръвни изследвания, на преден план излиза проблема с правилното интерпретиране на лабораторните резултати. При болните с диабетно стъпало често липсва левкоцитоза, дори при напреднали стадии на възпалителния процес. CRP може да е по-надежден за откриване на активно възпаление, но степента на повишение на показателя не корелира

адекватно с тежестта на заболяването. Рентгеновите изследвания, рутинно прилагани при всеки пациент могат да спомогнат чрез откриване на газови колекции в меките тъкани, свързани с напреднало заболяване с агресивен ход. От рентгенографиите може да се установи и наличието на калциноза на стъпалните артерии, което сигнализира за възможността за нарушено кръвоснабдяване на ходилото. Рентгенографиите обаче не винаги могат да диагностицират наличието на остеомиелит, който се проявява рентгенографски минимум две седмици след ангажирането на костта. В следващата стъпка на процеса на изследване – измерване наляганята на долния крайник, преценката за състоянието на пациента отново е затруднена поради определени несъвършенства в методиката. Рутинното измерване на ABPI се осъществява на ниво глезен, като не се взима предвид състоянието на съдовата мрежа на ходилото. Последният показател се влияе и от наличието на медиокалциноза на съдовете, проксимално от глезена, както и от развитието на колатерали. Измерването на пулсовото налягане на палеца преодолява част от тези проблеми, но същич изисква специална апаратура. В допълнение метода е неприложим при болни, преживели ампутация на палеца. Следвайки стъпаловидния подход за изследване КАТ-агиографията се използва за точно установяване на патологични промени в магистралните съдове, както и за тяхното прецизно локализиране. Методът обаче стада от недостатък, че е неприложим при пациенти с бъбречна недостатъчност. Също така, тъй като интерпретирането на резултатите е свързано с уменията и познанията на медицински специалист, не може да се изключи субективния фактор. Липсата на общоприета класификационна система, която да преценява тежестта на атеросклерозата, налична при всички болни с диабетно стъпало, също оказват влияние върху точността и информативността на изследването. С оглед гореизброените фактори смятаме, че фаворизирането на който и да е от горепосочените методи при изследването на болните с диабетно стъпало трябва да се счита за грешка. Вместо това предлагаме прилагането на комбинация от изследвания, организирани в алгоритъм за диагностично изследване на пациентите.

В хода на нашето проучване при всички болни е приложен голям обем методи за изследване при старта на лечението с оглед установяване на връзки между отделните показатели при инициацията на терапията и установяване хода на заболяването. След анализ на данните се установени гореспоменатите недостатъци на прилагания до момента алгоритъм.

От гореизброените данни и на базата на литературния обзор е видно, че проблемът с диабетното стъпало е изключително комплексен, вследствие от което лечението му не е обект на една единствена медицинска специалност. Поради това смятаме за уместно свормирането на интердисциплинарен екип от лекари, които да се ангажират активно с лечението на тези пациенти. С оглед патогенезата на заболяване считаме, че в интердисциплинарния екип трябва да бъдат включени гнойно-септичен хирург, съдов хирург, ендокринолог, невролог, микробиолог, рехабилитатор. Резултатите, регистрирани в нашето проучване са получени при следване на споменатия в материали и методи протокол за лечение на диабетно стъпало. На базата на същите резултати можем да предложим модифицирана схема за лечение на пациентите. Първата стъпка е обстоен клиничен преглед, рентгенография на ходило в две проекции, кръвни изследвания включващи пълна кръвна картина, CRP, бъбречни показатели, алкална фосфатаза, гликиран хемоглобин. По време на първичния преглед се извършва и изследване за невропатия. Следва уточняване на съдовия статус с измерване налягане на палеца. При нормални стойности на налягането и нормален брахио-стъпален индекс предлагаме третирането на диабетното стъпало като чисто инфекциозно такова, съответно извършване на хирургична обработка в необходимия обем и приложение на антибиотично лечение.

При липса на задоволителен заздравителен процес в следоперативния период предлагаме приложение на заздравяване с отрицателно налягане и локално приложение на антибиотик. При неуспех от приложението на тези методи и персистиране на инфекцията или проява на системни усложнения предлагаме извършването на голяма ампутация, по възможност ампутация на ниво подбедрица. При установяване на ниски стойности на налягането на палеца предлагаме извършване на КАТ-ангиографско изследване. При установяване на данни за сигнификатни лезии на магисралните съдове предлагаме извършване на съдова интервенция след инициално саниране на огнището на инфекция. В случай, че не се постигне задоволително заздравяване след извършените интервенции предлагаме прилагане на лечение с отрицателно налягане и/или локално приложение на антибиотик. Ако с прилагането на тези методи не се постигне задоволително заздравяване и ако се маифестират локални или генерализирани усложнения предлагаме извършването на голяма ампутация. В случай, че КАТ-ангиографията не установи данни за лезии, налагащи съдова интервенция предлагаме хирургична обработка с приложение на отрицателно налягане и/или локално приложение на антибиотик още на първия етап от хирургичното лечение. В случай на установена невропатия предлагаме започване на лечение на последната с приложение на алфа-липоева киселина по назначение на невролог. Също така в хода на хирургичното лечение с оглед метаболитната нестабилност на болните поради наличието на възпалителен процес предлагаме периодични консултации с ендокринолог с оглед преминаване на инсулинова терапия за периода на болничния престой. Всички гореописани процеси трябва да се извършват едновременно с широка колаборация между отделните медицински специалисти. Бързата динамика в протичането на заболяването налага периодично наблюдаване и при необходимост преоценка на подхода.

VII. ИЗВОДИ

1. Диабетното стъпало е комплексно заболяване, действащо по сложен мултифакторен механизъм поради което е необходимо неговото лечение да се осъществява от мултидисциплинарен екип.
2. Сред болните с напреднало заболяване се установяват редица фактори, определящи протрахирано протичане и висок риск от ампутации: лош контрол на диабета, наличие на медиокалциноза, изразена невропатия, увреда на стъпалните артерии и наличието на полимикробна инфекция.
3. Измерването на ТВРІ има важно практическо значение като неинвазивен метод за преценяване съдовия статус на ходилото
4. Стойностите на ТВРІ могат да се използват като показател за определяне на пациент в риск от загуба на крайника или усложнено протичане на заболяването
5. Наблюдава се промяна на микробиологичния спектър на причинителите на инфекциите при диабетно стъпало с изместване на фокуса към Gram-отрицателните бактерии
6. Промяната в спектъра на изолатите води и до необходимостта за емперично прилагане на антибактериални препарати, не влизащи в първа линия медикаменти по стандартите за лечение на диабетно стъпало

VIII ПРИНОСИ

1. ПРИНОСИ С НАУЧЕН ХАРАКТЕР

Установяване честотата на някои от най-честите фактори, оказващи влияние върху протичане на диабетното стъпало

Представяне значимостта на измерването на Toe-Brachial Pressure Index като метод за уточняване съдовия статус на ходилото

Изследване на връзката между ТВРІ и КАТ-ангиографията

Изготвяне на микробиологичен профил за най-честите причинители при напреднали стадии на заболяването.

2. ПРИНОСИ С ПРАКТИЧЕСКИ ХАРАКТЕР

Описване на техниката за измерване на ТВРІ

Установяване на връзката между метода и другите наложени в практиката техники за оценка на съдовия статус на ходилото

Изготвяне на препоръки за емперично антибиотично лечение на базата на извършен анализ на антимикробната резистентност на изолираните бактериални щамове.

IX. НАУЧНИ СЪОБЩАНИЯ И ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯТ ТРУД

1. Vladova P., Iliev S., Dimitrov V., Gaburski A., Nguen D., "LOWER-EXTREMITY AMPUTATIONS AFTER DIABET FOOT COMPLICATIONS: SINGLE CENTER STUDY OVER A 2-YEAR PERIOD.," ISBN-978-954-756-299-8 18th Surgery Congress Pleven, 2022.
2. Nguen D.; Gabarski A.; Dimitrov V; Iliev S. "TOE PRESSURE INDEX AS A PROGNOSTIC FACTOR FOR READMISSIONS DUE TO DIABETIC FOOT INFECTIONS," ISBN-978-954-756-299-8 18th Surgery Congress Pleven, 2022.
3. Iliev, Sergey D., Beshev, Lyubomir Ts., Nedyalkov, Kiril L., Nguen, Dobromir D., Edreva-Besheva, Valentina E., Sredkova, Mariya . "Etiology of Diabetic Foot Infection in Patients with Poorly Controlled Diabetes" Journal of Biomedical and Clinical Research, vol.6, no.1, 2016, pp.51-56. <https://doi.org/10.1515/jbcr-2015-0103>
4. Nguen D.; Dimitrov V.; DIABETIC FOOT – OLD DISEASE, NEW CHALLENGES - Journal of Biomedical and Clinical Research – под печат