

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Д-р Димитър Любомиров Русинов

**„ВЪРХУ ВЪЗМОЖНОСТИТЕ НА
ПЕРИТОНЕАЛНАТА ДИАЛИЗА КАТО МЕТОД ЗА
ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕЦА С ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА
НЕДОСТАТЪЧНОСТ“**

ДИСЕРТАЦИЯ

**За присъждане на образователна и научна степен
„Доктор“**

София, 2016 год.

Научен ръководител: Проф. Евгений Възелов, д.м.

СЪДЪРЖАНИЕ:

| | |
|--|-----------|
| 1. Използвани съкращения | 5 |
| 2. Въведение | 7 |
| 3. Литературен обзор | |
| 3.1. Физико-химични открития и начални опити за приложение на ПД | 10 |
| 3.2. Развитие на ПД през годините до съвременните ѝ разновидности | 12 |
| 3.3. Усъвършенстване на системата, свързването между компонентите ѝ, разтворите и материалите | 17 |
| 3.4. История на лечението с ПД в България | 20 |
| 3.5. Разпространение на ПД | 23 |
| 3.6. Фактори, влияещи върху избора на диализен метод и модификация на ПД | 24 |
| 3.7. Анатомо-физиологични основи на ПД | |
| 3.7.1. Микроциркулация | 29 |
| 3.7.2. Перитонеална мембрана | 30 |
| 3.7.3. Дифузия | 31 |
| 3.7.4. Конвекция | 34 |
| 3.7.5. Ультрафилтрация | 34 |
| 3.7.6. Интраперитонеален обем | 35 |
| 3.8. Методи за определяне на транспортния статус | 37 |
| 3.9. Компоненти на диализатната част на ПД системата | |
| 3.9.1. Диализатни разтвори | 39 |
| 3.9.1.1. Електролитно съдържание | 40 |
| 3.9.1.2. Буфериращ агент | 42 |
| 3.9.1.3. Осмотичен агент | |
| 3.9.1.3.1. Глюкоза | 43 |
| 3.9.1.3.2. Айкодекстрин | 45 |
| 3.9.1.3.3. Аминокиселини | 47 |
| 3.9.1.4. Нови биосъвместими разтвори | 48 |
| 3.9.2. Перитонеален катетър | 50 |
| 4. Цел и задачи | |
| 4.1. Цел | 54 |
| 4.2. Задачи | 54 |
| 5. Материал и методи | |
| 5.1. Материал | 55 |
| 5.2. Методи | |
| 5.2.1. Клинико-лабораторни методи | |
| 5.2.1.1. Перитонеален катетър – вид и техника на поставяне | 55 |
| 5.2.1.2. Видове използвани диализни системи и разтвори | 57 |

| | | |
|------------|--|-----|
| 5.2.1.3. | Оценка на транспортния статус на перитонеума | 62 |
| 5.2.1.4. | Оценка на усложненията на диализното лечение | |
| 5.2.1.4.1. | Неинфекциозни усложнения – диагноза и алгоритъм на поведение | 63 |
| 5.2.1.4.2. | Инфекциозни усложнения – диагноза и лечение | 64 |
| 5.2.1.5. | Бъбречна трансплантация – място на реализация и поведение | 68 |
| 5.2.2. | Образна диагностика | 69 |
| 5.2.3. | Статистически методи | 69 |
| 6. | Резултати | |
| 6.1. | Демографски характеристики – пол, възраст, първично бъбречно заболяване и коморбидност ... | 70 |
| 6.2. | Първи метод на диализно лечение и причини за избора му | 74 |
| 6.3. | Транспортен статус според ПЕТ | 77 |
| 6.4. | Преживяемост на пациентите и причините за леталитет | 78 |
| 6.5. | Преживяемост на метода, причини за преустановяване на ПД и за преминаване на ХД ... | 81 |
| 6.6. | Неинфекциозни усложнения | |
| 6.6.1. | Механични усложнения | 85 |
| 6.6.2. | Други неинфекциозни усложнения | 88 |
| 6.7. | Инфекциозни усложнения | |
| 6.7.1. | Инфекция на изходното място на катетъра ... | 90 |
| 6.7.2. | Инфекция на подкожния тунел | 92 |
| 6.7.3. | Перитонит | |
| 6.7.3.1. | Честота, предшестваща причина и време до появата на първия епизод | 94 |
| 6.7.3.2. | Брой перитонити на един пациент ... | 97 |
| 6.7.3.3. | Причинители | 98 |
| 6.7.3.4. | Изход и усложнения | 100 |
| 6.7.3.5. | Връзка между причинител и изход ... | 102 |
| 6.8. | Бъбречна трансплантация при деца на ПД | 105 |
| 7. | Обсъждане | |
| 7.1. | Необходимост от диализно лечение и индикации за започването му | 108 |
| 7.2. | Причини за избора на диализен метод и модификация на ПД | 109 |
| 7.3. | Преживяемост на пациентите и причините за леталитет | 114 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 7.4. | Преживяемост на метода и причини за преустановяване на ПД | 121 |
| 7.5. | Ролята на перитонеалния катетър за успеха на ПД | 122 |
| 7.6. | Неинфекциозни усложнения | 124 |
| 7.6.1. | Механични усложнения | 125 |
| 7.6.2. | Други неинфекциозни усложнения | 133 |
| 7.7. | Инфекциозни усложнения | 135 |
| 7.7.1. | Инфекция на изходното място на катетъра .. | 137 |
| 7.7.2. | Инфекция на подкожния тунел | 141 |
| 7.7.3. | Перитонит | |
| 7.7.3.1. | Значимост, предшестваща причина, честота и брой перитонити на един пациент | 143 |
| 7.7.3.2. | Патогенеза | 145 |
| 7.7.3.3. | Причинители | 146 |
| 7.7.3.4. | Клинична картина и диагноза | 149 |
| 7.7.3.5. | Лечение | 150 |
| 7.7.3.6. | Изход и усложнения | 154 |
| 7.8. | Проблеми след бъбречна трансплантация при деца на ПД | 156 |
| 8. | Изводи | 158 |
| 9. | Приноси | |
| 9.6. | Практически | 160 |
| 9.7. | Научни | 160 |
| 10. | Публикации | 161 |
| 11. | Научни съобщения | 161 |
| 12. | Библиография | 163 |

1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

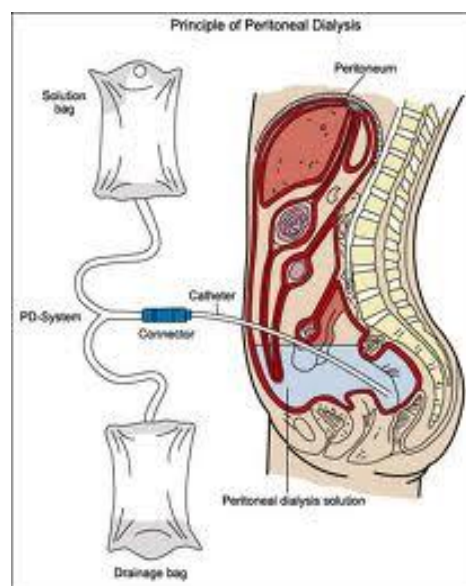
ПД – перитонеална диализа
БН – бъбречна недостатъчност
УФ – ултрафилтрация
ОБН – остра бъбречна недостатъчност
ХБН – хронична бъбречна недостатъчност
ИПД – интермитентна перитонеална диализа
ХД – хемодиализа
БЗТ – бъбречно заместваща терапия
БТ – бъбречна трансплантация
КАПД – континуална амбулаторна перитонеална диализа
КЦПД – континуална циклична перитонеална диализа
АПД – апаратна перитонеална диализа
НИПД – нощна интермитентна перитонеална диализа
ППД – приливна перитонеална диализа
ВМИ – Висш медицински институт
ИСУЛ – Институт за следдипломно усъвършенстване на лекарите
МБАЛ – Многопрофилна болница за активно лечение
кг т.м. – килограм телесна маса
МБАЛСМ – Многопрофилна болница за активно лечение и спешна медицина
СБАЛДБ – Специализирана болница за активно лечение по детски болести „Проф. Иван Митев“ - ЕАД
ПЕТ – перитонеален еквилибрационен тест
USRDS – United States Renal Data System
REIN – Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie
А-В фистула – артерио-венозна фистула
NAPRTCS – North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies
ПМ – перитонеална мембрана
ИПО – интраперитонеален обем
ИПН – интраперитонеално налягане
ТП – телесна повърхност
ТМ – телесна маса
Д/П – съотношение диализат/плазма за креатинина
Д/Д₀ – съотношение диализат/диализат на 0 минута за глюкозата
ГДП – глюкозо деградационни продукти
ИИМК – инфекция на изходното място на катетъра
ИПТ – инфекция на подкожния тунел
ISPD – International Society of Peritoneal Dialysis
ВАОС – вродена аномалия на отделителната система
ФСГС – фокална сегментна гломерулосклероза
аХУС – атипичен хемолитично-уремичен синдром
ВНС – вроден нефротичен синдром

ФНПР – физическото и нервно-психическото развитие
НПР – нервно-психическото развитие
ДЦП – детска церебрална парализа
ВСМ – вродени сърдечни малформации
ИПС – инкапсулираща перитонеална склероза
S. aur. – Staphylococcus aureus
S. epid. – Staphylococcus epidermidis
Ps. aer. – Pseudomonas aeruginosa
E. coli – Escherichia coli
Serr. marc. – Serratia marcescens
Cl. diff. – Clostridium difficile
ГФ – гломерулна филтрация
PPDSC – Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium
IPPN – International Pediatric Peritoneal Dialysis Network
ESPN/ERA-EDTA – European Society for Pediatric Nephrology /
European Renal Association - European Dialysis
and Transplant Association
БВП – брутен вътрешен продукт
IPPR – International Pediatric Peritonitis Registry

2. ВЪВЕДЕНИЕ

Втората половина на 20-ти век е свързана с бурното развитие на нефрологията и отделянето ѝ като специалност от вътрешните болести, както и на детската нефрология от педиатрията. Започвайки от въвеждането на бъбречната биопсия и нейната интерпретация, това развитие би било немислимо без навлизането в рутинната практика на диализните методи на лечение в случаите на остра или хронична загуба на бъбречна функция. В съвременната медицина те, заедно с бъбречната трансплантация са в основата на ежедневната животоспасяваща терапия за милиони пациенти, включително деца, по света. Ето защо, не е случайно, че голяма част от научната продукция на изследователите нефролози е свързана точно с диализата – физико-химичните принципи, анатомо-физиологичните особености, технологичните нововъведения и проблемите съпътстващи приложението ѝ.

Перитонеалната диализа (ПД) е форма на диализно лечение, при която специална течност – диализатен разтвор, се влива в коремната кухина, периодично се дренира и замества с нова, посредством катетър (Фиг.1). Този разтвор облива и покрива перитонеума и позволява на различни вещества да преминават от най-малките кръвоносни съдове – капиллярите, в него. Перитонеумът от своя страна играе ролята на полупропусклива мембрана и допуска транспорта през него



Фиг.1. Схема на ПД

да се осъществява в зависимост от молекулното тегло и размера на веществата. Така нискомолекулните метаболити като урея, креатинин и др., електролитите и водата могат да преминават в сравнително голямо количество според концентрационния градиент, тези със средно молекулно тегло в малко количество, а ценните за организма протеини и формени елементи да се задържат. Дренирането на престоляния диализатен разтвор води до изхвърлянето от организма на отделените в него субстанции и вода. По този начин частично може да се замества нарушената бъбречна функция в краткосрочен или дългосрочен план.

Провеждането на ПД за кратко време има своите проблеми, но истинското предизвикателство е приложението ѝ за хронично диализно лечение. Тогава, първо трябва да се установят оптималните форми, варианти, схеми и разтвори, които позволяват продължително поддържане на стабилно състояние на пациентите, при възможно най-малко нарушаване на качеството им на живот и генериране на допълнителни увреждания. Второ, съществуват странични ефекти и усложнения, присъщи на самата методика и нейното приложение. Те трябва да бъдат проучени задълбочено, за да се намерят пътища за тяхното намаляване и преодоляване.

ПД може да се използва успешно за лечебни цели при възрастни и деца, но педиатричната популация пациенти е много по-хетерогенна в няколко аспекта. Така например, докато при възрастните първичното бъбречно заболяване има тенденция да се групира в сравнително тесен диапазон етиологии, то при децата се наблюдават най-различни заболявания и нарушения, като немалка част от тях продължават да оказват значително влияние върху състоянието на пациента и след загубата на бъбречна функция. На второ място, детските нефролози трябва да са готови да лекуват адекватно болни, които могат да се различават по размер с повече от

2000%. С оглед на съществуващите специфики при децата, те трябва да се лекуват от добре обучен и запознат с тях персонал. Също така, провеждането на научни проучвания в тази популация трябва да отчита характерните особености, които я отличават от възрастните.

3. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Терминът перитонеум произлиза от гръцката дума „peritonaion“, означаваща „простирам се наоколо“. Първото документирано описание на перитонеалната кухина е от Египет в папируса на Ebers (1), датиран 1550 г. пр.н.е. Той съдържа 110 страници и е дълъг 20 метра. Смята се, че е препис от по-стари текстове, може би от около 3400 г. пр.н.е. Въпреки, че бъбречните заболявания и нарушената бъбречна функция или бъбречна недостатъчност (БН) са известни още от древността, концепцията за уремичен синдром, като състояние, обусловено от акумулирането в кръвта и тъканите на субстанции, екскретирани от бъбреците, се развива в средата на 19-ти век (2). По това време и до края на века лечението се свежда до кръвопускане, диета, дигиталисови препарати, инфузия на физиологичен серум и форсирана диуреза, лаксативи. Краят на 19-ти и началото на 20-ти век бележат периода, през който интензивният ръст на експерименталната наука и научното познание водят до раждането на клиничната диализа, животоспасяваща терапия за милиони пациенти с БН.

3.1. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ ОТКРИТИЯ И НАЧАЛНИ ОПИТИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПД

Thomas Graham (1805-1869), професор по химия от Университета в Глазгоу, извършва огромна по обем и значимост фундаментална дейност в областта на дифузията на газовете, осмотичните сили и разделянето на химични и биологични течности чрез диализа. Той формулира понятията кристалоиди, колоиди и полупропусклива мембрана, а също така въвежда ново значение на термина „диализа“ през 1861 г. Демонстрира, че животински тъкани могат да функционират като полупропусклива мембрана и чрез нея, уреята намираща се в урината да бъде диализирана. Тези

кухина на зайци върху телесната им температура. През годините след Първата световна война в Германия има повишен интерес в медицинските среди към уремията и нейното евентуално лечение. Много е вероятно това да е свързано с факта, че по време на войната, доста от тях са се сблъскали с ОБН и са били безпомощни. Така, след около още 50 години първата перитонеална диализа вече е факт – осъществена е от Georg Ganter във Würzburg през 1923 г. След като експериментира с плеврална диализа при болен с уремичен плеврит и поредица опити с перитонеална диализа при животни, той инфузира чрез два катетъра физиологичен серум в корема на жена с уремия, породена от блокирани от карцином на матката уретери (5). Между 1924 г. и 1938 г. различни медицински екипи от Германия и САЩ успяват да покажат, че редовно повтаряната процедура – или интермитентна ПД (ИПД) може краткотрайно да замести бъбречната функция (2). В годините след Втората световна война развитието на методиката е съсредоточено основно в Северна Америка – САЩ и Канада. Там интересът към уремията също е засилен след войната, най-вероятно по същите причини, както при предишната, но докато Европа е разрушена икономически, тези страни имат достатъчно потенциал.

3.2. РАЗВИТИЕ НА ПД ПРЕЗ ГОДИНИТЕ ДО СЪВРЕМЕННИТЕ Ъ РАЗНОВИДНОСТИ

Първото съобщение за терапевтично използване на перитонеума в педиатричната практика е от 1918 г. (6). По това време дехидратираните деца, достатъчно малки за да им се постави постоянен венозен път, са били лекувани с вливане на физиологичен серум подкожно. Двама педиатри от болница Johns Hopkins, Blackfan и Махсу намират тази терапия за „разочароваща“ поради много бавната и почти нулева реабсорбция от подкожната тъкан. Те

решават да използват директно инжектиране на разтвора в перитонеалната кухина и успяват да рехидратират напълно обезводнени кърмачета, като отбелязват, че методът е „прост, практичен и съпътстван с минимален риск за пациента“. Точно тези характеристики – простота, практичност и безопасност правят ПД особено подходяща за детската възраст през следващите години (3). Използването на ПД при деца датира от 1948 г. (7) и 1949 г. (8), когато методът представлява всъщност непрекъснат перитонеален лаваж с големи обеми затоплен диализат. Най-напред педиатърът Vloxsun и колегата му уролог Powell от Хюстън (7) лекуват успешно 10 годишно момче с остър гломерулонефрит и олигурия след скарлатина. Те прилагат тази техника 4 дни, но междуременно спонтанна диуреза се появява почти със започване на лечението и от третия ден пациентът се подобрява. Авторите описват и съпътстващите проблеми – често запушване на катетрите, блокиращо дренажа и налагащо обръщане на посоката на вливане. На 4-я ден системата не е могла да функционира, поради свободно изтичане на диализата покрай катетрите. При този случай обаче, остава спорна ролята на перитонеалния лаваж за оздравяването на момчето (3). Опитът на двама детски хирурзи Swan и Gordon (8) от Денвър през следващата година се оказва доста по-обещаващ. Те прилагат метода на три деца на възраст 9 месеца, 3 и 9 години за съответно 28, 9 и 12 дни. Двете по-големи пациентчета преживяват и нормализират бъбречната си функция, докато кърмачето не я възстановява и загива от усложнения. Отстраняването на уреята и подържането на водно-електролитния баланс са успешни и при трите деца. Описан е и един епизод на перитонит, който се е повлиял от интраперитонеалното приложение на антибиотици. Така за първи път категорично е демонстриран животоспасяващия потенциал на ПД при лечението на деца с ОБН. За постигането на тези резултати

обаче, са били необходими огромни усилия и ресурси. Точно това се явява техническа пречка за по-широкото разпространение на метода, тъй като е необходимо подържане на голямо количество стерилна вода, приготвяне и стерилизиране на диализатния разтвор. През 50-те години на 20-ти век развитието на индустрията и продукцията на еднократни найлонови катетри и фабрично произведени диализни разтвори прави ПД практична възможност за краткотрайно лечение на пациенти с ОБН, известно като остра ИПД (9). За успешното адаптиране на тази техника и приложението ѝ при деца с ОБН се съобщава първоначално през 1961 г. (10), а от друг колектив и през 1962 г. (11). Нарастващият практически опит показва, че ПД е ефективна и при лечение на отравяния с борова киселина и салицилати, често срещани при малки деца по това време. На този етап от развитието на диализните методи хемодиализата (ХД) изисква значителен кръвен обем за запълване на екстракорпоралния кръг, както и съдов достъп, трудно осъществяван и подържан при педиатрични пациенти, което я прави слабо приложима при тях. Сравнена с ХД, ПД се явява много по-подходяща за детската възраст със своята простота, практичност, безопасност и лесна пригодимост към различни възрасти и размери – от новородени до напълно порастнали юноши. С оглед на тези предимства, ПД се превръща в най-често използваната бъбречно заместваща терапия (БЗТ) за ОБН при деца (12, 13, 14, 15, 16). За съжаление, въпреки безспорните успехи, постигнати в лечението на ОБН, ПД се оказва неподходяща за педиатрични пациенти с ХБН. Тогавашната ИПД изисква реинсерция на катетър в коремната кухина за всеки сеанс, което я прави неудобна за продължително приложение при малки деца и рисковата поради честите инфекции. В най-голямата публикувана серия от този период (17) 7 деца на възраст 6-14 години са лекувани за период от 3,5-8 месеца с ИПД, чакайки бъбречна трансплантация

(БТ). Процедурите са прилагани от всеки 7-12 дни до всеки 4-12 седмици. Независимо, че описаните усложнения са много малко, две деца са починали, две са прехвърлени на ХД, три остават на ИПД и нито едно не е трансплантирано. Предложеният първоначално от Palmer, Quinton и Gray (18) и усъвършенстван от Henry Tenckhoff (19) „постоянен“ перитонеален катетър, се оказва може би най-важната стъпка за напредъка на ПД и дава нов тласък в развитието ѝ през 60-те. Най-напред Воеп и сътр. през 1964 г. (20) представят и автоматизирана система за доставяне на диализатния разтвор – „циклер“, което позволява ИПД да се провежда в домашни условия, но все още е необходимо многократно пунктиране на коремната кухина. По-късно Tenckhoff доразвива автоматизираната система (21), като постоянният катетър и циклерът правят възможно ИПД да стане продължителна и достъпна за пациентите с ХБН, включително педиатрични. Така в началото на 70-те в Сиатъл стартира първата домашна ПД програма за деца (22). Нейният успех (23), както и все още ограниченият опит и на други центрове (24) показват, че хроничната ИПД може да бъде добра опция за деца с ХБН. Ентузиазмът по прилагането на метода обаче, остава доста ограничен. От една страна той предлага възможност да се избегнат някои от най-нежеланите проблеми на ХД като значително ограничаване на диетата и приема на течности, наличие на сложна апаратура, изискваща непрекъснато наблюдение, обездвижване по време на траещите с часове процедури, но от друга му липсва най-голямото предимство на ХД – ефективността. Именно неадекватната диализа и честите перитонити се сочат като една от главните причини за провал на ИПД, последван от широкото и повсеместно разпространение на ХД при възрастни пациенти през 70-те (3). Това само по себе си, се оказва сериозен лимитиращ фактор за включване на деца на БЗТ, особено по-малките. На практика, диализните и

трансплантационните програми считат кърмаческата и ранната детска възраст за противопоказание за провеждане на лечение на ХБН поради “прекалено голямата цена, която детето трябва да плаща за живота си“. През този период, когато развитието на БЗТ позволява да се премести горната възрастова граница за прилагането ѝ към 7-то и 8-то десетилетие, всъщност малките деца остават с минимални шансове за лечение и преживяване. Popovich и Moncrief (25) през 1976 г. поставят началото на нова ера в използването на ПД, предлагайки методика, станала известна като continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) – континуална амбулаторна ПД (КАПД). Стъклените бутилки са заменени с пластмасови сакове с различна вместимост, най-често 2-литрови, които след вливането на диализатния разтвор се сгъват и фиксират на корема до следващата смяна. Времето за престой е увеличено на 4-8 ч. и 4 смени дневно се оказват достатъчни за адекватно лечение. КАПД е приложена за първи път в детската възраст в Торонто, Канада през 1978 г. (26) на 3 годишно момиче и много бързо детските нефролози откриват предимствата, които тя предлага пред ХД и ИПД (27). Чрез тази методика се постига стабилен биохимичен контрол, няма дизеквилибриум синдром, намаляват се значително ограниченията в диетата и приема на течности, премахва се непрекъснатото пунктиране с игли, предоставя се възможност на всички деца да се лекуват в домашни условия, което предполага и по-нормално детство. Благодарение на нея става възможно рутинното лечение на малки деца и кърмачета с ХБН, докато достигнат възраст и размер, подходящ за извършване на БТ. Това води до растяща популярност на КАПД като метод за лечение на педиатрични пациенти с ХБН по света през 80-те (28), едновременно намирайки широко разпространение в развиващите се страни (29, 30, 31).

3.3. УСЪВЪРШЕНСТВАНЕ НА СИСТЕМАТА, СВЪРЗВАНЕТО МЕЖДУ КОМПОНЕНТИТЕ И, РАЗТВОРИТЕ И МАТЕРИАЛИТЕ

Впоследствие, методиката претърпява допълнително технологично развитие както на самата система, така и на нейните отделни компоненти. Основните концепции за подобрения са насочени към намаляване на риска от бактериална контаминация при свързването на катетъра с трансфер сета и системата, опростяване на процедурите и скъсяване на времето за обучение на пациентите, тяхното облекчаване и подобряване на поносимостта на продължителното лечение, както и въвеждане на нови по-биосъвместими материали и разтвори (32). Едната линия на развитие е насочена към така наречената конектология – свързване на отделните части на системата помежду им. Усъвършенства се адаптора на катетъра; въвежда се сменяем периодично трансфер сет с по-сигурното Luer-lock затваряне; заменя се стандартната права система за свързване с трансфер сета с Y-образна, позволяваща извършването на промиване преди вливането, което намалява значително бактериалната контаминация и съответно честотата на перитонитите; добавя се празен сак към Y-образната система заедно с пълния с диализатен разтвор, като след приключване на сеанса системата и двата сака се изхвърлят и не е необходимо да стоят на корема на пациента до следващата смяна; друга техника позволява откачването от трансфер сета да става без отваряне на системата, като е използван специален въртящ се конектор, при който различните положения отговарят на определен етап от процедурата и системата е автоматично затворена преди поставянето на капачка (33). Втората линия на подобрения е насочена към антисептиката. Изпробват се различни антисептични методи на местата на свързване – специален апарат с ултравиолетова светлина, тампони и

капачки напоени с йоден разтвор, спрей на спиртна основа. Третата линия на нововъведения е свързана с биосъвместимостта. Технологичното развитие на индустрията под влияние на експерименталните и клинични данни и проучвания през последните 10-15 години води до въвеждане в практиката на нови материали и разтвори. За изработване на частите на системата се използват пластмаси без пластификатор, за да се намали експозицията към потенциално вредните естери на фталата. Новите диализни разтвори са по-биосъвместими, като това включва различни техни характеристики – състав, рН, стерилизация. Все пак, въпреки безспорните предимства на КАПД, тя има един основен недостатък – неколкостепенните смени на диализатен разтвор през деня налагат съответния брой прекъсване на дейността на детето и на член на семейството. С отдаването на все по-голямо значение на качеството на живот на пациентите, съвсем естествено погледите се насочват отново към ИПД от недалечното минало. За разлика от тогавашната практика да се прилагат сесии по 12 ч. през нощта три пъти седмично, то при новата методика наречена континуална циклична ПД (КЦПД) се извършват няколко цикъла на смяна на диализата от машина – циклер всяка нощ и се оставя диализатен разтвор в корема през деня. За първи път този нов метод е описан през 1981 г. (34), като през същата година е приложен за първи път и при дете (35). Така от началото на 80-те има преоткриване на ИПД, като прилагането ѝ става чрез нови автоматизирани машини за вливане и дрениране на диализатния разтвор (36). Все пак, трябва да се отбележи, че поради по-високата цена, тази модификация става популярна предимно в развитите държави. Понастоящем, автоматизирана или апаратна ПД (АПД) е термин с широко значение и обхваща всички варианти на ПД, при които се използва машина – циклер. Те биват: ИПД, КЦПД, нощна интермитентна ПД (НИПД) и

приливна ПД (ППД). Еволюцията на тези разновидности е тясно свързана с прогреса в производството на електроника, развитието на микрочиповете и компютърните технологии, инкорпорирани в новите поколения циклери и управлявани от все по-усъвършенстван софтуер. Те предоставят повече възможности за индивидуализиране и мониториране на лечението успоредно с миниатюризацията на машините и подобряването на безопасността им (33, 37). В крайна сметка, развитието на ПД води до двете най-често използвани модификации в наши дни – КАПД и АПД, всяка от тях със своя специфика. Предимствата на КАПД са: простота на изпълнението и липса на апаратура; приложимост при кърмачета; възможност за използване на пълния набор предлагани диализатни разтвори; по-ниска себестойност. Недостатъци са: ангажиране на детето и родител през деня, което при продължително лечение може да доведе до възникване на социални и психологически проблеми в семейството, като синдрома на „прегаряне“; по-чести манипулации и повишен риск от инфекция; невъзможност за изпълнение на различни диализни режими и точен контрол на диализната процедура. Предимствата на АПД са: може да изпълнява различни диализни режими, като така може да отговори на различните нужди от диализа и да повиши ефективността на лечението; осигурява свободно време през деня на децата и родителите. Недостатъци са: необходима е работа с апаратура, изискваща електрозахранване; не може да се прилага при малки деца и кърмачета, поради наличието на фиксиран минимален обем на еднократно вливания диализатен разтвор; не могат да се използват изцяло по предназначение различните видове диализатни разтвори; при развитие на перитонит, той не може да бъде лекуван адекватно и трябва да се премине към КАПД (36, 37).

3.4. ИСТОРИЯ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ПД В БЪЛГАРИЯ

В България приложението и развитието на ПД следва световните тенденции, макар и с известно закъснение. Първото научно съобщение за използване на ПД за лечение на пациенти с ОБН датира от 1958 г. (38). Илия Хаджиев от Катедрата по болнична хирургия на Висш медицински институт (ВМИ) София описва 20-годишна пациентка с остър гломерулонефрит, анурия и прогресираща уремия, на която през 1956 г. за 96 часа е приложен чрез 2 катетъра продължителен перитонеален лаваж с 18 л диализатен разтвор на 24 часа. Към разтвора са добавяни пеницилин и стрептомицин. Болната преодолява ОБН и е изписана здрава. Същата терапия е опитана и при още двама болни, но без успех и те екзитират. Авторът препоръчва метода като ценен, прост, безопасен и неизискващ сложна апаратура. Поради факта, че в света има известен отлив от ПД като предпочитан метод за лечение на ОБН за сметка на ХД през 50-те години на 20-ти век, в България ПД също се използва сравнително рядко тогава (39). Засилен интерес и ренесанс на ПД се появяват през 1962-1964 г. по света и съответно през 1967-1969 г. в България. В този период, в тогавашния Институт за следдипломно усъвършенстване на лекарите (ИСУЛ), сега Многопрофилна болница за активно лечение (МБАЛ) „Царица Йоанна-ИСУЛ“ Груев, Патев и Маждраков активно прилагат ПД за лечение на болни с ОБН (39, 40). За разлика от описания по-рано продължителен перитонеален лаваж, те използват ИПД, като за всяка процедура се поставя катетър в коремната кухина, влива се определено количество диализатен разтвор, престоява 40-90 мин., дренира се и катетърът се изважда. Тези процедури се повтарят ежедневно или през известно време. Българската фармацевтична индустрия започва производство на диализатни разтвори Peritodialysin-I с 1,5% глюкоза и Peritodialysin-II със 7% глюкоза в

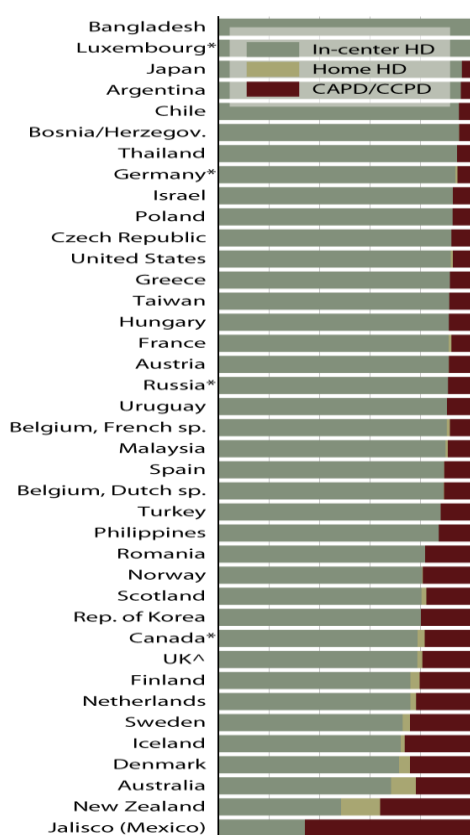
стъклени банки от 500 мл. Освен при болни с ОБН, Иван Груев прилага ИПД и при пациенти с ХБН и обострена такава (40). Той съобщава за проведени в периода март 1967 – декември 1969 г. 250 ПД процедури на 133 болни. От тях 40 пациенти са с ОБН, леталитетът е 42,5%. Другите 93 са с ХБН, като за тях са реализирани 185 диализи. Подобрили са 37, а 56 са починали. Авторът отчита малко и леки усложнения, предимно механични. Проучва ефекта върху УФ на двата различни диализатни разтвора за 20, 30, 40, 50 и 60 мин. престой при пациенти с ХБН. Установява също, че охлаждане на разтвора до 30 градуса намалява УФ, а затоплянето му до 37 градуса я увеличава. Истинското използване на ПД за продължително лечение на възрастни пациенти с ХБН, обаче започва от 1984 г., под формата на КАПД в тогавашния Координационен диализен център на МБАЛ „Александровска“. Киряков и сътр. (41) описват двама пациенти, които започват КАПД, поради изчерпване на възможностите за съдов достъп за ХД. Отчитат добър ефект на диализата, но и при двамата има изтичане на диализат покрай катетъра след започване на лечението, а при единия и дехисценция и евентрация. Употребата на ПД при деца в България също стартира от 60-те години на 20-ти век. Натрупаният опит дава възможност на Груев от ИСУЛ да прилага метода и при деца, като той прави и първото научно съобщение (42). С ИПД са лекувани 6 болни, от тях 2 на възраст 1 г. са с отравяне със салицилати, 1 на 3 г. с ОБН от сулфонамиди, 2 на 4 г. и 8 г. с тежки отоци при нефротичен синдром и 1 на 10 г. с обострен хроничен пиелонефрит. Извършени са 10 диализи, като е вливан по 50-100 мл/кг телесна маса (кг.т.м.) диализатен разтвор и след престой в коремната кухня от 40 мин. е дрениран. Използвани са катетри за възрастни, които предварително са скъсявани. Двама от пациентите с ОБН оздравяват, единият екзитира, а другите трима се подобряват.

Не са отбелязани усложнения. От края на 60-те и началото на 70-те години на 20-ти век диализното лечение на деца е съсредоточено в Детска урология на тогавашния Институт за спешна помощ „Пирогов“, сега Многопрофилна болница за активно лечение и спешна медицина (МБАЛСМ) „Пирогов“. Там Минков, Станева и Крушева успешно използват ХД и ПД при пациенти с ОБН, ХБН и обострена ХБН (43, 44). Конкретно ПД е прилагана като ИПД, основно при деца с интоксикации, ОБН и обострена ХБН. Тя е извършвана и при болни с ХБН, като първоначално лечение за стабилизиране на състоянието им и предоперативна подготовка за осъществяване на съдов достъп за ХД, но хронидиализното лечение на деца е ХД. В края на периода на интензивно развитие на мрежата от хемодиализни центрове в България, обхващащ 1973-1986 г., през м. април 1986 г. е създаден и единственият в страната специализиран детски диализен център към тогавашния Научен институт по педиатрия, сега Специализирана болница за активно лечение по детски болести „Проф. Иван Митев“ (СБАЛДБ). След неговото откриване, Анадолийска и сътр. (45, 46) бързо започват да поемат нуждаещите се от диализно лечение деца от цялата страна с ОБН и ХБН, но хронидиализата отново е само ХД. Едва през 1993 г. за първи път се въвежда КАПД като метод за продължителна диализа на деца с ХБН (47). Първоначалните резултати от приложението ѝ са окуражаващи (47, 48), а честотата на перитонита е драстично пониска от тази, отчетена в началото на КАПД при възрастни (49, 50). Това дава основания за все по-широкото използване на ПД като равностоеен на ХД метод за хронидиализно лечение на деца с ХБН. Последващото развитие на методиката е през 2003 г., когато са въведени АПД (51) и рутинното използване на перитонеален еквилибрационен тест (ПЕТ) за определяне на индивидуалните

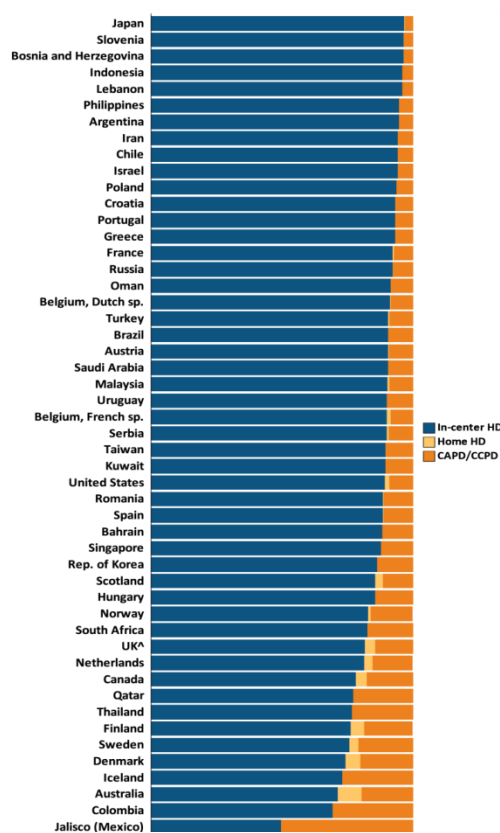
особености на транспортния статус на всеки пациент и подбор на най-подходящата за него схема и модификация на ПД (52).

3.5. РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ПД

Използването на ПД за лечение на болни с ХБН варира в широки граници в световен мащаб. Според данните на United States Renal Data System (USRDS) (53) през 2007 г. (Фиг.3) на единия полюс са Люксембург и Бангладеш с 0% пациенти на ПД, а Мексико и Хонг Конг на другия със съответно 70% и 80%.



Фиг.3. Съотношение на диализните методи през 2007 г. (53)



Фиг.4. Съотношение на диализните методи през 2012 г. (54)

Относително слабо (< 10%) е проникването в страни като Чили, Германия и Чехия, а значително по-високо (> 20%) в Австралия, Обединеното Кралство, Холандия, скандинавските страни и Исландия (35%). Разбира се, това е динамичен процес и както се вижда от данните отново на USRDS (54) през 2012 г. (Фиг.4)

пациентите на ПД в Мексико и Хонг Конг са намаляли, в други страни са се увеличили, а в трети са останали без съществена промяна. В страните от Източна Европа като цяло ПД е слабо използвана 5-10%, с изключение на Румъния (20%), Албания (30%) и Малта (45%) (55). В България, след началото на КАПД през 1984 г., през 1991 г. има само 8 пациенти на този метод, като той остава почти непознат за медицинската общност, не особено популярен и negliжиран от нефролозите в началото на 90-те години (56). Въпреки че, анализът на Възелов (57) показва ръст на пациентите на ПД от 1250% до края на десетилетието, все още се задава въпросът „алтернатива ли е ПД на ХД“ и използването ѝ като първи метод на лечение при възрастни болни с ХБН остава изключение. Проучвания на същия автор (58) установяват, че между 5% и 7% от пациентите на диализа в България, включително децата, се лекуват с ПД от началото на 21-ви век, като този процент остава относително постоянен през годините и дори показва тенденция към намаление. Освен между отделните страни има големи различия в използването на един или друг вид диализа и между диализните центрове в една и съща страна, вариращи от 0% до >50% пациенти на ПД.

3.6. ФАКТОРИ, ВЛИЯЕЩИ ВЪРХУ ИЗБОРА НА ДИАЛИЗЕН МЕТОД

Редица фактори влияят върху избора на определен диализен метод – техническа възможност за провеждане на ХД и ПД и наличие на обучен персонал в даден център, предпочитания и предубеждения на нефролозите и пациентите, нивото на образование на последните (59), здравната и реимбурсионна политика, географските особености на страната, културни обичаи. Проучвания посочват и други важни фактори. Един от основните се оказва времето на насочване на болните с ХБН към специалист

нефролог, респективно диализен център (60). Насочването <3 месеца от започването на диализно лечение е свързано с редица проблеми за пациента. Поради липсата на достатъчно време за адекватно обучение и размисъл, той най-често е лишен от възможността да получи пълна информация за съществуващите терапевтични методи, включително БТ преддиализно, няма свободата да направи своя избор и да избере най-подходящото за него. Резултатите показват, че късното насочване е свързано с увеличена смъртност (61), по-лоша рехабилитация на болните и намалена честота на БТ (62). Невъзможността за обучение и свободен избор на диализен метод е свързана с драстична разлика в използването на ПД при късно и ранно насочените в полза на последните. За съжаление, проблемът за ранно насочване на болните с ХБН към специалист все още остава неразрешен в Европа с 30-40% късно насочени. Втори важен фактор, ограничаващ разпространението на ПД, се оказва наличието на контраиндикации, като основната е невъзможността на пациента да извършва ПД. Този проблем нараства с напредването на възрастта и обуславя съществуването и на възрастово обусловени разлики в използването на ПД извън детско-юношеския период. Данните от френския регистър Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) (55) показват 68% от пациентите в групата 20-44 г. на ПД и само 21% на ПД, от тези над 75 г. В същото време при децата има точно обратното възрастово разпределение. Въпреки, че има съобщения за провеждане на хронично ХД при малки деца под 10 кг (63), това е свързано с технически и медицински проблеми. На преден план в тази възрастова група са затрудненията с осигуряване на надежден съдов достъп. Създаването на добре функционираща артерио-венозна (А-В) фистула е много трудно или почти невъзможно, а използването на централни венозни катетри е свързано с риск от инфекция, тромбозиране или недостатъчен дебит.

Често, при тези пациенти сърдечно-съдовата нестабилност води до недостатъчна ефективност на ХД и тя остава като метод за тези, които имат противопоказания за ПД. Последната е индицирана при почти всички под 2 г. възраст и при 80% от тези под 5 г. (64). Разбира се, ПД е алтернатива на ХД, не е предназначена само за малката възраст и може да бъде използвана като първи диализен метод и при по-големите деца. Мултицентрово проучване в 8 европейски страни (65) показва, че 73% от 189 деца са били над 5 г. възраст при започване на ПД. Факторите, повлияващи избора на този метод са както следва: все пак на първо място възраст (30%), избор от родителите (27%), разстояние от диализния център (14%), избор от пациента (11%), социален статус (7%), невъзможност за провеждане на друг метод (6%). Подобни са и данните от Северна Америка. Тези на North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) (66) обхващат 5392 деца започнали диализно лечение между 1992 г. и 2003 г. При 3513 (65,2%) от тях ПД е първи метод. Съответно възрастовото разпределение е: 87% при групата 0-5 г., 71% при групата 6-12 г. и 53% при тези над 12 г. Трябва да се има предвид, че данните получавани от този регистър са само от специализирани педиатрични диализни структури. Ако се съпоставят с цифрите от доклада на USRDS за 2004 г. (67), където подават информация всички диализни центрове се вижда, че има разлика – близо 50% от пациентите под 19 г. възраст започват лечение с ХД, около 30% с ПД и около 20% с „преддиализна“ (pre-emptive) БТ. Това сравнение показва, че върху избора на първи метод на диализно лечение оказва влияние и екипът провеждащ лечението – детските нефролози предпочитат ПД, а тези за възрастни ХД. На другия полюс се намират тинейджърите (68). При тях проблемите са психологически. Те могат да възприемат доста негативно наличието на перитонеален катетър и издут корем, които

нарушават изгледа на тялото и емоционално-сексуалното им развитие. Това може да бъде относителна контраиндикация за ПД. Важен момент при избора на диализен метод е разбирането и отношението на родителите за заболяването и лечението на детето им. Те могат да бъдат повлияни от редица културни, етнически и религиозни фактори, но както беше споменато по-горе, липсата на достатъчно време за адекватно обучение и размисъл най-често лишава родителите от възможността да имат пълна информация за съществуващите методи на лечение (60). Така те нямат свободата да направят своя избор и да се насочат към най-подходящото. Социалните фактори също играят съществена роля при избора на диализно лечение, неговото правилно провеждане и прогнозата му. Основното предимство на ПД е относителната му независимост от болнично заведение (68). Диализата се извършва у дома, което позволява детето и семейството да прекарват повечето време в естествената си среда. Планирането и реализацията на почивка са значително улеснени. Същевременно обаче, основното предимство на ПД се превръща и в основен недостатък. Главната отговорност за диализното и друго лечение пада върху родителите ежедневно за продължителен период от време, като този сериозен товар може да доведе до симптоми на „прегаряне“, депресия и разстройство в семейните отношения. Отдалечеността на местоживеенето от диализния център е друг фактор, влияещ върху избора на диализен метод. Педиатричните диализни центрове са значително по-малко на брой от тези за възрастни и покриват много по-голяма територия. За децата, които живеят далече от такова лечебно заведение е уместно да се избере ПД. Естествено, социалните фактори могат да влияят и негативно върху избора на вида диализа. Неадекватни битови и жилищни условия, невъзможност или нежелание на семейството да поеме отговорността за лечението на детето у дома, наличието само

на един родител, на повече сиблинги могат да бъдат относителни контраиндикации за ПД. С правилен подход и допълнителна психосоциална помощ тези проблеми могат да се разрешат (68). Участието на сиблингите в обучителните беседи и занимания може да намали тяхната тревожност и отчуждение (69). Медицинските съображения като контраиндикация при избора на ПД са сведени до минимум и касаят предимно вродени състояния с увреждане на коремната стена – омфалоцеле, гастросхизис, екстрофия на пикочния мехур, диафрагмална херния и разбира се, когато имаме облитерация на перитонеалната кухина и нефункционираща перитонеална мембрана (ПМ) (37). Относителни контраиндикации, които са преодолими при подходящо поведение са: бъбречна поликистоза с големи размери на бъбреците, двустранен тумор на Wilms, prune belly синдром, наличие на различни кожни стоми, пресни коремни хирургични интервенции, спина бифида, вентрикулоперитонеален шънт, имunosупресивна терапия (70, 71). От друга страна, съхранената диуреза и остатъчната бъбречна функция имат важно значение за преживяемостта на болните и качеството им на живот. Участвайки в екскрецията на вода, соли, нискомолекулни и други вещества, те спомагат да се увеличат допълнително клирънсите им, да се намали обемното натоварване, да се контролира по-добре артериалното кръвно налягане, да се щади сърдечно-съдовата система и да се намалят диетичните ограничения. В резултат на данните от редица проучвания, в литературата е общоприето, че при възрастни пациенти, резидуалната им бъбречна функция се съхранява по-добре при лекуваните чрез ПД, отколкото при лекуваните чрез ХД. Fischbach и сътр. (72) установяват същото и при деца, а това може да бъде сериозен аргумент при избора на диализен метод. Етичните съображения възникват по-скоро при вземане на решението за започване на диализно лечение или не, отколкото при избора какво

да бъде то (68). Те се появяват преди всичко при малки деца с придружаващи тежки аномалии, заболявания или изоставане в нервно-психическото развитие.

От изложеното дотук се вижда, че изборът на диализен метод зависи от много фактори. Ако той е в полза на ПД, от първостепенно значение е да се използва най-подходящата модификация и схема за всеки конкретен пациент, за да се осигури най-адекватна диализа, съответно увеличена преживяемост и подобро качество на живот. Това изисква теоретична и практическа подготовка по отношение на основните принципи на ПД и нейното приложение.

3.7. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧНИ ОСНОВИ НА ПД

Познанията относно анатомията и физиологията на перитонеалната кухина помагат да се разбере механиката на ПД и кинетиката при транспорта на вода и солвенти (73, 74). ПД има 3 основни компонента: перитонеалната микроциркулация, ПМ и диализатна част, която включва диализатната течност с нейния състав и начинът на доставяне (73, 75). Всеки един от компонентите може да играе важна роля за крайния резултат, а взаимодействието им определя ефективността на диализата и нейните индивидуални особености при всеки пациент. Процесът на перитонеален обмен е резултат от два симултантни и взаимосвързани транспортни механизма – дифузия и конвекция (76).

3.7.1. МИКРОЦИРКУЛАЦИЯ

Перитонеумът е богато кръвоснабден и капилярният му кръвоток е оценяван да варира между 50 и 100 мл/мин. (37), но ефективното количество от него, което е ангажирано при диализата е неизвестно и е доста противоречиво. По-нови проучвания показват индиректно измерен ефективен кръвоток между 25 и 45 мл/мин.

(77). Все още не е доказано категорично дали перитонеалният капилярен кръвоток има лимитиращ ефект върху клирънсите при диализа или не, като съществуват предположения и в двете насоки. Разбира се, при определени състояния намалението му, дължащо се на системни или локални причини, би влошило транспорта на нискомолекулни вещества, електролити и вода, а увеличението, наблюдавано най-често като локална вазодилатация при перитонит до повишен транспорт. Перитонеумът притежава и активна лимфна система, която също оказва въздействие върху диализния процес (78).

3.7.2. ПЕРИТОНЕАЛНА МЕМБРАНА

Перитонеалната мембрана покрива вътрешната повърхност на коремната и тазова стена (париетален) и покрива интраперитонеалните органи, образува висцералния мезентериум и оментума и свързва чревните бримки (висцерален) (79). Изградена е от капилярна съдова стена, интерстициум и мезотелни клетки. ПМ е жива структура и трябва да бъде разглеждана по-скоро като функционална бариера, която водата и разтворените в нея вещества трябва да преминат, отколкото като строго определена анатомична даденост (77). За разлика от синтетичните полупропускливи мембрани при ХД, които имат фабрично установени постоянни стандартни характеристики, ПМ е биологична и показва променлива скорост на транспорт и резорбция при различни физиологични и патологични състояния, регулирана отчасти от изграждащите я елементи. Порите на перитонеалните капиляри са под 2% (80), като ендотелните клетки са свързани помежду си чрез плътни съединения и са заобиколени от базална мембрана. Поради това те играят ключова роля в контрола на съдовата пропускливост (81). Интерстициумът се състои от екстрацелуларен матрикс, малък брой

клетки – фибробласти и мононуклеари и лимфни съдове. Основният компонент на екстрацелуларния матрикс е хиалуронан и има съобщения, че той може да е важна детерминанта на резистентността при транспорта на вода и солвенти (82). Съществува и слой от мезотелни клетки, които притежават система от плътни и свободни съединения помежду си и имат микровили по трите си повърхности. Те участват в транспорта на глюкоза и регулацията на флукса на преминаващите молекули (74, 83).

3.7.3. ДИФУЗИЯ

Основните движещи сили на обмяната на вода и солвенти между капилярната кръв и диализатния разтвор са дифузията, конвекцията и УФ (76).

Дифузията стои в основата на диализата и представлява обмяна на нискомолекулни вещества между два разтвора, разделени от полупропусклива мембрана. Факторите повлияващи скоростта на дифузията са концентрационният градиент, молекулното тегло, ефективната повърхност и пропускливостта на ПМ. Капилярният кръвоток на перитонеума е относително постоянен и следователно концентрационният градиент се поддържа почти изключително от смяната на диализатния разтвор. Молекулното тегло играе съществена роля за процеса и малките молекули (урея, креатинин) дифундират по-бързо от големите молекули (витамин В12, „средни молекули“, нискомолекулни протеини). Ефективната повърхност е всъщност функционалната част от ПМ, която участва в процеса на обмяна между разтворите, а не анатомичната перитонеална повърхност. Наличната за диализа съдова повърхност може да бъде описана и определена чрез така наречения модел на „трите пори“ (84), който е предложен за да обясни различното поведение на ПМ по отношение на макромолекулите, микромолекулите и водата (85).

Съгласно неговата постановка перитонеумът се характеризира като хетерогенна мембрана с налични три вида пори: около 1-2% ултра малки, изключително за вода (аквапорин 1), с радиус 2-4 Å, но отговорни за 40% от транспорта на вода в резултат на осмотични сили, около 90-95% малки с радиус 40-60 Å, през които се осъществява транспорта на малките хидрофилни солвенти главно чрез дифузия и по-малко чрез конвекция и около 5% големи с радиус 200-300 Å, през които се транспортират протеините и други макромолекули под влияние на хидростатични сили. Транспортът на вода може да става и през трите вида пори и зависи от кристалоидното и колоидно осмотично налягане. Общата повърхност на ПМ с пори, участваща в процеса на диализа се влияе от интраперитонеалния обем (ИПО), положението на пациента и състава на диализатния разтвор (86, 87). Въздействието на вливания обем почива на постановката, че колкото по-голям е той, толкова по-дълго ще персистира концентрационният градиент, движещ дифузията. Градиентът, а оттам и дифузията се повлияват и от наличието на резидуален обем в перитонеалната кухина от предходни смени. Нискомолекулните солвенти в остатъчния обем, най-вероятно ще бъдат в еквилибриум със серума и всъщност в час „0“ концентрацията им ще бъде доста по-голяма от 0, независимо от това, че във влетия нов диализен разтвор концентрацията им ще е 0. Това ще се отрази на транспорта на вода и солвенти, а при деца резидуалният обем може да бъде значителен и клинично значим (88). Този модел поставя главната съпротива срещу транспорта на нивото на капилярната стена, приемайки всички останали анатомични структури като незначителни места на резистентност. Друга теория формулира интерстициума като главното място на съпротива (89). Интерстициумът се състои анатомично от материал с двойна плътност, съдържащ вода и гликозаминогликани в различни

съотношения. Дифузията на солвентите е по-голяма в чиста вода, отколкото в тъканите. Съответно, интерстициалният матрикс може би оказва най-голямо съпротивление на транспорта на вода и нискомолекулни вещества от кръвното русло към перитонеалната кухина, като дебелината на слоя гликозаминогликани може да ограничава значимо дифузията. Поредица експериментални данни дават основание на Claudio Ronco (90) да предложи още една теория – „хипотеза за най-близкия капиляр“. Тя разглежда перитонеалната микроциркулация като мрежа от капиляри с триизмерно разпределение и на различно разстояние от мезотела. В резултат на това, дифузионното разстояние за солвентите може да бъде различно при отделните популации капиляри. Най-близко разположените до мезотела капиляри ще изпитват най-голям осмотичен ефект, в сравнение с по-отдалечените и ще имат доста по-голяма филтрационна фракция, отколкото останалите. Така, в крайната средна стойност на клирънсите и УФ, проксималните и дисталните капиляри ще имат различно участие. Дисталните капиляри, като основен съдов резерв, могат да имат достатъчен кръвоток, но те ще имат само частична роля по време на диализния обмен, докато намаление в кръвотока на проксималните капиляри ще води до по-значимо намаление на клирънсите и УФ и може да се превърне в лимитиращ по отношение на тях фактор. При тези условия, моделът изтъква централната роля на интерстициума и неговата степен на хидратация. Най-вероятно целият процес на транспорта се регулира от комплексна и интегрирана последователност на събития, всяко от които със значима, но не абсолютна важност. В практиката пропускливостта на тъканта между капилярния лумен и перитонеалната кухина може да бъде променена при заболявания. Най-честата причина за увеличена пропускливост е острият

перитонит, а за намалена, включително напълно загубена при развитието на перитонеална фиброза.

3.7.4. КОНВЕКЦИЯ

Конвекцията представлява движението на разтворените във водата молекули, увлечени с нея при преминаването ѝ от капилярите в перитонеалната кухина в резултат на съществуващ градиент. Транспортът на солвентите при конвекцията зависи от количеството УФ и пропускливостта на ПМ, което може да бъде изразено като коефициент на филтриране и изчислен като се раздели концентрацията на солвента в ултрафилтратата на концентрацията му в плазмата. При ПД, участието на конвекцията в отстраняването на малките молекули е ограничено, но е значимо за големите, като протеините например (37).

3.7.5. УЛТРАФИЛТРАЦИЯ

Ултрафилтрацията се състои от масата на водата, преминаваща заедно със способните да направят това солвенти през ПМ. Движещата сила за осъществяване на УФ при ПД е основно осмотичното налягане, създавано от глюкоза или друг осмотичен агент в диализатния разтвор и в незначителна степен от хидростатично налягане, освен ако изключително високи стойности на интраперитонеалното налягане (ИПН) не бъдат достигнати (91). Други фактори, оказващи въздействие на УФ са ефективната повърхност и хидравличната пропускливост на ПМ. Флуксът на вода през мембраната (J_F) може да бъде изразен чрез следното уравнение (92): $J_F = K_f ([P_c + s_f] - [p_c + P_f])$, където: K_f е коефициент на пермеабилитета на ПМ, P_c е хидравличното налягане в капилярите, s_f е осмотичното налягане на перитонеалната течност, p_c е онкотичното налягане на капилярите, P_f е хидравличното налягане

на течността, която е под флукс. Нетната УФ е разликата между осмотичната УФ и абсорбцията на перитонеална течност. Лимфната абсорбция се оценява на приблизително 20% от абсорбираното количество (93), като се смята, че тя става в интерстициалните пространства на перитонеалната кухина под въздействие на хидравличното ИПН (94). При пациенти, които имат намалена нетна УФ, повишената абсорбция на вода може да играе важна роля, както за сметка на общата, така и на лимфната. Скоростта на абсорбцията може да се определи като се използва отново моделът на „трите пори“. В проучване при деца (95) е установено, че скоростта на абсорбция се повишава с увеличаване на размера на тялото в абсолютна стойност, но се понижава, когато се съотнесе към телесния размер. Понижението е леко, сравнено с телесната повърхност (ТП) и значително, сравнено с телесната маса (ТМ). Докато повърхността на ПМ отнесена към единица ТМ (кг) е двойно по-голяма при кърмачета отколкото при възрастни, то съотношението на повърхността на ПМ към ТП (m^2) е постоянно и независимо от възрастта (96).

3.7.6. ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЕН ОБЕМ

Определянето на вливания обем диализатен разтвор съобразно ТП, поддържа съотношението на ИПО към повърхността на ПМ постоянно при всички възрастови групи, като по този начин се избягва фалшивото впечатление за перитонеален хиперпермеабилитет при провеждането на перитонеални функционални тестове при кърмачета и малки деца (96). Поради горепосочените причини, този подход за определяне на вливания обем е приет като стандарт при педиатричните предписания за провеждане на ПД (97, 98). Както вече беше споменато, ИПО и положението на пациента оказват динамично влияние върху

ефективната повърхност на ПМ, ангажирана в диализния процес. Перитонеалната съдова повърхност се максимализира при увеличаване на ИПО от 800 на 1400 мл/м² ТП (86). Експесивното нарастване на ИПО обаче, може да доведе до дискомфорт на пациента, както и поредица усложнения като болки, диспнея, хидроторакс, хернии и загуба на УФ поради повишен лимфен дренаж. За подобряване на ефективността на ПД се предлага да се измерва хидростатичното ИПН за определяне на индивидуалната поносимост и ИПО (91). Максималният толериран ИПО се дефинира като обемът, водещ до ИПН от 18 см воден стълб в легнало положение на пациента. При тези и по-високи стойности на ИПН могат да се наблюдават болка и/или намаление на респираторния витален капацитет (99, 100). ИПН се влияе от фактори като пола и т.м. и показва постепенно адаптиране към даден ИПО, поради което е възпроизводим параметър, охарактеризиращ пациента и може да се измерва многократно (101). Транспортът на вода и солвенти може да варира значително, както между отделните пациенти, така и при един и същ болен в хода на продължителното лечение с ПД. Той може да бъде повлиян от перитонит в зависимост от тежестта и честотата, от контакта на ПМ с различните диализатни разтвори и материали. Следователно, определянето на транспортния статус на ПМ е важно за избора на вида и индивидуалната схема на ПД. Препоръчва се изследването да се извършва в началото на лечението, след 1-я месец от започването му и периодично след всеки 6-12 месеца, след перитонит, особено след тежък или рецидивиращи, или след всяка друга клинична проява, която може да повлияе транспортния статус на ПМ, както и при всички други случаи, налагащи преоценка на лечението с ПД (98, 102). За оценка на транспортния статус се използват функционални тестове, като е необходимо да има стандартизирана механика на диализата по време

на теста (103). Определянето на ИПО в съответствие с ТП, запазвайки постоянно неговото съотношение към повърхостта на ПМ през различните възрастови периоди, прави възможна съпоставимостта на характеристиките на перитонеалния транспорт при пациенти с различни размери и възраст (96, 104). Счита се, че ИПО от 1100 мл/м² ТП приблизително съответства на приетия стандарт от 2000 мл/1,73 м² ТП при възрастни.

3.8. МЕТОДИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ТРАНСПОРТНИЯ СТАТУС

Има предложени различни методи за определяне на транспортния статус на ПМ.

Коефициент на големината на трансферната площ представлява експресия на пермеабилитета за дифузия на ПМ и описва максималния теоретичен клирънс, постижим при постоянен максимален градиент за дифузия (когато концентрацията в диализата е нула) и е независим от концентрацията на осмотичния агент. Използвайки стандартизиран ИПО от 1100 мл/м² ТП при педиатрични пациенти Warady и сътр. установяват нелинеарно намаление на коефициента с възрастта за креатинина, глюкозата и калия, което показва по-голям транспортен капацитет при деца под 3-годишна възраст, в резултат на по-висок пермеабилитет или по-голяма ефективна повърхност на ПМ (88). В друго проучване (105), базирано на модела на „трите пори“, стойностите на коефициента при деца, съотнесен към телесната повърхност, са подобни на тези при възрастни. Много стриктните технически изисквания при провеждането на теста са го направили слабо приложим в рутинната клинична практика.

Перитонеален еквилибрационен тест е най-широко използваният метод за охарактеризиране на транспортния статус на

ПМ при деца и възрастни (88, 106, 107, 108). Той измерва скоростта, с която солвените, обикновено креатинина, уреята и глюкозата, достигат до еквилибриум в кръвта и диализатния разтвор. За получаване на задоволително ниво на възпроизводимост и съпоставимост на резултатите е предложена стандартизирана процедура при деца, която трябва да включва диализатен разтвор с 2,5% декстроза и ИПО от 1100 мл/м² ТП (88). Отношението на концентрацията на креатинина в диализатния разтвор и плазмата (Д/П) и на концентрацията на глюкозата в диализатния разтвор към началната концентрация на глюкозата в диализатния разтвор в час 0 (Д/Д0) се изчисляват на 2-я и 4-я час от теста, а кръвна проба се взема на 2-я час. Отношенията Д/П на креатинина и Д/Д0 на глюкозата могат да бъдат сравнени с графика, съдържаща реферативните данни за кинетиката им от голямо педиатрично проуване, използващо същия стандартизиран педиатричен ПЕТ (88). В зависимост от получените резултати пациентите могат да бъдат категоризирани в 4 групи по отношение на транспортния статус на ПМ: висок, средно висок, средно нисък и нисък. Високият транспортен статус за креатинина означава бързото му отстраняване от кръвта, а за глюкозата бързата ѝ елиминация от диализатния разтвор, намалявайки по-този начин осмотичния градиент, необходим за УФ. Високият транспортен статус може да се асоциира с лоши терапевтични резултати и е идентифициран като важен рисков фактор при деца на ПД за неадекватен обемен контрол, забавен растеж (109) и нискообменна форма на реналната остеодистрофия (110). Има предложения за използване на различни модификации на стандартния ПЕТ. Например, разтвор с 4,25% декстроза за по-акуратна оценка на УФ и филтрирането на натрия (111), или „къс“ 2-часов ПЕТ, даващ идентични резултати с оригиналната процедура, но опростяващ я (112, 106).

Стандартен анализ на пермеабилитета използва добавянето на декстран-70 към разтвора за извършване на ПЕТ. Целта е да се получи едновременно измерване на транскапилярната УФ, скоростта на очистване и ИПО. Тестът, извършен с ИПО 1200 мл/м² ТП и разтвори с глюкозна концентрация 1,36% и 3,86% дава сравними резултати при деца и възрастни (105, 113).

Персонален диализен капацитет се базира на модела на „трите пори“ за транспорта на вода и солвенти през ПМ, като се изчисляват 3 параметъра. Първият е съотношението на ефективната повърхност на ПМ или неограничената площ с пори към дифузионното разстояние ($A_0/\Delta X$), характеризиращо дифузионния капацитет за солвенти, вторият е абсорбцията, или крайната скорост на реабсорбция от перитонеалната кухина и третият е дебитът на големите пори, което представлява скоростта на преминаване през големите пори на богата на протеини течност от кръвта към диализатния разтвор (84). Протоколът включва 5 смени за 24 часа с използване на разтвори с 2 вида глюкозна концентрация и различно време на престой при пациенти на КАПД, като има и опростен вариант за пациенти на АПД (95). Методът е използван успешно при деца за определяне на индивидуалната функция на ПМ (95). Възможно е, изчислените при ПЕТ Д/П или Д/Д0 съотношения да бъдат използвани в специална компютърна програма за определяне на $A_0/\Delta X$ (86).

3.9. КОМПОНЕНТИ НА ДИАЛИЗАТНАТА ЧАСТ НА ПД СИСТЕМАТА

3.9.1. ДИАЛИЗАТНИ РАЗТВОРИ

Диализатната част на ПД системата касае диализатната течност и включва нейния състав, обема на вливане и начините на инфузия и дренаж.

Разтворите за ПД съдържат електролити, агент за буфериране на метаболитната ацидоза и осмотично активно вещество, които определят капацитета им за очистване и УФ, както и клиничната им поносимост (114).

3.9.1.1. ЕЛЕКТРОЛИТИ

Електролитите в ПД разтворите са натрий, хлор, калций и магнезий. Те се добавят с цел подържане на минералната хомеостаза. Повечето от предлаганите от индустрията стандартни разтвори за ПД имат натриева концентрация 132-134 mmol/l, която е малко по-ниска от тази в плазмата. Поради тази причина, дифузията има незначително влияние върху транспорта на натрий, а по-важни са конвекцията, съпровождаща транскапилярната УФ, предизвиканата от колоидното осмотично налягане обратна филтрация и лимфната абсорбция (37). Базирайки се на модела на „трите пори“ и произтичащия от него ефект на сито при трансцелуларното движение на водата през ултрамалките пори, ще получим задържане на натрия и намаление на концентрацията му в диализатния разтвор в началната фаза на престоя. Чрез този механизъм може да се отстрани повече вода от натрий при кратко време на престой при АПД, като при тези пациенти могат да се използват и разтвори с по-ниска концентрация на натрий в сравнение с тези при КАПД. Ако това се съчетава с висока глюкозна концентрация при пациенти с изразено обемно обременяване се извлича повече вода от натрий, неговите серумни концентрации се повишават и водят до чувство на жажда (114). Най-често това се наблюдава при по-големи деца и възрастни, предимно в анурия, които не спазват диетичните ограничения. Ако времето за престой е по-дълго, както при КАПД, то първоначалният ефект на извличане на повече вода намалява и при по-висока УФ загубата на натрий

може да надвиши 100 mmol на 1 литър ултрафилтрат. При кърмачета и малки деца, които типично са с по-висока скорост на УФ, загубата на натрий може да доведе до хиповолемия и артериална хипотония. Обикновено не се наблюдава хипонатремия, поради изотоничната загуба, но артериална хипотония и тахикардия през нощта могат да бъдат първите симптоми на натриев дефицит. В тези случаи се налага използването на разтвори с по-висока концентрация на натрий (137-138 mmol/l) или оралната му суплементация, също както и ако има повишена загуба на натрий в урината при някои вродени аномалии на отделителната система (37). Концентрацията на хлор е стандартна и е 96 mmol/l, като за него не са установени локални или системни ефекти. Транспортът на калций през ПМ се осъществява чрез дифузия и конвекция и затова неговият флукс зависи от ултрафилтруемата серумна концентрация, концентрацията в ПД разтвора, времето за престой и скоростта на УФ. Най-често употребяваната концентрация на калций в разтвора е 1,75 mmol/l, като при нея йонизираният калций е в по-висока концентрация от обичайната в серума и дифузията на калция от диализатния разтвор към кръвта ще води до позитивен баланс. При децата, лекувани с аналози на вит.Д и съдържащи калций фосфорсвързващи медикаменти, може да се наблюдава хиперкалциемия или високи стойности на производението СахР, а това е свързано с повишен риск за развитие на съдови и мекотъканни калцификати и трябва да се избягва (89). За тези пациенти се предлагат и разтвори с по-ниско съдържание на калций 1,25 mmol/l, при което може да се получи неутрален или дори отрицателен баланс. Магнезият обикновено акумулира в организма при ХБН и затова концентрацията му в ПД разтворите е субнормална – 0,25 mmol/l. Хипермагнеземията може да доведе до нарушена нервно-мускулна възбудимост, сърбеж, смутена костна обмяна и функция на паратиреоидните жлези.

3.9.1.2. БУФЕРИРАЩ АГЕНТ

Стандартният буфер, все още използван масово, а доскоро и единственият наличен е лактатът. Неговата концентрация в ПД разтворите е 35 mmol/l и надхвърля значително физиологичния диапазон (114). Той се абсорбира бързо от перитонеалната течност по концентрационен градиент и се метаболизира до бикарбонат в черния дроб. Отчасти неговият ефект се намалява от загубата на бикарбонати от кръвта към диализатния разтвор. Буферираниите с лактат ПД разтвори имат ниско рН – 5,5. Проучвания *in vitro* и при животни са доказали, че големите количества лактат и ниското рН имат увреждащ ефект върху мезотелните клетки (114) и могат да бъдат свързани с клинични и метаболитни проблеми и с биосъвместимостта (115). Някои пациенти чувстват болка при вливането на диализатния разтвор, лактатът може да индуцира локалната продукция на растежни фактори, които стимулират фиброгенните процеси и неоангиогенезата, водейки по този начин до фиброза и увреждане на транспортната функция на ПМ. Трябва да се отбележи, че при пациенти с ОБН в състояние на намалена тъканна перфузия, като шок например, лактатна ацидоза и мултиорганна дисфункция лактатът не буферира адекватно метаболитната ацидоза. Това важи в най-голяма степен и за пациенти с нарушена чернодробна функция. С оглед несъвършенствата на лактата, в практиката се въвеждат по-физиологични ПД разтвори, съдържащи естествения буфер на организма – бикарбоната. Използването му става възможно с появата на системи с повече торби или камери, които позволяват калция и бикарбоната да са разделени при стерилизацията и съхранението. Тези разтвори съдържат 35 mmol/l бикарбонат или 25 mmol/l бикарбонат плюс 15 mmol/l лактат и имат рН 7,0 – 7,6. Резултатите от експериментални и клинични проучвания сочат, че

както при възрастни, така и при деца, използването на тези разтвори е свързано с по-добра биосъвместимост, по-ефективна корекция на метаболитната ацидоза и по-малка честота на болки при вливане, отколкото стандартните, буферирани с лактат (116, 117, 118). Новите, по-физиологични разтвори водят до повишен толеранс на пациентите към ИПО, в резултат на което намалява ИПН и хиперперфузията, а оттам загубата на протеини в диализатния разтвор (118). Също така е наблюдавано значително увеличение на УФ при възрастни на АПД, използващи разтвор с неутрално рН, при който лактатът е заместен частично с бикарбонат (119). Предполага се, че ефектът се дължи на намалената локална вазодилатация, предизвиквана от стандартните, буферирани с лактат разтвори. При деца обаче, не е наблюдавана разлика в нетната УФ (117, 118, 120). Кинетиката на транспорта на вода и солвенти не се различава при двата вида разтвори (120).

3.9.1.3. ОСМОТИЧЕН АГЕНТ

3.9.1.3.1. ГЛЮКОЗА

Осмотичен агент в историята на ПД почти изключително е глюкозата (121). Различни алтернативи са предлагани през годините, но само две от тях са налични за употреба в клиничната практика понастоящем. Най-често прилаганият осмотичен агент продължава да е глюкозата, която се предлага от индустрията в 3 стандартни концентрации – 1,36%, 2,27% и 3,86%. Тя е с молекулно тегло от 180 Да и отстранява вода от екстрацелуларното пространство чрез механизъм, известен като кристалоидна осмоза, който се осъществява през ултрамалките пори и процесът може ефективно да бъде усилен, като се увеличава концентрацията на глюкозата в ПД разтвора. Бързата абсорбция на глюкоза от перитонеалната течност обаче, води до намаление на осмотичния градиент и невъзможност

да се постигне адекватна УФ при по-продължителен престой или при висок транспортен статус. В зависимост от транспортния статус от нисък към висок от 45% до 88% от глюкозата в диализатния разтвор се реабсорбира за 4 часа (114). Абсорбцията на глюкоза, от една страна може да увеличи калорийния внос, но от друга да влоши анорексията, хипергликемията, инсулиновата резистентност, дислипидемията и оксидативния стрес, които често съпровождат уремичния синдром. Дълготрайната употреба на ПД разтвори с висока глюкозна концентрация от своя страна води до структурни промени в ПМ, като субмезотелно задебеляване, фиброза и съдова пролиферация, които са причина за функционални проблеми, преди всичко неадекватна УФ. Стерилизацията на глюкозата при висока температура и относително ниско рН – 5,5 и продължителното съхранение са отговорни за генериране на различни глюкозо деградационни продукти (ГДП), които лесно се абсорбират през ПМ, увреждат функциите на мезотелните клетки и допринасят за развитието на възпаление, фиброза и васкулопатия. Това са: формалдехид, ацеталдехид, 3-деоксиглюкозон, 3,4-дидеоксиглюкозон и 5-хидроксиметил фуралдехид (114). Основните механизми по които глюкозата от перитонеалната течност индуцира структурните промени в ПМ са: хиперосмоларен стрес, силно реактивни ГДП, които увреждат функциите на мезотелните клетки и модулират продукцията на цитокини, гликиране на структурни протеини и образуване на крайни продукти с напреднало гликозилиране, повлияване на обмяната на перитонеалните клетки чрез полиоловия метаболитен път, активиране на протеинкинази и генна индукция (122, 123, 124, 125). Едното технологично решение на проблема е постигнато като се изолира глюкозата от другите съставки на разтвора чрез използване на торби с две и три отделения (124, 126). Това разделяне позволява глюкозата да се стерилизира

отделно от буфера, при по-ниско рН, отколкото позволяват еднокамерните торби. Наблюдавано е значително намаление на крайните продукти с напреднало гликозилиране в плазмата при употребата на разтвори с ниско съдържание на ГДП (127). Наличните данни показват, че глюкозата е ефективна за реализиране на УФ при кратките престой на диализатния разтвор, но трябва да се използват най-ниските възможни концентрации, съобразно нуждите на пациента (128).

3.9.1.3.2. АЙКОДЕКСТРИН

Друга насока за преодоляване на недостатъците на глюкозата като осмотичен агент, е въвеждането в клиничната практика на айкодекстрина (icodextrin). Той се получава от скорбялата и представлява смес от глюкозни полимери със средно молекулно тегло от 16 000 Da, вариращо от 1 700 до 45 000 Da. Въпреки, че трансперитонеалната му абсорбция е доста по-ниска от тази на глюкозата, той може да бъде абсорбиран от диализатната течност чрез лимфния дренаж и при деца може да достигне до 45% за 14 часа (129). В организма той се разгражда от амилазата на малтоза и олигозахариди, чийто серумни нива достигат стабилни стойности в рамките на 2 седмици от започване на лечението и достигат нулева концентрация 1-2 седмици след спирането му (130). Клиничното значение на акумулирането на малтоза не е установено до момента, но тя може да повиши серумния осмолалитет с 5 мосм/л (114). За разлика от хиперосмоларния, кристалоиден осмотичен градиент, създаван от глюкозата, айкодекстринът упражнява колоиден осмотичен ефект през малките пори, като получаваната УФ е изоосмоларна и почти не зависи от транспортния статус на пациента. Тъй като колоидната осмоза, осъществявана от него не зависи от ултрамалките пори, не води до ефект на ситото по

отношение на натрия, като последният се отстранява в по-голяма степен в сравнение със съдържащите глюкоза разтвори (131). Произвежда се и се предлага като 7,5% разтвор за ПД. Чрез него може да се постигне УФ, съпоставима с 4,25% глюкоза, но за 8 и 14 часов престой (132). Проучвания при педиатрични пациенти показват същия профил на УФ, както при възрастни и повишено отстраняване на солвенти (129, 130, 133). Като предимства се приемат и ефекти върху сърдечно-съдовата система - подобрение на кръвното налягане и липидния профил, намаление на масата на лявата камера (114). Страничните явления са редки и минимални, най-често леко до умерено изразен алергичен кожен обрив или ексфолиативен дерматит в до 10% от използвалите айкодекстрин, който преминава спонтанно след спирането му. Съобщава се и за стерилен перитонит при пациенти, лекувани с айкодекстрин в резултат на контаминация с пептидогликани, продуцирани от термофилни, ацидофилни бактерии (134). Наблюдавано е лекостепенно повишение на серумните трансминази и алкална фосфатаза при 1-10% от пациентите, докато амилазата се понижава (114). Може да се получат фалшиво високи стойности на серумната глюкоза при някои от методите за изследването ѝ. Трябва да се отбележи, че е установена положителна корелация между възрастта и нетната УФ при малка група кърмачета, които са били с негативна УФ и са характеризирани чрез ПЕТ като имащи висок транспортен статус (135). Също така е установена положителна корелация между нарастването на ИПН и транскапиллярната УФ при обратна корелация с ТП когато се използва 3,86% глюкоза, докато вливането на съдържащ айкодекстрин разтвор е свързано със значително повишаване на ИПН, без да се докажат корелации с кинетиката на водата и ТП (136). Ин витро и ин виво проучвания показват, че ПД разтворите с айкодекстрин са по-биосъвместими от тези с глюкоза,

най-вероятно поради изоосмоларните си свойства, липса на глюкоза и ГДП (137). От друга страна, айкодекстринът може да ограничава нормалния процес на подържане на популацията на мезотелните клетки и да индуцира формиране на съединителна тъкан (138). При възрастни пациенти обаче, използването на айкодекстрин за отстраняване на повече вода е свързано с по-леко функционално увреждане на ПМ, поради ограничената употреба на разтвори с висока глюкозна концентрация (139). Въпреки, че има предложения да се прилага айкодекстрин двукратно дневно при пациенти със значителна хиперволемиа (140), понастоящем се препоръчва той да се използва не повече от 1 път дневно, тъй като не са известни метаболитните ефекти на допълнителното натоварване с айкодекстрин и олигозахариди (114). Подходящ е за дългия нощен престой при КАПД и дългия дневен престой при АПД, особено при болни в анурия или с висок транспортен статус, поради допълнителната възможност за УФ и извличане на натрий, които предлага.

3.9.1.3.3. АМИНОКИСЕЛИНИ

Друга алтернатива на глюкозата като осмотичен агент е добавянето на аминокиселини в диализатния разтвор (114). Целите са две – да се постигне УФ и да се подобри хранителния статус на пациентите. Предлаганият от индустрията продукт е с концентрация 1,1% аминокиселини, които представляват смес от есенциални и неесенциални. Осмолалитетът му съответства на разтвор с 1,5% глюкоза, съдържа 40 ммол/л лактат и има рН 6,7. При възрастни пациенти е наблюдавано увеличение на УФ и отстраняването на солвенти, най-вероятно поради индуциране на перитонеална вазодилатация от аминокиселините и оттам мобилизиране на по-голяма съдова повърхност, отколкото глюкозата (141). При деца,

използването на такъв разтвор не е с еднопосочни резултати. От една страна, прилаган през дългите престои при КАПД са отчетени противоречиви данни за хранителния статус и е свързан с увеличение на серумните стойности на уреята и влошаване на метаболитната ацидоза (142), а от друга се съобщава за повишена утилизация на аминокиселините за белтъчна синтеза и подобрене на антропометричните показатели при АПД (143, 144). Натрупаният опит е все още прекалено малък за по-категорични заключения, но използването на ПД разтвор, съдържащ аминокиселини, показва сходна с тази на другите разтвори кинетика на транспорта и добра клинична поносимост (114). Той съдържа много малко количество ГДП и може да осигури доставяне на аминокиселини без допълнително обременяване с фосфати (114), но пък данните за биосъвместимостта му са противоречиви (145). Аминокиселините индуцират продукцията на NO от мезотелните клетки, а той е фактор, повлияващ неоангиогенезата (146). Наблюдавани са и други потенциално неблагоприятни ефекти върху ПМ, но при експериментални модели с животни дълготрайната употреба на този разтвор показва минимални промени в ПМ и запазване на капацитета ѝ за УФ (145).

3.9.1.4. НОВИ БИОСЪВМЕСТИМИ РАЗТВОРИ

Диализатната част на ПД системата се различава съществено от другите две – микроциркулацията и ПМ. Последните показват индивидуални различия, като техните характеристики могат да бъдат приблизително измерени или изчислени и така взети в предвид при изготвяне на диализната схема на пациента, но не подлежат на активна терапевтична намеса или повлияване. В същото време, диализатните разтвори със своя състав и ежедневно

приложение са основна детерминанта на ефективността и адекватността на ПД и оказват съществено влияние върху преживяемостта на метода и пациентите. От една страна, те крият риск от увреждане на другите два компонента на ПД системата, но от друга носят огромен потенциал за развитие, което е насочено именно към намаление и избягване на неблагоприятните ефекти върху организма, както и подобряване на основните аспекти на ПД. Клиничните наблюдения и загриженост за вредните ефекти от продължителното излагане на ПМ на въздействието на стандартните разтвори с висока глюкозна и лактатна концентрация, ниско рН, висок осмолалитет и високо ниво на ГДП водят до разработването и внедряването на по-биосъвместими разтвори за ПД от 2-ро поколение (121). Хипотезата за корелация между хиперваскуларизацията и развитието на фиброза на ПМ, наблюдавани при дълготрайна ПД и острата и хронична токсичност на конвенционалните диализатни разтвори е подкрепена от резултатите на серия експериментални проучвания. В допълнение, някои автори (82, 147) считат, че натоваарването с глюкоза, акумулирането на ГДП и оксидативният стрес водят до метаболитни и сърдечно-съдови промени, като те от своя страна могат да ускорят прогресивната загуба на остатъчната бъбречна функция, която е един от най-важните фактори за успеха на продължителното лечение с ПД. Така, с развитието на метода, фокусът се премества от постигането на достатъчен трансперитонеален транспорт на солвентите и УФ със стандартните ПД разтвори към биосъвместимостта им. Тя се превръща в много важна тяхна характеристика и предпоставка и за по-нататъшното им усъвършенстване. Наличието на повече разновидности биосъвместими ПД разтвори позволява използването им в различни комбинации, за да се индивидуализира лечението още повече.

Айкодекстринът може да се комбинира с многокамерните разтвори, а добавянето към тях и на разтвор с аминокиселини може да намали експозицията към глюкоза и ГДП до 40-50% при пациенти на КАПД (114). Има съобщения, че използването на тройна комбинация ПД разтвори при деца е ефективно и безопасно (148). Тези нови разтвори постепенно стават по-широко достъпни за рутинната практика и се радват на растяща популярност успоредно с увеличаващите се непрекъснато научни и клинични доказателства за локалните и системни ползи от приложението им. Последните оправдават по-скъпата цена на биосъвместимите разтвори и увеличените разходи за ПД чрез подобреното съхраняване на ПМ и нейните функции, запазване на остатъчната бъбречна функция, намалена честота на перитонит, подобрен сърдечно-съдов статус и в крайна сметка значимо подобрена дълготрайна преживяемост на пациентите (114).

3.9.2. ПЕРИТОНЕАЛЕН КАТЕТЪР

Перитонеалният катетър е основен компонент на диализатната част на ПД системата. Чрез него се извършва вливане и дрениране на диализатните разтвори и доброто му функциониране е от съществено значение за резултатите и прогнозата на ПД (149). Въпреки значителното развитие на изделията за достъп до коремната кухина, все още ПД катетърът често бива наричан „Ахилесова пета“ на методиката поради наблюдаваните усложнения, свързани с него. Налични са множество типове катетри с различни конфигурации. Почти всички дълготрайни ПД катетри се произвеждат от мек материал – силикон или полиуретан. Може да се приеме, че катетрите имат обособени две части – интраперитонеална и екстраперитонеална. Интраперитонеалната има множество отвори, които осигуряват свободно движение на диализатната течност навътре и навън. Най-добрата позиция на върха на катетъра е към

малкия таз по срединната линия, т.е. към най-декливното място на перитонеалната кухина. Формата на върха може да бъде права или спираловидно навита, като се счита, че последната е асоциирана с по-малко усещане на болка от пациентите при вливане на диализатния разтвор, има по-добро разделяне на коремната стена и червата, с по-малко травмиране на последните, има повече дупки и по-малък риск от запушване на отворите, по-рядко се наблюдава миграция в коремната кухина и обхващане от оментума (150). Екстраперитонеалната част има един или два дакронови маншона, които предпазват от обратно изтичане на диализатна течност от перитонеалната кухина и бактериална миграция от кожата навътре, а също така служат и за фиксиране на катетъра в подкожната мастна тъкан, след като към маншоните вратне съединителна тъкан. Първият или единственият маншон се поставя върху перитонеума между задната и предната фасция на правия коремен мускул, а вторият маншон трябва да бъде поставен в подкожен тунел на 1,5-2 см от изходното отворстие на катетъра (150). Формата на екстраперитонеалната част на катетъра може да бъде права или извита под определен ъгъл за да даде възможност да се направи насочен надолу изходен отвор на кожата и да подобри дренажа (151). Фабрично извитите предварително катетри имат обърната U-образна дъга на 170-180 градуса между двата маншона и са известни като тип „лебедова шия“ (swan-neck). Тази конфигурация е предложена първоначално от Twardowski и сътр. (152) и е препоръчвана от много диализни центрове, включително педиатрични, като значително подобрение в дизайна на катетрите. Основната цел на тази дъга е да улесни създаването на насочено надолу изходно място на катетъра на кожата и заедно с това да позволи дисталният край на катетъра да прониква свободно, без огъване или усукване, в перитонеалната кухина. По този начин се

намалява рискът от миграция на върха на катетъра от малкия таз и развитието на проблеми с дренажа, което е потвърдено и от проучвания (153). Миграцията на върха на катетъра най-често се наблюдава, ако по време на хирургичното поставяне е приложено значително извиване или усукване. Синтетичният материал, от който се произвеждат катетрите притежава „памет“ и се стреми да възвърне първоначалната си форма. Посоката на изходното място е от важно значение. Насочено надолу то ще намали вероятността в подкожния тунел да се събира нечистотия и детритни материи, както в ежедневието, така и при къпане, а това е свързано с по-малък риск от инфекция на тунела и перитонит. Още при първоначалните проучвания на проблема, насоченото нагоре изходно място е изведено като независим рисков фактор за перитонит (154). По-късните анализи потвърждават този факт – честота 1/13,8 пациенто-месеца при насочено нагоре изходно място, срещу 1/20 пациенто-месеца при насочено надолу (155). Важно е да се отбележи, че насоченото надолу изходно място на катетъра не влияе върху времето до поява на първия перитонит и при кърмачета, а те са особено рискована група по презумпция, поради употребата на памперси (155). За най-малките деца трябва да се има в предвид изходното място да бъде разположено извън памперсите, докато за по-големите се преценява индивидуално дали да е под или над линията на колана. В крайна сметка, липсата на рандомизирани проспективни проучвания, които да оценят различните характеристики на ПД катетрите за деца, правят невъзможно да се изгради заключение въз основа на окончателни доказателства за предимствата на дадена характеристика спрямо друга (149, 156). Съществуват различни практики за поставянето на катетъра. Това може да стане по традиционен открит хирургичен способ, лапароскопски, поставяне на сляпо чрез Tenckhoff троакар или водач

(Seldinger), перитонеоскопски с минитроакар, като първите две са най-често използваните (149, 156, 157). Счита се, че при деца след инцизия на кожата по срединната линия е по-добре да се направи парамедиална инцизия на фасцията, отколкото отново срединна (158). Лапароскопската техника за поставяне на перитонеален катетър също се използва с успех при деца (159, 160). Тя позволява да се инспектира коремната кухина за адхезии, да се направи адхезиолиза, ако е необходимо, могат да се оперират ингвинални хернии, да се постави самият катетър, а също така да се освободи или намести съществуващ вече катетър при негово блокиране или дислокация (161). Публикувани данни от последните години дори дават предимство на лапароскопската техника пред откритата хирургия (156). За предпочитане е, катетърът да се имплантира в планов порядък, когато не е необходимо да се започне ПД по спешност и да се остави от 2 до 6 седмици запълнен с хепарин, без да се използва, за да има оперативната рана възможност да заздравее добре. Уместно е, през този период катетърът да е имобилизиран (без хирургични конци) и да се извършват ежеседмично превръзки на изходното място от добре обучен медицински персонал, като се спазват стриктно правилата на асептиката (151). Ако се налага да се започне веднага ПД и катетърът да се използва, се препоръчва да се влива малък ИПО в легнало положение и да се следи редовно за изтичане на диализатен разтвор.

4. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

4.1. ЦЕЛ: Да се проучат възможностите на перитонеалната диализа като метод за лечение на деца с хронична бъбречна недостатъчност.

4.2. ЗАДАЧИ:

1. Да се установи преживяемостта на пациентите и методиката.
2. Да се направи анализ на факторите, оказващи влияние върху преживяемостта на пациентите и методиката.
3. Да се характеризират специфичните усложнения, свързани с използването на ПД за лечение на деца с ХБН и тяхното влияние върху преживяемостта на пациентите и методиката.
4. Да се проучи честотата, причините за възникване и особеностите на неинфекциозните усложнения и тяхното влияние върху преживяемостта на пациентите и методиката.
5. Да се проучи честотата, причините за възникване и особеностите на инфекциозните усложнения и тяхното влияние върху преживяемостта на пациентите и методиката.
6. Да се анализират проблемите при деца лекувани с ПД, свързани с извършването на бъбречна трансплантация и проследяването им след нея
7. Да се определят тенденции в развитието на ПД като метод за лечение на деца с ХБН в България

5. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

5.1. МАТЕРИАЛ

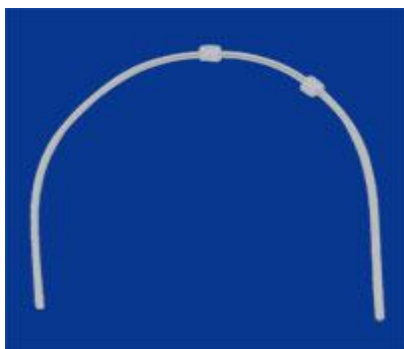
Проучването е ретроспективно и обхваща всички деца с ХБН, лекувани с ПД в Отделение по диализа, Клиника по детска нефрология и диализа при Специализирана болница за активно лечение по детски болести „Проф. Иван Митев“ за периода 1993-2012 г. За реализиране на поставените задачи периодът на наблюдение е разделен на 2 подпериода по 10 г. – 1993-2002 г. и 2003-2012 г. В проучването са включени 72 пациенти. Момчетата са 40 (56%), а 32 (44%) момчетата. Средната възраст е $10,29 \pm 4,46$ г., като най-малкият пациент е на 3 мес., а най-големият на 17 г. Всички пациенти на ПД, след навършването на 18 г. възраст са насочвани за наблюдение към диализните центрове за възрастни по местоживеене.

5.2. МЕТОДИ

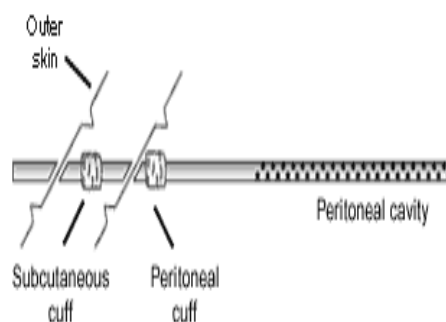
5.2.1. КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ

5.2.1.1. ПЕРИТОНЕАЛЕН КАТЕТЪР – ВИД И ТЕХНИКА НА ПОСТАВЯНЕ

При всички деца е поставян прав Tenckhoff катетър с два маншона, в два педиатрични размера (Фиг.5 и 6).



Фиг.5. Педиатричен прав Tenckhoff катетър с два маншона



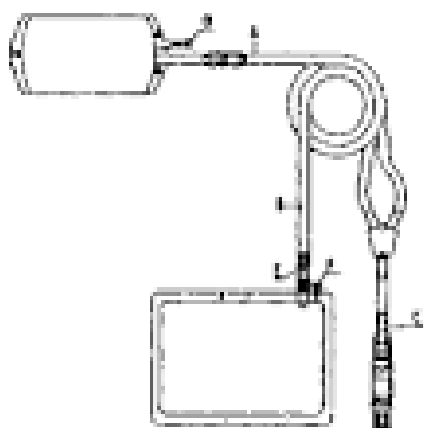
Фиг.6. Схема на разположението на перитонеалния катетър

Катетърът е имплантиран оперативно, под обща анестезия и по стандартна отворена хирургична техника. Оперативните интервенции са извършвани в Клиника по диализа на МБАЛ „Александровска“ и Детска урология на МБАЛСМ „Пирогов“ от старши хирург, с опит в тази област. Подкожният тунел и изходното място са разполагани в лявата половина на предната коремна стена, като изходното място е насочено надолу. Точното местоположение е определяно предварително заедно с участващия хирург в зависимост от индивидуалните особености на пациента. При самото поставяне на катетъра са полагани усилия за запазване на неговата първоначална форма и за избягване на прегъване и усукване, а върхът му е насочван към малкия таз, зад пикочния мехур. Не е извършвана парциална оментектомия при нито едно дете. Прходимостта на катетъра е проверявана при фиксирането му, както и след поетапното затваряне на коремната стена чрез вливане на затоплен диализатен разтвор с добавен хепарин в доза 500 Е/л и дренирането му. В случаите, когато се е налагало непосредствено започване на ПД, в коремната кухина е оставяно малко количество диализатен разтвор. При използване на катетъра по-късно, той е запълван с чист хепарин в стандартна концентрация. След приключване на оперативната интервенция е прилаган профилактично еднократно интравенозно цефалоспоринов антибиотик от втора генерация в съответна за възрастта и размера на пациента доза. Направената стерилна суха превръзка на оперативната рана и на изходното място на катетъра в края на операцията е оставяна на място 7-10 дни до свалянето на конците. Сменяна е по изключение, само при случаи с по-обилно накръвяване. След този период до завършване на обучението на пациента и родител и изписването му у дома е извършвано ежедневно почистване на изходното място на перитонеалния

катетър с дезинфекционни разтвори, поставяне локално на антибиотик – немибацин под формата на спрей или пудра и суха стерилна превръзка от опитна медицинска сестра. Препоръчвано е у дома родител да извършва същата процедура през 2-3 дни, а при къпане след щателно подсушаване, както и да следи за промени във вида и състоянието на изходното място.

5.2.1.2. ВИДОВЕ ИЗПОЛЗВАНИ ДИАЛИЗНИ СИСТЕМИ И РАЗТВОРИ

От 1993 г. ПД е провеждана под формата на КАПД, като само при първия пациент са ползвани в рамките на 4 месеца диализатните разтвори и системата с една торба „UV-XD“ на фирма Baxter Healthcare (САЩ). Тя е със свързване към трансфер сета тип „spike“, което се осъществява полуавтоматично чрез специално апаратче с вградена дезинфекция с ултравиолетова светлина. От края на 1993 г. до 2004 г. са използвани стандартните диализатни разтвори, адаптори, трансфер сетове и дисконект системите с две торби, със свързване от типа Luer-lock ANDY, ANDY PLUS, а от м. април 2003 г. Stay safe на Fresenius AG (Германия) (Фиг.7 и 8).



A.N.D.Y. PLUS

Фиг.7. КАПД система
ANDY PLUS



Фиг.8. КАПД система
Stay safe

За локална дезинфекция на мястото на свързване на трансфер сета с линиите през този период е употребяван препаратът Frekaderm на същата фирма с бактерицидно, фунгицидно, спороцидно и вирусоцидно действие.

От 2004 г. са прилагани стандартните диализатни разтвори Dianeal Twin Bag на фирма Baxter Healthcare (САЩ), както и нейните титаниев адаптор, трансфер сет, дисконект система с две торби, Luer-lock свързване и затваряща капачка с тампон с йод (Фиг.9).



Фиг.9. КАПД система Dianeal Twin Bag на фирма Baxter Healthcare

При всички тези системи линиите са U-образни и позволяват да се извършва промиване преди вливането на новия диализатен разтвор. В случай, че се налага ПД да стартира непосредствено след имплантирането на катетъра, от втория ден са извършвани 2-4 смени, като еднократният вливан обем е 5-10 мл/кг т.м. и няколко лаважа при всяка смяна със същия обем. Постепенно еднократният обем е увеличаван, за да достигне 40-50 мл/кг т.м. или 1100-1200 мл/м² ТП към десетия ден, според индивидуалната поносимост на пациента, като схемата на КАПД е: 4 смени с разтвор с 1,36% концентрация на глюкоза през 4 часа дневно и 8 часа нощен период.

За този период е добавян хепарин 500-1000 Е/л диализатен разтвор, в зависимост от бистротата му. Впоследствие, конкретните параметри, а именно: броят на смените – 4-6 за 24 часа, еднократният обем, времето за престой в коремната кухина и глюкозната концентрация (осмолалитета) са определяни според клиничното състояние на пациента, транспортният статус на перитонеума и необходимостта от постигане на определена УФ и показатели за адекватност на диализата. Схемата на КАПД е преоценявана и модифицирана динамично при проследяването на болните, ако има промяна в клиничното състояние и/или лабораторните показатели. Когато ПД е започвана планово, с имплантиран предварително катетър и напълно заздравяла оперативна рана, през първите 2-3 дни е вливан половината от необходимия еднократен обем, т.е. 20-25 мл/кг т.м. за адаптиране на детето и впоследствие обемът е увеличаван до предвидения. Хепарин е добавян към диализатния разтвор само по индикации.

По време на обучението на родител през първоначалния период е обръщано внимание на спазване на лична и на детето хигиена, избор на подходящи дрехи и бельо, така че да няма кожен колан или ластик върху изходното място и подкожния тунел на перитонеалния катетър, по желание евентуално носене на ластичен колан, стриктно следване на правилата на асептиката и антисептиката, грижи и наблюдение на изходното място и подкожния тунел, проверка на източения диализатен разтвор при всяка смяна за неговата прозрачност и наличие на примеси, водене на точен дневник с ежедневно отбелязване за всяка смяна на час, глюкозна концентрация на диализатния разтвор, влятото и дренираното количество, диуреза и баланс на течностите.

От 2003 г. е започнато и приложението на АПД, като интермитентна нощна диализа чрез апарата NlghtPD на Fresenius AG

(Германия) и необходимите за него диализатни разтвори, линии, дренажна торба и други консумативи (Фиг.10). За локална дезинфекция на мястото на свързване на трансфер сета с линиите през този период е употребяван препаратът Frekaderm на същата фирма.



Фиг.10. АПД апарат NightPD на Fresenius AG

От 2005 г. АПД е осъществявана чрез апарата Home choice на Baxter Healthcare (САЩ) и съответните диализатни разтвори, касета-органайзер, дренажна торба и затваряща капачка с тампон с йод към него (Фиг.11).

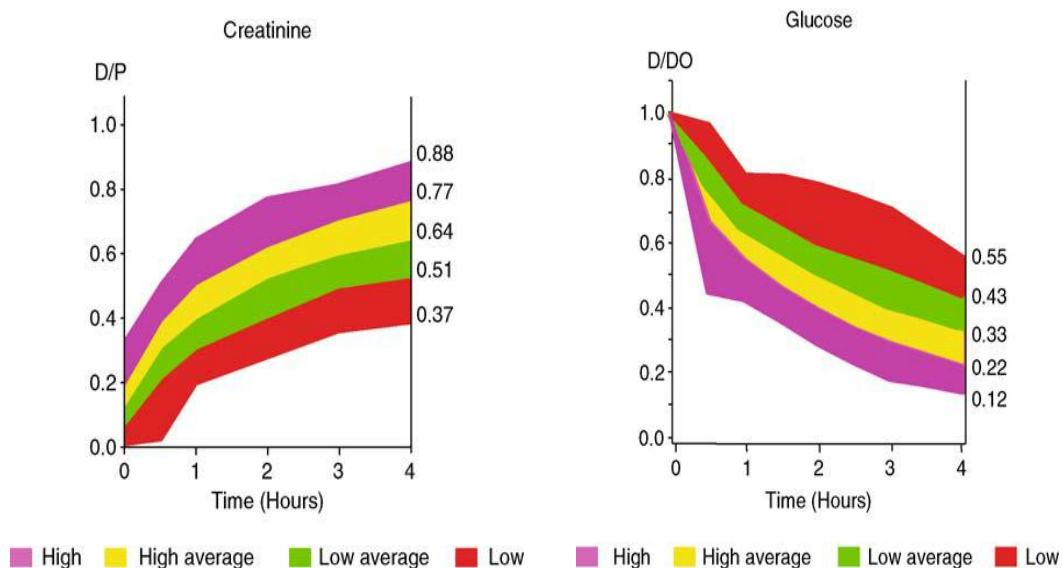


Фиг.11. АПД апарат Home choice на Baxter Healthcare

При всички пациенти на АПД, независимо от това дали започват ПД по спешност или планово, е провеждана КАПД най-малко за един месец, с цел да бъдат обучени на тази методика и да са в състояние да я прилагат, когато има технически проблеми с електрозахранването, апарата, проблеми с алармите, които той генерира или перитонит. След този първоначален период е извършван ПЕТ. Оценката на индивидуалния транспортен статус на всеки пациент, както и клиничното му състояние са водещи при определяне на конкретните параметри на АПД – обща продължителност на лечението, брой на циклите, еднократен обем на вливане, времето за престой на диализатния разтвор при всеки цикъл, глюкозната концентрация, необходимостта от вливане на диализатен разтвор в края на лечението и оставянето му в коремната кухина през деня, глюкозната концентрация на този разтвор. Впоследствие, в стационарна обстановка е тествано протичането на диализата за няколко дни и са корегирани окончателно параметрите на АПД и настройките на апарата според необходимостта от постигане на определена УФ и показатели за адекватност на диализата. Схемата на АПД е преоценявана и модифицирана динамично при проследяването на болните, както и след всеки епизод на перитонит. По време на престоя е обучаван родител за работа с апарата, оценка и справяне с различните аларми, които той генерира, водене на точен дневник със запис на данните от апарата. Освен това е обръщано и специално внимание на всички основни правила, валидни за ПД, както при КАПД. При диагностициране на перитонит пациентите на АПД преминават на КАПД, като лечението се провежда съобразно препоръките и практиката при тази модификация. След излекуването му болните продължават отново на АПД, като при необходимост се извършват промени в параметрите на лечението и настройките на апарата.

5.2.1.3. ОЦЕНКА НА ТРАНСПОРТНИЯ СТАТУС НА ПЕРИТОНЕУМА

За оценка на индивидуалния транспортен статус на перитонеума е провеждан ПЕТ за детската възраст по стандартна методика (88). След 8 часов престой на диализатния разтвор през нощта, той е дрениран. Новият разтвор, чрез който е провеждан теста е с глюкозна концентрация 2,27%, вливаният обем е 1100 мл/м² ТП и престоява 4 часа, като пациентът е в легнало положение през цялото време. На 0-та, 120-та и 240-та минута < 10% от влялото количество е връщано в дренажната торба, тя е разклащана, за да се размеси течността и е вземана проба за изследване на креатинин и глюкоза. На 120-та минута е вземана и кръвна проба за същото изследване. Изчислявани са отношенията Д/П за креатинина и Д/Д₀ за глюкозата и получените стойности са нанасяни на диаграма. От позицията на стойностите на диаграмите е определян транспортният статус на пациента (Фиг.12 и 13). Той е категоризиран като нисък, средно нисък, средно висок и висок.



Фиг.12. Резултати от ПЕТ за креатинина

Фиг.13. Резултати от ПЕТ за глюкозата

5.2.1.4. ОЦЕНКА НА УСЛОЖНЕНИЯТА НА ДИАЛИЗНОТО ЛЕЧЕНИЕ

5.2.1.4.1. НЕИНФЕКЦИОЗНИ

УСЛОЖНЕНИЯ – ДИАГНОЗА И АЛГОРИТЪМ НА ПОВЕДЕНИЕ

Механичните усложнения – дисфункция и/или малпозиция на катетъра, изтичане на диализатен разтвор покрай него, екструзия на външния му маншон, поява на херния и други са диагностицирани предимно клинично, а при необходимост са извършвани и съответни образни изследвания. При установяване на проблеми с вливането и дренирането на диализатния разтвор, в зависимост от засегнатата предимно фаза и тежестта, са прилагани следните процедури: опит за вливане на 50-100 мл под налягане, запълване на катетъра с хепарин за 20-30 мин. и последващо проверяване на проходимостта му, добавяне на хепарин 500-1000 Е/л диализатен разтвор съобразно наличието или не на белтъчни материи в него, раздвижване на пациента и промяна на положението на тялото по време на диализата. Не са използвани за отпушване на катетъра стрептокиназа, урокиназа и тъканен активатор на плазминогена. При доказване на миграция и малпозиция на катетъра са давани лаксативи. Когато функцията на катетъра не е възстановявана чрез консервативните мерки е осъществявана ревизия от хирурга, имплантирал катетъра. В зависимост от установената интраоперативно патология е извършвана и друга интервенция – освобождаване на катетъра, фиксиране на катетъра или оментума, парциална оментектомия, дебридман и други. По преценка на оператора е оставян същият катетър или е заменян с нов, с изграждане на нов подкожен тунел и изходно място. В такъв случай, ПД е провеждана постоперативно както при новопоставен катетър.

Децата с несвързани с катетъра механични усложнения, изискващи хирургично лечение, са оперирани от детски хирург в Детска хирургия на МБАЛСМ „Пирогов“. При необходимост е провеждана ХД чрез временен съдов достъп за 1-2 седмици, до отстраняване на усложнението и постоперативно. Диагнозата на други неинфекциозни усложнения е поставяна според клиничните прояви и резултатите от съответните насочени лабораторни изследвания, при необходимост ПЕТ, образни изследвания. Поведението е в зависимост от установената патология и причини за появата ѝ.

5.2.1.4.2. ИНФЕКЦИОЗНИ

УСЛОЖНЕНИЯ – ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ

Диагнозата на инфекция на изходното място на катетъра (ИИМК) и на инфекция на подкожния тунел (ИПТ) е поставяна по клинични прояви – наличие на секречия, хиперемия на кожата, инфилтрат и/или грануляционна тъкан, оток и колекция в подкожния тунел, евентуално болка в тази област. За преценка на състоянието, наличието на инфекция и тежестта ѝ е използвана базирана на клиничните признаци точкова система (162), представена в Табл.1.

| ПОКАЗАТЕЛ | 0 точки | 1 точка | 2 точки |
|------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|
| ОТОК | няма | само изхода, < 0,5 см | > 0,5 см и/или тунела |
| КРУСТИ | няма | < 0,5 см | > 0,5 см |
| ЕРИТЕМ | няма | < 0,5 см | > 0,5 см |
| БОЛКА | няма | лека | силна |
| СЕКРЕЦИЯ | няма | серозна | пурулентна |

Табл.1. Точкова система за оценка на изходното място на перитонеалния катетър (162)

Когато са налице 4 и повече точки трябва да се приеме наличието на инфекция, като пурулентната секречия, дори и единствена проява е доказателна за диагнозата. Под 4 точки може да има или да няма инфекция. При всеки съмнителен или сигурен случай е вземан материал за микробиологично изследване чрез сух тампон. ИИМК е третирана чрез ежедневни превръзки, локално обработване с антисептични разтвори, включително съдържащи йод и локално приложение на антибиотик – немибацин под формата на спрей или пудра. В случаите на позитивен резултат от микробиологичното изследване е добавян и перорален или парентерален антибиотик по антибиограма, съобразно тежестта на проявите и изолирания патоген. ИПТ е лекувана освен чрез гореизброените мерки за локално третиране и с антибиотик интравенозно по антибиограма. Ако инфекцията е по-тежка и/или трудно повлияваща се, е инстилиран чрез абокат и аминогликозид локално, в самия тунел. При резистентни на лечението инфекции или при възникване на рефрактерен перитонит като усложнение, е екстирпиран оперативен катетър, провеждана е ХД чрез временен съдов достъп за 4 седмици при продължаващо антибиотично приложение за 7-10 дни, след което е имплантиран нов перитонеален катетър и е продължавана ПД.

За диагностициране на перитонит са използвани критериите на International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) (163). Те включват клинични – мътен диализатен разтвор, коремна болка, фебрилитет или комбинация от тях и лабораторни – повишен брой левкоцити в диализатния разтвор $> 100/\text{мм}^3$, от които $> 50\%$ неутрофили. Последващи епизоди на перитонит, в зависимост от времето на появата им и изолирания причинител са класифицирани като: релапсиращ, развиващ се до 4 седмици от приключване на лечението на предшестващия и изолиращ се същия причинител, повтарящ се,

когато след 4 седмици се изолира същия причинител, рекурентен, проявяващ се до 4 седмици от приключване на лечението на предшестващия и изолиращ се различен причинител и реинфекция, когато след 4 седмици се изолира различен причинител (163, 164). Съгласно препоръките на ISPD, релапсиращият перитонит не трябва да се брой като отделен епизод при изчисляване на честотата на перитонита, а другите следва да се калкулират. По дефиниция, като рефрактерен перитонит се означава този, при който след 5-я ден от началото на подходящо антибиотично лечение има мътен диализатен разтвор. Пробата за изследване в клинична лаборатория е вземана от дренажната торба непосредствено при хоспитализацията на пациента, преди извършване на първата смяна и преди започване на лечение, а за контролни изследвания от дренажната торба на първата сутрешна смяна, съгласно правилата за добра лабораторна практика. Материалът за микробиологично изследване е вземан от дренажната торба на първата сутрешна смяна по стандартна техника в стерилна среда, а този за изследване на анаероби в съответствие със специфичните изисквания и на специална среда. По организационни и технически причини, до 2007 г. материал за микробиологично изследване не е вземан непосредствено при хоспитализацията на пациента, преди провеждане на първата смяна и преди започване на антибиотично лечение при всички пациенти. С оглед на това, при част от тях изследването е реализирано след започване на терапията. След 2007 г. материал за микробиологично изследване е вземан при хоспитализацията на пациента, преди първата смяна и преди започване на антибиотично лечение, като е съхраняван в термостат съгласно утвърдения стандарт за микробиологична лаборатория. Пробата за контролно микробиологично изследване е вземана от дренажната торба на първата сутрешна смяна по стандартна техника

в стерилна среда. Всички изследвания са извършвани в Клинична лаборатория и Микробиологична лаборатория на СБАЛДБ, с изключение на тези за анаероби, които са осъществявани в Микробиологична лаборатория на МБАЛ „Александровска“. Лабораториите са акредитирани и сертифицирани по утвърдените лабораторни стандарти. Лечението на перитонитите е започвано в съответствие с насоките на ISPD (163), като преди първото вливане на диализатен разтвор с антибиотик е извършван лаваж двукратно. Антибиотичното лечение е провеждано първоначално емпирично съгласно горните препоръки и по антибиограма, след получаването ѝ. Препаратите са прилагани основно интраперитонеално заедно с диализатния разтвор в първоначална натоварваща доза и последващи поддържащи дози, като концентрациите са съобразени с указанията за използването на конкретния медикамент при пациенти на ПД (76, 163, 165). Едновременно с антибиотика е добавян и хепарин в доза 500-1000 Е/л диализатен разтвор в зависимост от степента на помътняване. При тежко протичащ перитонит, при някои болни са използвани два антибиотика – единият интраперитонеално, а другият интравенозно. По изключение е прилаган антибиотик само интравенозно, когато няма данни за дозировката му интраперитонеално или има изрични указания такова приложение да се избягва. При някои пациенти е включван перорално ципрофлоксацин като втори препарат или след завършване на основния антибиотичен курс. Продължителността на лечението е от 10 до 21 дни, според повлияването. По показания е прилаган интравенозно ванкомицин еднократно седмично за 2-4 седмици. Гъбичните перитонити са лекувани с комбинирано приложение на антимикотичен препарат – интраперитонеално и интравенозно, респективно перорално. Анаеробните причинители са третирани с метронидазол интраперитонеално и перорално. На 72-я

час от лечението е правена оценка на клиничното състояние на пациента и параклиничните показатели, като при липсата на ефект са реализирани нови изследвания и е модифицирана терапията. При рефрактерен, релапсиращ и повтарящ се често перитонит е екстирпиран оперативен катетърът, провеждана е ХД чрез временен съдов достъп за минимум 4 седмици при продължаващо антибиотично приложение за 7-14 дни, след което е имплантиран нов перитонеален катетър и е продължавана ПД. Пациентите на АПД при диагностициране на перитонит преминават на КАПД и след излекуването му продължават отново на АПД.

5.2.1.5. БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – МЯСТО НА РЕАЛИЗАЦИЯ И ПОВЕДЕНИЕ

Извършените в България БТ през периода 1993-2002 г. са реализирани в Клиника по урология и Клиника по нефрология и диспансер по бъбречна трансплантация на МБАЛ „Александровска“, а през периода 2003-2012 г. в Детска урология на МБАЛСМ „Пирогов“ с участието на френски екип от болница Робер Дебре, гр. Париж, Франция в рамките на френско-българска програма за развитие на БТ при деца в България. При всички трансплантирани у нас пациенти и при тези с кратък престой в чужбина перитонеалният катетър е оставян на място. По протокол, при добра бъбречна функция и липса на необходимост от диализно лечение, катетърът е екстирпиран оперативен 45 дни след БТ от съответния трансплантационен екип в България, респективно в чужбина при децата с по-продължителен престой там. Посттрансплантационното наблюдение и лечение е осъществявано в Отделение по диализа, Клиника по детска нефрология и диализа при СБАЛДБ.

5.2.2. ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

При всички деца, след оперативното имплантиране на перитонеалния катетър е извършвана обзорна рентгенография на корема за установяване на положението на катетъра, като тя служи и за контрола при последващи проблеми. Обзорна рентгенография е правена и при затруднен дренаж, за търсене на миграция на катетъра в коремната кухина, а при необходимост и контролни графии. При съмнение за изтичане на диализатен разтвор покрай катетъра, в диализатния разтвор е инжектирано контрастно вещество, лицензирано за венозно приложение и обзорната рентгенография на корема е извършвана в анфас и профил за верифициране на това усложнение. Всички изследвания са реализирани в Отделение по образна диагностика на СБАЛДБ, което е акредитирано и сертифицирано по утвърдените стандарти.

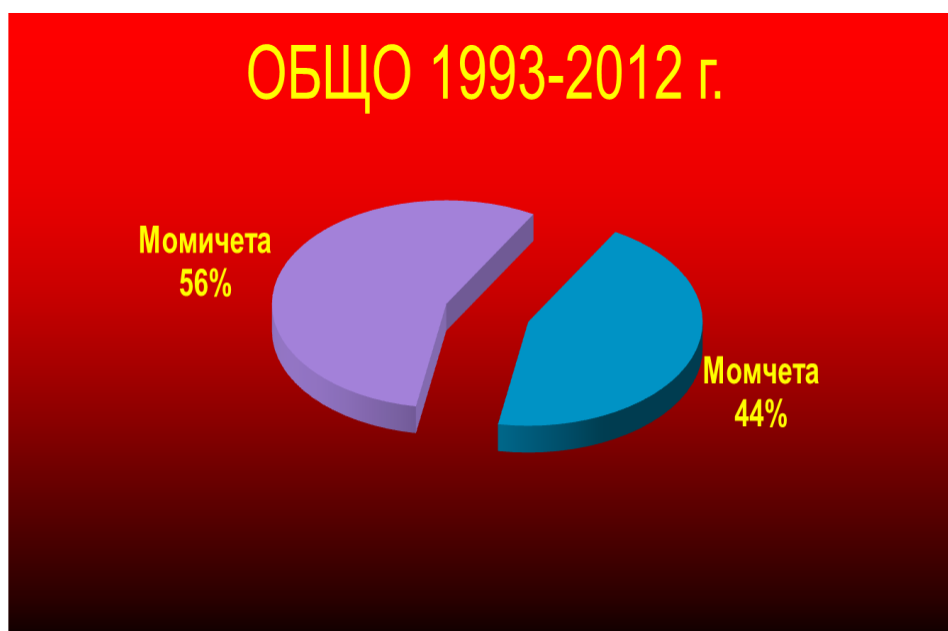
5.2.3. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Статистическата обработка на данните е извършена със специализиран софтуерен пакет IBM SPSS v.19. Използвани са: метод на статистическо групиране на данните, като признаците са подредени според вида си; вариационен и дисперсионен анализ с представяне на средна аритметична, стандартно отклонение и медиана; интервални оценки – доверителна вероятност (сигнификантност) – p и интервали на доверителност; непараметричен анализ на Pearson и критерий χ^2 ; регресионен анализ на Kaplan-Meier и Cox, графичен анализ и нагледно представяне на резултатите. При всички сравнения за статистически сигнификантно се приема $p < 0,05$.

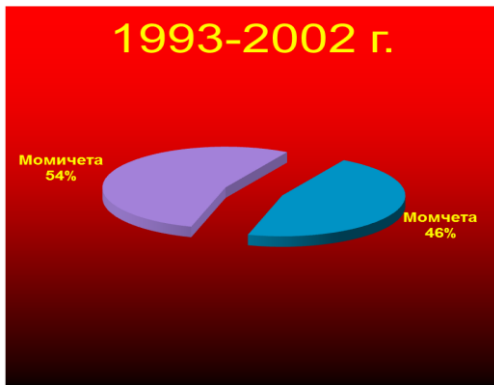
6. РЕЗУЛТАТИ

6.1. ДЕМОГРАФСКИ ХАРАКТЕРИСТИКИ – ПОЛ, ВЪЗРАСТ, ПЪРВИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ И КОМОРБИДНОСТ

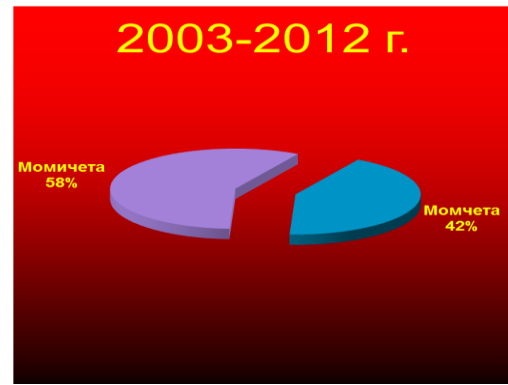
В настоящото ретроспективно проучване са включени всички деца с ХБН, лекувани с ПД в Отделение по диализа, Клиника по детска нефрология и диализа при СБАЛДБ за период от 20 години, а именно 1993-2012 г. Обхванати са общо 72 пациенти. Времето на наблюдение е разделено на два подпериода по 10 г. – 1993-2002 г. и 2003-2012 г. В първия подпериод попадат 39 болни, а във втория респективно 33. Разпределението по пол показва лек превес на женския, както за целия срок, така и за двата подпериода (Фиг.14, 15 и 16). Общо за срока на проучването момичетата са 40 (56%), а 32 (44%) момчетата, съответно за двата подпериода – 21 момчета (54%) спрямо 18 момчета (46%) за първия и 19 момчета (58%) към 14 момчета (42%) за втория. Не се установява статистически значима разлика и динамика в половото разпределение.



Фиг.14. Разпределение по пол за периода 1993 – 2012 г.

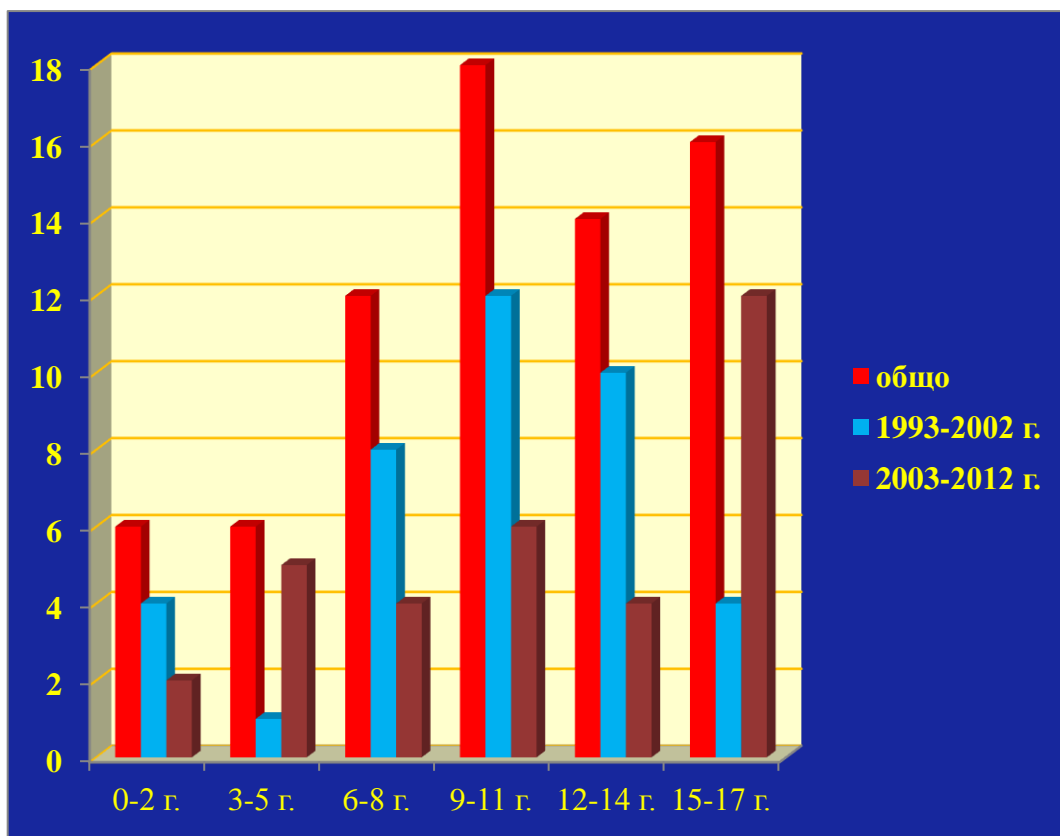


Фиг.15. Разпределение по пол за периода 1993 – 2002 г.



Фиг.16. Разпределение по пол за периода 2003 – 2012 г.

Средната възраст е $10,29 \pm 4,46$ г., като най-малкият пациент е на 3 мес., а най-големият на 17 г., а за двата подпериода са съответно за първия – средна възраст $9,82 \pm 4,16$ г. и диапазон от 3 мес. до 17 г. и за втория – средна възраст $10,85 \pm 4,8$ г. и диапазон от 18 мес. до 17 г. (Фиг.17). Статистическият анализ показва, че през периода 2003-2012 г. са лекувани повече болни във възрастовата група 15-17 г., отколкото през 1993-2002 г., като разликата е със значима достоверност ($\chi^2=4$, $p<0,05$).



Фиг.17. Възрастово разпределение

Данните за първичното бъбречно заболяване са представени в Табл.2.

| ЗАБОЛЯВАНИЯ | ОБЩО | 1993-2002 г. | 2003-2012 г. |
|--|-------------|---------------------|---------------------|
| ВАОС | 33 (46%) | 19 (49%) | 14 (43%) |
| ФСГС | 11 (15%) | 6 (15%) | 5 (15%) |
| Хередитерни нефропатии | 7 (10%) | 3 (8%) | 4 (12%) |
| Нефронофтиза | 5 (7%) | 4 (10%) | 1 (3%) |
| Васкулити | 4 (6%) | 3 (8%) | 1 (3%) |
| Хронични гломерулонефрити | 4 (6%) | 2 (5%) | 2 (6%) |
| Други | 4 (6%) | | 4 (12%) |
| Атипичен хемолитично- уремичен синдром (аХУС) | 3 (3%) | 1 (2,5%) | 2 (6%) |
| Неизвестно | 1 (1%) | 1 (2,5%) | |

Табл.2. Първично бъбречно заболяване

Най-голяма е честотата на вродените аномалии на отделителната система (ВАОС), наблюдавани при почти половината от болните (46%), следвани от фокалната сегментна гломерулосклероза (ФСГС) с 15%. Това разпределение се запазва стабилно и през двата подпериода, без статистически значима разлика и динамика.

Наличие на други сериозни придружаващи заболявания и състояния са установени при общо 27 (37,5%) деца, съответно за двата подпериода – 15 (38%) за първия и 12 (36%) за втория. Те са от различни групи и се наблюдават други вродени аномалии, асоциирани с тези на отделителната система или в рамките на полималформативни синдроми, системни заболявания, свързани или не с основното бъбречно засягане, последици от проведено оперативно лечение, вродени или придобити неврологични, сърдечно-съдови и други заболявания.

Установената коморбидност е представена в Табл.3.

| КОМОРБИДНОСТ | ОБЩО | 1993-2002 г. | 2003-2012 г. |
|--|-------------|---------------------|---------------------|
| Изоставане в ННР | 9 (12,5%) | 5 (12,8%) | 4 (12,1%) |
| Васкулити | 4 (5,6%) | 3 (7,5%) | 1 (3%) |
| Кутанни уретеростоми | 3 (2,8%) | 2 (5%) | 1 (3%) |
| Тромбофилия | 2 (2,8%) | 1 (2,5%) | 1 (3%) |
| Глухо-немота | 2 (2,8%) | 1 (2,5%) | 1 (3%) |
| ВНС с тежко изоставане във ФННР и атрофия на зрителния нерв | 1 (1,4%) | | 1 (3%) |
| ВНС с тежко изоставане във ФННР, атрофия на зрителния нерв и ВСМ | 1 (1,4%) | | 1 (3%) |
| Тежко изоставане във ФННР, гърчове и двустранна катаракта | 1 (1,4%) | | 1 (3%) |
| ДЦП | 1 (1,4%) | 1 (2,5%) | |
| Енцефалопатия в резултат на керниктер | 1 (1,4%) | 1 (2,5%) | |
| Тежко изразен хорео-атетозен синдром | 1 (1,4%) | | 1 (3%) |
| Перонеална мускулна атрофия | 1 (1,4%) | 1 (2,5%) | |

Табл.3. Коморбидност

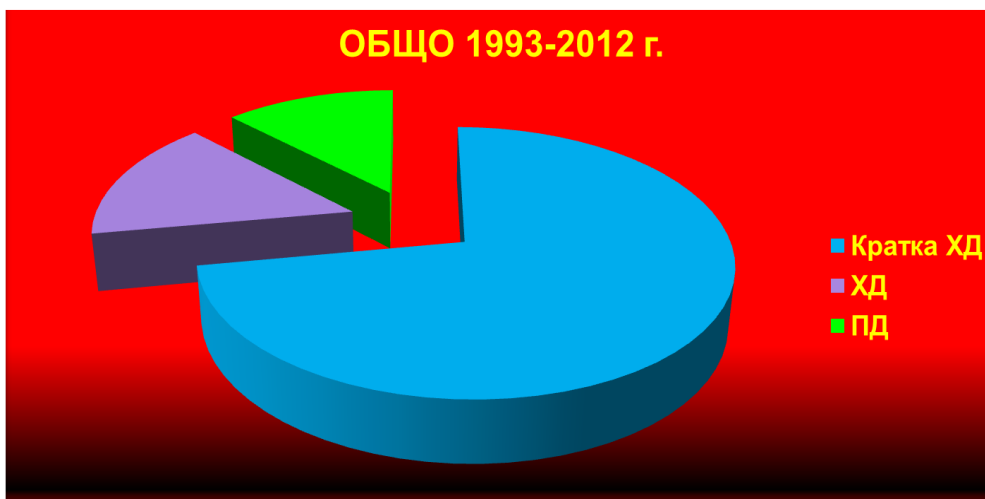
Включени са такива, повлияващи значително общото състояние на болния като вроден нефротичен синдром (ВНС) с тежко изоставане във физическото и нервно-психическото развитие (ФННР), изоставане в нервно-психическото развитие (ННР), засягане на централната и периферна нервна система и двигателната способност като корова атрофия, гърчове, детска церебрална парализа (ДЦП), керниктер, хорео-атетоза, перонеална мускулна атрофия, други, отразяващи се в по-малка степен на общото състояние, но все пак достатъчно сериозни, като засягане на анализаторите с вродена катаракта, глухо-немота, атрофия на

зрителния нерв. Също така са представени заболявания със системен характер – васкулити и тромбофилия, други вродени състояния, като вродени сърдечни малформации (ВСМ), които сами по себе си носят достатъчен здравен риск. Трети, като изведените кутанно уретери на предната коремна стена, имат сравнително несъществено отражение върху общото състояние, но са потенциално много опасни за самата ПД, криейки значителен риск от чести инфекциозни усложнения. Поради разнообразното естество на възникване, тази тежка патология, наблюдавана като коморбидност, е представена нередко от няколко заболявания и състояния в комбинация при един и същ пациент.

6.2. ПЪРВИ МЕТОД НА ДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ И ПРИЧИНИ ЗА ИЗБОРА МУ

За периода на проучването при 52 деца (72%) ПД е основен метод на лечение след първоначална краткотрайна ХД чрез временен съдов достъп, започната по спешност, поради критично състояние при насочването им. В част от случаите са направени 1-3 ХД като предоперативна подготовка за имплантирането на перитонеалния катетър, с оглед общата анестезия и след това продължават на ПД. При тези, които са в по-тежко състояние, се налага провеждане на ХД лечение от 1 седмица до 2-3 месеца и след стабилизирането им се поставя перитонеален катетър и преминават на ПД. При 11 болни (15%) ПД е започната след първоначална ХД с различна продължителност, поради изчерпване на възможностите за създаване на траен съдов достъп за нея. При 9 пациенти (13%) ПД е първи метод на лечение. За първия подпериод при 25 деца (64,1%) ПД е основен диализен метод след първоначална краткотрайна ХД, 10 (25,6%) започват ПД след първоначална ХД, поради изчерпване на възможностите за създаване на траен съдов достъп за ХД и при 4

(10,3%) ПД е първи метод. За втория подпериод при 27 болни (81,8%) ПД е основен диализен метод след първоначална краткотрайна ХД, 1 (3%) започва ПД след първоначална ХД, поради невъзможност за създаване на траен съдов достъп за ХД и при 5 (15,1%) ПД е първи метод. Резултатите са представени на Фиг.18, 19 и 20.



Фиг.18. Първи метод на диализно лечение за периода 1993 – 2012 г.



Фиг.19. Първи метод на диализно лечение за периода 1993 – 2002 г.



Фиг.20. Първи метод на диализно лечение за периода 2003 – 2012 г.

Направеният анализ доказва, че през периода 1993-2002 г. статистически значимо ($\chi^2=7,36$, $p<0,01$) повече деца започват ПД след предшестваща ХД, отколкото през 2003-2012 г.

Общо за периода 1993-2012 г. ПД е избрана при 23 пациенти (32%) поради грацилни съдове, 17 (24%) са с малка възраст, в 16 случая (22%) е избрана от родителите, при 11 (15%) е изчерпан съдовият достъп за ХД, при 4 (6%) основното бъбречно заболяване е системен васкулит и 1 (1%) е с тромбофилия. Съответно за първия подпериод при 15 (38%) ПД е избрана поради грацилни съдове, 8 (20,5%) са с малка възраст, в 2 случая (5%) е избрана от родителите, при 10 (26%) е изчерпан съдовият достъп за ХД, при 3 (8%) основното бъбречно заболяване е системен васкулит и 1 (2,5%) е с тромбофилия. За втория подпериод при 8 (24%) ПД е избрана поради грацилни съдове, 9 (27%) са с малка възраст, в 14 случая (43%) е избрана от родителите, при 1 (3%) е изчерпан съдовият достъп за ХД и при 1 (3%) основното бъбречно заболяване е системен васкулит. Причините за избор на ПД като диализен метод са дадени в Табл.4. Анализът на данните установява, че през периода 1993-2002 г. статистически значимо ($\chi^2=7,36$, $p<0,01$) повече болни започват ПД поради изчерпан съдов достъп за ХД, в сравнение с тези през 2003-2012 г. От друга страна, през периода 2003-2012 г. статистически значимо ($\chi^2=9$, $p<0,01$) повече деца започват ПД поради избор от родителите в сравнение с 1993-2002 г.

| ПРИЧИНИ | ОБЩО | 1993-2002 г. | 2003-2012 г. |
|-----------------------|-------------|---------------------|---------------------|
| Грацилни съдове | 23 (32%) | 15 (38%) | 8 (24%) |
| Малка възраст | 17 (24%) | 8 (20,5%) | 9 (27%) |
| Избор на родители | 16 (22%) | 2 (5%) | 14 (43%) |
| Изчерпан съдов достъп | 11 (15%) | 10 (26%) | 1 (3%) |
| Васкулит | 4 (6%) | 3 (8%) | 1 (3%) |
| Тромбофилия | 1 (1%) | 1 (2,5%) | |

Табл.4. Причини за избор на ПД

6.3. ТРАНСПОРТЕН СТАТУС СПОРЕД ПЕТ

За оценка на транспортния статус на перитонеума, избор на най-подходящата модификация на ПД и индивидуализиране на схемите, от 2003 г. е въведен ПЕТ като рутинна практика. Всъщност, преди тази година, на 1 момиче на ПД с лабораторни данни за неадекватност на диализата, но с отлична УФ е направен ПЕТ, който показва нисък транспортен статус и то е прехвърлено трайно на ХД. Така, за периода 1993-2012 г. са проведени общо 18 теста на 16 деца, като за първия подпериод 1 ПЕТ на 1 момиче, а през втория 17 на 15 болни. При 8 пациенти (50%) е установен средно висок, при 4 (25%) средно нисък, при 2 (12,5%) висок и при 2 (12,5%) нисък транспортен статус. В съответствие с данните от ПЕТ, болните са разпределени на съответна модификация, както следва: на КАПД – 2-ма с висок транспортен статус, 2-ма със средно висок, 1 със средно нисък, по желание на родителите, на АПД – 6-ма със средно висок, 3-ма със средно нисък и 1 с нисък също по желание на родителите, като при него коремът се оставя пълен с диализатен разтвор (КЦПД) и се извършва 1 допълнителна ръчна смяна през деня. Преди наличието на АПД, едно дете, упоменато по-горе, с нисък транспортен статус е прехвърлено на ХД поради неадекватност на диализата. Резултатите от ПЕТ са представени на Фиг.21.

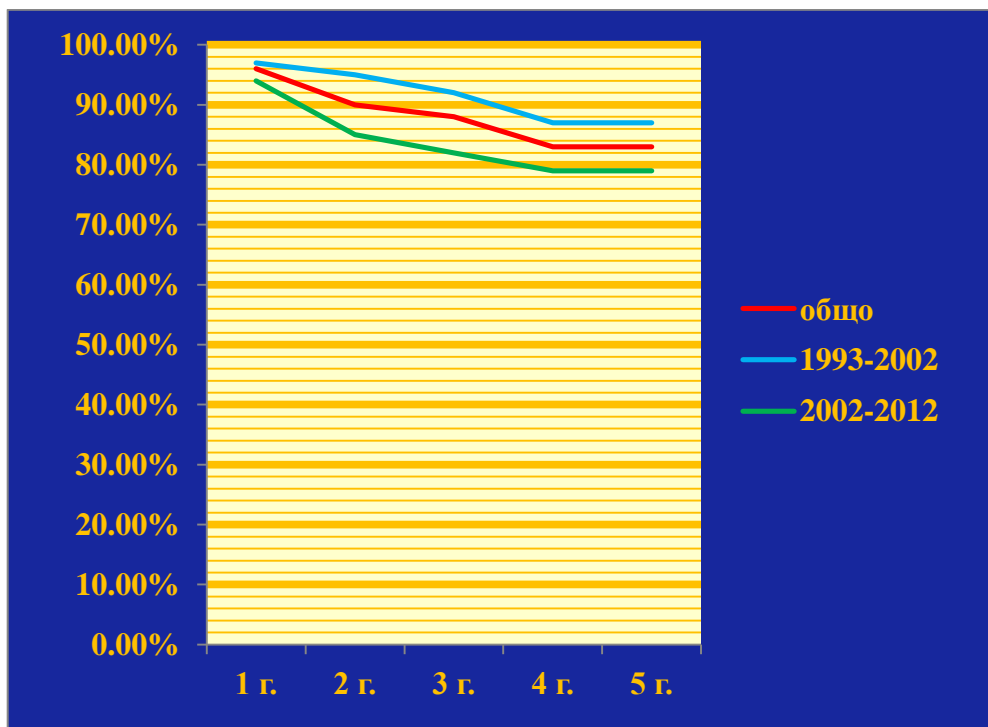


Фиг.21. Транспортен статус според ПЕТ

6.4. ПРЕЖИВЯЕМОСТ НА ПАЦИЕНТИТЕ И ПРИЧИНИТЕ ЗА ЛЕТАЛИТЕТ

За времето на наблюдение са проведени общо 2013 пациенто-месеца ПД, средно $27,96 \pm 25,5$ мес. (от 1 до 109 мес.), като съответно през периода 1993-2002 г. те са общо 1339 пациенто-месеца, средно $34,33 \pm 23,87$ мес. (от 2 до 108 мес.), а през 2003-2012 г. общо 674 пациенто-месеца, средно $20,42 \pm 25,67$ мес. (от 1 до 109 мес.). При 61 деца (85 %) е използвана КАПД, а системите респективно – ANDY, ANDY PLUS, Stay safe на Fresenius AG (Германия) и Dianeal Twin Bag на Baxter Healthcare (САЩ), като при тях са проведени 1771 пациенто-месеца, средно $28,11 \pm 24,16$ мес. (от 1 до 108 мес.). След 2003 г. на 11 пациенти (15 %) е прилагана АПД, чрез апаратите NlghtPD на Fresenius AG (Германия) и Home choice на Baxter Healthcare (САЩ). За тях са отчетени 242 пациенто-месеца, средно $22 \pm 31,12$ мес. (от 2 до 109 мес.).

Резултатите по отношение преживяемостта на пациентите са представени на Фиг.22.



Фиг.22. Преживяемост на пациентите

За целия период тя е както следва: 12 мес. – 96%, 24 мес. – 90%, 36 мес. – 87,5%, 48 мес. – 83%, 60 мес. – 83%. Съответно за първия подпериод е: 12 мес. – 97%, 24 мес. – 95%, 36 мес. – 92%, 48 мес. – 87%, 60 мес. – 87% и за втория: 12 мес. – 94%, 24 мес. – 85%, 36 мес. – 82%, 48 мес. – 79%, 60 мес. – 79%. Не е направен анализ по възрастови групи, поради малкия брой лица в някои от тях.

Общо 12 деца (16,7%) са с екзитус леталис за целия период на наблюдение, а за двата подпериода съответно 5 (12,8%) през 1993-2002 г. и 7 (21%) през 2003-2012 г. Причините за леталитет са представени на Фиг.23, 24 и 25.



Фиг.23. Причини за леталитет 1993 – 2012 г.



Фиг.24. Причини за леталитет 1993 – 2002 г.



Фиг.25. Причини за леталитет 2003 – 2012 г.

Прави впечатление, че при 6 болни (50%) причината за летален изход е неизвестна. Екзитусът е настъпил внезапно у дома при 4 от тях, при един по същия начин в СБАЛДБ, но не е направена обдукция и при един по време на разходка. Само при едно дете от тях, което е с доказана тромбофилия, има рисков фактор – наличие на пристенен тромб в дясното предсърдие и е възможна белодробна емболия. Друго, момиче на 13 г., извършващо ПД само, в тежка социална обстановка – единият родител със сериозно психично, а вторият с неврологично заболяване, преустановява диализното лечение у дома и часове след приемането в СБАЛДБ е намерено от дежурния персонал в клинична смърт в тоалетната на отделението. При всички тези болни, с оглед характеристиката на настъпване на екзитуса, може да се предполага сърдечно-съдова патология.

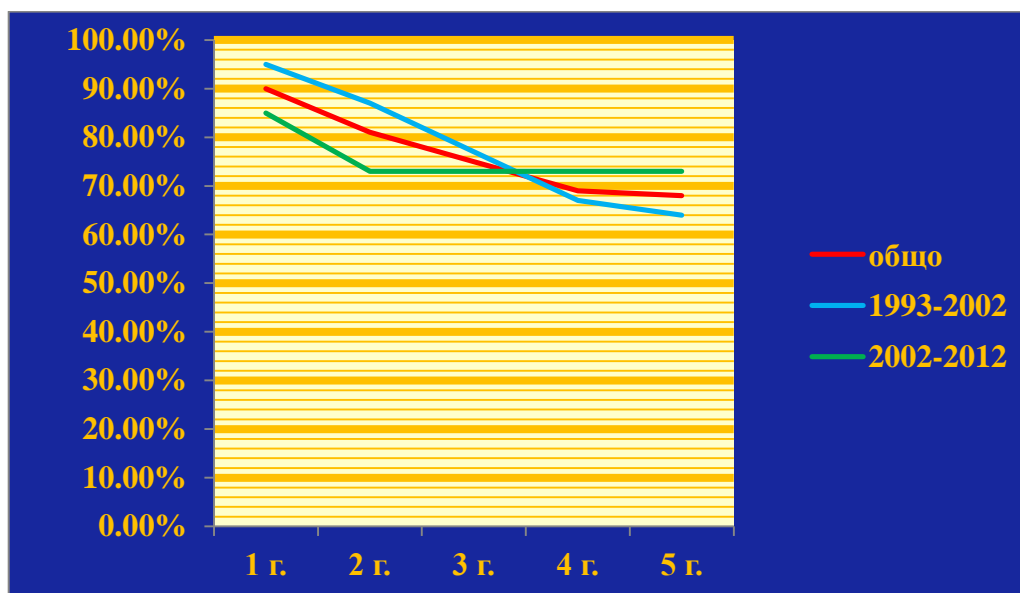
Въпреки по-големия брой пациенти починали от неизвестна причина през периода 2003-2012 г. – 5, в сравнение с тези през периода 1993-2002 г. – 1, не се установява статистическа значимост ($\chi^2=2,66$, $p>0,1$). При две деца, по едно във всеки подпериод, непосредственият фактор за летален край е високостепенна, трудно контролируема с УФ и медикаменти артериална хипертония. За целия период на наблюдение има двама болни, по един във всеки подпериод, починали в резултат на перитонит, но и при двамата социалните фактори излизат на преден план. Двете семейства са от ромски произход, едното няма пари да доведе пациента в СБАЛДБ, той не се лекува изобщо и екзитира у дома, а второто по същите причини лекува детето в районното лечебно заведение и когато то се влошава драстично го транспортират към СБАЛДБ, но по пътя екзитира. Една болна със системен васкулит загива от белодробен оток, дължащ се на основното заболяване, а друга, по време на катетеризация на вена югуларис за поставяне на катетър за ХД, прави внезапно спиране на сърдечната и дихателната дейност, което

не е преодоляно чрез извършените реанимационни мероприятия. Следва да се отбележи обстоятелството, че 4 от починалите деца са от ромски произход, 4 от турски, т.е. 8 (67%) са от малцинствени етнически групи и 4 (33%) от български произход и въпреки, че няма статистическа достоверност ($\chi^2=1,34$, $p>0,2$), заедно с факта, че всичките 12 са от провинцията, поставя въпроса за отношението на икономическите, социалните и културни фактори към леталитета при деца на ПД. Наличието на коморбидност също играе изключително важна роля за него, независимо или във взаимодействие с горните фактори. Такава се установява при 9 от 12 пациенти с екзитус или в 75% за периода на наблюдение, съответно за двата подпериода – при 3 от 5 или в 60% през първия и при 6 от 7 или в 86% през втория. Общо за срока на проучването леталитетът при болни без коморбидност е 6,7% срещу 33,3% при тези с коморбидност, което е статистически значимо ($\chi^2=17,68$, $p<0,001$), респективно 8,3% спрямо 20% през периода 1993-2002 г. ($\chi^2=4,84$, $p<0,05$) и 4,8% срещу 50% през периода 2003-2012 г. ($\chi^2=27,28$, $p<0,001$). Накрая, 2 от починалите деца (16,6%) имат направен ПЕТ и едното е с висок транспортен статус, а другото със средно висок към висок.

6.5. ПРЕЖИВЯЕМОСТ НА МЕТОДА, ПРИЧИНИ ЗА ПРЕУСТАНОВЯВАНЕ НА ПД И ЗА ПРЕМИНАВАНЕ НА ХД

Освен анализ на преживяемостта на пациентите е направен и такъв за преживяемостта на метода. Преживяемостта на метода е дадена на Фиг.26. За целия период тя е както следва: 12 мес. – 90%, 24 мес. – 80,5%, 36 мес. – 75%, 48 мес. – 69%, 60 мес. – 68%. Съответно за първия подпериод е: 12 мес. – 95%, 24 мес. – 87%, 36 мес. – 77%, 48 мес. – 67%, 60 мес. – 64% и за втория: 12 мес. – 85%,

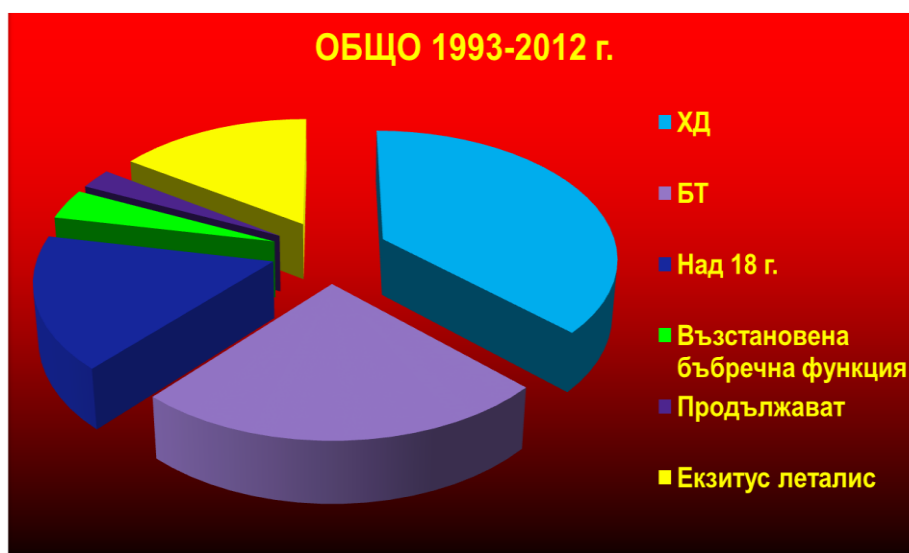
24 мес. – 73%, 36 мес. – 73%, 48 мес. – 73%, 60 мес. – 73%. Не е направен анализ по възрастови групи, поради малкия брой лица в някои от тях.



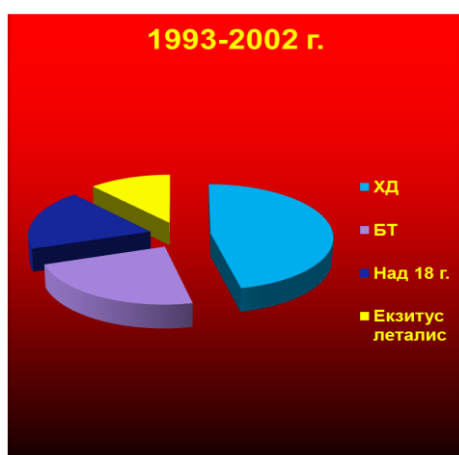
Фиг.26. Преживяемост на метода

Причините за преустановяване на ПД или снемане на болните от наблюдение (изход) общо за целия период са следните: преминаване на ХД – 29 (37%), извършена БТ – 19 (24%), навършване на 18 год. и прехвърляне за лечение към диализен център за възрастни – 13 (17%), екзитус леталис – 12 (15%), възстановена бъбречна функция до степен, неизискваща диализно лечение – 3 (4%), продължават лечението с ПД в края на проучването – 2 (3%). При 3 деца ПД е продължена след неуспешна БТ, съответно – 2 през първия подпериод и 1 през втория, а 3 след продължително преминаване на ХД от ПД, отново се завръщат на ПД, съответно – 2 през първия подпериод и 1 през втория. Те са прибавени към общата бройка като ново лечение с ПД и по този начин възможният изход от ПД става 78. През периода 1993-2002 г. едно момиче заминава за Испания за БТ, докато изчаква там тя да се осъществи, прави екзитус леталис, но за целта на проучването се брой като такъв изход от ПД. За периода 1993-2002 г. изходът от ПД

е: преминаване на ХД – 20 (47%), извършена БТ – 10 (22%), навършване на 18 год. и прехвърляне за лечение към диализен център за възрастни – 8 (19%), екзитус леталис – 5 (12%), а за периода 2003-2012 г. съответно: преминаване на ХД – 9 (26%), извършена БТ – 9 (26%), навършване на 18 год. и прехвърляне за лечение към диализен център за възрастни – 5 (14%), екзитус леталис – 7 (20%), възстановена бъбречна функция до степен, неизискваща диализно лечение – 3 (8%), продължават лечението с ПД в края на проучването – 2 (6%). Изходът от ПД е представен на Фиг.27, 28 и 29.



Фиг.27. Изход от ПД 1993 – 2012 г.



Фиг.28. Изход от ПД 1993 – 2002 г.



Фиг.29. Изход от ПД 2003 – 2012 г.

Направеният анализ показва, че през периода 1993-2002 г. повече болни преминават на ХД в сравнение с периода 2003-2012 г., като е установена статистическа значимост ($\chi^2=4,18$, $p<0,05$). Този резултат дава основание да се проучат причините за преминаване на ХД.

Общо за целия период с най-голяма честота е перитонитът – 20 деца (69%), следван от лоша УФ (влошена функция на ПМ или масивни интраабдоминални сраствания) – 4 болни (13,5%) и по 1 (3,5%) с инфекция на подкожния тунел на катетъра, с малпозиция на катетъра, комбинация малпозиция на катетъра с лоша УФ, с нисък транспортен статус, отказ на родителите. За периода 1993-2002 г. преминаването от ПД на ХД е в резултат на: перитонит – 17 деца (85%), лоша УФ (влошена функция на ПМ или масивни интраабдоминални сраствания) – 2 (10%) и 1 (5%) с нисък транспортен статус, а за периода 2003-2012 г. съответно: перитонит – 3 пациенти (33,3%), лоша УФ (влошена функция на ПМ) – 2 (22,2%) и по 1 (11,1%) с инфекция на подкожния тунел на катетъра, с малпозиция на катетъра, комбинация малпозиция на катетъра с лоша УФ, отказ на родителите. Причините за преминаване от ПД на ХД са представени на Фиг. 30, 31 и 32.



Фиг.30. Причини за преминаване от ПД на ХД 1993 – 2012 г.



Фиг.31. Причини за преминаване от ПД на ХД 1993 – 2002 г.



Фиг.32. Причини за преминаване от ПД на ХД 2003 – 2012 г.

Сравнението на резултатите за двата подпериода установява, че през 1993-2002 г. повече пациенти преминават от ПД на ХД вследствие на перитонит, отколкото през 2003-2012 г., което е и статистически значимо ($\chi^2=9,8$, $p<0,01$).

6.6. НЕИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ

6.6.1. МЕХАНИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ

Наблюдавани са различни неинфекциозни усложнения, като най-чести са механичните. Общо за периода 1993-2012 г. са установени 23 случая на такива проблеми при 22 деца (30,5%), а за двата подпериода съответно – 12 епизода при 11 болни (28,2%) през първия и 11 епизода при 11 болни (33,3%) през втория. При 17 от 23 (73,9%) за целия период се налага хирургично лечение, а за двата подпериода – при 10 от 12 (83,3%) за първия и при 7 от 11 (63,6%) за втория. От свързаните с катетъра, малпозиция е доказана при 11 пациенти (15,2%) за целия период на проучването, респективно при 4 (10,2%) за периода 1993-2002 и при 7 (21,2%) за периода 2003-2012 г. Тя се появява средно 150 ± 160 дни след започване на ПД (от 14 до 426 дни), но има известно групиране: през първия месец – при 3, от

3-я до 6-я мес – 3 и след 9-я мес – 3. Проявите са свързани със затруднения предимно с дренирането на диализатния разтвор, отколкото с вливането. Поради персистиране на проблемите, при 6 е извършена хирургическа ревизия, като при 4 е поставен нов катетър и продължават ПД, а 2 преминават на ХД, отчасти и по желание на родителите. Останалите 5 преодоляват състоянието без оперативна намеса и продължават ПД. На второ място по честота в тази група е запушването от оментум, наблюдавано при 5 деца (6%) за периода 1993-2012 г., а за двата подпериода съответно – при 3 (7,5%) през първия и при 2 (6%) през втория. То се явява сравнително рано – средно 60 ± 88 дни след началото на ПД (от 5 до 215 дни), като при 4 е през първия мес. и само при 1 след 7-я мес. Проявява се с прогресираща невъзможност за вливане и дрениране на разтвора. При всички пациенти е извършена ревизия с парциална оментектомия, поставяне на нов катетър и продължават ПД. Наблюдавани са 2 епизода на пълно изпадане на перитонеалния катетър от коремната кухина при 1 момче, което започва диализа на 3 мес. възраст. Първия път катетърът изпада у дома след 5-я мес. от началото на ПД, но поради трудностите за провеждане на хронично ХД, е поставен нов перитонеален катетър, който отново изпада 10 дни след операцията по време на престой в СБАЛДБ, тогава е имплантиран трети и детето продължава ПД. Трябва да се отбележи, че преди първото изпадане на катетъра има предхождаща ИПТ, причинена от *Klebsiella* и излекувана, но самите епизоди не са съпроводени с инфекциозни или други усложнения. Важно значение има и фактът, че детето е с изоставане във физическото развитие и почти липсваща подкожна мастна тъкан. От механичните проблеми, свързани с повишеното ИПН, най-честа е хернията – 3 случая на ингвинална (4%) за периода 1993-2012 г., в 2 едностранна и в 1 двустранна, за двата подпериода съответно – 1 (2,5%) през първия и

2 (6%) през втория. Тя се появява също сравнително рано, средно 163 ± 235 дни след началото на ПД (от 15 до 434 дни), като при 2 деца е до 45-я ден и при 1 след 14-я мес. Всички хернии са фиксирани хирургично и децата са продължили ПД. Установено е и 1 хидроцеле (1%) на 10-я ден от започване на диализата, което е оперирано и детето продължава ПД. При нито един от тези пациенти няма регистриран рецидив. Диагностициран е 1 случай (1%) с изтичане на диализатен разтвор покрай катетъра при момче, изявяващ се с подкожен оток в пубисната област, заедно с недостатъчна УФ. Той се развива след 3-я мес. от началото на ПД и е третиран консервативно, като ПД е преустановена, детето преминава на ХД за 2 седмици, след което ПД е подновена безпроблемно. При всички останали пациенти, когато се налага, периперативно преминават за кратко на ХД. Резултатите са представени в Табл.5.

| ВИД | ОБЩО | 1993-2002 г. | 2003-2012 г. |
|------------------------|-------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Малпозиция на катетъра | 11 (15,2%) ревизия – 4 ХД – 2 | 4 (10,2%) ревизия – 3 | 7 (21,2%) ревизия – 1 ХД – 2 |
| Запушване от оментум | 5 (6%) оментектомия | 3 (7,5%) | 2 (6%) |
| Издаване на катетъра | 2 пъти на 1 пациент (1%) | 2 пъти на 1 пациент (2,5%) | |
| Ингвинална херния | 3 (4%) операция | 1 (2,5%) | 2 (6%) |
| Хидроцеле | 1 (1%) операция | 1 (2,5%) | |
| Изтичане на диализат | 1 (1%) консервативно | 1 (2,5%) | |

Табл.5. Механични усложнения

Честотата и видът на установените механични усложнения не показват статистически значима разлика и динамика за двата подпериода.

6.6.2. ДРУГИ НЕИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ

Други неинфекциозни проблеми, свързани с метода, са наблюдавани при 19 деца (26,3%) общо за периода на проучването, респективно за двата подпериода – при 12 (30,7%) за първия и при 7 (21,2%) за втория. От тях, на първо място по честота е екструзията на подкожния маншон на катетъра. Общо за периода 1993-2012 г. тя е налице в 10 случая (13,8%), а за двата подпериода съответно – в 7 (17,9%) през първия и в 3 (9%) през втория. При 2 пациенти има предхождаща ИИМК, а при други 2 последваща, на новооформеното изходно място, след излизането на маншона извън кожата. Не са доказани ИПТ и перитонит при нито едно дете. Прави впечатление, че екструзията на подкожния маншон се случва при болни със слабо изразена подкожна мастна тъкан и не зависи от възрастта и размера им. На второ място е хемоперитонеумът, диагностициран при 8 пациенти (11,1%) за периода 1993-2012 г., а за двата подпериода съответно – при 5 (12,8%) през първия и при 3 (9%) през втория. Засегнати са предимно момичета – 6 (75%), като от тях 4 (50%) са в пубертетна възраст, с редовна менструация и хемоперитонеумът се развива около месечния им цикъл. При другите 2 момичета в предпубертетна възраст и без менструация, както и при 2 момчета появата на кръв в диализатния разтвор може да се свърже с използването на повече смени с висока глюкозна концентрация. Състоянието е самоограничаващо се, продължава не повече от 2-3 дни и при нито едно дете не се налагат допълнителни изследвания или специфично лечение. Рецидивиращ хилоперитонеум е наблюдаван при момиче на 12 г. То започва хронидиализното

лечение с ПД, след 7 мес., поради резистентен на лечението перитонит, причинен от *Serratia marcescens* преминава на ХД, но след 9 мес. А-В фистулата му тромбозира и с оглед трудно осъществяване на траен съдов достъп за ХД отново преминава на ПД. По време на имплантирането на катетъра са констатирани сраствания и е направена адхезиолиза. Именно през втория период на лечение с ПД, в продължение на 12 мес., то се явява в СБАЛДБ три пъти с мътен, млечнобял диализатен разтвор, без други оплаквания. Изследванията доказват висок брой левкоцити в диализатния разтвор, но 90% са лимфоцити, а микробиологичните посявки остават стерилни. Помътняването преминава спонтанно за 1-3 дни и не изисква специфична терапия. Тези усложнения не се нуждаят от хирургично лечение при нито едно дете. Те също така не показват статистически значима разлика и динамика за двата подпериода. Данните са представени в Табл.6.

| ВИД | ОБЩО | 1993-2002 г. | 2003-2012 г. |
|----------------------|-------------|---------------------|---------------------|
| Екструзия на маншона | 10 (13,8%) | 7 (17,9%) | 3 (9%) |
| Хемоперитонеум | 8 (11,1%) | 5 (12,8%) | 3 (9%) |
| Хилоперитонеум | 1 (1%) | | 1 (3%) |

Табл.6. Други неинфекциозни усложнения

При нито един пациент не са наблюдавани хидроторакс, пневмоперитонеум и инкапсулираща перитонеална склероза (ИПС).

Трябва да се отбележи един рядък и интересен случай, който по своето клинично протичане и находка, трудно може да бъде отнесен към ИПС. При едно момиче със синдром на Goodpasture, започнало ПД на 6 г. възраст и провеждащо все още имunosупресия с циклоспорин А, след 34-я месец от началото на диализата се

наблюдават 3 епизода на остри коремни болки, хематемеза и мелена за 2-3 дни, които отзвучават спонтанно, но времето между появата им прогресивно се скъсява. Направени са гастроскопия и колоноскопия без да докажат патологични изменения, а от изотопното изследване на червата има съмнение за Мекелов дивертикул. С оглед на това е предприета експлоративна лапаротомия, която открива оментума срастнал към париеталния перитонеум на предната коремна стена. Констатирано е задебеляване на стената и серозата на 2/3 от червата, предимно в мезентериалната им част, катетърът е свободен и е оставен на място. Извършена е парциална оментектомия, като хистологичното изследване не установява патологични промени. Поради съмнение за евентуална етиологична роля на циклоспорин А, приемът му е спрял и детето продължава ПД още 13 мес., без повече подобни инциденти.

6.7. ИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ

6.7.1. ИНФЕКЦИЯ НА ИЗХОДНОТО МЯСТО НА КАТЕТЪРА

За периода 1993-2012 г. са диагностицирани общо 16 епизода на ИИМК при 12 деца (16,6%), а за двата подпериода респективно – 10 при 7 деца (17,9%) за първия и 6 при 5 деца (15,1%) за втория. Основните причинители са Грам (+) бактерии, както за целия период на проучването – *Staphylococcus aureus* (*S. aur.*) в 10 случая (62,5%) и *Staphylococcus epidermidis* (*S. epid.*) в 4 (25%), така и за двата подпериода съответно – *S. aur.* в 6 (60%) и *S. epid.* в 2 (20%) за първия и *S. aur.* в 4 (80%) и *S. epid.* в 2 (20%) за втория.

Резултатите за честотата и причинителите на ИИМК са дадени в Табл.7.

| | ОБЩО | 1993-2002 г. | 2003-2012 г. |
|-------------------|-----------------|---------------------|---------------------|
| Епизоди / деца | 16 / 12 (16,6%) | 10 / 7 (17,9%) | 6 / 5 (15,1%) |
| Причинител | | | |
| <i>S. aur.</i> | 10 (62,5%) | 6 (60%) | 4 (80%) |
| <i>S. epid.</i> | 4 (25%) | 2 (20%) | 2 (20%) |
| <i>Klebsiella</i> | 2 (12,5%) | 2 (20%) | |

Табл.7. Честота и причинители на ИИМК

Двете ИИМК, дължащи се на *Klebsiella*, са при едно и също дете с изведени кутанно уретери, като от урината му многократно е изолиран същият микроорганизъм. При други 4 деца с повторна инфекция, причинителят е както при предходната такава. Честотата и причинителите на ИИМК, с изключение на *Klebsiella* не показват статистически значима разлика и динамика за двата подпериода.

Общо за целия период са излекувани 4 ИИМК (25%), 12 (75%) прогресират до ИПТ, съответно за двата подпериода – оздравяват 2 (20%) с 8 ИПТ (80%) за първия и санирани 2 (33%) с 4 ИПТ (67%) за втория. Едно дете с ИИМК от *S. epid.*, едновременно с нея развива и перитонит със същия микроорганизъм. Прави впечатление, че всички случаи, дължащи се на *S. epid.*, включително и перитонита са излекувани, докато тези, причинени от *S. aur.* и *Klebsiella* не се повлияват от терапевтичните мерки и всички прогресират до ИПТ. Няма статистически значима разлика и динамика за двата подпериода по отношение честотата, причинителите и изхода на ИИМК, но трябва да се отбележи известна тенденция за намаление на установените случаи и увеличение на относителния дял на санираните през периода 2003-2012 г. в сравнение с периода 1993-2002 г.

Данните за изхода на ИИМК са представени в Табл.8.

| ИЗХОД | ОБЩО | 1993-2002 г. | 2003-2012 г. |
|-----------------------------|--|--|------------------------|
| Излекувана | 4 (25%) | 2 (20%) | 2 (33%) |
| Инфекция на подкожния тунел | 12 (75%) S. aur. – 10 Klebsiella – 2 | 8 (80%) S. aur. – 6 Klebsiella – 2 | 4 (67%) S. aur. – 4 |
| Перитонит (излекуван) | 1 (8%) S. epid. | | 1 S. epid. |

Табл.8. Изход на ИИМК

6.7.2. ИНФЕКЦИЯ НА ПОДКОЖНИЯ ТУНЕЛ

Инфекцията на подкожния тунел на катетъра се явява като усложнение на ИИМК при всички от регистрираните 12 случая при 8 деца (11,1%) за периода 1993-2012 г., както и за двата подпериода – 8 при 5 болни (12,8%) за първия и 4 при 3 болни (9%) за втория. В резултат на това, причинителите са същите, като при неизлекуваните ИИМК – S. aur. в 10 (83,3%) и Klebsiella в 2 (16,7%) за целия период, съответно за двата подпериода – S. aur. в 6 (75%) и Klebsiella в 2 (25%) за първия и S. aur. в 4 (100%) за втория. Двете инфекции от Klebsiella са при едно и също дете с кутанни уретеростоми, описано по-горе. При други 3 деца с повторна ИПТ, микроорганизмът е отново S. aur. Честотата и етиологичния агент на наблюдаваните ИПТ са представени в Табл.9.

| | ОБЩО | 1993-2002 г. | 2003-2012 г. |
|----------------|----------------|---------------------|---------------------|
| Епизоди / деца | 12 / 8 (11,1%) | 8 / 5 (12,8%) | 4 / 3 (9%) |
| Причинител | | | |
| S. aur. | 10 (83,3%) | 6 (75%) | 4 (100%) |
| Klebsiella | 2 (16,7%) | 2 (25%) | |

Табл.9. Честота и причинители на ИПТ

За периода на проучването са излекувани 5 ИПТ (41,6%), а за двата подпериода – 3 (37,5%) за първия и 2 (50%) за втория. Независимо от по-високия процент на оздравяване в сравнение с ИИМК, ИПТ се асоциира с по-сериозни усложнения. В 8 случая (66,6%) за периода 1993-2012 г. едновременно с нея се развива и перитонит със същия микроорганизъм, като при 7 от тях това е *S. aur.* (87,5%) и при 1 *Klebsiella* (12,5%), съответно за подпериодите – 5 (62,5%), от които в 4 *S. aur.* (80%) и в 1 *Klebsiella* (20%) за първия и 3 (75%) от *S. aur.* (100%) за втория. Освен това, за целия период 3 деца (25%) правят флегмон на предната коремна стена, като при 2 причинител е *S. aur.* (66,6%) и при 1 *Klebsiella* (33,4%), респективно за подпериода 1993-2002 г. 2 болни (25%), като при 1 причинител е *S. aur.* (50%) и при 1 *Klebsiella* (50%) и за подпериода 2003-2012 г. 1 болен (25%) със *S. aur.* (100%). За овладяване на инфекцията от *S. aur.* при 4 пациенти (33,3%) за периода на проучването се налага екстирпирание на катетъра и впоследствие имплантиране на нов, а при 1 (8,3%) трайно да премине на ХД, като за подпериодите съответно четиримата с екстирпиран и заменен катетър са през първия, а трайно прехвърленият на ХД през втория. Болните преминават на ХД чрез временен съдов достъп, най-често в рамките на 1 мес., до оздравяване на процеса, след това се поставя нов перитонеален катетър и се продължава ПД. Така е процедирано и при другите 2 деца с флегмон на предната коремна стена, като за едното 1 мес. е достатъчен за овладяване на инфекцията, а при второто това става за 4 мес. При детето с кутанни уретеростоми двукратно е регистрирана ИИМК и ИПТ, като първия път тя е излекувана, но при втория води до перитонит и флегмон на предната коремна стена и то също е прехвърлено трайно на ХД.

Резултатите за изхода на ИПТ са дадени в Табл.10.

| ИЗХОД | ОБЩО | 1993-2002 г. | 2003-2012 г. |
|-------------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| Излекувана | 5 (41,6%) | 3 (37,5%) | 2 (50%) |
| Перитонит | 8 (66,6%) S. aur. – 7 (87,5%) Klebsiella – 1 (12,5%) | 5 (62,5%) S. aur. – 4 (80%) Klebsiella – 1 (20%) | 3 (75%) S. aur. – 3 |
| Флегмон на предната коремната стена | 3 (25%) S. aur. – 2 (66,6%) – нов катетър Klebsiella – 1 (ХД) (33,4%) | 1 (12,5%) S. aur. нов катетър Klebsiella – 1 (12,5%) – ХД | 1 (25%) S. aur. – нов катетър |
| Нов катетър | 4 (33,3%) S. aur. | 4 (50%) S. aur. | |
| Преминаване на ХД | 1 (8,3%) S. aur. | | 1 (25%) – S. aur. |

Табл.10. Изход на ИПТ

Не се доказва статистически значима разлика и динамика за двата подпериода по отношение честотата, причинителите и изхода на ИПТ, но както при ИИМК, прави впечатление известна тенденция за намаление на установените случаи и увеличение на относителния дял на излекуваните през периода 2003-2012 г. в сравнение с периода 1993-2002 г.

6.7.3. ПЕРИТОНИТ

6.7.3.1. ЧЕСТОТА, ПРЕДШЕСТВАЩА ПРИЧИНА И ВРЕМЕ ДО ПОЯВАТА НА ПЪРВИЯ ЕПИЗОД

За периода 1993-2012 г. са диагностицирани общо 99 перитонита, а за двата подпериода – 70 за първия и 29 за втория.

Има също така общо 8 епизода на релапсиращ, съответно 5 за първия подпериод и 3 за втория, но съгласно препоръките на ISPD те не са включени в горните цифри и при изчисляване на честотата. Тя е 1 перитонит на 20,33 пациенто-месеца за целия период, съответно 1 / 19,13 пациенто-месеца за първия подпериод и 1 / 23,24 пациенто-месеца за втория. Предшестваща причина е установена в 14 случая (14,1%) за периода на наблюдение, респективно в 9 (12,8%) през първия подпериод и в 5 (17,2%) през втория. На първо място е ИПТ, като данните за нейната честота, причинители и изход са посочени в горния абзац. На второ място е перфорация на катетъра, наблюдавана общо 3 пъти (3%), от които 2 (2,8%) през първия подпериод и 1 (3,4%) през втория. При едното дете, родителят извършващ диализата перфорира катетъра с клампиращ инструмент и предизвиква инфекция с *Candida*, при другото катетърът е пробит от нокът на домашен любимец, котка, но посявките остават стерилни, а при третото има спонтанна перфорация, водеща до инфекция с *Acinetobacter*. Перитонитът е излекуван и в трите случая. На трето място е наличието на кутанни уретеростоми при 2 деца (2%) през периода 1993-2002 г., като едното е описаното по-горе с ИИМК, ИПТ и перитонит, причинени от *Klebsiella*. Другото започва хроничната диализа с ХД, но след 5 мес. се образуват тежки аневризми на А-В фистулата и тя трябва да се затвори. Създаването на друг траен съдов достъп за ХД е проблемно и то преминава на ПД. След 8 мес. развива перитонит от *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aer.*), който е изолиран многократно от урината му. Проведената антибиотична терапия не дава резултат, катетърът е екстирпиран и детето е прехвърлено на ХД чрез временен съдов достъп за 3 мес. до овладяване на инфекцията. Впоследствие отново е имплантиран перитонеален катетър и е започната ПД. Два месеца по-късно, пак се появява перитонит, причинен от *Ps. aer.* и резистентен на лечението,

което налага да се екстирпира катетърът и детето да премине трайно на ХД. През периода 2003-2012 г., 1 пациент (1%) с ИИМК от *S. epid.* прави перитонит със същия причинител, който е излекуван.

Общият брой регистрирани епизоди, честотата на перитонита и установена предшестваща причина са показани в Табл.11.

| | ОБЩО | 1993-2002 г. | 2003-2012 г. |
|-----------------------------|--------------|--|------------------------------------|
| Епизоди | 99 | 70 | 29 |
| Честота | 1 / 20,33 м. | 1 / 19,13 м. | 1 / 23,24 м. |
| Предшестваща причина | 14 (14,1%) | 9 (12,8%) | 5 (17,2%) |
| Инфекция на подкожния тунел | 8 (8%) | 5 (7,1%) | 3 (10,3%) |
| Перфорация на катетъра | 3 (3%) | 2 (2,8%) 1 – <i>Candida</i> 1 – б. п. | 1 (3,4%) – <i>Acynetobacter</i> |
| Кутанни уретеростоми | 2 (2%) | 1 – <i>Ps. aer.</i> 1 – <i>Klebsiella</i> | |
| Инфекция на изходното място | 1 (1%) | | 1 (3,4%) – <i>S. epid.</i> |

Табл.11. Честота на перитонита и предшестващи причини

Не се доказва статистически значима разлика и динамика за двата подпериода по отношение честотата на перитонит, изразена като 1 епизод/пациенто-месеци и предшестващите причини, но прави впечатление известна тенденция за намаление на честотата и увеличение на относителния дял на предшестващите причини през периода 2003-2012 г. в сравнение с периода 1993-2002 г. Броят епизоди на перитонит през периода 2003-2012 г. обаче е

статистически достоверно по-малък ($\chi^2=16,98$, $p<0,001$) в сравнение с периода 1993-2002 г.

Времето до появата на първия перитонит е $12,6\pm 17,4$ мес. за целия период и съответно $13,1\pm 15,7$ мес. за първия и $11,8\pm 20,3$ мес. за втория, като не се установява статистически значима разлика и динамика за двата подпериода.

При децата на АПД са регистрирани 11 перитонита с честота 1 / 22 пациенто-месеца, докато при тези на КАПД 88 епизода с честота 1 / 20,12 пациенто-месеца, като не се установява статистически значима разлика.

6.7.3.2. БРОЙ ПЕРИТОНИТИ НА ЕДИН ПАЦИЕНТ

Общо за целия период 23 пациенти (32%) не са имали нито един перитонит, 25 (35%) са с 1 епизод, 9 (12%) с 2, 8 (11%) с 3, 3 (4%) с 4, 2 (3%) с 5, 1 (1,5%) с 6 и 1 (1,5%) със 7. Съответно 8 (20,5%) нямат нито един епизод, 14 (36%) са с 1, 4 (10%) са с 2, 7 (18,5%) са с 3, 3 (7,5%) са с 4, 1 (2,5%) е с 5, 1 (2,5%) с 6 и 1 (2,5%) със седем за първия подпериод. За втория подпериод 15 (46%) са без нито един перитонит, 11 (33%) са с 1, 5 (15%) са с 2, 1 (3%) е с 3 и 1 (3%) с 5. Броят перитонити на 1 дете е даден в Табл.12.

Установява се статистически значимо увеличение на относителния дял на болните без нито един перитонит през периода 2003-2012 г. в сравнение с периода 1993-2002 г. ($\chi^2=9,78$, $p<0,01$), както и статистически достоверно намаление на относителния дял на тези с 3 епизода ($\chi^2=11,18$, $p<0,001$) през периода 2003-2012 г. в сравнение с периода 1993-2002 г. Не се доказва статистически значима разлика и динамика за двата подпериода по отношение на пациентите с 1, 2 и 5 епизода на перитонит, а следва да се отбележи,

че през периода 2003-2012 г. няма нито едно дете с 4, 6 и 7 епизода, за разлика от периода 1993-2002 г.

| Брой перитонити на 1 пациент | ОБЩО | 1993-2002 г. | 2003-2012 г. |
|-------------------------------------|-------------|---------------------|---------------------|
| 0 | 23 (32%) | 8 (20,5%) | 15 (46%) |
| 1 | 25 (35%) | 14 (36%) | 11 (33%) |
| 2 | 9 (12%) | 4 (10%) | 5 (15%) |
| 3 | 8 (11%) | 7 (18,5%) | 1 (3%) |
| 4 | 3 (4%) | 3 (7,5%) | |
| 5 | 2 (3%) | 1 (2,5%) | 1 (3%) |
| 6 | 1 (1,5%) | 1 (2,5%) | |
| 7 | 1 (1,5%) | 1 (2,5%) | |

Табл.12. Брой перитонити на един пациент

6.7.3.3. ПРИЧИНИТЕЛИ

За периода на наблюдение в 35 случая (35,3%) посявките остават стерилни и не се изолира патоген, респективно в 25 (35,7%) за първия подпериод и в 10 (34,5%) за втория. В останалите общо 63 епизода (63,6%) са установени различни микроорганизми, като за първия подпериод в 44 (62,8%), а за втория в 19 (65,5%). Преобладават Грам (+) бактерии, представени главно от *S. aug.* и *S. epid.*, следвани от Грам (-), гъбички и анаероби. През периода 2003-2012 г. в 3 случая (10,3%) са изолирани по два инфекциозни агента. При едно дете (1%) няма данни за етиологията, защото прави екзитус леталис с перитонит у дома. Трябва да се отбележи, че

причинител в наблюдаваните случаи на релапсиращ перитонит, които не са включени в общата статистика, за целия период при 2 деца е *S. epid.*, при 1 *Escherichia coli* (*E. coli*), при 1 *Serratia marcescens* (*Serr. marc.*), а при 4 не е изолиран патоген.

Данните за причинителите на перитонит са представени в Табл.13.

| Причинител | ОБЩО | 1993-2002 г. | 2003-2012 г. |
|---|------------|--------------|--------------|
| Без растеж | 35 (35,3%) | 25 (35,7%) | 10 (34,5%) |
| <i>S. aur.</i> | 22 (22,2%) | 15 (21,4%) | 7 (24,1%) |
| <i>S. epid.</i> | 9 (9%) | 7 (10%) | 2 (6,8%) |
| <i>Candida</i> | 9 (9%) | 9 (12,8%) | |
| <i>Acynetobacter</i> | 4 (4%) | 1 (1,4%) | 3 (10,3%) |
| <i>E. coli</i> | 3 (3%) | 2 (2,8%) | 1 (3,4%) |
| <i>Ps. aer.</i> | 3 (3%) | 3 (4,3%) | |
| <i>Klebsiella</i> | 3 (3%) | 3 (4,3%) | |
| <i>Enterococcus</i> | 2 (2%) | 1 (1,4%) | 1 (3,4%) |
| <i>Serr. marc.</i> | 2 (2%) | | 2 (6,8%) |
| <i>Clostridium difficile</i> (<i>Cl. diff.</i>) | 2 (2%) | 2 (2,8%) | |
| α - <i>Streptococcus</i> | 1 (1%) | 1 (1,4%) | |
| Неизвестен | 1 (1%) | 1 (1,4%) | |
| <i>Candida</i> + <i>Cl. diff.</i> | 1 (1%) | | 1 (3,4%) |
| <i>Candida</i> + <i>Serr. marc.</i> | 1 (1%) | | 1 (3,4%) |
| <i>S.epid.</i> + <i>Acynetobacter</i> | 1 (1%) | | 1 (3,4%) |

Табл.13. Причинители на перитонит

Не се доказва статистически значима разлика и динамика за двата подпериода по отношение честотата на отделните причинители, с изключение на гъбичките, които са статистически достоверно по-малко ($\chi^2=4,46$, $p<0,05$) през периода 2003-2012 г. в сравнение с периода 1993-2002 г. Прави впечатление, че през периода 2003-2012 г. няма перитонит от *Ps. aer.* и *Klebsiella*, но през първия период те са главно за сметка на 2 деца с кутанни уретеростоми, като едното е с 3 епизода от *Klebsiella*, а другото с 2 от *Ps. aer.* Също така, през втория период няма регистриран перитонит от α -*Streptococcus*, а през първия комбинация от 2 инфекциозни агента.

6.7.3.4. ИЗХОД И УСЛОЖНЕНИЯ

За периода 1993-2012 г. са излекувани общо 74 перитонита (74,8%), в 20 случая (20,2%) болните преминават на ХД, в 3 (3%) катетърът е екстирпиран, като след овладяване на инфекцията и поставяне на нов ПД продължава, а в 2 (2%) е регистриран екзитус леталис. През първия подпериод перитонитът е излекуван в 50 случая (71,5%), в 17 (24,3%) болните преминават на ХД, в 2 (2,8%) катетърът е екстирпиран и впоследствие ПД е продължена, а в 1 (1,4%) е налице екзитус леталис. Съответно, през втория подпериод перитонитът е излекуван в 24 случая (82,8%), в 3 (10,4%) болните преминават на ХД, в 1 (3,4%) катетърът е екстирпиран и по-късно ПД е продължена, а при 1 (3,4%) има екзитус леталис. Наблюдавани са и някои усложнения, съпътстващи перитонита. Едно момиче на ПД постъпва в хирургично отделение на районната болница с клинични и лабораторни данни за перитонит и е подложено на лапаротомия и релапаротомия, поставяне на 2 дрена в коремната кухина и провеждане на лаваж, като в резултат на това, след

овладяване на инфекцията и хоспитализиране в СБАЛДБ се оказва, че перитонеалният катетър не функционира и са се развили значителни интраабдоминални сраствания, поради което трябва да премине на ХД. При друго момиче с рефрактерен гъбичен перитонит е екстирпиран перитонеалният катетър, провеждана е ХД чрез временен съдов достъп до клинично и лабораторно саниране на инфекцията, но при опита за поставяне на нов катетър за ПД се установява малък капсулиран абсцес в малкия таз и то преминава трайно на ХД. Едно дете получава хематемеза и мелена в хода на кандидозен перитонит и е прехвърлено на ХД. Друго прави остър панкреатит непосредствено след овладяване на перитонита, но е лекувано консервативно и ПД не е преустановявана. В 3 от случаите, когато е необходимо да се екстирпира перитонеалният катетър, болните преминават на ХД чрез временен съдов достъп до оздравяване на инфекцията, след това се поставя нов катетър и се продължава ПД. Всички пациенти на АПД, при диагностициране на перитонит преминават на КАПД до неговото саниране и след това отново се връщат на АПД.

Резултатите за изхода от перитонит са показани в Табл. 14.

| ИЗХОД | ОБЩО | 1993-2002 г. | 2003-2012 г. |
|--|-------------|---------------------|---------------------|
| Излекуван | 74 (74,8%) | 50 (71,5%) | 24 (82,8%) |
| Преминаване на ХД | 20 (20,2%) | 17 (24,3%) | 3 (10,4%) |
| Екстирпация и поставяне на нов катетър | 3 (3%) | 2 (2,8%) | 1 (3,4%) |
| Екзитус леталис | 2 (2%) | 1 (1,4%) | 1 (3,4%) |

Табл.14. Изход от перитонит

Не се доказва статистически значима разлика и динамика за двата подпериода по отношение относителния дял на възможния изход от перитонит, с изключение на преминаването на ХД, което е показано по-горе на Фиг. 34, 35 и 36 при причините за изход от ПД. Прави впечатление тенденцията за увеличаване на относителния дял на излекуваните перитонити през периода 2003-2012 г.

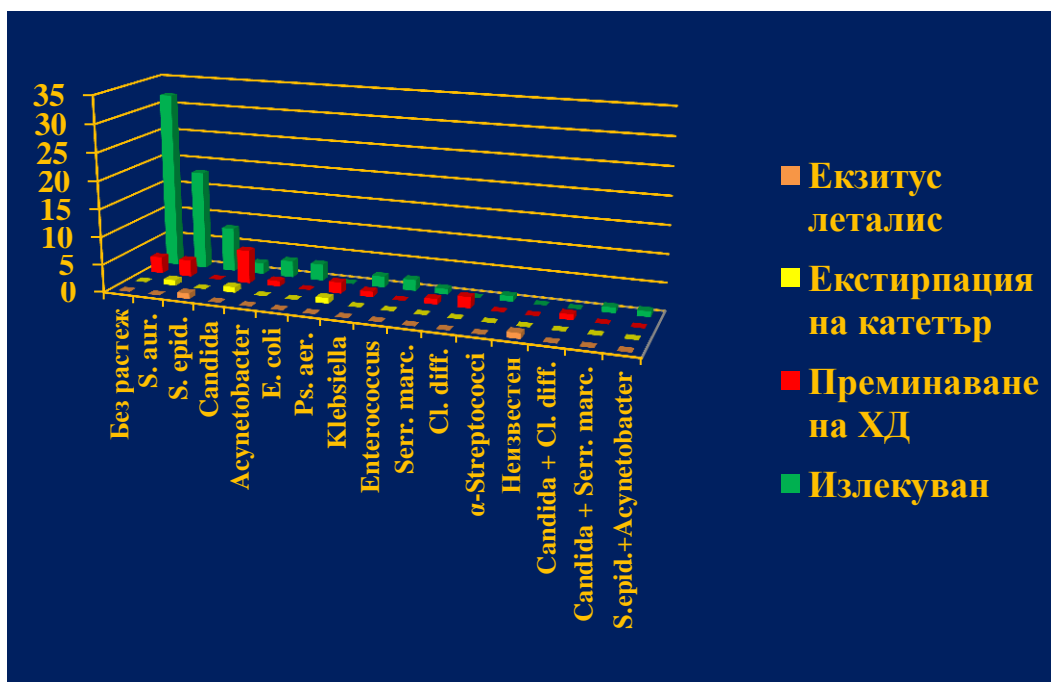
6.7.3.5. ВРЪЗКА МЕЖДУ ПРИЧИНТЕЛ И ИЗХОД

Анализът на корелацията между изхода от перитонита и причинителя му, показва ролята на определени патогени за неблагоприятен резултат. Най-тежкия такъв е екзитус леталис, а другите – преминаване на ХД и екстирпация на перитонеалния катетър при рефрактерни на лечението случаи. При две деца е регистриран екзитус в хода на перитонит, като те са дискутирани при причините за леталитет. С оглед на силното влияние на социално-икономическите фактори, както и наличието на значима коморбидност и при двете, е трудно да се направят достоверни заключения за връзката на конкретния причинител, още повече, че при едното дете той е неизвестен, с настъпилия неблагоприятен изход. Перитонитът, както е изложено по-горе, е основен фактор за провал на методиката и преминаване на ХД и за двата подпериода, но през втория има статистически значимо намаление на тази причина, което е свързано с понижената честота на определени причинители – гъбички и анаероби. Екстирпирането на катетъра, от своя страна е свързано с допълнителни оперативни интервенции, болестност и хоспитализации.

Резултатите за изход на перитонита в зависимост от причинителя са представени в Табл.15 и графично на Фиг.33.

| Причинител / ИЗХОД | Излекуван | Преминаване на ХД | Екстирпация на катетъра | Екзигус леталис |
|-------------------------|------------|-------------------|-------------------------|-----------------|
| Без растеж | 32 (91,4%) | 3 (8,6%) | | |
| S. aur. | 18 (81,9%) | 3 (13,6%) | 1 (4,5%) | |
| S. epid. | 8 (88,9%) | | | 1 (11,1%) |
| Candida | 2 (22,2%) | 6 (66,7%) | 1 (11,1%) | |
| Acynetobacter | 3 (75%) | 1 (25%) | | |
| E. coli | 3 (100%) | | | |
| Ps. aer. | | 2 (66,7%) | 1 (33,3%) | |
| Klebsiella | 2 (66,7%) | 1 (33,3%) | | |
| Enterococcus | 2 (100%) | | | |
| Serr. marc. | 1 (50%) | 1 (50%) | | |
| Cl. diff. | | 2 (100%) | | |
| α -Streptococcus | 1 (100%) | | | |
| Неизвестен | | | | 1 (100%) |
| Candida + Cl. diff. | | 1 (100%) | | |
| Candida + Serr. marc. | 1 (100%) | | | |
| S.epid. + Acynetobacter | 1 (100%) | | | |

Табл.15. Изход от перитонит в зависимост от причинителя



Фиг.33. Изход от перитонит в зависимост от причинителя

При 3 пациенти с рефрактерен перитонит, причинен от *S. aur.*, *Ps. aer.* и *Candida* е екстирпиран катетърът и те преминават краткотрайно на ХД чрез временен съдов достъп. Лечението на инфекцията е продължено и след нейното овладяване е поставен отново перитонеален катетър и ПД е продължена. При излекуваните перитонити ефект е постигнат в 100% от причинените от *E. coli*, *Enterococcus*, *α-Streptococcus*, както и при 2 от комбинациите на патогени, докато на другия полюс са тези с причинител *Ps. aer.*, *Cl. diff.* и комбинацията *Candida + Cl. diff.*, с нито един saniран. В сравнително висок процент са излекувани тези със стерилни посявки, *S. aur.*, *S. epid.*, *Acinetobacter* и *Klebsiella*, докато причинените от *Candida* в едва 22,2%, а тези от *Serr. marc.* се намират по средата с 50%. Съответно причинителите, които водят до преминаване на ХД са главно *Cl. diff.* в 100%, както и комбинацията между него и *Candida*, *Ps. aer.* и *Candida* в 66,6%, междинно положение с 50% заема *Serr. marc.*, след нея се нареждат *Klebsiella* с 33,3% и *Acinetobacter* с 25%. Най-рядко причина за преминаване на

ХД са *S. aug.* и стерилните перитонити, докато при *S. epid.* няма нито един случай.

6.8. БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПРИ ДЕЦА НА ПД

За периода на наблюдение са извършени общо 18 БТ при 17 деца (25%) на ПД, а за двата подпериода – 9 БТ (23%) при 8 болни през първия и 9 БТ (27,2%) при 9 деца през втория. През периода 1993-2002 г. на едно момче е направена втора БТ, 10 мес. след неуспешна първа такава. Времето на диализа до извършването ѝ е общо средно $21,5 \pm 13,47$ мес. (от 5 до 52 мес.), съответно за периода 1993-2002 г. средно $25,7 \pm 15,25$ мес. (от 6 до 52 мес.) и за периода 2003-2012 г. средно $17,3 \pm 12,84$ мес. (от 5 до 42 мес.). В България са трансплантирани общо 7 (38,9%) пациенти, като при 5 от тях (71,4%) донорът е жив, родствен и при 2 (28,6%) трупен, съответно за двата подпериода 2 (22,2%) БТ от трупен донор (100%) за първия и 5 (55,5%) от жив, родствен донор (100%) за втория. В чужбина са трансплантирани общо 11 (61,1%) болни, като при 9 от тях (81,8%) донорът е жив и при 2 (18,2%) трупен, съответно за двата подпериода 7 БТ (77,8%), 5 от жив донор (71,4%) и 2 от трупен донор (28,6%) за първия и 4 (44,5%) от жив донор (100%) за втория. Страните, в които е извършена БТ са както следва: през периода 1993-2002 г. в Пакистан – 5 от жив, неродствен донор, в Гърция – 1 от трупен донор и в Холандия – 1 от трупен донор, а през периода 2003-2012 г. в Пакистан – 2 от жив, неродствен донор, в Италия – 1 от жив, родствен донор и в Австрия – 1 от жив, родствен донор.

Основните данни за децата на ПД с извършена БТ са показани в Табл.16.

| | ОБЩО | 1993-2002 г. | 2003-2012 г. |
|-------------------|-------------|---|---|
| В България | 7 (38,9%) | 2 (22,2%) | 5 (55,5%) |
| Жив донор | 5 (71,4%) | | 5 (100%) |
| Кадавер | 2 (28,6%) | 2 (100%) | |
| В чужбина | 11 (61,1%) | 7 (77,8%) | 4 (44,5%) |
| Жив донор | 9 (81,8%) | 5 (71,4%) Пакистан – 5 | 4 (100%) Пакистан – 2 Италия – 1 Австрия – 1 |
| Кадавер | 2 (18,2%) | 2 (28,6%) Гърция – 1 Холандия – 1 | |

Табл.16. Основни данни за децата на ПД с извършена БТ

Общо при 3 пациенти (16,6%) след направената БТ са наблюдавани усложнения, налагащи диализно лечение. От тях, при 2, трансплантирани през периода 1993-2002 г. в Пакистан от жив, неродствен донор има тромбоза на а. реналис на графта при едното и тромбоза на в. реналис на графта при другото, със загуба на бъбречната функция. При първото, след завръщането му в България и установяване на увреждането, графтът е експлантиран и започва отново ПД от 20-я ден след БТ, но развива перитонит, причинен от Candida в първите дни от възобновяването на лечението и преминава трайно на ХД. При второто, след завръщането му от чужбина също е отстранен графтът и започва отново ПД от 30-я ден след БТ, провежда я още 10 мес. и тогава е трансплантирано за втори път в Пакистан от жив, неродствен донор. Едно момче, с извършена БТ през периода 2003-2012 г. в България, е без функция на графта постоперативно, на следващия ден, поради тежък белодробен оток е

направена спешна ХД, а ПД е започната отново след 48 ч. То продължава да я провежда и до края на проучването. Наблюдавани са усложнения и при екстирпирането на перитонеалния катетър. През периода 2003-2012 г., 2 деца трансплантирани в България, развиват флегмон на предната коремна стена след оперативното отстраняване на перитонеалния катетър, 45 дни след БТ.

7. ОБСЪЖДАНЕ

7.1. НЕОБХОДИМОСТ ОТ ДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ И ИНДИКАЦИИ ЗА ЗАПОЧВАНЕТО МУ

Безспорно, БТ е най-доброто лечение за деца с ХБН и има пълен консенсус по този въпрос. Тя позволява да се води почти нормален живот, да се намали до минимум посещението на болнично заведение и предлага много по-добри възможности от диализата, независимо от нейния вид (68). За съжаление, независимо от постигнатите напредък и резултати, все още има редица ограничения пред БТ, както и недостиг на донори в световен мащаб. Ето защо, дори и да се развиват и увеличават преддиализните БТ, мястото и ролята на диализата не трябва да се омаловажава. За всяко дете с ХБН, диализата трябва да се разглежда като приемлива и може би неизбежна терапевтична опция. Индикациите за започване на диализно лечение при деца с ХБН зависят от комбинация от биохимични, клинични и психо-социални фактори, които трябва да бъдат индивидуализирани при всеки пациент (37). Когато е възможно, диализата трябва да започне достатъчно рано, за да се избегнат малнутрицията и/или значима симптоматика на уремията. Въпреки, че не съществуват определени нива на уреята и креатинина, които да ни задължават да започнем диализа, то тя трябва да бъде обсъдена сериозно при спадане на гломерулната филтрация (ГФ) между 9 и 14 мл/мин/1,73 м² ТП и трябва да бъде препоръчана при спадане на ГФ под 8 мл/мин/1,73 м² ТП (108). Ограничените ежедневни дейности и намалената работоспособност в училище са също водещи причини при децата (166). За разлика от възрастни, децата имат нужда не само да се върнат към предишния им начин на живот, а да им се осигурят оптимални условия за възпитание, обучение и развитие на индивидуалните качества и

умения. Естествено, решението за започване на диализно лечение неминуемо е свързано и с въпроса за избор на диализен метод – ХД или ПД. Независимо от това, с какъв вид диализа ще стартира лечението по една или друга причина, правилната преценка за най-подходящия за конкретния пациент метод е от съществено значение.

7.2. ПРИЧИНИ ЗА ИЗБОРА НА ДИАЛИЗЕН МЕТОД И МОДИФИКАЦИЯ НА ПД

Изборът на вида диализно лечение също зависи от редица фактори (68), дискутирани по-горе. Възрастта на пациента при започване на диализното лечение е много важна детерминанта и малката възраст е една от основните индикации за ПД. Използването ѝ избягва затрудненията за създаване и подържане на съдов достъп, особено при най-малките деца и елиминира необходимостта от непрекъснати венепункции при ХД. ПД се извършва ежедневно и за продължително време – от 24 часа при КАПД до 8-12 часа при АПД, поради което отстраняването на вода и солвенти става постепенно и не се наблюдава дизеквилибриум синдром. На практика, при продължителните, но също така и при интермитентните режими не се наблюдават сериозни и животозастрашаващи електролитни нарушения, като хиперкалемия, което позволява значително по-свободен хранителен режим в сравнение с ХД и редица храни забранени при последната, могат да се консумират с незначителни ограничения. Така, нерядко трудно понасяният и спазван от децата режим със значителна рестрикция на прием на вода и определени храни при ХД, става много по-поносим и изпълним при ПД. Относителната ѝ простота и безопасност, включително АПД, позволяват да се провежда в домашни условия и по този начин детето се връща в неговата естествена среда, може да посещава училище и да извършва други, присъщи на детството дейности. Това

е от особено значение за болните, живеещи далеч от педиатричен диализен център, които по принцип са значително по-малко на брой от тези за възрастни и покриват много по-голяма територия. За децата, които живеят далече от такова лечебно заведение е уместно да се избере ПД.

Нашето проучване установява, че и в България, едни от най-важните индикации за ПД в педиатричната практика са възрастта и размера на пациента, рефлектиращи в грацилни съдове и невъзможност за създаване на траен съдов достъп за ХД, които са причина за избор на този диализен метод в 40 случая (56%) общо за периода. На второ място се нарежда изборът на родителите в 16 (22%), на трето изчерпаният съдов достъп за ХД в 11 (15%) и едва в 5 (7%) причината е относително противопоказание за ХД. Двата подпериода обаче, показват съществени различия. Докато през периода 1993-2002 г. на второ място се нарежда изчерпаният съдов достъп за ХД в 10 случая (26%), а изборът на родителите в 2 (5%) е на последно, дори и след противопоказанията за ХД, то през периода 2003-2012 г. местата са разменени и изборът на родителите също става водещ с 14 случая (43%), което е и със статистически достоверна значимост. От друга страна, през същия период статистически значимо по-малко деца започват ПД след предшестваща ХД и има повече болни във възрастовата група 15-17 г., отколкото през 1993-2002 г. Тези данни доказват достоверността на хипотезите: през периода 1993-2002 г. ПД е използвана основно по показания – при малки деца, грацилни съдове, изчерпан съдов достъп за ХД и само като краен метод при по-големите пациенти, ако те имат противопоказания за ХД. През същия период не е предоставян избор на семейството, докато през 2003-2012 г. ПД е алтернатива на ХД, предлагана е независимо от нея с повече възможности за индивидуален избор. Така може да се набележи една

важна тенденция в развитието на ПД при деца в България – отдаване на по-голям приоритет на социалните фактори и индивидуалната свобода на семейството при избора на диализен метод на лечение.

В България съществува само един специализиран детски диализен център за цялата страна, който е разположен в София. Това е предпоставка за възникване на социално-икономически проблеми при осъществяване на диализното лечение. От една страна, децата се нуждаят от специализирано лечение, наблюдение и грижи от детски нефролог, поради спецификата на детската възраст и нейните основни характеристики – растеж и развитие. От друга страна, наличието на педиатричен диализен център само в София поставя пред семействата на пациентите сериозна дилема – да negliжират нуждите на болното дете с всички произтичащи от това последствия или да променят основно живота си. При по-големите има опция да бъдат на ХД в най-близкия по местоживеење диализен център за възрастни, но понякога това също е свързано с определени медицински и логистични затруднения. Необходимостта детето да бъде на ХД в детския диализен център в София, представлява за семействата от провинцията сериозен социално-икономически товар. Най-често то трябва да се премести на квартира в София, родителите да търсят ново работно място, за сиблингите ново учебно заведение и т.н. Всичко това поставя възможността за избор на диализен метод от педиатричния пациент и семейството му на преден план в нашата страна. Тази осъзната необходимост лежи в основата на главната тенденция в развитието на диализното лечение, в това число на ПД при деца в България. Разбира се, всички останали фактори, изложени по-горе, остават в съображение при избора на ПД или ХД.

Пациентите, започващи хронодиализата с ПД като първи метод в планов порядък, са оптималния вариант. При тях

перитонеалният катетър се имплантира в подходящ момент, има достатъчно време да зарастне оперативната рана, подкожният тунел и изходното място на катетъра и диализата да започне едва след това. Така се намалява значително риска от изтичане на диализатен разтвор покрай катетъра в ранните следоперативни дни. За съжаление, нашето проучване показва, че техният брой е много малък, едва 13%. Голямата част – 72%, за които ПД е основен метод на лечение, се нуждаят от предварителна ХД с различна продължителност, поради късно насочване в напреднала уремия. Това излага болните на допълнителни манипулации, поставяне на централен катетър с риск от инфекция, тромбозиране и други усложнения. Късното насочване на децата, често пъти в критично състояние, с необходимост от спешно диализно лечение е многофакторно обусловено. При част от тях ХБН се открива в терминален стадий, без да има анамнестични данни за бъбречно заболяване. При други, има нежелание и отлагане на започването на диализно лечение от страна на семейството и детето, включително и невявяване на контролни прегледи до последния момент. Това се наблюдава и при болни, които се консултират и изследват редовно в диспансера на центъра. Очевидно е необходимо да се отделя много повече време за дискусия със семействата за своевременен избор на диализен метод и предимствата от това. В същото време, за разлика от други проучвания (60), нашите резултати показват, че късното насочване на пациентите към нефролог и за диализно лечение, не се отразяват съществено върху избора на вида диализа и не ограничават използването на ПД, независимо от първоначалния метод на диализно лечение.

Проблемите, свързани с избора на модификация на ПД са отчасти от друго естество. КАПД е подходяща за болни със запазена остатъчна бъбречна функция, както и за такива със средно нисък и

средно висок транспортен статус на перитонеума. В тези случаи е необходимо често мониториране на резидуалната бъбречна функция и показателите за адекватност на диализата (37). Интермитентните режими на АПД са показани за деца с висок транспортен статус и за тези със запазена остатъчна бъбречна функция, докато продължителните са адекватни за пациентите със средно висок транспортен статус и пренебрежима остатъчна бъбречна функция. В крайна сметка, многообразието на режими и схеми при АПД дава възможност за индивидуализиране на ПД съобразно възраст, размер, клинично състояние, метаболитни особености, остатъчна бъбречна функция и транспортен статус на перитонеума при всеки болен. От друга страна, стойността на АПД лечението е около 20% по-висока от тази на стандартната КАПД (167), което води до по-рядкото ѝ приложение в страни с ограничен финансов ресурс (37). Наистина, проучване на International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) установява тясна корелация между използването на АПД и дохода на глава от населението в дадена страна (167), но отчита дял от 46% на АПД дори в страните с нисък доход. За такива са класифицирани страните с годишен доход на глава от населението под 12 000 щатски долара, според Световната банка (168).

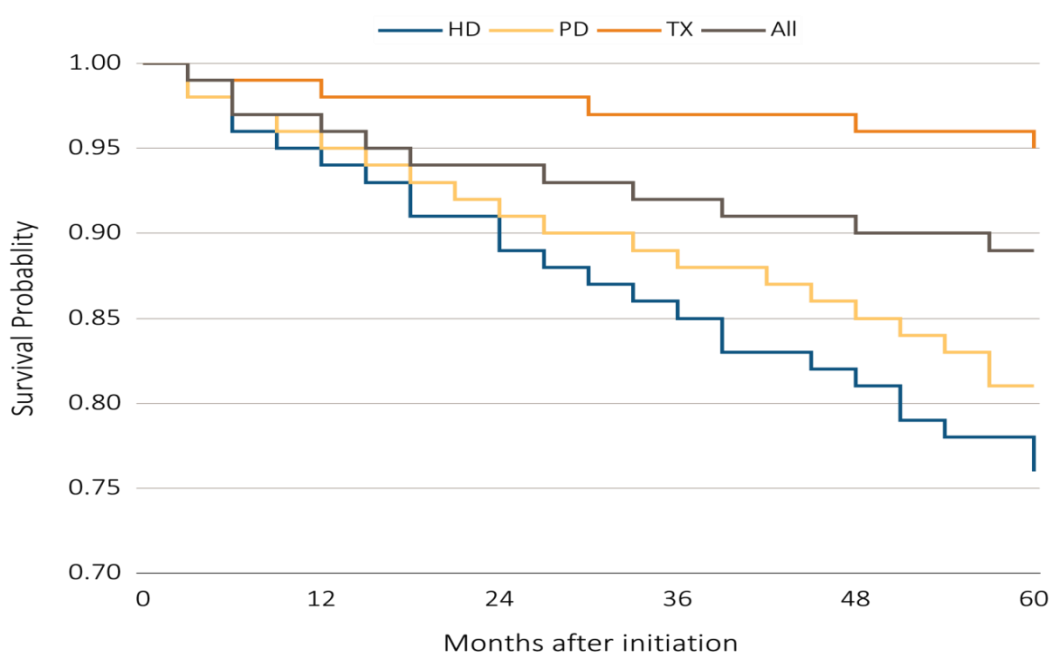
В нашето проучване АПД е прилагана само при 15% от децата през целия период и главната причина за това е именно реимбурсионната политика на държавата. Едва през 2003 г. започва да се финансира лечението на определен брой пациенти годишно в страната, като педиатричните са с предимство. Закупуват се консумативите и диализатните разтвори, докато самите апарати се предоставят безвъзмездно съответно от фирмите Fresenius AG (Германия) и Baxter Healthcare (САЩ). В тази връзка, трябва да се отбележи, че дори през 2014 г. годишният доход на глава от населението в България е 7 620 щатски долара (168). На практика, в

резултат на здравната политика, през първия подпериод няма нито едно дете на АПД, докато през годините 2003-2012 е прилагана при 33,3% от болните. Този дял на АПД е по-нисък от установения в проучването на IPPN (167), но показва правилна тенденция за развитие на лечението с ПД. Същевременно, въвеждането на АПД през 2003 г. стимулира рутинното използване в практиката на ПЕТ, за да се избере най-подходящата за конкретния пациент модификация на ПД и съответна схема. Нашият опит показва, че континуалните режими могат да се прилагат успешно и при деца с нисък транспортен статус на перитонеума и това не би трябвало да е причина за преминаване на ХД.

7.3. ПРЕЖИВЯЕМОСТ НА ПАЦИЕНТИТЕ И ПРИЧИНИТЕ ЗА ЛЕТАЛИТЕТ

В литературата няма рандомизирани проучвания, сравняващи преживяемостта при възрастни (169) и педиатрични пациенти на ПД и ХД (37), което прави невъзможно даването на окончателно заключение, базирано на доказателства. Въпреки това, данните от статистически проучвания на голям брой пациенти могат да бъдат полезни. Сравнителните данни за преживяемост на пациентите в зависимост от диализния метод биха могли да бъдат достатъчно основание за избор на един или друг вид диализа (169), но практиката е показала, че е невъзможно да се осъществи добре контролирано рандомизирано проучване при възрастни. Основният проблем за рандомизираното разпределение на пациентите е, че техните преференции и тези на лекарите играят ключова роля за избора на диализен метод. Това е още по-валидно за детската възраст. Все пак, статистическите данни за възрастни показват, че пациентите на ПД имат по-висока преживяемост през първите две години от започване на лечението, спрямо тези на ХД, но след това

тя се изравнява и дори е малко по-добра при тези на ХД (170, 171). При деца, данните на USRDS (54) демонстрират по-висока преживяемост при тези на ПД за целия срок на анализа (Фиг.34).



Фиг.34. Adjusted 5 year survival in pediatric patients by modality, years 2003-2007. US Renal Data System, Annual report 2014 (54)

В Европа се наблюдават известни различия. Регистърът на European Society for Pediatric Nephrology / European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ESPN/ERA-EDTA) отчита почти еднаква 4-годишна преживяемост във възрастта от 0 до 14 г. за периода 2007-2011 г. при ХД и ПД, с минимално предимство на последната (172) (Фиг.35). Също така 4-годишната преживяемост на пациентите на ХД и ПД е по-висока в Европа, в сравнение със САЩ, докато тази при БТ е еднаква. Направеният от регистъра на ESPN/ERA-EDTA анализ по възрастови групи показва по-ниска преживяемост при децата от 0 до 4 г., в сравнение с тези от 5 до 9 г. и от 10 до 14 г. Разбира се, трябва да се има в предвид, че двете статистики разглеждат различен времеви интервал и това може да оказва влияние. Има разлика и във възрастовата граница на

включените лица, което също е важно да се отчита при интерпретиране на данните.

| | 4-year survival | | Received Tx within 4 years* | |
|---------|--------------------|------------------|-----------------------------|--------------------|
| | % (95% CI) | HR (95% CI) | % (95% CI) | HR (95% CI) |
| Overall | 92.9 (91.7 - 94.1) | - | 76.0 (73.8 - 78.1) | - |
| 0-4 | 86.9 (84.3 - 89.6) | 3.9 (2.6 - 5.8) | 68.4 (64.3 - 72.6) | 0.60 (0.54 - 0.68) |
| 5-9 | 95.3 (93.3 - 97.3) | 1.2 (0.7 - 2.1) | 80.9 (76.9 - 85.0) | 0.93 (0.82 - 1.04) |
| 10-14 | 96.1 (94.7 - 97.5) | 1 | 78.7 (75.7 - 81.7) | 1 |
| PD | 91.8 (90.1 - 93.6) | 5.3 (2.3 - 12.2) | 70.3 (66.9 - 73.7) | 0.89 (0.79 - 1.00) |
| HD | 91.3 (89.0 - 93.6) | 5.4 (2.4 - 12.6) | 70.6 (66.7 - 74.5) | 1 |
| Tx | 98.8 (97.8 - 99.8) | 1 | 100 (by definition) | - |

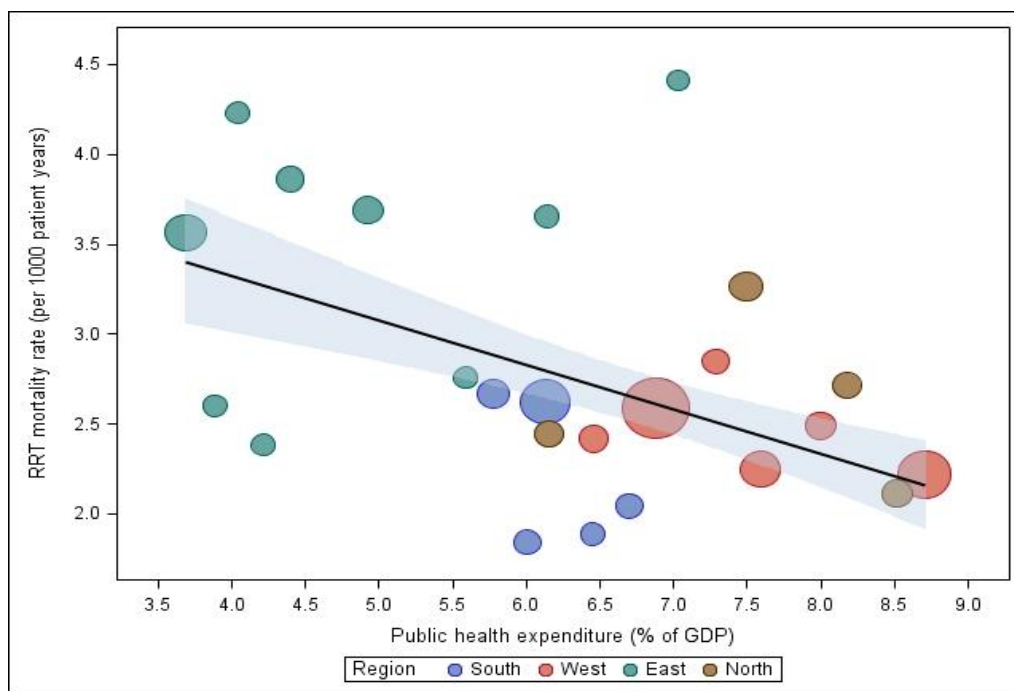
Фиг.35. Probabilities and hazard ratios for survival at 4 years, and receiving a transplant (Tx) within 4 years, by age group and treatment modality at start, for paediatric patients starting RRT between 2007-2011. (172)

Резултатите от нашето проучване по отношение на преживяемостта на децата на ПД (Фиг.22) са напълно равностойни на тези от САЩ (54) и малко по-лоши от европейските (172). Не е направен анализ по възрастови групи, поради малкия брой лица в някои от тях. Естествено, необходимо е да се отбележи, че нашият брой случаи е несъизмеримо по-малък от този в двете мащабни изследвания. Освен това, нашият анализ обхваща по-голям период от време – 20 г., включително в доста по-отдалечени години. Това несъмнено също оказва влияние на резултатите. Първо, през тези години има значително развитие на медицинското научно познание и практика, в частност ХД и ПД, като се разработват нови теоретични модели и практически препоръки за подобряване на клиничната работа, въвеждат се в употреба нови медикаменти, включително антибиотици, повишавайки терапевтичните възможности, особено по отношение на инфекциозните усложнения.

Второ, през 90-те години на 20-ти век България се намира в преходен период, отразил се на страната силно неблагоприятно икономически и финансово, а оттам и на здравеопазването, включително и на диализното лечение. От началото на 21-ви век започва цялостна промяна на модела на здравеопазната система с въвеждане на задължително здравно осигуряване, трансформиране на лечебните заведения в търговски дружества със самостоятелно финансиране, което води до затруднения в определени моменти на оптималното осигуряване на консумативи и медикаменти, отразявайки се негативно на качеството на лечение, в това число и на ПД. От друга страна, през този преходен период социално-икономическото състояние на семействата също се влошава масово и значително, така че те не са в състояние да полагат адекватни грижи и да осигурят подходящи условия за отглеждането на болните деца, явяват се по-рядко на контролни прегледи и диагностицирането и лечението на усложненията се забавя. По тези причини, икономическото състояние на една страна се явява важен фактор за преживяемостта на децата на ПД.

Всъщност, това показват и данните от големи международни изследвания. IPPN (167) извежда като самостоятелни, независими рискови фактори за леталитет, доходът на глава от населението, възраст на започване на БЗТ под 1 г. и налична коморбидност. Преживяемостта на педиатричните пациенти на ПД е пряко свързана с дохода на глава от населението в дадена страна, като е доказана статистическа значимост. Както е споменато по-горе, страните с годишен доход под 12 000 щатски долара, според Световната банка (168), са класифицирани като такива с нисък. Сходни данни за връзката между изразходвания за здравеопазване процент от brutния вътрешен продукт (БВП) на дадена държава и преживяемостта на деца с БЗТ, респективно породени от това и

регионални различия в Европа, както по оста запад – изток, така и по оста север – юг, дава и регистърът на ESPN/ERA-EDTA (173) (Фиг.36).



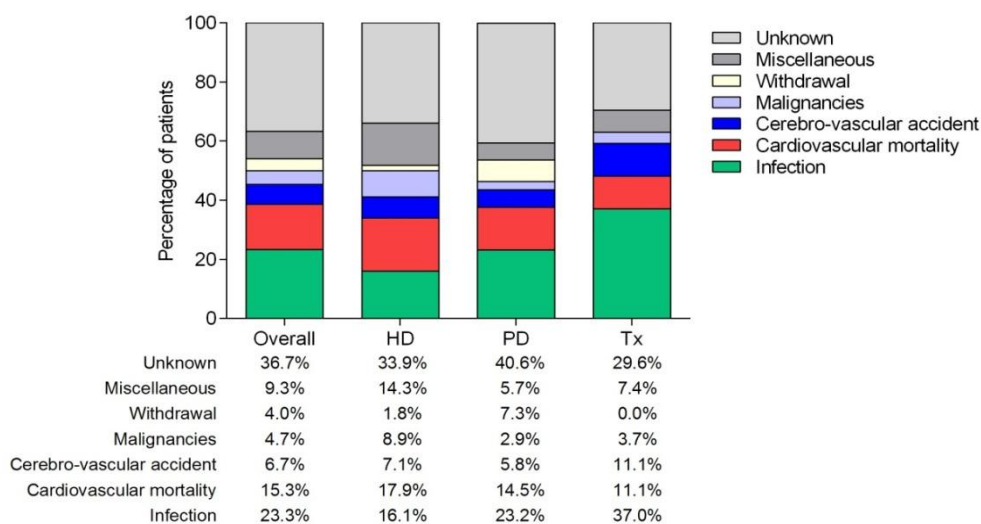
Фиг.36. The linear relationship between country crude log RRT mortality rates and public health spending as a percentage of national GDP, excluding countries with < 100 patient follow-up years to improve accuracy. (173)

Наличието на коморбидност също е важна детерминанта на преживяемостта. Друго проучване на IPPN (174) отчита поне една такава в 32,9% от 1830 деца на ПД. Същите автори доказват статистически значимо по-ниска преживяемост при болните с каквато и да е коморбидност, но особено значими са неврологичните и белодробните заболявания.

В подкрепа на тези изводи е и нашето проучване. Както е дискутирано по-горе, социално-икономическите фактори играят много важна роля в редица от случаите с летален изход. Като се вземат в предвид всички изложени данни и фактът, че България е най-бедната страна в Европейския съюз с годишен доход на глава от населението 7 620 щатски долара за 2014 г. (168) и отделя за

здравеопазване най-малък процент от БВП, постигнатата преживяемост при деца на ПД у нас е много добра. Ние също установяваме важната роля на коморбидността за леталитет. Такава е намерена в 37,5% от всички обхванати пациенти, което е сходно с цитираните данни (174). Коморбидност се доказва общо в 75% от случаите с екзитус леталис, съответно в 60% през първия подпериод и в 86% през втория. Също така, леталитетът при болните с коморбидност е по-висок с голяма статистическа значимост, която е особено подчертана през втория подпериод.

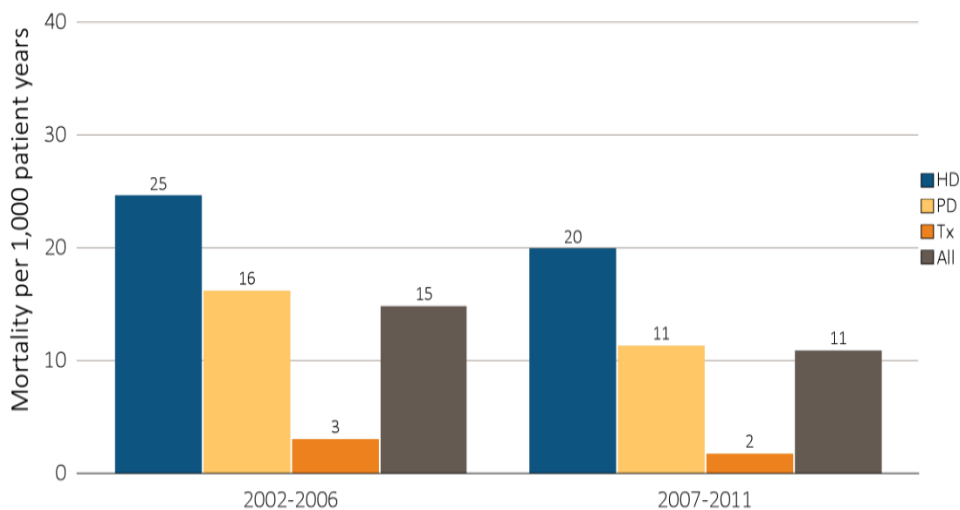
Относителният дял на причините за екзитус леталис варира в различните изследвания. Анализът, направен от регистъра на ESPN/ERA-EDTA (172), представен на Фиг.37, отчита на първо място с 40,6% неизвестна причина, на второ място са инфекции и на трето сърдечно-съдови, включително церебро-васкуларните.



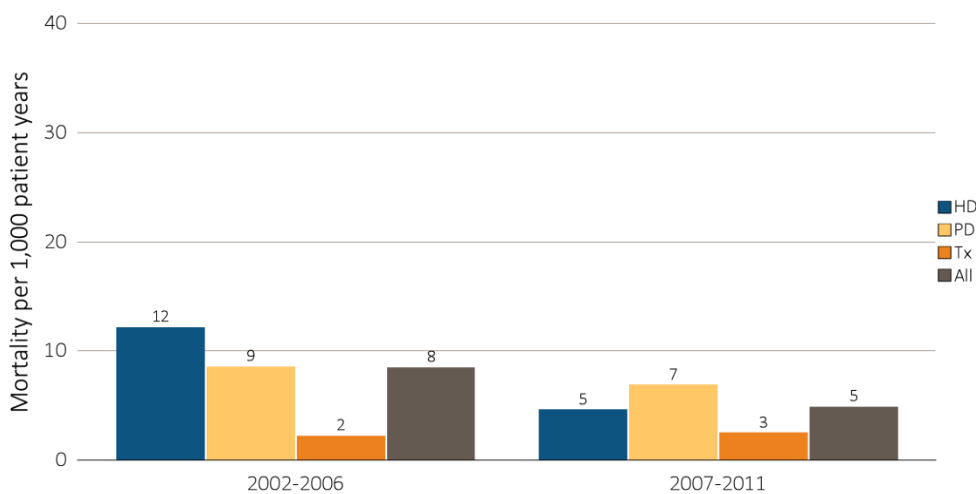
Фиг.37. Causes of death for paediatric patients starting RRT between 2007-2011, by modality. (172)

Данните на USRDS от 2014 г. (54) (Фиг.38 и 39) дават първенство на сърдечно-съдовите причини за леталитет при деца на ПД в САЩ, а на второ място са инфекциите, докато IPPN (167) намира системните инфекции, несвързани с диализното лечение, водещи за смъртността в развиващите се страни. Така, различните

статистики с голям брой включени болни показват отчасти разнопосочни резултати, което може да е свързано и с известни регионални различия.



Фиг.38. One-year adjusted all-cause cardiovascular mortality rates in pediatric patients (aged 0-19 years) by modality (54)



Фиг.39. One-year adjusted rates of mortality due to infection in pediatric patients (aged 0-19 years) by modality (54)

Ние констатираме неизвестна причина за екзитус леталис в 50% от случаите, най-вероятно защото при не малък брой деца това се случва у дома, артериална хипертония и перитонит в по 16,7%, влошаване на основното заболяване – системен васкулит и усложнение при катетеризация за поставяне на съдов достъп за ХД в

по 8,3%. Нашите данни приблизително съвпадат с тези от регистъра на ESPN/ERA-EDTA (172).

7.4. ПРЕЖИВЯЕМОСТ НА МЕТОДА И ПРИЧИНИ ЗА ПРЕУСТАНОВЯВАНЕ НА ПД

Преживяемостта на методиката от своя страна, се оказва, че не зависи от дохода на глава от населението според изследването на IPPN (167). Все пак, те установяват провал на техниката в по-висок процент през първите 2 г. в страните с нисък доход, докато 5-годишната преживяемост се изравнява.

Нашите резултати показват сходна преживяемост на метода, с по-висок спад през първите 24-36 мес. от започване на ПД, което може да е свързано с отпадането през този период на децата с тежка коморбидност, изискващи повече общи грижи, допълнителна терапия, с намалена резистентност и повишен риск за обща и специфична заболяемост.

Преустановяването на ПД или снемането на болните от наблюдение (изход) може да е в резултат на различни събития. Анализирайки 1773 болни от 0 до 19 г. на ПД, IPPN (167) съобщава за следните: БТ в 60%, преминаване на ХД в 20%, летален изход в 7%, частично възстановяване на бъбречната функция в 2% и трансфер към диализен център за възрастни в 11%.

В нашето проучване изходът от ПД е общо за целия срок както следва: преминаване на ХД – 29 деца (37%), извършена БТ – 19 (24%), навършване на 18 год. и прехвърляне за лечение към диализен център за възрастни – 13 (17%), екзитус леталис – 12 (15%), възстановена бъбречна функция до степен, неизискваща диализно лечение – 3 (4%), продължават лечението с ПД в края на проучването – 2 (3%). Сравнявайки тези данни с горните, прави

впечатление значително по-малкия относителен дял у нас на БТ, което се дължи основно на изключително ниската активност в тази дейност в България въобще и отчасти на липсата на ясно и точно дефиниран приоритет на децата и практическата му реализация, каквито стандарти има в повечето страни. Трябва да се отбележи също така, че популацията в цитираното проучване се различава съществено от нашата. Там 47% от пациентите са от страни с висок доход на глава от населението. По-ниските смъртност, относителен дял на преминаващите на ХД и на прехвърлените към диализен център за възрастни може да се обясни с факта, че в тези страни най-често БТ при деца се реализира през първите 2 г. от диализното лечение. Сходен е относителният дял на децата с частично възстановена бъбречна функция. Нашият анализ на причините за преминаване на ХД или провал на метода, показва че то основно се дължи на перитонит – 69%, следван от загуба на функция на ПМ – 13,5%. Разбира се, у нас има и положителна тенденция, доказана статистически, като през периода 2003-2012 г. по-малко болни преминават на ХД, т.е. е увеличена преживяемостта на метода. Това е свързано, преди всичко със статистически достоверното намаление на относителния дял на перитонита като причина за провал на техниката.

7.5. РОЛЯТА НА ПЕРИТОНЕАЛНИЯ КАТЕТЪР ЗА УСПЕХА НА ПД

Постоянният перитонеален катетър е от много важно значение за успеха на ПД, както е упоменато и по-горе. С оглед подобряване на неговите качества и функция са въведени различни видове и варианти. Най-често употребяваните катетри в педиатричната практика са прав и навит Tenckhoff катетър. Проучване на Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium (PPDSC) през 1995 г. (175)

установява използване на навит Tenckhoff катетър в 88%, а по-късни данни на NAPRTCS (155) за периода 1992 – 2005 г. – навит катетър в 62,8% и прав в 28,7%. За разлика от Северна Америка, ПД регистърът на Италия показва превес на правия Tenckhoff (176). Възприеманите теоретично предимства на навитите спрямо правите катетри са оспорени впоследствие (177, 178) и в момента не съществуват сигурни данни, доказващи асоцииране на интраперитонеалната конфигурация на катетъра с честотата на перитонитите или ИИМК и ИПТ (149). Друга важна негова характеристика са маншоните на екстраперитонеалната му част. Проучвания установяват значимо по-ниска честотата на свързани с катетъра перитонити при деца с два маншона, в сравнение с тези с един (155, 179). Статистиката на NAPRTCS (155) показва също, че времето до първия перитонит е по-дълго при катетрите с 2 маншона, извита екстракорпорална част и насочено надолу изходно отворстие, както и честота на перитонита от 1/15,4 пациенто-месеца при подкожен тунел с прав катетър срещу 1/21,1 пациенто-месеца при извитите. От друга страна обаче, точно в същия доклад се посочва използване повече на катетри с един маншон – в 56%. Може би това се дължи на съобщения за екструзия извън кожата на втория маншон при деца на ПД (180, 181). Специфична разновидност е престерналният катетър, който се отличава основно по много дългия си подкожен участък, позволяващ изходното място на кожата да бъде формирано на предната гръдна стена и съответното разположение на двата маншона. Той се използва главно при наличието на везикостомия, уретеростомия, колоностомия, гастростомия или други евентуални източници на контаминация, когато е необходимо изходното отворстие на катетъра да бъде разположено на възможно най-отдалечено разстояние, за да се избегне риска от инфекция. Прилаган е успешно при възрастни и

деца (182, 183), като първоначално е отчетена честота на ИИМК при деца от 1/162 пациенто-месеца, в сравнение с честота 1/25 до 1/71 пациенто-месеца при другите типове катетри. По-късно съобщение на същите автори обаче посочва честота 1/70,2 пациенто-месеца при престерналните катетри (184). Все пак, данните на NAPRTCS от 2006 г. (155) показват, че времето до появата на първия перитонит е по-дълго, а също така честотата му е по-ниска при катетри със следните характеристики – два маншона, сравнени с един; извит катетър, сравнен с прав и надолу насочено изходно място на катетъра, сравнено с нагоре или странично насочено.

В нашето проучване при всички деца е поставян прав Tenckhoff катетър с два маншона, в два педиатрични размера. Използването само на един вид перитонеален катетър произтича от съществуващата през тези години система за реимбурсиране на диализното лечение, в частност ПД. При нея всички консумативи, диализни разтвори и медикаменти се осигуряват централизирано от Министерство на здравеопазването, което провежда всяка година търг за обществена поръчка. Недостатък на тази система е, че за определен артикул се въвежда само една позиция. С оглед на горните факти, е невъзможно да направим анализ и да потърсим корелации между даден тип катетър и преживяемостта на пациентите и методиката, както и с честотата на различни неинфекциозни и инфекциозни усложнения.

7.6. НЕИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ

Усложненията, свързани със самата ПД и приложението ѝ могат да бъдат разделени на две основни групи – неинфекциозни и инфекциозни. Всяка от тях включва различни състояния, изискващи подходяща профилактика и специфично лечение и има определено значение за преживяемостта на пациентите и методиката.

Неинфекциозните усложнения могат да се категоризират на: а) механични, свързани с перитонеалния катетър и повишеното ИПН от вливания диализатен разтвор; б) отнасящи се до самата ПД методика, като проблеми с УФ и метаболитни ефекти от реабсорбцията на глюкоза и ГДП; в) други, неспецифични (185, 186). Тяхната относителна честота нараства през последното десетилетие, което е свързано преди всичко с превенцията и намалението на относителния дял на инфекциозните (186). Проблемите, свързани с перитонеалния катетър и неговата функция, са сред важните за провал на методиката. Недостатъчната УФ и влошена очистваща ефективност на ПМ са причина за преустановяване на ПД в съответно 13,6% и 27,3% в две педиатрични проучвания (187, 188). Метаболитните ефекти на диализатните разтвори от своя страна могат да увеличат значително сърдечно-съдовите рискове при тези пациенти. Ето защо, превенцията, ранното диагностициране и правилното лечение на неинфекциозните усложнения са от особено значение за успеха на ПД.

7.6.6 МЕХАНИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ

Механичните усложнения са най-честите от неинфекциозните, като преобладават асоциираните с катетъра и неговата функция. Отчита се, че те придобиват все по-важна роля като причини за провал на методиката, прекратяване на ПД и болестност на пациентите, особено на фона на намаляващата честота на перитонита (186). В зависимост от времето на появата си, те могат да бъдат ранни – при поставянето на катетъра и в първите 30 дни от започването на ПД или късни – във всеки един момент от лечението след това. Възможни са периоперативни проблеми при поставянето на катетъра, главно перфорация на вътрешен орган или хеморагия,

но са изключително редки и обикновено не са причина за преустановяване на ПД. Трябва да се спомене и появата на болка при вливане на новия разтвор, при празен корем и по-рядко при източване на диализатния разтвор. Тя се наблюдава по-често при децата, по-скоро като дискомфорт, транзиторна е и изчезва сравнително бързо след започване на ПД (186). Предполага се, че е свързана със силата на струята или скоростта на вливане на диализатния разтвор, а също така ниското му рН и температура. При наличието на такива оплаквания се препоръчва забавяне на скоростта на вливане, използване на добре затоплен и биосъместим разтвор.

Основните усложнения от групата на катетър асоциираните са: проблеми с вливането или източването на диализатния разтвор, миграция и малпозиция на катетъра, изтичане на диализатен разтвор покрай катетъра, екструзия на подкожния маншон. Затруднено или невъзможно вливане на разтвора се дължи преди всичко на запушване на лумена на катетъра от фибрин или кръвен съсирек. Лош дренаж, означаващ източване на по-малък обем диализатен разтвор от влетия и наличие на остатъчно количество в коремната кухина, може да е свързан със запек, малпозиция на катетъра, оклузия на лумена на катетъра от фибрин или тромб, външна обструкция от оментума, адхезии и фалопиеви тръби. Понякога, миграцията на върха на катетъра може да се дължи на ускорена чревна перисталтика, диария, обстипацио или прекомерно разтягане на пикочния мехур (37). Прегъването на катетъра и по-често мигрирането му извън малкия таз обикновено създава проблеми както с вливането, така и с дренажа, като в тези случаи положението на пациента може да оказва влияние. Най-честата причина за ревизия на катетъра е неговата малфункция (37). Ретроспективно проучване от Италия, включващо значителен брой деца на ПД за

период от 15 години, установява дисфункция и малпозиция на катетъра в 11,3% (176), а друго, представящо данните на един център от Турция за 10 години в 24%, като от 108 имплантирани перкутанно перитонеални катетри 26 са били проблемни и са отбелязани съответно 12 малпозиции, 7 прегъвания и 7 с лош дренаж (189).

Установената от нас честота на механичните усложнения при деца на ПД е 30,5% общо за срока на проучването, съответно 28,2% през първия подпериод и 33,3% през втория. В 73,9% от тези случаи се е наложила хирургична ревизия, респективно за двата подпериода – в 83,3% от случаите през първия и в 63,6% през втория. В нашето изследване отчитаме наличието на механични усложнения и при пациенти, при които не е извършвана оперативна интервенция и вероятно това е една от причините за малко по-високата честота в сравнение с цитираните по-горе данни. Ние също наблюдаваме тенденция за нарастване на относителния дял на механичните усложнения като причина за провал на метода, за сметка на намаляващия на перитонита, през периода 2003-2012 г. Честотата на миграция на катетъра – 15,2%, е сходна с намерената в проучванията от Италия и Турция, като в 36,3% от нашите случаи е извършена хирургична ревизия, поставен е нов катетър и продължават ПД. В 2 от случаите (18,1%) това е причината да преминат на ХД. Този проблем може да се появи както рано, в първите седмици от започването на ПД, така и след години.

Прогресиращо затруднение и в двете фази на смяната на разтвора до невъзможност за извършването ѝ се наблюдава при обхващане на катетъра от оментума. Въпреки, че не съществуват проспективни проучвания, които да подкрепят рутинното извършване на парциална оментектомия при поставянето на катетъра и по въпроса да няма единомислие, в много педиатрични

центрове тя е практика (158, 175), достигаща до 82,4% от пациентите в Италия (176).

Нашите данни показват обхващане от оментума в 6%, като при всички е направена оперативна интервенция с поставяне на нов катетър и продължаване на ПД. Това усложнение се появява сравнително рано, през първата година от започване на лечението. Сравнително niskият процент дава основания да се дискутира, доколко е оправдана парциалната оментектомия при инсерцията на катетъра. Трябва да се отбележи рядко и специфично усложнение, наблюдавано от нас двукратно при кърмаче с изразена хипотрофия и липса на подкожна мастна тъкан, а именно изпадане на катетъра от коремната кухина.

Друг проблем при деца на ПД, свързан с катетъра е екструзията на подкожния маншон извън кожата. При две по-големи проучвания по въпроса се съобщава честота от 8% през 1986 г. (190) и 4,8% през 2004 г. (176). Предполага се, че основната причина за това е прекомерното огъване на катетъра при поставянето му поради наличието на ъгъл между изходното място и частта от подкожния тунел. Рискът от това усложнение се увеличава, ако маншонът е поставен на по-малко от 2 см от изходното място (150). Екструзията на маншона от своя страна може да доведе до ИИМК, ИПТ и перитонит.

Наблюдаваната от нас за целия срок на изследването честота е по-висока – 13,8%, и въпреки спада наполовина през периода 2003-2012 г. – 9%, срещу 17,9% през периода 1993-2002 г., остава по-висока от установената от други автори. Трудно е да се обясни на какво се дължи това, но следва да се отбележи, че екструзията на подкожния маншон се случва при болни със слабо изразена подкожна мастна тъкан и не зависи от възрастта и размера им. От друга страна, в 2 случая има предшестваща ИИМК, а в други 2

такава е доказана на новообразуваното изходно място. ИПТ и перитонит няма при нито едно дете и това ни дава основания да не считаме екструзията на подкожния маншон на катетъра за сериозен проблем.

Изтичането на диализатен разтвор, като усложнение на ПД е с широк спектър и означава всяка загуба на диализатен разтвор от перитонеалната кухина, по път различен от лумена на катетъра (186). То е свързано и с катетъра, но е и пряка последица на повишеното ИПН, развиващо се в резултат на различни фактори (191). Този проблем се случва най-често в непосредствения постоперативен период поради недобре зарастналите тъкани и се проявява чрез изтичане на диализатен разтвор от изходното отворище, покрай катетъра или от оперативната рана. Основните причини за появата му са: използване на голям ИПО първоначално, прилагане на теглене на катетъра, твърде честото му манипулиране и обработване на изходното отворище постоперативно. Изтичането на диализатен разтвор от своя страна е свързано със забавено заздравяване на оперативната рана и повишен риск от инфектиране и перитонит. Обикновено ранните форми се представят като изтичане на течност около катетъра и през изходното му място на кожата, като за наличието на такъв проблем говори появата на каквато и да е влага в тази област. Разбира се, това може да се дължи и на серозна или серозно-кръвениста секреция от подкожната тъкан, но рядко има диагностични затруднения. Ако все пак етиологията на наблюдаваната течност остава неясна, полезно е изследването на концентрацията на глюкоза в нея. Късно изтичане на диализат (>30 дни от имплантирането), също може да се наблюдава и обикновено се проявява по-постепенно, с подкожен оток по коремната стена или в гениталната област, увеличаване на теглото и лоша УФ, която може понякога да бъде объркана със загубата на функция на ПМ.

Всъщност, в този случай, при достигане на стабилно състояние, скоростта на резорбция на течността от подкожната тъкан се изравнява със скоростта на нейното акумулиране и по този начин се намалява ефективността на диализата, особено на УФ. При по-пълни деца лесно може да се пропусне подкожният оток и да възникнат диагностични проблеми. За наличието на такова усложнение говори лоша УФ при нормален ПЕТ. Диагнозата се поставя чрез рентгенография или компютърна томография. Едната възможност е да се направи изследването при пълен и след това при празен корем, а другата, като се постави контрастно вещество в диализатния разтвор и се докаже неговата поява в структурите на коремната стена (191).

Ние не наблюдаваме ранно изтичане на диализатен разтвор, най-вероятно поради възприетата схема на вливане на минимално количество постоперативно и постепенното му увеличаване, достигайки необходимия ИПО едва след пълното зарастване на тъканите. При едно дете с късна форма, консервативното поведение с преустановяване на ПД и временно преминаване на ХД води до оздравяване.

Друго усложнение, свързано с повишеното ИПН е хернията. Тя е сравнително чест проблем при децата на ПД (186). Типът ѝ може да варира и да се наблюдава на различни места, обикновено където има анатомична слабост на коремната стена. Най-често засегнати са ингвиналният канал с персистиращ или не процесус вагиналис, пъпът, линеа алба, изходното място на катетъра и всички места с предшестващи хирургични инцизии. Прави впечатление драстичната разлика в честотата на херниите при малките деца на ПД и по-големите. Първоначално Holttа и сътр. (192) установяват във Финландия през 1997 год. честота от 29% при деца на ПД под 5 годишна възраст, Jander и сътр. (193) в Полша 31% при пациенти на

възраст под 1 год. през 2006 год. и отново във Финландия Laakkonen и сътр. (194) 57% при деца под 2 годишна възраст. Тези данни контрастират силно с резултатите от други проучвания с преобладаващи по-големи деца, където това усложнение е пренебрежимо рядко. Отделни центрове в Италия (195) и Турция (189) наблюдават хернии в съответно 1,5% и 0%. Хернията се проявява предимно чрез неболезнен оток в типичните области. Може да има и други оплаквания в зависимост от локализацията и наличието на усложнения – инкарцериране, странгулация, обструкция, перфорация на черво. Диагнозата е клинична и лесна, а лечението хирургично. Лапароскопското поставяне на перитонеалния катетър е атрактивна алтернатива на отворената хирургия, като дава възможност да се огледа добре цялата перитонеална кухина и ако е необходимо, да се извърши профилактично затваряне на процесус вагиналис или вътрешния ингвинален пръстен (189).

В нашето проучване хернията е с ниска честота от 4% и само ингвинална, като в 2 случая е едностранна и в 1 двустранна. Наблюдавана е от дни до години след започване на ПД. Установено е и 1 хидроцеле, като при всички деца е проведено оперативно лечение с добър резултат, но временно, периоперативно е провеждана ХД. При нито един пациент не е регистриран рецидив на хернията.

Хидротораксът е следващото усложнение в резултат на повишеното ИПН. Той е сравнително рядко явление при децата на ПД със съобщавана честота между 1,6% и 10% (186). Патофизиологията му не е напълно изяснена. Допуска се, че най-често се дължи на плевро-перитонеални комуникации, като комбинацията от негативно интраторакално налягане и повишено ИПН могат да отворят малки дефекти в диафрагмата (191). Обсъжда

се също така и ролята на нарушен лимфен дренаж, плевро-перитонеален градиент на налягането, вродени дефекти на диафрагмата. Хидроторакс е възможно да се наблюдава още след първите вливания на диализатен разтвор или да се развие след години безпроблемна ПД. Той може да бъде асимптомен и да се открие случайно при рутинна рентгенография, но може да бъде и масивен, причиняващ изразена дихателна недостатъчност. Почти неизменно е от дясната страна. Най-често оплакванията са от задух, а физикалното изследване открива отслабено до липсващо дишане и притъпен перкуторен тон. Състоянието трябва да се отграничи от други причини за плеврален излив – хипоалбуминемия, застойна сърдечна недостатъчност, хиперхидратация от какъвто и да е произход. Това е важно, защото ако е налице хидроторакс, а оплакванията се отдадат на сърдечна недостатъчност и започне вливане на по-хиперосмотични разтвори, с цел увеличаване на УФ, това само ще влоши състоянието на пациента. Рентгенологично се доказва наличието на плеврален излив, а високата концентрация на глюкоза в плевралната течност потвърждава произхода ѝ. Първоначално поведението е консервативно, поради възможността за спонтанно преустановяване на изтичането на диализатен разтвор към плевралното пространство. Необходимо е временно намаляване на вливания обем или спиране на ПД и преминаване на ХД. При масивен хидроторакс, с тежка клинична картина се налага торакоцентеза. Ако изчаквателното поведение остане без резултат, се препоръчва като метод на избор видео-асистирана торакоскопска плевродеза със склерозиращ агент (186). Отворената хирургия остава последен метод на лечение при рецидивиращ хидроторакс. Има описани и случаи на хидроперикард – изтичане на диализатен разтвор в перикарда през перикардио-перитонеална фистула (196).

Това е изключително рядко, но животозастрашаващо усложнение на ПД.

Ние не наблюдаваме такива сериозни проблеми, като хидроторакс и хидроперикард.

7.7.6. ДРУГИ НЕИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ

Друго неинфекционно усложнение на ПД е хемоперитонеума. С този термин се означава наличието на кръв в диализатния разтвор. Много малко количество е необходимо, например 1 мл кръв на 2 л диализатен разтвор, за да добие той червеникаво оцветяване (186). След поставянето на перитонеалния катетър е нормално да персистира няколко дни, но изчезва спонтанно. Извън този период, най-често хемоперитонеумът се среща при момичета по време на менструация, овулация и руптура на овариални кисти. В тези случаи той е самоограничаващо се, доброкачествено явление и не изисква допълнителни изследвания и лечение. Разбира се, може да е в резултат на други, по-сериозни заболявания и състояния – травма, физическо натоварване, медицински процедури, нарушения в коагулацията, употреба на антикоагуланти, остър и хроничен панкреатит, склерозиращ перитонит, перитонеални калцификати при тежък вторичен хиперпаратиреоидизъм, руптура на хепатални и ренални кисти с кръвене (186). Общото състояние на болния, данните от обективното изследване и параклиничните параметри са важни за разграничаване на доброкачествени причини за хемоперитонеум от такива, изискващи по-специална образна диагностика и хирургична интервенция.

В нашето проучване хемоперитонеумът е с честота 11,1%, предимно при момичета в пубертетна възраст и с менструация, но и при момичета в предпубертетна възраст и без менструация, както и при 2 момчета. Във всички случаи, той е леко протичащо,

самоограничаващо се състояние, неизискващо допълнителни диагностични процедури и специфично лечение, поради което не представлява сериозен клиничен проблем. Едно момиче е с няколко епизода на хилоперитонеум – изтичане на лимфна течност в диализатния разтвор. Той става мътен, наподобява перитонит, но детето е без оплаквания, а изследването му показва наличие на левкоцити, като 90% са лимфоцити. Според нашия опит, това състояние също не е тежко усложнение и преминава спонтанно, без да изисква терапевтична намеса.

Сред усложненията на ПД, дължащи се на самата методика се нарежда изчерпването на ПМ. То се характеризира с предимно прогресираща недостатъчност на УФ и/или неадекватно отстраняване на нискомолекулните вещества (186). Развива се в резултат на специфични хистологични изменения в перитонеума – задебеляване на субмезотелната зона, прогресираща фиброза и неоангиогенеза. Причините за тези промени са: чести и тежки перитонити, използване на конвенционалните диализатни разтвори с ниско рН, с лактатен буфер, съдържащи висока концентрация на ГДП и такива с високо съдържание на глюкоза (хиперосмоларни). В различни проучвания изчерпването на ПМ е отговорно за преустановяване на ПД в до 27% (187, 188, 197).

Ние отчитаме този проблем като причина за провал на метода и преминаване на ХД в 13,5% общо за срока на проучването. Относителният му дял нараства през периода 2003-2012 г., на фона на намаление на относителния дял на перитонита.

Инкапсулиращата перитонеална склероза е едно от най-сериозните усложнения на ПД, свързано със самата методика. Тя се характеризира с обхващане на чревни бримки и изразено задебеляване на ПМ (186). Съобщава се честота от 6,6% при болните над 5 г. на ПД и 22% при тези над 10 г. ПД (198). Може да се развие

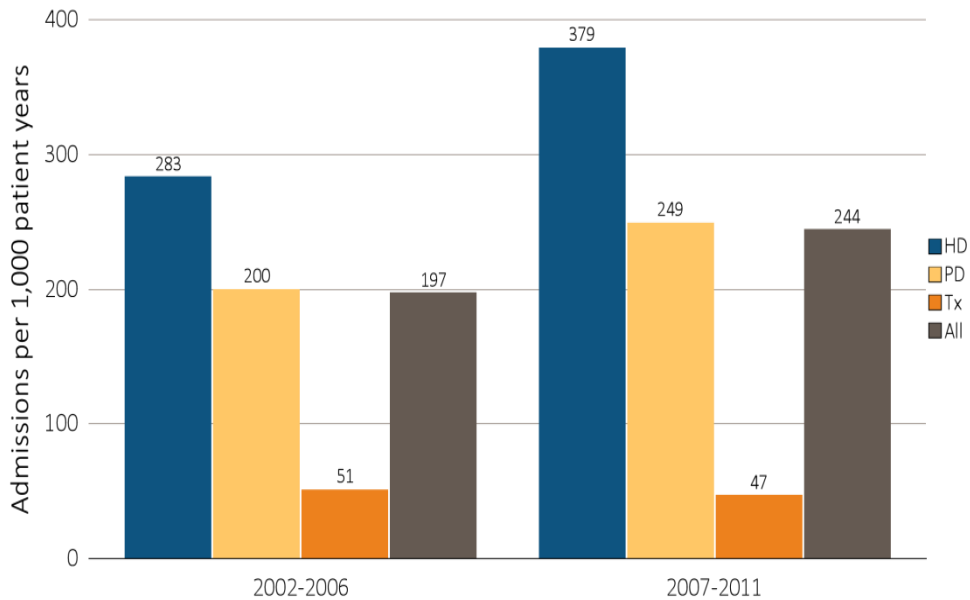
и след прекратяване на ПД, например БТ или преминаване на ХД. Генезата ѝ е мултифакторна, като се предполага участието на: продължителна ПД, чести и тежки перитонити, дълготрайно излагане на ПМ на бионесъвместими диализатни разтвори, реакция към пластификатори от катетъра, към почистващи агенти като йод-повидон и хлорхексидин, към бета-блокери (197). Клиничните прояви настъпват бавно, постепенно и включват коремни болки, гадене, повръщане, загуба на апетит, отпадналост, запек, диария, абдоминални маси, асцит, загуба на тегло, субфебрилитет, хемоперитонеум и прогресираща загуба на УФ. Освен това може да се развият илеус и перитонеални сраствания. Чрез ехография, рентгенография или компютърна томография се доказват характерните промени – локализиран асцит, слепени чревни бримки, стесняване на лумена на червата и задебеляване на ПМ. Лечението най-често е без ефект, но се препоръчва преминаване на ХД веднага след диагностицирането. Хирургична интервенция се налага при симптоми на чревна обструкция.

В нашето проучване не е наблюдаван случай на ИПС.

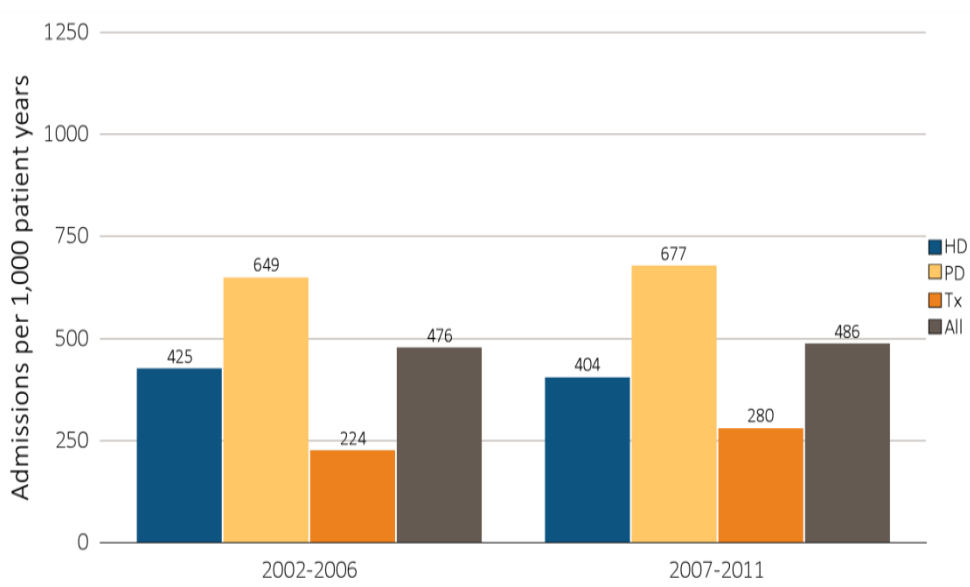
7.7. ИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ

Инфекциозните усложнения са представени от: ИИМК, ИПТ и перитонит. Първите две се означават и като катетър-свързани инфекции, поради обуславянето им от наличието на постоянния перитонеален катетър и неговото разположение. Независимо от постигнатите технологични подобрения в конектологията, въвеждането на нови биосъвместими разтвори, прилаганите профилактични програми за намаление на инфекциозните усложнения, те, особено перитонитът остават най-честото и значимо усложнение на ПД (199). Резултатите на NAPRTCS от 2011 г. (200) показват, че инфекциозните усложнения са отговорни за 30% от

ревизиите на ПД катетъра при деца и за над 30% от случаите на прекратяване на ПД, на второ място след БТ. Освен това, данните на USRDS от 2014 г. (54) посочват инфекциозните усложнения като най-честа причина за хоспитализация на деца на ПД (Фиг.40 и 41) и на второ място сред причините за летален изход (Фиг.38 и 39).



Фиг.40. One-year adjusted cardiovascular hospitalization rates in pediatric patients (aged 0-19 years) by modality (54)



Фиг.41. One-year adjusted hospitalization rates for infection in pediatric patients (aged 0-19 years) by modality (54)

Всички тези факти недвусмислено говорят, че инфекциозните усложнения имат изключително важно значение за преживяемостта на пациентите и методиката, и трябва да се обърне особено внимание на профилактиката им, ранната диагноза, включително микробиологична, своевременно и адекватно лечение. Те играят и съществена роля за увеличената болестност и честота на хоспитализациите в тази популационна група.

7.7.1. ИНФЕКЦИЯ НА ИЗХОДНОТО МЯСТО НА КАТЕТЪРА

Инфекцията на изходното място на катетъра е важен и сериозен проблем, поради значителния риск, който представлява за развитие на ИПТ и/или перитонит (37, 164). Тя може да бъде и важна причина за отстраняване на перитонеалния катетър, особено при рецидивиращи перитонити, причинени от един и същ микроорганизъм (164). Нейната профилактика започва с поставянето на перитонеалния катетър, постоперативните грижи и евентуалното локално или системно приложение на антибиотик. Използването на парентерална антибиотична профилактика при поставянето на катетъра е свързано с намаление на риска от развитие на перитонит през първите 4 седмици, но не и на риска от ИИМК и ИПТ (201, 202). Рутинното приложение на мупироцин като част от грижите за изходното място намалява риска от инфекции, причинени от *S. aeg.* (151), но е възможно да доведе до селектиране на мупироцин резистентни щамове (203). От друга страна мупироцинът не е ефективен срещу *Ps. aeg.*, който също играе важна роля като патоген при ИИМК и перитонитите при деца (204, 205). Поради това се предлага и локално третиране на изходното отворище на катетъра с антибиотик (206). Изходното място на перитонеалния катетър се

състои от „външна“ част, която е видима, когато той не е повдигнат и „синус“, който може да бъде огледан при повдигнат катетър. След пълното му заздравяване е необходимо от една страна да се полагат непрекъснати грижи за него, а от друга да се инспектира редовно за състоянието му, както от родителите у дома, така и от медицинския персонал при контролните прегледи. Препоръчва се ежедневно или през ден измиване на изходното място с вода и антисептичен сапун, могат да се ползват и други агенти без дразнене на кожата като хлорхексидин или натриев хипохлорид (207). Не са установени предимства на определен вид превръзка и поради това няма единно становище в литературата какъв да бъде видът ѝ и дали да се прилага, като това зависи до голяма степен от практиката на всеки диализен център. Оценката на състоянието на изходното място се извършва чрез оглед и търсене на характерните прояви на възпалителна реакция, както и палпация за наличие на болезненост. Важно е да се огледа синуса, защото често първите прояви на инфекция се забелязват точно там. Добре изглеждащото изходно място е с епителна тъкан до няколко милиметра от катетъра, а при перфектното до него, с нормален цвят на кожата, липса на оток, крусти, грануляционна тъкан, секреция и болезненост. Регресия на епитела, еритем, оток, наличие на крусти и грануляционна тъкан, появата на секреция, повишена чувствителност и болезненост локално са прояви на възпалителна реакция. Крустите представляват бледо или тъмно жълт изсъхнал ексудат (серум и левкоцити) и могат да се наблюдават без да има инфекция. Тъмно червено оцветените говорят за наличие на травма или инфекция. При почистване на изходното място крустите не трябва да се отстраняват насилствено, добре е да се изчака да отпаднат сами. Грануляционната тъкан е без епително покритие, като може в зависимост от фазата в която се намира, още да не е епителизирана или епителът да е регресирал. Тя

е богата на кръвоносни съдове и секретира серозна течност. При наличие на инфекция разраства и става тъмно червена, с вид на „сурово месо“, като кърви лесно при допир. Тези грануляции не могат да претърпят обратно развитие, пречат на нормалното епителизиране и трябва да се каутеризират със сребърен нитрат (37). Тъй като субективната оценка на състоянието на изходното място може да варира значително, е предложена точкова система, базирана на обективни критерии (162), която е използвана и от нас. При съмнение за ИИМК или сигурна такава трябва да се вземе материал за микробиологично изследване с тампон от секрета или от кожата. Следва да се има в предвид, че позитивен резултат от посаяката не означава винаги инфекция. Ако липсват възпалителни прояви, изолирането на микроорганизми от пробата означава колонизация (37). Въпреки че, през годините е установена връзка между назалното носителство на *S. aur.* от пациента и членовете на семейството му и честотата на ИИМК, предизвиквани от него и са предложени различни практики за ерадикирането му чрез назално приложение или на изходното място на мупироцин или гентамицин, резултатите остават противоречиви и нито една не се е наложила повсеместно (207). Използваните мерки за профилактика на ИИМК могат да са отговорни за глобалната вариация на патогените на перитонита, като в резултат на тях се отчита 8-кратно по-голяма етиологична честота на *Ps. aer.* в САЩ в сравнение със Западна Европа (204). В крайна сметка, поради липсата на единен, стандартизиран протокол и доказано предимство на някой спрямо другите, трябва всеки диализен център въз основа на собствен анализ да въведе свой център-специфичен протокол (207). След диагностициране на ИИМК е необходимо да започне незабавно лечението ѝ. То включва локално третиране и антибиотично лечение. Грижите за изходното място следва да се интензифицират с

1-2 пъти дневно почистване и локално прилагане на антисептици и антибиотици. При леки форми и несигурна инфекция тези мерки могат да доведат до овладяване на процеса. При по-сериозно изразени възпалителни прояви е наложително и системно антибиотично лечение. Най-добре е, то да бъде съобразено с чувствителността на изолираната бактерия, а когато няма такава, емпиричният подбор да покрива *S. aur.*, евентуално *Ps. aer.*, при наличие на съмнение за това (37, 207). Препоръчва се използването на пеницилиназо-устойчиви пеницилини или първа генерация цефалоспорини за Грам */+/-* микроорганизми, а за Грам */-* цефтазидим интраперитонеално или ципрофлоксацин перорално. При негативна посевка може да се прилагат първа генерация цефалоспорини или ципрофлоксацин перорално. Антибиотичното лечение следва да продължи 2-4 седмици или поне 7 дни след пълното оздравяване на инфекцията. При резистентни на лечението и/или рецидивиращи ИИМК, особено усложнени с ИПТ или перитонит се налага смяната на перитонеалния катетър (37, 207). Запазването на капацитета на перитонеума като диализираща мембрана трябва винаги да има предимство пред запазването на катетъра. Поставянето на новия катетър може да се извърши по време на същата интервенция под антибиотично лечение, ако пациентът няма перитонит и инфекцията е от Грам */+/-* микроорганизми (149, 156). Резистентен перитонит, гъбичен перитонит и инфекция с Грам */-* микроорганизми изискват минимум 2-3 седмичен период между отстраняването на стария катетър и поставянето на нов, като през това време болният преминава временно на ХД. Причинена от гъбички ИИМК е изключително рядка патология, най-често провокирана от прекомерна локална употреба на гентамицин, но няма съобщения тя да води до гъбичен перитонит (207).

Ние установяваме ИИМК в 16,6%, като се наблюдава тенденция за спадане на честотата през периода 2003-2012 г. Основният причинител е *S. aur.*, следван от *S. epid.*, а в 2 случая при едно дете *Klebsiella*, но то е с кутанни уретеростоми и от урината му многократно е изолиран същият щам. В някои от случаите с екструзия на външния маншон на катетъра е регистрирана ИИМК, но последните са санирани и не е доказана връзка между двете състояния. Важно е да се отбележи, че ИИМК е излекувана само в 25%, като това е за сметка на причинените от *S. epid.*, докато в 75% прогресира до ИПТ, когато е предизвикана от *S. aur.* и *Klebsiella*. В един случай ИИМК, причинена от *S. epid.* води до перитонит, като инфекцията е овладяна. Тези данни потвърждават значимостта на това инфекциозно усложнение и изискват да се отделят необходимите грижи и внимание на изходното място на катетъра, ранна диагностика и навременно и достатъчно лечение на ИИМК.

7.7.2. ИНФЕКЦИЯ НА ПОДКОЖНИЯ ТУНЕЛ

Инфекцията на подкожния тунел най-често е последица от ИИМК, но може да възникне едновременно с нея или самостоятелно. Тя крие още по-голям риск от развитие на перитонит, защото може да обхване вътрешния маншон, който лежи върху перитонеума или гнойната колекция да премине в коремната кухина. Клиничните прояви са еритем, оток, наличие на колекция и болезненост по хода на подкожния тунел. Профилактиката ѝ обхваща всички стъпки от поставянето на перитонеалния катетър, постоперативните и последващи грижи за изходното място, своевременно диагностициране и адекватно лечение на ИИМК. Поради своята значимост, ИПТ изисква освен локалното третиране и интравенозно приложение на антибиотик, най-добре според антибиограмата и лечението да продължи достатъчно дълго – 2-4

седмици и поне 7 дни след изчезване на клиничните прояви и локалните симптоми (165). При част от пациентите се налага да се екстирпира катетърът, да преминат временно на ХД, най-често в рамките на 1 мес., до оздравяване на процеса и след това да се постави нов перитонеален катетър и да се продължи ПД, но може да се стигне и до провал на метода.

В нашето проучване ИПТ е с честота 11,1%, като също както и при ИИМК има тенденция за понижаване на честотата през периода 2003-2012 г. Причинителите са същите, както при неизлекуваните ИИМК. Допълнителен важен рисков фактор за развитието на ИПТ са различни изкуствени отвори (стоми), разположени по предната коремна стена. Едно от децата, споменато по-горе е с кутанни уретеростоми и при него двукратно е регистрирана ИИМК от *Klebsiella*, прогресираща до ИПТ. При първия епизод тя е излекувана, но при втория води до перитонит и абсцес на предната коремна стена, което налага детето да премине трайно на ХД. Обикновено, при наличието на стоми по-често причинителите са Грам /-/ бактерии, докато без стоми, основният причинител е *S. aug.*, което показват и нашите данни. Екструзията на външния маншон на катетъра понякога е асоциирана с ИИМК, но последната е санирана, като в нито един случай не е регистрирана ИПТ или перитонит, така че наличието на този проблем не може да се счита за рисков фактор и предразполагаща причина за ИПТ. Тя е със значително по-сериозна прогноза от ИИМК, независимо от по-високия процент на излекуване – 41,6%. Има склонност да предизвиква по-тежки усложнения. Нашият опит показва, че в 66,6% води до перитонит, в 25% до флегмон на предната коремна стена, в 33,3% до екстирпация на катетъра и последващо поставяне на нов, а при 2 деца е причина за трайно преминаване на ХД. Ранната диагноза на ИИМК и ИПТ и своевременното им, адекватно и достатъчно продължително лечение

са от изключителна важност за намаление на честотата на перитонита и за успеха на ПД.

7.7.3. ПЕРИТОНИТ

7.7.3.1. ЗНАЧИМОСТ, ПРЕДШЕСТВАЩА ПРИЧИНА, ЧЕСТОТА И БРОИ ПЕРИТОНИТИ НА ЕДИН ПАЦИЕНТ

Перитонитът, въпреки развитието на технологията на свързване на трансфер сета с линиите и на самата процедура, както е споменато и по-горе, остава най-честото и сериозно усложнение на ПД (37). Той е отговорен за чести хоспитализации, загуба на училищно време за детето и работно за родител, ревизия на катетъра, дисфункция на перитонеума, провал на ПД и преминаване на ХД, увеличени разходи за лечението и повишаване на смъртността в тази популационна група (199). Особено важно за педиатричните пациенти е функционалното изчерпване на перитонеума, развитието на сраствания и фиброза, лишавайки ги по този начин от възможност за ефективно дълготрайно диализно лечение, от което те се нуждаят, като това важи в най-голяма степен за малките деца (207). Тази значимост на перитонита е причината за създаване на международни работни групи, комитети и регистри, които да събират и анализират данни за глобалната бактериология и антибиотична чувствителност, да изработват текущо препоръки за добра клинична практика и да оценяват тяхната валидност и ефективност. Наличието на такива обобщени данни, публикувани периодично, позволяват да се направи съпоставка както през годините, така и по географски региони, а дори и отделни страни. Те показват трайна тенденция за намаляване на честотата на перитонита при деца и възрастни от 90-те години на 20-ти век до наши дни, като се запазва и традиционно по-висока честота при

децата, най-подчертано в ранната детска възраст, като при голям брой от тях, той ще се появи още през първата година от лечението. (207, 208). В Северна Америка и Европа перитонитът се наблюдава почти еднакво често – 0,67 епизода годишно или 1 епизод на всеки 18 пациенто-месеца, докато в Япония са регистрирани 0,17 епизода годишно или 1 епизод на всеки 70,6 пациенто-месеца. Данните на NAPRTCS от 2004 г. (66) показват по-висока честота на перитонит при най-малките (0-1 г.) 1/15,2 пациенто-месеца, срещу 1/19,6 пациенто-месеца при тези над 12 г. Модификацията на ПД също може да има отношение към честотата на перитонита, като се съобщава за по-късо време до появата на първия перитонит при деца на КАПД – 16,6 пациенто-месеца, в сравнение с тези на АПД – 19,2 пациенто-месеца (155).

Понякога е налице предшестваща причина за появата на перитонит, но в повечето случаи липсва. При нас такава има в 14,1%, като трябва да се отбележи, че най-рискови са кутанните уретеростоми, които при 2 деца водят до рецидивиращи перитонити от *Klebsiella* и *Ps. aer.* и са причина за трайното им преминаване на ХД. От друга страна в 3 случая с перфорация на катетъра, перитонитът е излекуван. ИИМК и особено ИПТ, както е дискутирано по-горе, са важни предразполагащи фактори за появата на перитонит, докато екструзията на външния маншон на катетъра не е. Нашите резултати по отношение на честотата на перитонита са сходни с тези в Северна Америка и Европа с 1 перитонит/20,33 пациенто-месеца, като е налице тенденция за намаляване на честотата през периода 2003-2012 г. Не е направен анализ по възрастови групи, поради малкия брой лица в някои от тях. Ние установяваме честота от 1/20,12 пациенто-месеца при болни на КАПД и 1/22 пациенто-месеца при такива на АПД, което дава предимство, без да е статистически значимо, на АПД, като фактор за

намаляване на честотата на перитонита. Времето до появата на първия перитонит общо е $12,6 \pm 17,4$ мес. Прави впечатление също, че голяма част от перитонитите се случват при малка част от болните. Докато преобладаващата популация няма нито един или има един епизод, то ограничен брой деца имат по няколко епизода. В нашето проучване 32% нямат нито един перитонит, а други 35% само по 1 епизод, докато отделни пациенти са с по 5, 6 и 7. Доказано е статистически значимо увеличение на относителния дял на болните без нито един перитонит, както и намаление на тези с 3 епизода през периода 2003-2012 г. в сравнение с периода 1993-2002 г. Налице е и тенденция за намаление на броя на тези с 4, 6 и 7 перитонита през периода 2003-2012 г.

7.7.3.2. ПАТОГЕНЕЗА

Перитонитът при пациентите на ПД може да има различна патогенеза, като обикновено пътя на проникване се съчетава с определени типове бактерии (209).

Транслуминалната инфекция се получава типично при контаминация, свързана с грешки в асептиката и техниката и се причинява от *S. epi*. Инкубационният период варира от 6-12 до 24-48 часа. Този микроорганизъм често е отговорен за рекурентен перитонит, поради склонността му да образува биофилм. На намалението на този тип инфекции се дължи преди всичко общото намаление на честотата на перитонитите, наблюдавано през годините. Контаминация може да се получи и с Грам (-) микроорганизми, а при такава с *Acinetobacter* трябва да се търси замърсяване от воден източник (207).

Перилуминалната инфекция се дължи главно на ИИМК и ИПТ с причинител *S. aur.* (209). International Pediatric Peritonitis Registry (IPPR) (210) установява 16% назално носителство при перитонитите,

причинени от *S. aug.*, по-изразени клинични прояви и по-бавно повлияване в сравнение с тези, причинени от *S. epid.*, както и тенденция за развитие на рекурентен перитонит.

Трансмуралната инфекция се появява при преминаване на бактерии през стената на колона и това са предимно Грам (-) микроорганизми и под 5% *Enterococcus* (209). Тя може да бъде провокирана от възпалителни процеси на червата или манипулации (колоноскопия). Възможно е да се дължи и на тежка констипация, особено при хипокалемия, когато се забавя мотилитета на червата. Тези ситуации увеличават риска от поява на *Enterobacter* като причинител (207).

Хематогенна инфекция се причинява предимно от *Streptococcus*, които произхождат от респираторния тракт, кожата, дебелото черво или след дентални процедури и е под 5% от случаите (209).

Асцендентна инфекция се наблюдава изключително рядко от гениталиите при момичета.

Поради изразената зависимост между патогенезата и причинителите, много важно е да се анализира честотата на отделните типове перитонит, за да се разработят специфични за всеки център протоколи за превенция (211).

7.7.3.3. ПРИЧИНИТЕЛИ

Причинителите на перитонит при деца на ПД включват широка гама микроорганизми, но основно това са бактерии и под 5% гъбички, представени в над 80% от разновидности на *Candida* (209). Погледнато исторически, в около 50-60% етиологията е Грам (+) микроорганизми, в 20-30% Грам (-) и в около 20% посявките остават стерилни, като успоредно с понижаващата се честотата на перитонитите, се наблюдава и намаление на етиологичната роля на

Грам (+) микроорганизми, дължащи се преди всичко на подобренията в конектологията, грижите за изходното място и профилактиката на назалното носителство на *S. aur.* (207). Анализ на IPPR (204) на 501 епизода на перитонит при деца на ПД за период от 3 години дава 44% причинени от Грам (+) микроорганизми, 25% от Грам (-), 2% от гъбички и 31% стерилни посявки. Вероятността за поява на Грам (-) перитонит е обратно пропорционална на възрастта, а клиничното протичане обикновено е по-тежко (210). *Ps. aer.* е един от главните причинители на този вид перитонит (205). Той също има склонност да образува биофилм по катетъра, като ИИМК, ИПТ и перитонита тогава са изключително резистентни на лечението и не могат да бъдат овладяни без отстраняване на катетъра. Увеличаване на честотата на *Enterococcus* като етиологичен фактор и развитието на ванкомицин резистентни щамове се отбелязва при широко използване на този антибиотик (207). Много интересни са фактите за глобалните вариации в етиологията между отделните географски региони. Първо, Грам (+) инфекции преобладават в Европа, като в Западна Европа преобладава *S. aur.*, в Източна Европа *S. epid.*, а в Турция *Enterococcus*. Грам (-) инфекции се наблюдават при 70% от позитивните посявки в Аржентина, при 46% от инфекциите в САЩ и само при 25% от инфекциите в Европа. *Ps. aer.* е основният Грам (-) причинител в САЩ, докато в Аржентина са други Грам (-) микроорганизми. Впечатляващи са и разликите при стерилните посявки – 67% в Мексико, 42% в Турция, при 11-23% в останалите региони на света, без да се откриват системни различия в техниката на взимане и обработване на пробите (204). Най-вероятно, причините за тези значителни глобални вариации са комплексни и включват климатични условия като температура и влажност, различни аспекти на практикуването на ПД като грижите за

изходното място и локално приложение на антибиотици, времето за транспорт в слабо населени местности. От друга страна, IPPN (167) установява 23% стерилни посявки в страните с висок доход на глава от населението, срещу 59% в страните с нисък доход. Това показва, че състоянието на икономиката, здравната система и изразходваните за нея средства в дадена страна оказват пряко влияние върху получените резултати. Освен основните причинители на перитонит при пациентите на ПД могат да се наблюдават много рядко и други – анаероби, туберкулоза, която изисква биопсия на перитонеума за диагнозата, зоонозо-свързани инфекции, дължащи се на пряк контакт с домашни любимци, главно кучета и котки, като има описани над 125 такива случаи на перитонит от 12 различни зоонозни агенти (199, 207).

В нашето проучване прави впечатление сравнително високият дял на стерилните посявки – 35,3%, но има тенденция към намаляването им през периода 2003-2012 г. Най-вероятно, този факт се дължи както на съществуващи организационни проблеми, така и на по-глобални фактори на национално и регионално ниво, споменати по-горе. Разбира се, наличието на такъв висок относителен дял на негативни култури изисква непрекъснати усилия за подобряване на методологията на микробиологичната диагностика. От доказаните причинители най-чести са Грам (+), общо в 32,2%, като на първо място е *S. aur.* с 22,2%, следван от *S. epid.* с 9%. Отбелязва се известна тенденция към увеличаване на честотата на първия и намаление на втория през периода 2003-2012 г. Относително рядък причинител е *Ps. aer.* – в 3%, като трябва да се отчете, че 2 епизода са при едно и също дете с кутанни уретеростоми и изолиран многократно същият микроорганизъм от урината му. Също така, има 3 перитонита от *Klebsiella* (3%) при един пациент с кутанни уретеростоми, ИИМК и ИПТ от същия причинител, който е

изолиран многократно и от урината му. Нашият опит показва, че перитонита от тези 2 причинителя е рядко срещан и главно при наличие на стоми по предната коремна стена. Висока е честотата на гъбичен перитонит – 9%, но анализът показва, че тя е основно през първия подпериод, докато през втория е статистически значимо по-ниска. Най-вероятно това е свързано с повишена, продължителна антибиотична терапия и честа смяна на антибиотиците, в подкрепа на което е и факта, че през първия подпериод има изолирани анаероби в 2,8%, докато през втория няма. В 3 случая през периода 2003-2012 г. има изолирани по 2 причинителя.

7.7.3.4. КЛИНИЧНА КАРТИНА И ДИАГНОЗА

Клиничните прояви на перитонита са предимно коремна болка и мътен диализатен разтвор. Всеки пациент на ПД с помътняване на разтвора и/или коремна болка е съмнителен за развитие на перитонит и трябва да бъде приеман за такъв до доказване на друга причина. Докато една малка част от болните с перитонит имат бистър разтвор и коремна болка, то наличието на мътен разтвор почти винаги означава инфекция (210). Разбира се, има и други редки причини за това състояние – химически перитонит, еозинофилен перитонит, хемоперитонеум, хилозен асцит и казуистично малигнен процес. Могат да се наблюдават и други симптоми, като гадене, повръщане, втрисане, фебрилитет, палпаторна болезненост, положителен Блумберг, нарушена УФ, запек, диария. До голяма степен проявите и тежестта им зависят от причинителя. По-тежко протичат перитонитите от Грам (–) микроорганизми, *Streptococcus*, *S. aureus* и гъбички. Предложена е точкова система за обективна оценка на клиничното състояние на пациента (162). Диагнозата се потвърждава лабораторно с наличието на повишен брой левкоцити $> 100/\text{mm}^3$, от които $> 50\%$ неутрофили в

диализатния разтвор (164). Понякога има отклонения от този стандарт. IPPR установява < 100 левкоцита/ мм^3 в диализатния разтвор при клинично изявен перитонит в 2,8% и $< 50\%$ неутрофили в 8,5%, като се приема, че това се дължи най-вероятно на по-краткото време на престой на диализатния разтвор при АПД (210). Микробиологичното изследване на разтвора е от изключително значение, а установяването и спазването на определен протокол задължително (163). Доказването на даден причинител и неговата чувствителност от една страна гарантират провеждане на насочено и адекватно лечение, а от друга идентифициране на пътя на инфектиране. Центровете с над 20% стерилни посявки следва да ревизират и подобрят методологията на микробиологичното изследване (163).

Ние използваме цитираните по-горе клинични и лабораторни критерии за диагностициране на перитонит.

7.7.3.5. ЛЕЧЕНИЕ

Лечението трябва да започне веднага след диагностициране на перитонита и взимане на проби за изследване от диализатния разтвор, без дори да се изчакват лабораторните резултати от тях. Съгласно препоръките на ISPD (163) е уместно да се направят първоначално няколко лаважа с диализатен разтвор без антибиотик, за да се отстранят медиаторите на възпалението от коремната кухина и да се облекчат клиничните симптоми, особено при пациенти с изразени такива и след това да се добави антибиотик. Самото антибиотично лечение е етиологично, в съответствие с чувствителността на изолирания причинител и емпирично, когато няма резултат от микробиологичното изследване или той е негативен. В този случай е нужно да се покрият Грам (+) и Грам (–) бактерии и веднага след получаване на микробиологичните

резултати да се адаптира терапията спрямо тях. Предпочита се интраперитонеалното приложение пред интравенозното, за да се постигне незабавна бионаличност и ефективно лечение. Съществуват препоръки както за континуалното (при всяка смяна), така и за интермитентното (еднократно дневно) дозиране на различните антибиотици (207). Интермитентното дозиране е по-удачно за аминогликозидите, с оглед намаляване на ото и нефротоксичността им, при постигане на добър ефект (163). Подобен подход при цефалоспорините и ванкомицина все още е спорен. Рандомизирано проучване при деца на КАПД и АПД установява, че интермитентното приложение на ванкомицин и тейкопланин е също толкова ефективно, колкото и континуалното при перитонит, причинен от Грам (+) микроорганизми (162). Други проучвания намират интраперитонеални нива на ванкомицина, недостигащи терапевтични концентрации при интермитентното дозиране, особено при кратък престой на диализатния разтвор в коремната кухина (207), а анализът на IPPR показва 14-кратно по-висок риск от неуспех на емпиричната терапия с цефтазидим при интермитентното приложение в сравнение с континуалното (205). Публикувани са различни препоръки за избор на антибиотик или комбинация при емпиричното или етиологично лечение на перитонит при деца на ПД, но имайки предвид значителната глобална вариация на причинителите и чувствителността им (210), тяхната общовалидност остава спорна. По-скоро има регионални предпочитания, практики и насоки, които отчитат както локалния опит, така и маркетинг, наличност и ценова достъпност на определени медикаменти. Най-добрият подход би бил център и пациент ориентираният, при който да се взимат под внимание специфичните микробиологични характеристики и в зависимост от тях да се модифицират терапевтичните протоколи (163). Все пак,

най-често препоръчваните и използваните в практиката остават цефалоспориините от първа и трета генерация, аминогликозидите и ванкомицинът самостоятелно или в комбинация (207). Други антибиотици като цефалоспориини четвърта генерация, клиндамицин, ампицилин, линезолид, азтреонам, карбапенеми, кинолони и метронидазол остават на втори план и се използват по показания, било микробиологични или от страна на пациента. Част от тях се разглеждат и като резервни терапевтични средства, запазени за малък брой трудни за лечение случаи, причинени от мултирезистентни бактериални щамове (207). Винаги трябва да се има в предвид появяващата се или растяща антибиотична резистентност на микроорганизмите и да се използват по-рядко определени групи антибиотици, за да се запазват терапевтичните възможности. Перитонитът, причинен от гъбички е особен случай. Най-често се предшества от антибиотични курсове, но може да възникне и без никакви рискови фактори (212). С оглед първата ситуация е предлагана антимикотична профилактика по време на тези курсове, но няма сигурни доказателства за нейната ефективност. В центрове с висока базова честота на гъбичните перитонити се отчита полза от антимикотичната профилактика, докато в центрове с ниска базова честота не (163). При установяване на гъбичен перитонит следва да се спрат незабавно всички антибиотици и да се започне специфично лечение. Амфотерицин В е използван като първо средство в исторически план, но данните при деца и възрастни показват слаба интраперитонеална пенетрантност при системно приложение, а локалното чрез диализатния разтвор е силно болезнено (213). Флуконазолът от друга страна се характеризира с много добра бионаличност и пенетрантност, като е активен срещу почти всички видове *Candida* (214) и понастоящем се препоръчва интравенозно или перорално като основно терапевтично

средство, евентуално в комбинация с флуцитозин, ако той е наличен (207). За съжаление, много често лечението е безрезултатно, тъй като гъбичките обикновено колонизират вътрешната повърхност на ПД катетъра и се налага той да бъде отстранен. Като допълнителна терапия при перитонит се препоръчва интраперитонеалното приложение на хепарин в доза 500-1000 Е/л за предотвратяване запушването на катетъра от фибрин. Пациентите на АПД трябва да преминат на КАПД или да бъде променена програмата им така, че да се удължи времето за престой на диализатния разтвор на 3-6 часа, за да има достатъчно контактно време за действието на интраперитонеалния антибиотик. Независимо от причинителя и провежданата терапия трябва да се прави ежедневно оценка на клиничното състояние на пациента. Обичайно, след 72-я час от лечението левкоцитите в диализатния разтвор намаляват с повече от 50% и от преобладаващо полинуклеари се променят към мононуклеари. Понякога и след този период могат да се изолират микроорганизми от разтвора, особено при интермитентно антибиотично приложение, но това не предрича лош изход (162). Продължителността на антибактериалното лечение, при добро повлияване, е свързана с етиологията на перитонита. За случаите със стерилна посявка, Грам (+) и Грам (-) причинители то трябва да е 2 седмици, а при инфекция със *S. aur.*, *Ps. aer.*, анаероби и повече от 1 изолиран Грам (-) микроорганизъм, се препоръчва продължителност 3 седмици (205). Лечението на гъбичните перитонити трябва да продължи 2-3 седмици след пълното овладяване на клиничните прояви и преди евентуалното поставяне на нов ПД катетър (164). Липсата на клиничен и лабораторен ефект след 72-я час изисква нови изследвания и преоценка на терапията. По дефиниция, перитонитът се определя като рефрактерен, ако след 5-я ден от началото на подходяща антибиотична терапия диализатният разтвор

все още е мътен. Най-честата причина за това е ИПТ, причинена от *S. aur.* и *Ps. aer.* (164), а друга възможност е анаеробна или гъбична инфекция.

В нашето изследване лечението на перитонита е в съответствие с международните препоръки. Провеждана е както емпирична, така и етиологична антибиотична терапия с медикаменти от различни групи. Извършвана е текуща оценка на клиничното състояние на болните и лабораторните показатели и при необходимост е променяно лечението.

7.7.3.6. ИЗХОД И УСЛОЖНЕНИЯ

Резултатите от нашето проучване показват излекуване на перитонита в 74,8% общо за целия срок, като е налице тенденция за увеличаване на относителния дял на излекуваните перитонити през периода 2003-2012 г. до 82,8%. Въпреки, че лечението е без ефект при 20,2%, то те същевременно представляват 69% от причините за преминаване на ХД, т.е. за провал на методиката. Анализът на връзката между определени патогени и изхода на перитонита отчита терапевтичен ефект в 100% от причинените от *E. coli*, *Enterococcus*, α -*Streptococcus*, както и при 2 от комбинациите на патогени, докато на другия полюс са тези с причинител *Ps. aer.*, *Cl. diff.* и комбинацията *Candida* + *Cl. diff.*, с нито един saniран. В сравнително висок процент са излекувани перитонитите със стерилни посявки, *S. aur.*, *S. epid.*, *Acinetobacter* и *Klebsiella*, докато причинените от *Candida* в едва 22,2%, а тези от *Serr. marc.* се намират по средата с 50%. Следователно причинителите, които водят до преминаване на ХД са главно *Cl. diff.* в 100%, както и комбинацията между него и *Candida*, *Ps. aer.* и *Candida* в 66,6%, междинно положение с 50% заема *Serr. marc.*, а след нея се нареждат *Klebsiella* с 33,3% и *Acinetobacter* с 25%. Най-рядко, причина за

преминаване на ХД са *S. aug.* и стерилните перитонити, докато при *S. epid.* няма нито един случай. В резултат на статистически достоверното намаление на определени патогени, свързани с неблагоприятен изход от перитонита, като *Candida* и анаероби през периода 2003-2012 г. има и статистически значимо по-малко преминаване на пациенти на ХД по тази причина. Въз основа на това може да се очертае още една тенденция в развитието на ПД при деца в България – през последното десетилетие има по-добра преживяемост на методиката, най-вече в резултат на намалената честота на перитонита като причина за провал на метода. От друга страна има само 2 случая (2%) на леталитет в хода на перитонит, но там централно място заемат по-скоро социално-икономически фактори. От тези данни се вижда, че докато инфекциозните усложнения играят сравнително малка роля за леталитета, то те са отговорни за провала на методиката в близо 2/3 от случаите, когато е регистриран такъв. Поради това е необходимо да се обърне особено внимание на мерките за тяхното редуциране, както профилактични, така и терапевтични.

Наблюдавани са и някои усложнения в хода на перитонит, но те са епизодични. При едно дете, лекувано оперативно в хирургично отделение с 2 лапаротомии, поставяне на дренаж и перитонеален лаваж, непознаването на спецификата на перитонита при болни на ПД и неговата терапия, води до образуване на масивни интраабдоминални сраствания, загуба на функция на ПМ и преминаване на ХД. В друг случай, след екстирпирание на перитонеалния катетър поради рефрактерен гъбичен перитонит и овладяване на инфекцията, при опит за поставяне на нов перитонеален катетър, се открива инкапсулиран абсцес в малкия таз и детето преминава трайно на ХД. В хода на кандидозен перитонит една пациентка получава хематемеза и мелена и е прехвърлена на

ХД, а друга прави остър панкреатит непосредствено след овладяване на перитонита, но е лекувана успешно консервативно и ПД не е преустановявана.

7.8. ПРОБЛЕМИ СЛЕД БЪБРЕЧНА

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПРИ ДЕЦА НА ПД

Ефектът от предшестващия БТ диализен метод върху нейната успеваемост продължава да е дискутабилен. Някои проучвания съобщават за по-голяма вероятност от ранна загуба (до 3 мес. след БТ) на графта при възрастни пациенти на ПД, в сравнение с тези на ХД (215), а анализ на данните на NAPRTCS (216) показва по-голям риск от тромбоза на съдовете на присадката при деца на ПД, която от своя страна е най-честата причина за загубата ѝ. Други автори (217, 218), не доказват влияние на предшестващата ПД върху преживяемостта на графта и неговата функция.

Ние наблюдаваме 3 тромбози (16,6%) на съдовете на трансплантата, водещи до неговата експлантация през първия месец след БТ и необходимост от започване отново на диализно лечение. Причините за появата на този проблем са разнообразни и дискутирането им не е обект на този труд.

Според общоприетото становище (149) е препоръчително перитонеалният катетър да бъде оставян на място след БТ за 4-8 седмици, след което да бъде отстранен. Този срок корелира с факта, че обикновено усложнения след БТ, които биха наложили използването на ПД катетъра се случват през първия месец след нея. Необходимо е, преди БТ да се почисти добре изходното място и да се направи превръзка, която да остане поне през първата седмица, без да се сменя. Има съобщения за повишена честота на инфекции след БТ при деца на ПД, ако перитонеалният катетър стои неизползван повече от един месец (219, 220), но дори и тези автори

считат, че е безопасно той да остане на място до един месец. Има и съобщения (221) за усложнения в около 25% при отстраняването на перитонеалния катетър след извършена БТ на деца на ПД.

Така е процедурирано и при всички наши пациенти на ПД с извършена БТ, както при трансплантираните в България, така и при тези в чужбина. Това дава възможност при 3-те случая с тромбоза на графта да се започне отново ПД при необходимост. За съжаление, едното развива гъбичен перитонит в първите дни след възобновяването на ПД и преминава трайно на ХД. На другото, след провеждане на ПД отново за 10 мес., е извършена втора, успешна БТ, а третото продължава да провежда ПД до края на проучването. Нашият опит също доказва риска от развитие на усложнения при екстирпацията на перитонеалния катетър след БТ с функциониращ графт. Ние наблюдаваме развитие на флегмон на предната коремна стена след тази оперативна интервенция при 2 пациенти. Тези факти показват, че след успешна БТ и провеждана имunosупресивна терапия има повишен риск от настъпване на инфекциозни усложнения, а това налага повишено внимание от страна на хирурга и стриктно спазване на правилата на асептиката и антисептиката.

8. ИЗВОДИ

1. ПД може да се прилага успешно за лечение на ХБН при деца от всички възрастови групи, да бъде алтернатива на ХД и да се използва като първи метод на диализно лечение, като съществуващите съвременни модификации дават изключително големи възможности на клиницистите за индивидуализиране на лечението, съобразно особеностите на пациента и поставените цели.
2. Постигнатите в България резултати за периода 1993-2012 г. по отношение на преживяемостта на пациентите и методиката са напълно задоволителни, особено на фона на икономическото развитие на страната и съпоставими с тези от регистрите на Европа и САЩ.
3. Основните фактори за леталитет са свързани със сърдечно-съдова патология, коморбидност и социално-икономически статус.
4. Неинфекциозните усложнения, свързани с ПД, нямат значимост за леталитета, но относителният им дял като причина за преустановяване на ПД нараства на фона на намалението на относителния дял на перитонита. При голяма част от тях се налагат допълнителни хирургични интервенции, което увеличава морбидността, хоспитализациите и общия здравен риск.
5. Инфекциозните усложнения, свързани с ПД, не са водеща причина за леталитет, но играят главна роля за провала на методиката. Особено рискови са определени причинители и от много важно значение за успеха на ПД е своевременната им диагностика, подходящо и достатъчно продължително лечение.

6. При децата на ПД може да се извършва успешно БТ, както от жив донор, така и от кадавер, но е препоръчително перитонеалният катетър да се оставя на място и при възникване на усложнения, компрометиращи функцията на графта, ПД да бъде продължена. Повишеният риск от инфекциозни усложнения след БТ и използваната имуносупресия изискват стриктна асептика и антисептика при оперативни интервенции и манипулации.
7. Могат да се очертаят две основни тенденции в развитието на ПД при деца в България – първо, като напълно равностоен на ХД метод за лечение на деца с ХБН, ПД се обсъжда като възможност при всеки пациент. Предоставя се достатъчно информация на детето и семейството за да направят свободно своя избор, особено като се вземат в предвид социално-икономическите фактори. Второ, през последното десетилетие има общо намаление на честотата на перитонит, особено на патогени с доказан неблагоприятен изход, има подобрене и в лечението, а оттам и увеличаване на преживяемостта на методиката.

9. ПРИНОСИ

9.1. ПРАКТИЧЕСКИ

1. За първи път в България е въведена ПД като метод за лечение на деца с ХБН
2. За първи път е внедрена в практиката АПД при деца
3. За първи път се прилага рутинно ПЕТ за оценка на транспортния статус при деца на ПД

9.2. НАУЧНИ

1. За първи път в България се прави анализ на преживяемостта на деца на ПД и на методиката.
2. За първи път се анализират факторите, оказващи влияние върху преживяемостта на пациентите и методиката.
3. За първи път се характеризират неинфекциозните усложнения, свързани с използването на ПД за лечение на деца с ХБН и тяхното влияние върху преживяемостта на пациентите и методиката.
4. За първи път се проучват честотата, причините за възникване и особеностите на инфекциозните усложнения и тяхното влияние върху преживяемостта на пациентите и методиката.
5. За първи път се анализират проблемите при деца лекувани с ПД, свързани с извършването на БТ и проследяването им след нея.
6. За първи път се определят тенденции в развитието на ПД като метод за лечение на деца с ХБН.

10. ПУБЛИКАЦИИ

1. Анадолийска А, Русинов Д., Митева П, Минкова М. Континуална амбулаторна перитонеална диализа у деца с терминална бъбречна недостатъчност. Педиатрия, София, 1996, 3, 18-19
2. Гайдарова М., Д.Русинов, А.Анадолийска, С.Тодоров, К.Анадолийски, П.Митева. Особенности на перитонита при деца с терминална бъбречна недостатъчност на перитонеална диализа. Педиатрия, София, 2005, 34-37
3. Roussinov D., P.Miteva, M.Gaydarova, T.Tzanova, A.Bueva. Peritoneal dialysis for treatment of children with end stage renal disease in Bulgaria – 20 years experience. Ped Nephrol, 2015, 30: 1642 Abstr.
4. Русинов Д. Индикации и контраиндикации за перитонеална диализа при деца с хронична бъбречна недостатъчност. Практическа педиатрия (под печат)

11. НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ

1. Русинов Д., Анадолийски К., Митева П., Анадолийска А. Инфекциозни усложнения при деца на перитонеална диализа. VIII Национален конгрес на българските педиатри с международно участие, 2-4 октомври, 1997, Баня
2. Анадолийска А., Русинов Д., Митева П, Анадолийски К. САРД в детската възраст. VIII Национален конгрес на българските педиатри с международно участие, 2-4 октомври, 1997, Баня

3. Анадолийски К., М.Гайдарова, Д.Русинов, П.Митева, А.Анадолийска. Автоматизирана перитонеална диализа. X-ти Юбилеен Национален конгрес по педиатрия с международно участие, 2-4 юни, 2005, София, Абстр., 85
4. Гайдарова М., К.Анадолийски, Д.Русинов, П.Митева, А.Анадолийска. Транспортен статус на перитонеума при деца на перитонеална диализа според ПЕТ. X-ти Юбилеен Национален конгрес по педиатрия с международно участие, 2-4 юни, 2005, София, Абстр., 86
5. Митева П., Русинов Д., Цанова Т. Развитие на перитонеална диализа в детската възраст в България. XV-та Юбилейна Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, 23-25 май, 2014, Слънчев бряг, абстр., 50
6. Anadoliyska A., D.Roussinov, P.Miteva, M.Minkova. Three years of continuous peritoneal dialysis in children. 1-st BANTAO meeting, 22-24 Sept. 1995, Varna, Abstr., 2

12. БИБЛИОГРАФИЯ

1. <https://mjn.host.cs.st-andrews.ac.uk/egyptian/texts/corpus/pdf/Ebers.pdf>
2. Negoi D., K.D.Nolph. History of Peritoneal Dialysis. In: Khanna R., R.T.Krediet eds. Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis, Springer Science+Business Media, LLC, 2009, 3–8
3. Alexander S.R., P.Cochat. Notes on the History of Dialysis Therapy in Children. In: Warady B.A., F.S.Schaefer, S.R.Alexander (eds.). Pediatric Dialysis, 2-nd ed., Springer Science+Business Media, LLC, 2012, 3–16
4. Wegner G. Chirurgische bemerkungen uber die peritonealhohle, mit besonderer berucksichtigung der ovariotomie. Arch F Klin Chir, 1877, 20: 51–145
5. Ganter G. Uber die beseitigung giftiger stoffe aus dem blute durch dialyse. Munch Med Wschr, 1923, 70: 1478–1480
6. Blackfan K.D., K.F.Maxcy. The intraperitoneal injection of saline solution. Am J Dis Child, 1918, 15: 19–28
7. Bloxum A., N.Powell. The treatment of acute temporary dysfunction of the kidneys by peritoneal irrigation. Pediatrics, 1948, 1: 52–57
8. Swan H., H.H.Gordon. Peritoneal lavage in the treatment of anuria in children. Pediatrics, 1949, 4: 586–595
9. Maxwell M.H., R.B.Rockney, C.R.Kleeman et al. Peritoneal dialysis: technique and applications. JAMA. 1959, 170: 917–924
10. Segar WE, R.K.Gibson, R.Rhamy. Peritoneal dialysis in infants and children. Pediatrics, 1961, 27: 603–613
11. Etteldorf J.N., W.T.Dobbins, M.J.Sweeney et al. Intermittent peritoneal dialysis in the management of acute renal failure in children. J Pediatr, 1962, 60: 327–339

- 12.Lloyd-Still J.D., J.D.Atwell. Renal failure in infancy, with special reference to the use of peritoneal dialysis. *J Pediatr Surg*, 1966, 1: 466–475
- 13.Manley G.L., P.J.Collipp. Renal failure in the newborn: treatment with peritoneal dialysis. *Am J Dis Child*, 1968, 115: 107–110
- 14.Giantantonio C.A., M.Vitacco, J.Mendilaharzu et al. Acute renal failure in infancy and childhood: clinical course and treatment of 41 patients. *J Pediatr*, 1962, 61: 660–678
- 15.Day R.E., R.H.R.White. Peritoneal dialysis in children: review of 8 years' experience. *Arch Dis Child*. 1977, 52: 56–61
- 16.Chan J.C.M. Peritoneal dialysis for renal failure in childhood. *Clin Pediatr*, 1978, 17: 349–354
- 17.Feldman W., T.Baliah, K.N.Drummond. Intermittent peritoneal dialysis in the management of chronic renal failure in children. *Am J Dis Child*, 1968, 116: 30–36
- 18.Palmer R.A., W.E.Quinton, J-F.Gray. Prolonged peritoneal dialysis for chronic renal failure. *Lancet*, 1964, 1: 700–702
- 19.Tenckhoff H., H.Schechter. A bacteriologically safe peritoneal access device. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1964, 14: 181–186
- 20.Boen S.T., C.M.Mion, F.K.Curtis et al. Periodic peritoneal dialysis using the repeated puncture technique and an automatic cycling machine. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1964, 10: 409–414
- 21.Tenckhoff H., B.Meston, G.Shilipetar. A simplified automatic peritoneal dialysis system. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1972, 18: 436–440

- 22.Counts S., R.Hickman, A.Garbaccio et al. Chronic home peritoneal dialysis in children. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1973, 19: 157–167
- 23.Hickman R.O. Nine years' experience with chronic peritoneal dialysis in childhood. *Nephrol Dial Transplant*, 1978, 7: 803
- 24.Brouhard B.H., M.Berger, R.J.Cunningham et al. Home peritoneal dialysis in children. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1979, 25: 90–94
- 25.Popovich R.P., J.W.Moncrief, J.W.Decherd et al. The definition of a novel wearable/portable equilibrium peritoneal dialysis technique. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1976, 5: 64
- 26.Oreopoulos D.G., A.Katirtzoglou, G.Arbus et al. Dialysis and transplantation in young children (Letter). *Br Med J*, 1979, 1: 1628
- 27.Balfe J.W., M.A.Irwin. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in children. In: Legrain M. (ed.). *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*, Amsterdam, Excerpta Medica, 1980, 131
- 28.Alexander S.R., M.Honda. Continuous ambulatory peritoneal dialysis for children: a decade of worldwide growth and development. *Kidney Int*, 1993, 43 (Suppl): S65–74
- 29.Munoz A.R., G.M.L.Salazar, P.G.Gordillo. Adequacy of chronic peritoneal dialysis in low socioeconomic class uremic children. *Int J Pediatr Nephrol*, 1986, 7: 81–84
- 30.Bakkaloglu S.A., M.Ekim, L.Sever et al. Chronic peritoneal dialysis in Turkish children: a multicenter study. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20: 644–651

- 31.Grunberg J., M.C.Verocay, A.Rebori et al. Twenty years' pediatric chronic peritoneal dialysis in Uruguay: patient and technique survival. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20: 1315–1319
- 32.Verrina E., F.Perfumo. Technical aspects of the peritoneal dialysis procedure. In: Warady B.A., F.S.Schaefer, R.N.Fine, S.R.Alexander (eds.). *Pediatric Dialysis*, Dordrecht, Kluwer, 2004, pp. 113–134
- 33.Verrina E., K.Perri. Technical Aspects and Prescription of Peritoneal Dialysis in Children. In: Warady B.A., F.S.Schaefer, S.R.Alexander (eds.). *Pediatric Dialysis*, 2-nd ed., Springer Science+Business Media, LLC, 2012, 169–203
- 34.Diaz-Buxo J.A., C.D.Farmer, P.J.Walker et al. Continuous cyclic peritoneal dialysis: a preliminary report. *Artif Organs*, 1981, 5: 157–161
- 35.Price C.G., W.N.Suki. Newer modifications of peritoneal dialysis: options in treatment of patients with renal failure. *Am J Nephrol*, 1981, 1: 97–104
- 36.Fine R.N., M.Ho. The role of APD in the management of pediatric patients: A report of the North American pediatric renal transplant cooperative study. *Semin Dial*, 2002, 15(6): 427–429
- 37.Verrina E. Peritoneal Dialysis. In: Avner E.D., W.E.Harmon, P.Niaudet, N.Yoshikawa eds. *Pediatric Nephrology*, 6-th ed., Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 2009, 1785–1816
- 38.Хаджиев И. Върху перитонеалната диализа при уремия от остър гломерулонефрит. *Хирургия*, 1958, 11, 4, 333–336.
- 39.Патев Е. Остра бъбречна недостатъчност. 2-ро изд., София, Мед и физк, 1981, 154–159
- 40.Груев И. Проучване върху някои проблеми на перитонеалната диализа. Канд. дисертация, София, 1970

- 41.Киряков З., З.Краев, И.Станчев и сътр. Континуирана амбулаторна перитонеална диализа. Първи резултати при лечение на хронична бъбречна недостатъчност. Хирургия, 1985, 38, 106–109
- 42.Груев И. Перитонеалната диализа в педиатрията. Педиатрия, 1968, 5,462-466
- 43.Минков Н., Д.Станева, Р.Крушева. Лечение на деца с хронично обострена бъбречна недостатъчност посредством перитонеална диализа. Хирургия, 1971, 4, 365–370
- 44.Крушева Р. Диализни методи на лечение и бъбречна трансплантация. Във: Нефрология в детската възраст. Бояджиева Г. ред., София, Мед и физк, 1983, 211–226
- 45.Анадолійска А., Д.Русинов, П.Митева и сътр. Терминална бъбречна недостатъчност в детската възраст – 10 години детски диализен център. Педиатрия, 1996, 3, 16–18
- 46.Русинов Д., А.Анадолійска, П.Митева и сътр. Остра бъбречна недостатъчност в детската възраст – 10 годишен опит. Педиатрия, 1996, 3, 24–26
- 47.Анадолійска А., Д.Русинов, П.Митева и сътр. Континуална амбулаторна перитонеална диализа у деца с терминална бъбречна недостатъчност. Педиатрия, 1996, 3, 18–19
- 48.Anadoliyska A., D.Roussinov, P.Miteva et al. Three years of continuous peritoneal dialysis in children. 1-st BANTAO meeting, 22–24 Sept. 1995, Varna, Abstr., 2
- 49.Русинов Д., К.Анадолійски, П.Митева и сътр. Инфекциозни усложнения при деца на перитонеална диализа. VIII Национален конгрес на българските педиатри с международно участие, 2-4 октомври, 1997, Банкя, Абстр.

- 50.Георгиев М., С.Кривошиев, З.Краев. Перитонит при болни, лекувани с продължителна амбулаторна перитонеална диализа. Хирургия, 1989, 42, 87–88
- 51.Анадолйски К., М.Гайдарова, Д.Русинов и сътр. Автоматизирана перитонеална диализа. X-ти Юбилеен Национален конгрес по педиатрия с международно участие, 2–4 юни, 2005, София, Абстр., 85
- 52.Гайдарова М., К.Анадолйски, Д.Русинов и сътр. Транспортен статус на перитонеума при деца на перитонеална диализа според ПЕТ. X-ти Юбилеен Национален конгрес по педиатрия с международно участие, 2–4 юни, 2005, София, Абстр., 86
- 53.U.S. Renal Data System, USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2009
- 54.U.S. Renal Data System, USRDS 2014 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014
- 55.Dratwa M. ESRD and PD: Global and Local Perspectives. PD Academy, 1 Apr. 2009, Budapest
- 56.Възелов Е. Перитонеалната диализа – алтернатива на хемодиализата. Форум мед, 1993, 46, 18, 3
- 57.Възелов Е. Алтернатива ли е перитонеалната диализа в България на хемодиализата? Нефрол хемодиал трансплант, 1999, 5, 4, 9-10

- 58.Vazelov E., S.Krivoshiev, S.Antonov et al. End-stage renal disease and peritoneal dialysis in Bulgaria. *Perit Dial Int*, 2004, 24: 512–517
- 59.Marron B., J.C.Martinez Ocana, M.Salgueira et al. Analysis of patient flow into dialysis: role of education in choice of dialysis modality. *Perit Dial Int*, 2005, 25: S56–S59
- 60.Lameire N., J.P.Wauters, J.L.Górriz Teruel et al. An update on the referral pattern of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int, Suppl*, 2002; 80: 27–34
- 61.Chandna S.M., J.Schulz, C.Lowrence et al. Is there a rationale for rationing chronic dialysis? A hospital based cohort study of factors affecting survival and morbidity. *BMJ*, 1999, 318: 217–223
- 62.Alan C., J.Cunningham, P.Snelling et al. Late referral to a nephrologist reduces access to renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42: 1043–1049
- 63.Al-Hermi B.E., K.Al-Saran, D.Secker et al. Hemodialysis for end-stage renal disease in children weighing less than 10 kg. *Pediatr Nephrol*, 1999, 13: 401–403
- 64.Leonard M.B., L.A.Donaldson, M.Ho et al. A prospective cohort study of incident maintenance dialysis in children: A NAPRTC study, *Kidney Int*, 2003, 63: 744–755
- 65.Watson A.R., D.Thurlby, C.Schröder et al. Choice of end stage renal failure therapy in eight European centres. *Pediatr Nephrol*, 2000, 15: C38
- 66.North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). 2004 Annual Report
- 67.U.S. Renal Data System, *USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National

Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2004

68.Schröder C.M., D.F.Geary. Dialysis Modality Choice and Initiation in Children. In: Geary D.F., F.Schaefer eds. Comprehensive Pediatric Nephrology. 1-st ed., Mosby Inc., 2008, 817–822

69.Batte S., A.R.Watson, K.Amess. The effects of chronic renal failure on siblings. *Ped Nephrol*, 2006, 21: 246–250

70.Watson A.R. Gastrostomy feeding in children on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2006, 26: 41–42

71.Grunberg J., A.Rebori, M.C.Verocay. Peritoneal dialysis in children with spina bifida and ventriculoperitoneal shunt: One center's experience and review of the literature. *Perit Dial Int*, 2003, 23: 481–486

72.Fischbach M., J.Terzic, S.Menouer et al. Effects of automated peritoneal dialysis on residual daily urinary volume in children. *Adv Perit Dial*, 2001, 17: 269–273

73.Nolph K.D., Z.J. Twardowski. The peritoneal dialysis system. In: Nolph K.D. (ed.), *Peritoneal dialysis*, Dordrecht, Martinus Nijhof, 1985, 23

74.Krediet R.T. The physiology of peritoneal transport and ultrafiltration. In: Gokal R., R.Khanna, R.T.Krediet, K.Nolph (eds.), *Textbook of peritoneal dialysis*, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2000, 135–173

75.Ronco C., A.Brendolan, G.La Greca. The peritoneal dialysis system. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13 (Suppl 6): 94–99

76.Warady B.A. Peritoneal Dialysis. In: Kher K.K., H.W.Schnaper, S.P.Makker eds. *Clinical Pediatric Nephrology*, 2-nd ed., Informa UK Ltd., 2007, 391–406

- 77.Huang Z., D.Gao, C.Ronco et al. The Biology of Dialysis. In: Warady B.A., F.S.Schaefer, S.R.Alexander (eds.). Pediatric Dialysis, 2-nd ed., Springer Science+Business Media, LLC, 2012, 17–35
- 78.Mactier R.A., R.Khanna, H.Moore et al. Kinetics of peritoneal dialysis in children: Role of lymphatics. *Kidney Int*, 1988, 34: 82–88
- 79.Twardowski Z.J. Physiology of peritoneal dialysis. In: Nissenson A.R., R.N.Fine, D.E.Gentile (eds.). *Clinical Dialysis*, Norwalk, Appleton & Lange, 1990
- 80.Gotloib L., A.Shostak, P.Bar-Sella et al. Fenestrated capillaries in human parietal and rabbit diaphragmatic peritoneum. *Nephron*, 1985, 41: 200–202
- 81.Pecoits-Filho R. The peritoneal cavity: A room with a view to the endothelium. *Perit Dial Int*, 2005, 25: 432–434
- 82.Krediet R.T., B.Lindholm, B.Rippe. Pathophysiology of peritoneal membrane failure. *Perit Dial Int*, 2000, 20, (Suppl 4): 22–42
- 83.Flessner M., J.Henegar, S.Bigler et al. Is the peritoneum a significant barrier in peritoneal dialysis? *Perit Dial Int*, 2003, 23: 542–549
- 84.Haraldsson B. Assessing the individual peritoneal dialysis capacities of individual patients. A clinical tool based on the three pore model. *Kidney Int*, 1995, 47: 1187–1198
- 85.Rippe B., O.Simonsen, G.Stelin. Clinical implications of a three pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int*, 1991, 7: 3–9
- 86.Fischbach M., B.Haraldsson. Dynamic changes of total pore area available for peritoneal exchange in children. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 1524–1529

- 87.Fischbach M., J.Terzic, S.Chauvé et al. Effect of peritoneal dialysis fluid composition on peritoneal area available for exchange in children. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19: 925–932
- 88.Warady B.A., S.R.Alexander, S.Hossli et al. Peritoneal membrane transport function in children receiving long-term dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7: 2385–2391
- 89.Dedrick R.L., M.F.Flessner, J.M.Collins et al. Is the peritoneum a membrane? *ASAIO J*, 1982, 5: 1–8
- 90.Ronco C. The nearest capillary hypothesis: a novel approach to peritoneal transport physiology. *Perit Dial Int*, 1996, 16: 121–125
- 91.Fischbach M., J.Terzic, V.Laugel et al. Measurement of hydrostatic intraperitoneal pressure: A useful tool for the improvement of dialysis dose prescription. *Pediatr Nephrol*, 2003, 18: 976–980
- 92.Ahmad S. Peritoneal Dialysis. In: Ahmad S. (ed.). *Manual of Clinical Dialysis*, London, Science Press, 1999, 65–68
- 93.Rippe B. Is lymphatic absorption important for ultrafiltration? *Perit Dial Int*, 1995, 15: 203–204
- 94.Flessner M.F. Transport kinetics during peritoneal dialysis. In: Leyboldt J.K., R.G. Austin (eds.). *The Artificial Kidney: Physiological Modelling and Tissue Engineering*, Texas, Landes, 1999
- 95.Schaefer F., B.Haraldsson, S.Haas et al. Estimation of peritoneal mass transport by three-pore model in children. *Kidney Int*, 1998, 54: 1372–1379
- 96.Kohaut E.C., F.B.Waldo, M.Brienfeld. The effects of changes in dialysate volume on glucose and urea equilibration. *Perit Dial Int*, 1994, 14: 236–239

- 97.Fischbach M., J.Terzic, S.Menouer et al. Optimal volume prescription for children on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2000, 20: 603–606
- 98.Fischbach M., C.J.Stefanidis, A.R.Watson. Guidelines by an ad hoc European committee on adequacy of the pediatric peritoneal dialysis prescription. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17: 380–385
- 99.Durand P-Y., J.Chanliau, J.Gamberoni et al. Measurement of hydrostatic intraperitoneal pressure: a necessary routine test in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 1996, 16, (Suppl 1): S84–S87
- 100.Fischbach M., J.Terzic, F.Becmeur et al. Relationship between intraperitoneal hydrostatic pressure and dialysate volume in children on PD. *Adv Perit Dial*, 1996, 12: 330–334
- 101.Fischbach M., J.Terzic, E.Provot et al. Intraperitoneal pressure in children: Fill-volume related and impacted by body mass index. *Perit Dial Int*, 2003, 23: 391–394
- 102.Morgenstern B. Peritoneal dialysis and prescription monitoring. In: Warady B.A., F.S.Schaefer, R.N.Fine, S.R.Alexander (eds.). *Pediatric Dialysis*, Dordrecht, Kluwer, 2004, 147–161
- 103.Geary D.F., E.A.Harvey, J.H.MacMillan et al. The peritoneal equilibration test in children. *Kidney Int*, 1992, 42: 102–105
- 104.Warady B.A., S.R.Alexander, S.Hossli et al. The relationship between intraperitoneal volume and solute transport in pediatric patients. *J Am Soc Nephrol*, 1995, 5: 1935–1939
- 105.Bouts A.H., J.C.Davin, J.W.Groothoff et al. Standard peritoneal permeability analysis in children. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11: 943–950

- 106.Twardowski Z.J., K.D.Nolph, R.Khanna et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull*, 1987, 7: 138–147
- 107.Schaefer F., D.Langebeck, K.H.Heckert et al. Evaluation of peritoneal solute transfer by the peritoneal equilibration test in children. *Adv Perit Dial*, 1992, 8: 410–415
- 108.National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice recommendations for 2006 updates: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48, (Suppl1): S1–S322
- 109.Schaefer F., G.Klaus, O.Mehls. Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group. Peritoneal transport properties and dialysis dose affect growth and nutritional status in children on chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10: 786–1792
- 110.Zialkowska H., M.Paczyk-Tomaszewska, A.Debiaski et al. Bone metabolism and peritoneal membrane transport in children on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2003, 23: 487–492
- 111.Pride E.T., J.Gustafson, A.Graham et al. Comparison of a 2.5% and a 4.25% dextrose peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int*, 2002, 22: 365–70
- 112.Warady B.A., J.Jennings. The short PET in pediatrics. *Perit Dial Int*, 2007, 27: 441–445
- 113.Reddingius R.E., C.H.Schröder, J.L.Willems et al. Measurement of peritoneal fluid handling in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis using dextran 70. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10: 866–870
- 114.Schmitt C.P. Peritoneal Dialysis Solutions. In: Warady B.A., F.S.Schaefer, S.R.Alexander (eds.). *Pediatric Dialysis*, 2-nd ed., Springer Science+Business Media, LLC, 2012, 205–218

115. Witowski J., A. Jorres. Effects of peritoneal dialysis solutions on the peritoneal membrane: clinical consequences. *Perit Dial Int*, 2005, 25, (Suppl 3): S31–S33
116. Mactier B.A., T.S. Sprosen, R. Gokal et al. Bicarbonate and bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain. *Kidney Int*, 1998, 53: 1061–1067
117. Haas S., C.P. Schmitt, K. Arbeiter et al. Improved acidosis correction and recovery of mesothelial cells mass with neutral-pH bicarbonate dialysis solution among children undergoing automated peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 2632–2638
118. Fischbach M., J. Terzic, S. Chauvé et al. Effect of peritoneal dialysis fluid composition on peritoneal area available for exchange in children. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19: 925–932
119. Simonsen O., G. Sterner, O. Carlson et al. Improvement of peritoneal ultrafiltration with peritoneal dialysis solution buffered with bicarbonate/lactate mixture. *Perit Dial Int*, 2006, 26: 353–359
120. Schmitt C.P., B. Haraldsson, R. Doetschmann et al. Effects of pH neutral, bicarbonate-buffered dialysis fluid on peritoneal transport in children. *Kidney Int*, 2002, 61: 1527–1536
121. Verrina E., F. Perfumo. Pediatric Peritoneal Dialysis Prescription. In: Geary D.F., F. Schaefer eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*, 1-st ed., Mosby Inc., 2008, 835–853
122. Witowski J., A. Jorres, K. Korybalska et al. Glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids: Do they harm? *Kidney Int*, 2003, 63, (Suppl 84): S148–S151
123. Holmes C.J., T.R. Shockley. Strategies to reduce glucose exposure in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2000, 20: S37–S41

- 124.Sitter T., M.Sauter. Impact of glucose in peritoneal dialysis: Saint or sinner. *Perit Dial Int*, 2005, 25: 415–425
- 125.Davies S.J., L.Phillips, P.F.Naish et al. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 1046–1051
- 126.Williams J.D., N.Topley, K.J.Craig et al. The Euro-Balance Trial: The effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (Balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int*, 2004, 66: 408–418
- 127.Schmitt C.P., D.von Heyl, S.Rieger et al. Reduced systemic advanced glycation endproducts in children receiving peritoneal dialysis with low glucose degradation product content. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 2038–2044
- 128.Schröder C.H. The choice of dialysis solutions in pediatric chronic peritoneal dialysis: Guidelines by an ad hoc European Committee. *Perit Dial Int*, 2001, 21: 568–574
- 129.Canepa A., E.Verrina, F.Perfumo. Use of new peritoneal dialysis solutions in children. *Kidney Int*, 2008, 108: S137–S144
- 130.De Boer A.W., C.H.Schröder , R.Van Vliet et al. Clinical experience with icodextrin in children: Ultrafiltration profiles and metabolism. *Pediatr Nephrol*, 2000, 15: 21–24
- 131.Rusthoven E., R.T.Krediet, H.L.Willems et al. Sodium sieving in children. *Perit Dial Int*, 2005, 25, (Suppl 3): S141–S142
- 132.Posthuma N., P.M.ter Wee, A.J.M.Donker et al. Assessment of the effectiveness, safety, and biocompatibility of icodextrin in automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2000, 20, (Suppl 2): S106–S113
- 133.van Hoeck K.J., E.Rusthoven, L.Vermeulen et al. Nutritional effects of increasing dialysis dose by adding an

icodextrin daytime dwell to nocturnal intermittent peritoneal dialysis (NIPD) in children. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18: 1383–1387

134.Martis L., M.Patel, J.Giertych et al. Aseptic peritonitis due to peptidoglycan contamination of pharmacopoeia standard dialysis solution. *Lancet*, 2005, 365: 588–594

135.Dart A., J.Feber, H.Wong et al. Icodextrin re-absorption varies with age in children on automated peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20: 683–685

136.Rusthoven E., M.E.Vander Vlugt, L.J.Van Lingen-van Bueren et al. Evaluation of intraperitoneal pressure and the effect of different osmotic agents on intraperitoneal pressure in children. *Perit Dial Int*, 2005, 25: 352–356

137.Cooker L.A., C.J.Holmes, C.M.Hoff. Biocompatibility of icodextrin. *Kidney Int*, 2002, 62, (Suppl 81): S34–S45

138.Gotloib L., V.Wajsbrodt, A.Shostak. Osmotic agents hamper mesothelial repopulation as seen in the doughnut in vivo model. *Perit Dial Int*, 2005, 25, (Suppl 3): S26–S30

139.Davies S.J., E.A.Brown, N.E.Frandsen et al. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: Data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int*, 2005, 67: 1609–1615

140.Say T., O.Oymak, M.T.Inanc MT et al. Effects of twice-daily icodextrin administration on blood pressure and left ventricular mass in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2009, 29: 443–449

141.Olszowska A., J.Wanieski, A.Werynski et al. Peritoneal transport in peritoneal dialysis patients using glucose-based and amino acidbased solutions. *Perit Dial Int*, 2007, 27: 544–553

- 142.Canepa A., F.Perfumo, A.Carrea et al. Long-term effect of amino-acid dialysis solution in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol*, 1991, 5: 215–219
- 143.Canepa A., E.Verrina, F.Perfumo et al. Value of intraperitoneal amino acids in children treated with chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 1999, 19, (Suppl 2): S435–S440
- 144.Canepa A., A.Carrea, S.Menoni et al. Acute effects of simultaneous intraperitoneal infusion of glucose and amino acids. *Kidney Int*, 2001, 59: 1967–1973
- 145.Mortier S., D.Faict, C.G.Schalkwijk et al. Long-term exposure to new peritoneal dialysis solutions: effects on the peritoneal membrane. *Kidney Int*, 2004, 66: 1257–1265
- 146.Reimann D., D.Dachs, C.Meye et al. Amino acid-based peritoneal dialysis solution stimulates mesothelial nitric oxide production. *Perit Dial Int*, 2004, 24: 378–384
- 147.Williams J.D., K.J.Craig, N.Topley et al. Peritoneal dialysis: Changes to the structure of the peritoneal membrane and potential for biocompatible solutions. *Kidney Int*, 2003, 63, (Suppl 84): S158–S161
- 148.Canepa A., E.Verrina, F.Perfumo. Use of new peritoneal dialysis solutions in children. *Kidney Int*, Suppl, 2008, 108: S137–144
- 149.Warady B.A., W.S.Andrews. Peritoneal Dialysis Access. In: Geary D.F., F.Schaefer eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*, 1-st ed., Mosby Inc., 2008, 823–834
- 150.Gokal R., S.R.Alexander, T.W.Chen et al. Peritoneal catheters and exit site practices: Toward optimum peritoneal access, 1998 update, *Pediatr Dial Int*, 1998, 18: 11–13

151. Auron A., W. Andrews, L. Jones et al. Prevention of peritonitis in children receiving peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22: 578–585
152. Twardowski Z.J., B.F. Prowant, W.K. Nichols et al. Six-year experience with swan neck catheters. *Perit Dial Int*, 1992, 12: 384–389
153. Lye W.C., N.W. Kour, J.C. van der Straaten et al. A prospective randomized comparison of the swan neck, coiled, and straight Tenckhoff catheters in patients on CAPD. *Perit Dial Int*, 1996, 16: S333–S335
154. Furth S.L., L.A. Donaldson, E.K. Sullivan et al. Peritoneal dialysis catheter infections and peritonitis in children: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol*, 2000, 15: 179–182
155. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). 2006 Annual Report. Rockville, MD, EMMES Corporation 2007
156. Warady B.A., W.S. Andrews. Peritoneal Access in Children Receiving Dialysis. In: Warady B.A., F.S. Schaefer, S.R. Alexander (eds.). *Pediatric Dialysis*, 2nd ed., Springer Science+Business Media, LLC, 2012, 153–168
157. Flanigan M., R. Gokal. Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: A review of current developments. *Perit Dial Int*, 2005, 25: 132–139
158. Brandt M.L., E.D. Brewer. Peritoneal dialysis access in children. In: Warady B.A., F.S. Schaefer, R.N. Fine, S.R. Alexander (eds.). *Pediatric Dialysis*, Dordrecht, Kluwer, 2004, 83–89

- 159.Daschner M., S.Gfrorer, Z.Zachariou et al. Laparoscopic Tenckhoff catheter implantation in children. *Perit Dial Int*, 2002, 22: 22–26
- 160.Mattioli G., M.Castagnetti, E.Verrina et al. Laparoscopic-assisted peritoneal dialysis catheter implantation in pediatric patients. *Urology*, 2007, 69: 1185–1189
- 161.Stringel G., W.McBride, R.Weiss. Laparoscopic placement of peritoneal dialysis catheters in children. *J Pediatr Surg*, 2008, 43: 857–860
- 162.Schaefer F., G.Klaus, D.E.Mueller-Wiefel et al. and Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (MEPPS). Intermittent versus continuous intraperitoneal glycopeptide/ceftazidime treatment in children with peritoneal dialysis-associated peritonitis. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10: 136–145
- 163.Li P.K., C.C.Szeto, B.Piraino et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int*, 2010, 30: 393–423
- 164.Warady B.A., S.A.Bakkaloglu, J.Newland et al. Consensus guidelines for the prevention and treatment of catheter-related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis: 2012 update. *Perit Dial Int*, 2012, 32: Suppl 2, S32–86
- 165.Warady B.A., F.Schaefer, M.Holloway et al. Consensus guidelines for the treatment of peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2000, 20: 610–624
- 166.Watson A.R., C.Gartland. Guidelines by an ad hoc European Committee for elective chronic peritoneal dialysis in pediatric patients. *Perit Dial Int*, 2001, 21: 240–242

- 167.Schaefer F., D.Borzych-Duzalka, M.Azocar et al. Impact of global economic disparities on practices and outcomes of chronic peritoneal dialysis in children: insights from the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry. *Perit Dial Int*, 2012, 32: 399–409
- 168.www.data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.CD
- 169.Noordzij M., K.J.Jager. Survival comparisons between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27: 3385–3387
- 170.Vonesh E.F., J.J.Snyder, R.N.Foley et al. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int, Suppl*, 2006, 103: 3–11
171. McDonald S.P., M.R.Marshall, D.W.Johnson et al. Relationship between dialysis modality and mortality. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 2851–2860
- 172.Chesnaye N., M.Bonthuis, F.Schaefer et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29: 2403–2410
- 173.Chesnaye N., F.Schaefer, M.Bonthuis, et al. Explaining the variation in country mortality rates for paediatric end-stage renal disease across Europe. An ESPN/ERA-EDTA Registry analysis. 2016, Draft
- 174.Neu A.M., A.Sander, D.Borzych-Duzalka et al. Comorbidities in chronic pediatric peritoneal dialysis patients: a report of the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network. *Perit Dial Int*, 2012, 32: 410–418
- 175.Neu A.M., E.C.Kohaut, B.A.Warady. Current approach to peritoneal access in North American children: A report of the

- pediatric peritoneal dialysis study consortium, *Adv Perit Dial*, 1995, 11: 289–292
- 176.Rinaldi S., F.Sera, E.Verrina et al. Chronic peritoneal dialysis catheters in children: A fifteen-year experience of the Italian Registry of Pediatric Chronic Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int*, 2004, 24: 481–486
- 177.Dönmez O., O.Durmaz, B.Ediz et al. Catheter-related complications in children on chronic peritoneal dialysis. In: Khanna A. (ed.), *Advances in peritoneal dialysis*, Toronto, Multimed, 2005
- 178.Stegmayr B.G., A.M.Wikdahl, M.Bergstrom et al. A randomized clinical trial comparing the function of straight and coiled Tenckhoff catheters for peritoneal dialysis, *Perit Dial Int*, 2005, 25: 85–88
- 179.Lewis M.A., T.Smith, R.J.Postlethwaite et al. A comparison of double-cuffed with single-cuffed Tenckhoff catheters in the prevention of infection in pediatric patients. *Adv Perit Dial*, 1997, 13: 274–276
- 180.Alexander S.R., E.S.Tank. Surgical aspects of continuous ambulatory peritoneal dialysis in infants, children and adolescents. *J Urol*, 1982, 127: 501–504
- 181.Vigneaux A., B.E.Hardy, J.A.Balfe. Chronic peritoneal catheter in children: One or two dacron cuffs? *Perit Dial Bull*, 1981, 1: 151
- 182.Twardowski Z.J. Presternal peritoneal catheter. *Adv Ren Replace Ther*, 2002, 9: 125–132
- 183.Warchol S., M.Roszkowska-Blaim, M.Sieniawska. Swan neck preternal peritoneal dialysis catheter: Five-year experience in children. *Perit Dial Int*, 1998, 18: 183–187

- 184.Warchol S., H.Ziolkowska, M.Roszkowska-Blaim. Exit-site infection in children on peritoneal dialysis: Comparison of two types of peritoneal catheters. *Perit Dial Int*, 2003, 23: 169–173
- 185.McCormick B.B., J.M.Bargman. Noninfectious complications of peritoneal dialysis: implications for patient and technique survival. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 3023–3025
- 186.Bakkaloglu S.A. Non-infectious Complications of Peritoneal Dialysis in Children. In: Warady B.A., F.S.Schaefer, S.R.Alexander (eds.). *Pediatric Dialysis*, 2-nd ed., Springer Science+Business Media, LLC, 2012, 257–271
- 187.Verrina E., A.Edefonti, B.Gianoglio et al. A multicenter experience on patient and technique survival in children on chronic dialysis. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19: 82–90
- 188.Honda M. The 1997 report of the Japanese national registry data on pediatric peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 1999, 19: S473–478
- 189.Aksu N., O.Yavascan, M.Anil et al. A ten-year single centre experience in children on chronic peritoneal dialysis – significance of percutaneous placement of peritoneal dialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 2045–2051
- 190.Stone M.M., E.W.Fonkalsrud, I.B.Salusky et al. Surgical management of peritoneal dialysis catheters in children: Five-year experience with 1,800 patient-month follow-up. *J Pediatr Surg*, 1986, 21: 1177–1181
- 191.LebLANc M., D.Ouimet, V.Pichette. Dialysate leaks in peritoneal dialysis. *Semin Dial*, 2001, 14: 50–54
- 192.HolttA T.M., K.A.Ronnholm, H.Jalanko et al. Peritoneal dialysis in children under 5 years of age. *Perit Dial Int*, 1997, 17: 573–580

- 193.Jander A., M.Nowicki, M.Tkaczyk et al. Chronic peritoneal dialysis in infants – preliminary results of the multicenter survey. *Przegl Lek*, 2006, 63: (Suppl 3) S72–74
- 194.Laakkonen H., T.Höltkä, T.Lönnqvist et al. Peritoneal dialysis in children under two years of age. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23: 1747–1753
- 195.Macchini F., A.Valadè, G.Ardissino et al. Chronic peritoneal dialysis in children: catheter related complications. A single centre experience. *Pediatr Surg Int*, 2006, 22: 524–528
- 196.Borzych D., S.Ley, F.Schaefer et al. Dialysate leakage into pericardium in an infant on long-term peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23: 335–338
- 197.Honda M., B.A.Warady. Long-term peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis in children. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25: 75–81
- 198.Hoshii S., M.Honda. High incidence of encapsulating peritoneal sclerosis in pediatric patients on peritoneal dialysis longer than 10 years. *Perit Dial Int*, 2002, 22: 730–731
- 199.Bakkaloglu S.A., B.A.Warady. Difficult peritonitis cases in children undergoing chronic peritoneal dialysis: relapsing, repeat, recurrent and zoonotic episodes. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30: 1397–1406
- 200.North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) (2011). 2011 Annual Dialysis Report. Rockville, MD, EMMES Corporation 2011
- 201.Sardegna K.M., A.M.Beck, C.F.Strife. Evaluation of perioperative antibiotics at the time of dialysis catheter placement. *Pediatr Nephrol*, 1998, 12: 149–152
- 202.Strippoli G.F., A.Tong, D.Johnson et al. Antimicrobial agents to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: A systematic

- review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44: 591–603
- 203.Piraino B., J.Bernardini, T.Florio et al. Staphylococcus aureus prophylaxis and trends in gram-negative infections in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 2003, 23: 456–459
- 204.Schaefer F., R.Feneberg, N.Aksu et al. Worldwide variation of dialysis associated peritonitis in children. *Kidney Int*, 2007, 72: 1374–1379
- 205.Zurowska A., R.Feneberg, B.A.Warady et al. Gram-negative peritonitis in children undergoing long-term peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51: 455–462
- 206.Bernardini J., F.Bender, T.Florio et al. Randomized double blinded trial of antibiotic exit site cream for the prevention of exit site infection in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 539–545
- 207.Chadha V., F.Schaefer, B.A.Warady. Peritonitis and Exit-Site Infections. In: Warady B.A., F.S.Schaefer, S.R.Alexander (eds.). *Pediatric Dialysis*, 2-nd ed., Springer Science+Business Media, LLC, 2012, 231–256
- 208.Lerner G.R., B.A.Warady, E.K.Sullivan et al. Chronic dialysis in children and adolescents. The 1996 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol*, 1999, 13: 404–407
- 209.Vas S., D.G.Oreopoulos. Infections in patients undergoing peritoneal dialysis. *Infect Dis Clin N Am*, 2001, 15: 743–774
- 210.Warady B.A., R.Feneberg, E.Verrina et al. Peritonitis in children who receive long-term dialysis: a prospective evaluation of therapeutic guidelines. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 2172–2179

- 211.Piraino B., J.Bernardini, F.H.Bender. An analysis of methods to prevent peritoneal dialysis catheter infections. *Perit Dial Int*, 2008, 28: 434–437
- 212.Warady B.A., M.Bashir, L.A.Donaldson. Fungal peritonitis in children receiving peritoneal dialysis: a report of the NAPRTCS. *Kidney Int*, 2000, 58: 384–389
- 213.Blowey D.L., U.C.Garg, G.LKearns et al. Peritoneal penetration of amphotericin B lipid complex and fluconazole in a pediatric patient with fungal peritonitis. *Adv Perit Dial*, 1998, 14: 247–250
- 214.Dahl N.V., E.F.Foote, K.M.Searson et al. Pharmacokinetics of intraperitoneal fluconazole during continuous cycling peritoneal dialysis. *Ann Pharmacother*, 2000, 32: 1284–1289
- 215.Snyder J.J., B.L.Kasiske, D.T.Gilbertson et al. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2002, 62: 1423-1430
- 216.McDonald R.A., J.M.Smith, D.Stablein et al. Pretransplant peritoneal dialysis and graft thrombosis following pediatric kidney transplantation: A NAPRTCS report. *Pediatr Transplant*, 2003, 7: 204-208
- 217.Nevins T.E., G.Danielson. Prior dialysis does not affect the outcome of pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*, 1991, 5: 211-214
- 218.Fontana I., G.Santori, F.Ginevri et al. Preliminary report on impact of pretransplant dialysis on early graft function: Peritoneal versus hemodialysis. *Transplant Proc*, 2004, 36: 453-454
- 219.Andretta B., E.Verrina, P.Sorino et al. Complications linked to chronic peritoneal dialysis in children after kidney

transplantation: Experience of the Italian Registry of Pediatric Chronic Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int*, 1996, 16: S570–S573

220. Arbeiter K., A.Pichler, G.Muerwald et al. Timing of peritoneal dialysis catheter removal after pediatric renal transplantation. *Perit Dial Int*, 2001, 21: 467–470

221.Korzets Z., G.Hasdan, G.Bulkan et al. Early postoperative complications of removal of Tenckhoff peritoneal dialysis catheter. *Perit Dial Int*, 2000, 20: 789–79