

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ**  
**КЛИНИКА ПО ДЕТСКА НЕФРОЛОГИЯ И ДИАЛИЗА**

---

Д-р Димитър Любомиров Русинов

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

**АВТОРЕФЕРАТ**

На дисертация за присъждане на образователна и научна степен  
**„Доктор“**

Област на висше образование: Здравеопазване и спорт

Научна област: Медицина

Научна специалност: Педиатрия

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. Евгений Възелов, д.м.**

София, 2016 год.

Дисертационният труд съдържа 187 стандартни машинописни страници и е онагледен с 41 фигури и 16 таблици. Номерацията на фигурите в автореферата не съответства на тази в дисертацията.

Библиографията обхваща 221 литературни източника, от които 16 на кирилица и 205 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Катедрен съвет на Катедра по педиатрия, Медицински факултет, Медицински Университет – София.

Дисертантът работи като асистент в Отделение по диализа, Клиника по детска нефрология и диализа, Специализирана болница за активно лечение по детски болести „Проф. Ив. Митев“ – ЕАД, София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 30.05.2016 г. от 14 ч. в аудиторията на СБАЛДБ „Проф. Ив. Митев“ – ЕАД, София, бул. „Акад. Ив. Гешов“ № 11, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Евгений Стефанов Възелов, дм
2. Доц. д-р Адриана Кирилова Анадолийска, дм
3. Проф. д-р Здравко Илиев Киряков, дмн
4. Доц. д-р Валентин Любомиров Мушеков, дм
5. Проф. Тоньо Илиев Шмилев, дм

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Наука“ на Медицински факултет, Медицински Университет – София, както и на интернет страницата на Медицински Университет – София.

## **СЪДЪРЖАНИЕ:**

<b>1. Използвани съкращения</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Въведение</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Цел и задачи</b>	
<b>3.1. Цел</b> .....	<b>9</b>
<b>3.2. Задачи</b> .....	<b>9</b>
<b>4. Материал и методи</b>	
<b>4.1. Материал</b> .....	<b>10</b>
<b>4.2. Методи</b>	
<b>4.2.1. Клинико-лабораторни методи</b>	
<b>4.2.1.1. Перитонеален катетър – вид и техника на поставяне</b> .....	<b>10</b>
<b>4.2.1.2. Видове използвани диализни системи и разтвори</b> .....	<b>11</b>
<b>4.2.1.3. Оценка на транспортния статус на перитонеума</b> .....	<b>14</b>
<b>4.2.1.4. Оценка на усложненията на диализното лечение</b>	
<b>4.2.1.4.1. Неинфекциозни усложнения – диагноза и алгоритъм на поведение</b> .....	<b>15</b>
<b>4.2.1.4.2. Инфекциозни усложнения – диагноза и лечение</b> .....	<b>16</b>
<b>4.2.1.5. Бъбречна трансплантация – място на реализация и поведение</b> .....	<b>19</b>
<b>4.2.2. Образна диагностика</b> .....	<b>20</b>
<b>4.2.3. Статистически методи</b> .....	<b>21</b>
<b>5. Резултати</b>	
<b>5.1. Демографски характеристики – пол, възраст, първично бъбречно заболяване и коморбидност</b> ...	<b>22</b>
<b>5.2. Първи метод на диализно лечение и причини за избора му</b> .....	<b>25</b>
<b>5.3. Транспортен статус според ПЕТ</b> .....	<b>27</b>
<b>5.4. Преживяемост на пациентите и причините за леталитет</b> .....	<b>28</b>
<b>5.5. Преживяемост на метода, причини за преустановяване на ПД и за преминаване на ХД</b> ...	<b>32</b>
<b>5.6. Неинфекциозни усложнения</b>	
<b>5.6.1. Механични усложнения</b> .....	<b>35</b>
<b>5.6.2. Други неинфекциозни усложнения</b> .....	<b>37</b>
<b>5.7. Инфекциозни усложнения</b>	
<b>5.7.1. Инфекция на изходното място на катетъра</b> ...	<b>39</b>
<b>5.7.2. Инфекция на подкожния тунел</b> .....	<b>41</b>
<b>5.7.3. Перитонит</b>	

5.7.3.1.	Честота, предшестваща причина и време до появата на първия епизод . . . . .	43
5.7.3.2.	Брой перитонити на един пациент . . . .	46
5.7.3.3.	Причинители . . . . .	47
5.7.3.4.	Изход и усложнения . . . . .	48
5.7.3.5.	Връзка между причинител и изход . . .	50
5.8.	Бъбречна трансплантация при деца на ПД . . . . .	53
6.	Обсъждане	
6.1.	Необходимост от диализно лечение и индикации за започването му . . . . .	56
6.2.	Причини за избора на диализен метод и модификация на ПД . . . . .	56
6.3.	Преживяемост на пациентите и причините за леталитет . . . . .	61
6.4.	Преживяемост на метода и причини за преустановяване на ПД . . . . .	66
6.5.	Ролята на перитонеалния катетър за успеха на ПД .	68
6.6.	Неинфекциозни усложнения . . . . .	69
6.6.1.	Механични усложнения . . . . .	69
6.6.2.	Други неинфекциозни усложнения . . . . .	73
6.7.	Инфекциозни усложнения . . . . .	74
6.7.1.	Инфекция на изходното място на катетъра . . .	75
6.7.2.	Инфекция на подкожния тунел . . . . .	77
6.7.3.	Перитонит	
6.7.3.1.	Значимост, предшестваща причина, честота и брой перитонити на един пациент. . . . .	79
6.7.3.2.	Причинители . . . . .	81
6.7.3.3.	Изход и усложнения . . . . .	83
6.8.	Проблеми след бъбречна трансплантация при деца на ПД . . . . .	84
7.	Изводи . . . . .	86
8.	Приноси	
8.1.	Практически . . . . .	88
8.2.	Научни . . . . .	88
9.	Публикации . . . . .	89
10.	Научни съобщения . . . . .	89

## 1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

**БТ** – бъбречна трансплантация  
**ПД** – перитонеална диализа  
**ХБН** – хронична бъбречна недостатъчност  
**СБАЛДБ** – Специализирана болница за активно лечение по детски болести „Проф. Иван Митев“ - ЕАД  
**МБАЛ** – Многопрофилна болница за активно лечение  
**МБАЛСМ** – Многопрофилна болница за активно лечение и спешна Медицина  
**КАПД** – континуална амбулаторна перитонеална диализа  
**кг т.м.** – килограмм телесна маса  
**ТП** – телесна повърхност  
**УФ** – ултрафилтрация  
**АПД** – апаратна перитонеална диализа  
**ПЕТ** – перитонеален еквилибрационен тест  
**Д/П** – съотношение диализат/плазма за креатинина  
**Д/Д<sub>0</sub>** – съотношение диализат/диализат на 0 минута за глюкозата  
**ИИМК** – инфекция на изходното място на катетъра  
**ИПТ** – инфекция на подкожния тунел  
**ISPD** – International Society of Peritoneal Dialysis  
**ХД** – хемодиализа  
**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  
**КЦПД** – континуална циклична перитонеална диализа  
**ПМ** – перитонеална мембрана  
**ИПН** – интраперитонеално налягане  
**А-В фистула** – артерио-венозна фистула  
**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  
**NKF** – National Kidney Foundation  
**IPPN** – International Pediatric Peritoneal Dialysis Network  
**СБ** – Световната банка

**USRDS** – United States Renal Data System

**ESPN/ERA-EDTA** – European Society for Pediatric Nephrology /  
European Renal Association - European Dialysis  
and Transplant Association

**БЗТ** – бъбречно заместваща терапия

**БВП** – брутен вътрешен продукт

**NAPRTCS** – North American Pediatric Renal Trials and Collaborative  
Studies

**ГДП** – глюкозо деградационни продукти

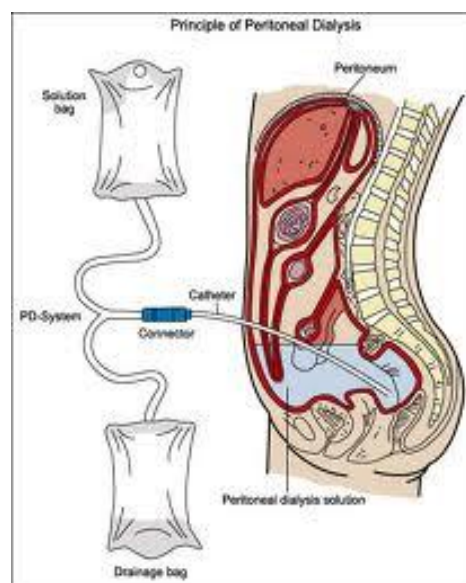
**ИПО** – интраперитонеален обем

## 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 е немислимо без навлизането в практиката на диализните методи на лечение при остра и хронична загуба на бъбречна функция. В съвременната медицина те, заедно с бъбречната трансплантация (БТ) са в основата на ежедневната животоспасяваща терапия за милиони пациенти, включително деца, по света. Ето защо, голяма част от научната продукция на нефролозите е свързана с диализата.

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. 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 престоаялия диализатен разтвор води до изхвърлянето от организма на отделените в него субстанции и вода. Така частично може да се замества бъбречната 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, трябва да се установят оптималните модификации, схеми и разтвори, с които да се поддържа продължително 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 бъдат намалени и преодоляни.

ПД може да се използва успешно при възрастни и деца, но педиатричната популация пациенти е много по-хетерогенна в няколко аспекта. 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 могат да лекуват адекватно болни, които се различават по размер с повече от 2000%. Поради това е важно децата да се лекуват от добре обучен персонал. Също така, провеждането на научни проучвания в тази популация трябва да отчита характерните особености, които я отличават от възрастните.

### **3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

**3.1. ЦЕЛ:** Да се проучат възможностите на перитонеалната диализа като метод за лечение на деца с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН).

#### **3.2. 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 (БТ) и проследяването им след нея
7. Да се определят тенденции в развитието на ПД като метод за лечение на деца с ХБН в България

## **4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

### **4.1. 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“ (СБАЛДБ) 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 местоживееене.

### **4.2. МЕТОДИ**

#### **4.2.1. КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ**

##### **4.2.1.1. ПЕРИТОНЕАЛЕН КАТЕТЪР – ВИД И ТЕХНИКА НА ПОСТАВЯНЕ**

При всички деца е поставян прав Tenckhoff катетър с два маншона, в два педиатрични размера. Катетърът е имплантиран оперативно, под обща анестезия и по стандартна отворена хирургична техника, като са спазвани всички основни препоръки. Оперативните интервенции са извършвани в Клиника по диализа на Многопрофилна болница за активно лечение (МБАЛ) „Александровска“ и Детска урология на Многопрофилна болница за активно лечение и спешна медицина (МБАЛСМ) „Пирогов“ от старши хирург, с опит в тази област. Не е извършвана парциална оментектомия при нито едно дете. Проходимостта на катетъра е

проверявана при фиксирането му, както и след поэтапното затваряне на коремната стена. Когато се налага 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. Прилаган е 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 накървяване. До завършване на обучението на родител и изписването на пациента, ежедневно е почиствано изходното място на перитонеалния катетър с дезинфекционни разтвори, поставян е локално антибиотик – немибацин и суха стерилна превръзка от опитна медицинска сестра. Препоръчвано е у дома родителят да извършва същата процедура през 2-3 дни, както и да следи за промени във вида и състоянието на изходното място.

#### **4.2.1.2. ВИДОВЕ ИЗПОЛЗВАНИ ДИАЛИЗНИ СИСТЕМИ И РАЗТВОРИ**

От 1993 г. ПД е провеждана под формата на континуална амбулаторна перитонеална диализа (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). 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 вирусцидно 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.

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/килограм телесна маса (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/м<sup>2</sup> телесна повърхност (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 ултрафилтрация (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, 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 апаратна перитонеална диализа (АПД), като интермитентна нощна диализа чрез апарата NlghtPD на Fresenius AG (Германия) и необходимите за него диализатни разтвори, линии, дренажна торба и други консумативи. За локална дезинфекция на мястото на свързване на трансфер сета с линиите през този период е употребяван препаратът Frekaderm на същата фирма.

От 2005 г. АПД е осъществявана чрез апарата Home choice на Baxter Healthcare (САЩ) и диализатните разтвори, касета-органайзер, дренажна торба и капачка с йоден тампон към него.

При всички пациенти на АПД, независимо 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 могат да я прилагат, когато има проблеми с електрозахранването, с апарата, с алармите, които той генерира или перитонит. След този период е

извършван перитонеален еквилибрационен тест (ПЕТ). Оценката на индивидуалния транспортен статус на всеки пациент и клиничното му състояние са водещи при определяне на параметрите на АПД – обща продължителност на лечението, брой на циклите, еднократен обем на вливане, времето за престой при всеки цикъл, глюкозната концентрация, необходимостта от вливане на диализатен разтвор в края на лечението и оставянето му в коремната кухина през деня, глюкозната му концентрация. 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, 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.

#### **4.2.1.3. ОЦЕНКА НА ТРАНСПОРТНИЯ СТАТУС НА ПЕРИТОНЕУМА**

За определяне на индивидуалния транспортен статус на перитонеума е провеждан ПЕТ за детската възраст по стандартна методика на Warady et al.

#### **4.2.1.4. ОЦЕНКА НА УСЛОЖНЕНИЯТА НА ДИАЛИЗНОТО ЛЕЧЕНИЕ**

##### **4.2.1.4.1. 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 консервативните мерки са без ефект 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.

#### **4.2.1.4.2. ИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ – ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ**

Диагнозата на инфекция на изходното място на катетъра (ИИМК) и 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 точковата система на Schaefer et al., представена в Табл.1.

<b>ПОКАЗАТЕЛ</b>	<b>0 точки</b>	<b>1 точка</b>	<b>2 точки</b>
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 (Schaefer et al.)

Когато са налице 4 и повече точки трябва да се приеме наличието на инфекция, като пурулентната секреция, дори и единствена проява е доказателна за диагнозата. Под 4 точки може да има или да няма инфекция. При 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. В случай на позитивен резултат от посявките е добавян и перорален или парентерален антибиотик по антибиограма, съобразно тежестта на проявите и изолирания патоген. ИПТ е лекувана освен чрез мерките 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 ИИМК и ИПТ или при възникване на рефрактерен перитонит като усложнение, катетърът е екстирпиран оперативно, 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). 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. 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 и материалът за микробиологично изследване е вземан от дренажната торба по стандартна техника съгласно правилата за добра лабораторна практика, а този за изследване на анаероби в съответствие със специфичните изисквания и на специална 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, като преди първото вливане на диализатен разтвор с антибиотик е извършван лаваж дву- трикратно. Антибиотичното лечение е провеждано първоначално емпирично съгласно горните препоръки и по антибиограма, след получаването ѝ. Препаратите са прилагани основно интраперитонеално заедно с диализатния разтвор, като концентрациите са съобразени с указанията за използването на конкретния медикамент при пациенти на ПД. 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 оперативно катетърът, провеждана е хемодиализа (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.

#### **4.2.1.5. 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 оперативно 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.

#### **4.2.2. 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.

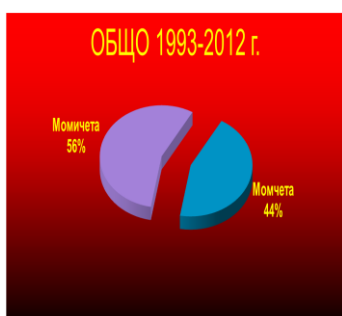
### 4.2.3. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

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  $\chi^2$ ; регресионен анализ на Kaplan-Meier и Cox, графичен анализ и нагледно представяне на резултатите. При всички сравнения за статистически сигнификантно се приема  $p < 0,05$ .

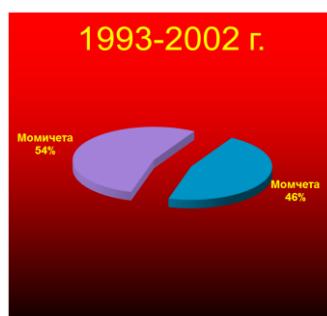
## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1. 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.2, 3 и 4). Общо за срока на проучването момичетата са 40 (56%), а 32 (44%) момчетата, съответно за двата подпериода – 21 момичета (54%) спрямо 18 момчета (46%) за първия и 19 момичета (58%) към 14 момчета (42%) за втория. Не се установява статистически значима разлика и динамика в половото разпределение.



Фиг.2. Полово разпределение 1993 – 2012 г.



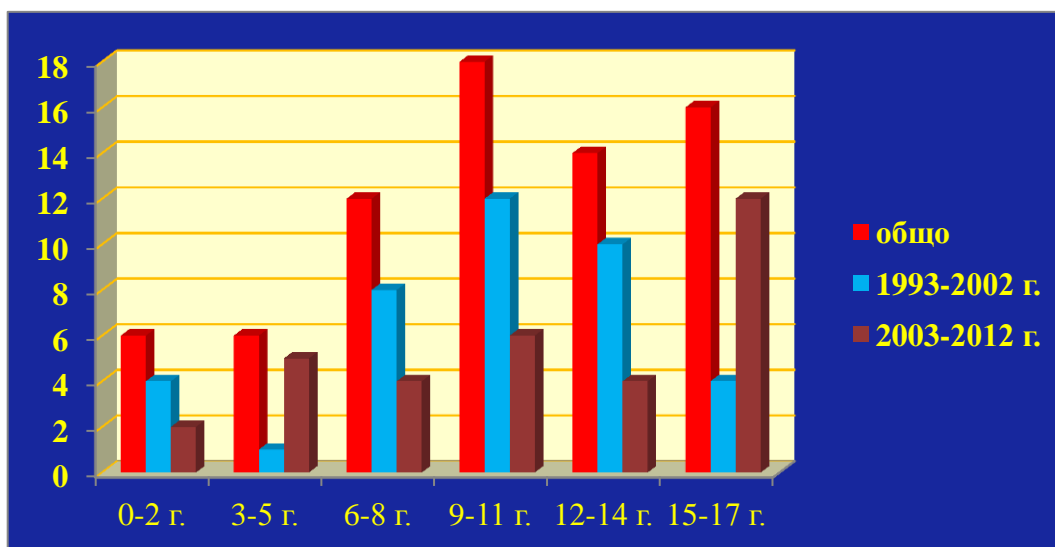
Фиг.3. Полово разпределение 1993 – 2002 г.



Фиг.4. Полово разпределение 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.5). 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.5. 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.

Установената коморбидност е представена в Табл.3.

<b>КОМОРБИДНОСТ</b>	<b>ОБЩО</b>	<b>1993-2002 г.</b>	<b>2003-2012 г.</b>
Изоставане в НПП	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 ФНПР и атрофия на зрителния нерв	1 (1,4%)		1 (3%)
ВНС с тежко изоставане във ФНПР, атрофия на зрителния нерв и ВСМ	1 (1,4%)		1 (3%)
Тежко изоставане във ФНПР, 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

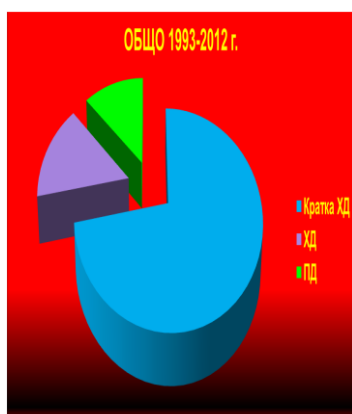
(ФНПР), изоставане в нервно-психическото развитие (НПР), засягане на централната и периферна нервна система и двигателната способност като корова атрофия, гърчове, детска церебрална парализа (ДЦП), керниктер, хорео-атетоза, перонеална мускулна атрофия, други, отразяващи се в по-малка степен на общото 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 нерядко от няколко заболявания и състояния в комбинация при един и същ пациент.

## **5.2. ПЪРВИ МЕТОД НА ДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ И ПРИЧИНИ ЗА ИЗБОРА МУ**

За периода на проучването при 52 деца (72%) ПД е основен диализен метод 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 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.6, 7 и 8.



Фиг.6. Първи метод на диализно лечение 1993 – 2012 г.



Фиг.7. Първи метод на диализно лечение 1993 – 2002 г.



Фиг.8. Първи метод на диализно лечение 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.

<b>ПРИЧИНИ</b>	<b>ОБЩО</b>	<b>1993-2002 г.</b>	<b>2003-2012 г.</b>
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

### **5.3. 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. 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. Според тези данни, 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 по желание на родителите, като при него коремът остава пълен с диализатен разтвор – континуална циклична перитонеална диализа (КЦПД) и се извършва 1 допълнителна ръчна смяна през деня. Преди наличието на АПД, едно дете с нисък транспортен статус е прехвърлено на ХД поради неадекватност на диализата. Резултатите от ПЕТ са представени на Фиг.9.



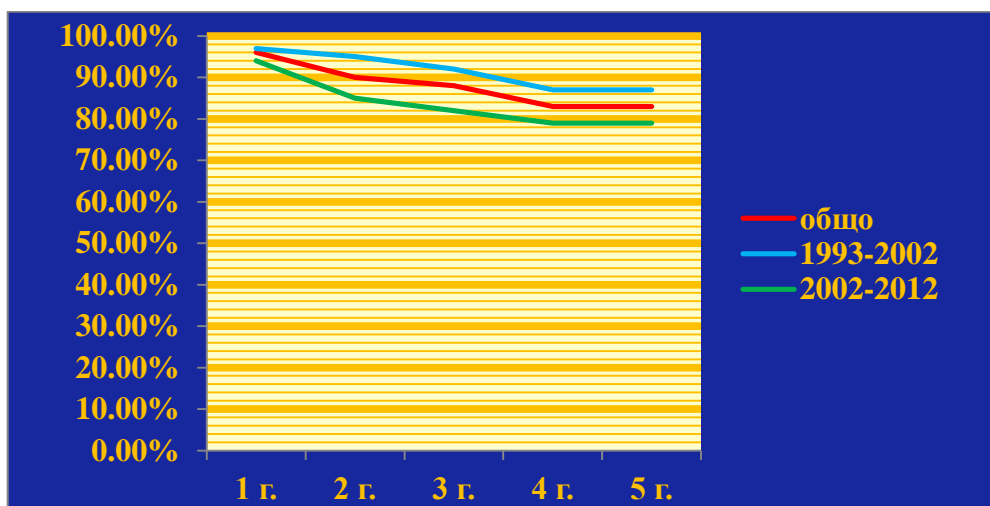
Фиг.9. Транспортен статус според ПЕТ

#### **5.4. 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±23,87 мес. (от 2 до 108 мес.), а през 2003-2012 г. общо 674 пациенто-месеца, средно 20,42±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±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±31,12 мес. (от 2 до 109 мес.).

Резултатите по отношение преживяемостта на пациентите са представени на Фиг.10.



Фиг.10. 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.11, 12 и 13.



Фиг.11. Причини за леталитет 1993 – 2012 г.



Фиг.12. Причини за леталитет 1993 – 2002 г.



Фиг.13. Причини за леталитет 2003 – 2012 г.

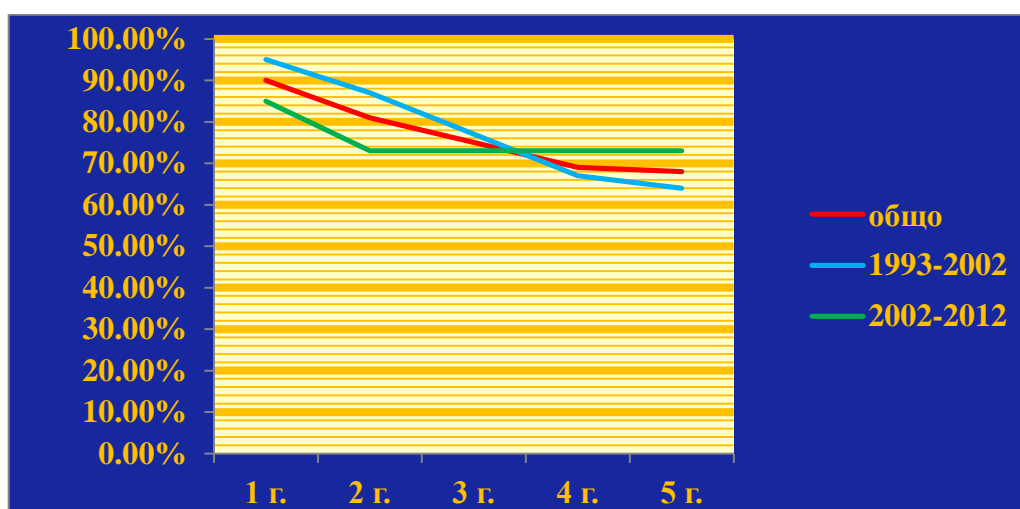
При 6 болни (50%) причината за летален изход е неизвестна. Той е настъпил внезапно у дома при 4 от тях, при един по същия начин в СБАЛДБ, но не е направена обдукция и при един по време на разходка. Само при едно дете от тях, което е с доказана тромбофилия, има рисков фактор – наличие на пристенен тромб в дясното предсърдие и е възможна белодробна емболия. 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 леталитета, 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.

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

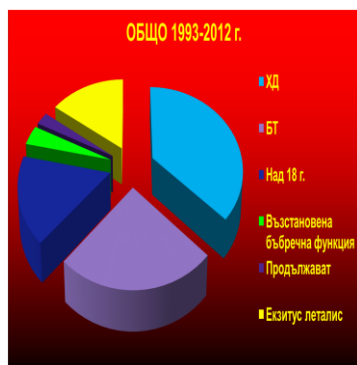
Освен анализ на преживяемостта на пациентите е направен и такъв за преживяемостта на метода. Преживяемостта на метода е дадена на Фиг.14. За целия период тя е както следва: 12 мес. – 90%, 24 мес. – 80,5%, 36 мес. – 75%, 48 мес. – 69%, 60 мес. – 68%. Съответно за първия подпериод е: 12 мес. – 95%, 24 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.



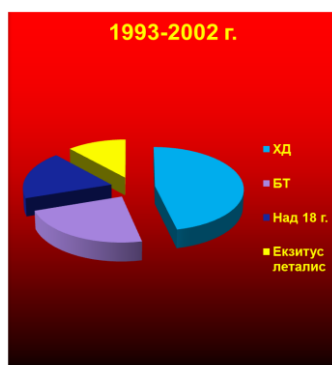
Фиг.14. Преживяемост на метода

Причините за прекратяване на ПД или снемане на болните от наблюдение (изход) са: преминаване на ХД – 29 (37%), извършена БТ – 19 (24%), навършване на 18 год. и прехвърляне 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 като ново лечение с ПД и по този начин възможният изход 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 брои за такъв изход. За периода 1993-2002 г. изходът от ПД е: преминаване на ХД – 20 (47%), извършена БТ – 10 (22%), навършване на 18 год. – 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. – 5 (14%), екзитус леталис – 7 (20%), възстановена бъбречна функция – 3 (8%), продължават лечението с ПД – 2 (6%).

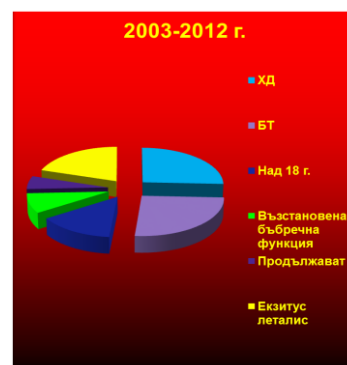
Изходът от ПД е представен на Фиг.15, 16 и 17.



Фиг.15. Изход от ПД 1993 – 2012 г.



Фиг.16. Изход от ПД 1993 – 2002



Фиг.17. Изход от ПД 2003 – 2012

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 ( $\chi^2=4,18$ ,  $p<0,05$ ). Това дава основание да се проучат причините за преминаване на ХД.

С най-голяма честота е перитонитът – 20 деца (69%), следван от лоша УФ (влошена функция на перитонеалната мембрана (ПМ) или масивни интраабдоминални сраствания) – 4 болни (13,5%) и по 1 (3,5%) с ИПТ 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.: перитонит – 3 пациенти (33,3%), лоша УФ – 2 (22,2%) и по 1 (11,1%) с ИПТ, малпозиция на катетъра, комбинация малпозиция на катетъра с лоша УФ, отказ на родителите. Причините за преминаване от ПД на ХД са представени на Фиг. 18, 19 и 20.



Фиг.18. Причини за преминаване на ХД 1993 – 2012 г.



Фиг.19. Причини за преминаване на ХД 1993 – 2002 г.



Фиг.20. Причини за преминаване 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 ( $\chi^2=9,8$ ,  $p<0,01$ ).

## **5.6. НЕИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ**

### **5.6.1. 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  $150\pm 160$  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. 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  $60\pm 88$  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 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 интраперитонеално налягане (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 сравнително рано, средно  $163 \pm 235$  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 пациент няма регистриран рецидив. В 1 случай (1%) има 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 преминава на ХД за 2 седмици, след което ПД е подновена безпроблемно. При останалите пациенти, когато се налага, периперитонеално преминават за кратко на ХД.

Резултатите са представени в Табл.5.

<b>ВИД</b>	<b>ОБЩО</b>	<b>1993-2002 г.</b>	<b>2003-2012 г.</b>
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%)
Изпадане 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.

### **5.6.2. 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 хроничното лечение с ПД, след 7 мес., поради резистентен на лечението перитонит, причинен от *Serratia marcescens* преминава на ХД, но след 9 мес. артерио-венозната (А-В) му фистула 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.

<b>ВИД</b>	<b>ОБЩО</b>	<b>1993-2002 г.</b>	<b>2003-2012 г.</b>
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).

Отбелязва се рядък и интересен случай с появата след 34-я мес. от началото на ПД 3 епизода на остри коремни болки, хематемеза и мелена за 2-3 дни, които отзвучават спонтанно, но времето между появата им прогресивно се скъсява. Ендоскопските изследвания не доказват патологични изменения. Експлоративната лапаротомия открива оментума срастнал към париеталния перитонеум на предната коремна стена. Има задебеляване на стената и серозата на 2/3 от червата, предимно в мезентериалната им част, а катетърът е свободен и е оставен на място. Направена е парциална оментектомия. 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.

## **5.7. ИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ**

### **5.7.1. 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.

	<b>ОБЩО</b>	<b>1993-2002 г.</b>	<b>2003-2012 г.</b>
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.

Излекувани са 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. Всички случаи, дължащи се на *S. epid.*, включително и перитонита са излекувани, докато тези, причинени от *S. aur.* и *Klebsiella* прогресират до ИПТ. Няма статистически значима разлика и динамика за двата подпериода по отношение честотата, причинителите и изхода на ИИМК, но има тенденция за намаление

на установените случаи и увеличение на относителния дял на санираните през периода 2003-2012 г.

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

<b>ИЗХОД</b>	<b>ОБЩО</b>	<b>1993-2002 г.</b>	<b>2003-2012 г.</b>
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

### 5.7.2. ИНФЕКЦИЯ НА ПОДКОЖНИЯ ТУНЕЛ

Инфекцията на подкожния тунел се явява като усложнение на ИИМК във всички 12 случая при 8 деца (11,1%), съответно 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 3 деца с повторна ИПТ, отново са от S. aur. Резултатите са представени в Табл.9.

	<b>ОБЩО</b>	<b>1993-2002 г.</b>	<b>2003-2012 г.</b>
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

Излекувани са 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 води до по-сериозни усложнения. В 8 случая (66,6%) за периода 1993-2012 г. 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. Три 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%) 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 прехвърленият на ХД през втория. Болните преминават на ХД чрез временен съдов достъп до оздравяване на процеса, след това се поставя нов перитонеален катетър и се продължава ПД. Така е процедирано и при 2 деца с флегмон на предната коремна стена, като при едното инфекцията е овладяна за 1 мес., а при второто за 4 мес. Пациента с кутанни уретеростоми двукратно е с 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.

Не се доказва статистически значима разлика и динамика за двата подпериода по отношение честотата, причинителите и изхода на ИПТ, но както при ИИМК, има тенденция за намаление на

установените случаи и увеличение на относителния дял на излекуваните през периода 2003-2012 г.

<b>ИЗХОД</b>	<b>ОБЩО</b>	<b>1993-2002 г.</b>	<b>2003-2012 г.</b>
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

### **5.7.3. ПЕРИТОНИТ**

#### **5.7.3.1. ЧЕСТОТА, ПРЕДШЕСТВАЩА ПРИЧИНА И ВРЕМЕ ДО ПОЯВАТА НА ПЪРВИЯ ЕПИЗОД**

Диагностицирани са общо 99 перитонита, а за двата подпериода – 70 за първия и 29 за втория. Има 8 епизода на релапсиращ, съответно 5 за първия подпериод и 3 за втория, но съгласно препоръките на ISPD, те не са включени 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 има в 14 случая (14,1%), респективно в 9 (12,8%) през първия подпериод и в 5 (17,2%) през втория. На първо място е ИПТ. 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 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 са 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.*), 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.

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

	<b>ОБЩО</b>	<b>1993-2002 г.</b>	<b>2003-2012 г.</b>
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 – Candida 1 – б. р.	1 (3,4%) – Acynetobacter
Кутанни уретеростоми	2 (2%)	1 – Ps. aer. 1 – Klebsiella	
Инфекция на изходното място	1 (1%)		1 (3,4%) – S. epid.

Табл.11. Честота на перитонита и предшестващи причини

Времето до появата на първия перитонит е  $12,6\pm 17,4$  мес., 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.

### 5.7.3.2. БРОЙ ПЕРИТОНИТИ НА ЕДИН ПАЦИЕНТ

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.

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

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.

### 5.7.3.3. ПРИЧИНИТЕЛИ

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 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. aeg.* 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. Причинител в случаите на релапсиращ перитонит, които не са включени в общата статистика, 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 са представени в Табл.13.

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. През периода 2003-2012 г. няма перитонит от *Ps. aeg.* и *Klebsiella*, но през първия период те са за сметка на 2 деца с кутанни уретеростоми, като едното е с 3 епизода от *Klebsiella*, а другото с 2 от *Ps. aeg.* През втория период няма

регистриран перитонит от  $\alpha$ -Streptococcus, а през първия комбинация от 2 инфекциозни агента.

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

Табл.13. Причинители на перитонит

#### 5.7.3.4. ИЗХОД И УСЛОЖНЕНИЯ

Излекувани са 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. 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 saniране и след това отново се връщат на АПД.

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

<b>ИЗХОД</b>	<b>ОБЩО</b>	<b>1993-2002 г.</b>	<b>2003-2012 г.</b>
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. 18, 19 и 20 при причините за изход от ПД. Има тенденция за увеличаване на относителния дял на излекуваните перитонити през периода 2003-2012 г.

#### **5.7.3.5. 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. Две деца са с екзитус в хода на перитонит, като те са дискутирани при причините за леталитет. Силното влияние на социално-икономическите фактори, както и наличието на значима коморбидност не позволяват да се

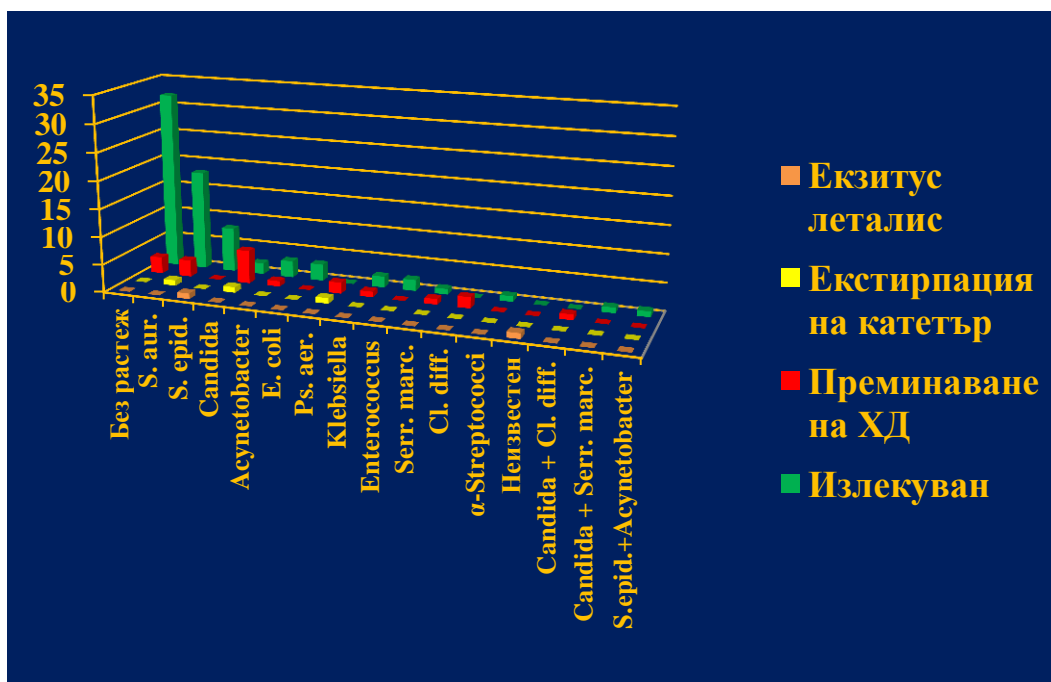
направят достоверни заключения за връзката на конкретния причинител, още повече, че при едното дете той е неизвестен, с настъпилия неблагоприятен изход. Перитонитът е основен фактор за провал на методиката и преминаване на ХД и за двата подпериода, но през втория има статистически значимо намаление на 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.21.

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*,  $\alpha$ -*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. aur.* и стерилните перитонити, докато при *S. epid.* няма нито един случай.

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%)		
$\alpha$ -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.21. Изход от перитонит в зависимост от причинителя

## 5.8. 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.

	<b>ОБЩО</b>	<b>1993-2002 г.</b>	<b>2003-2012 г.</b>
<b>В България</b>	7 (38,9%)	2 (22,2%)	5 (55,5%)
Жив донор	5 (71,4%)		5 (100%)
Кадавер	2 (28,6%)	2 (100%)	
<b>В чужбина</b>	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.

## **6. ОБСЪЖДАНЕ**

### **6.1. 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. За съжаление, независимо от постигнатите напредък и резултати, все още има редица ограничения пред БТ. 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 (Verrina). Диализата трябва да бъде обсъдена сериозно при спадане на гломерулната филтрация (ГФ) между 9 и 14 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ТП и трябва да бъде препоръчана при спадане на ГФ под 8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ТП – National Kidney Foundation (NKF). 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.

### **6.2. ПРИЧИНИ ЗА ИЗБОРА НА ДИАЛИЗЕН МЕТОД И МОДИФИКАЦИЯ НА ПД**

Изборът на вида диализно лечение също зависи от редица фактори (Schröder and Geary). 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 не се наблюдават сериозни и животозастрашаващи електролитни нарушения, като хиперкалемия, което позволява значително по-свободен хранителен режим в сравнение с ХД. Относителната простота и безопасност на ПД, 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, 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. 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.

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. 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 (Lameire et al.), 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.

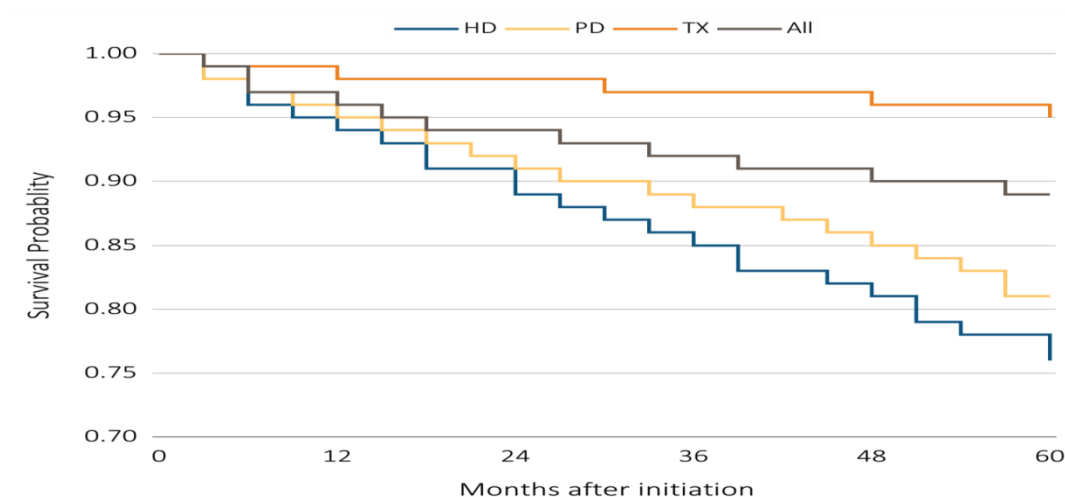
Проблемите, свързани с избора на модификация на ПД са отчасти от друго естество. КАПД е подходяща за болни със запазена остатъчна бъбречна функция, както и за такива със средно нисък и средно висок транспортен статус на перитонеума. Интермитентните режими на АПД са показани за деца с висок транспортен 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 (Schaefer et al.), което води до порядкото ѝ приложение в страни с ограничен финансов ресурс (Verrina). 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 (Schaefer et al.), 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 (СБ).

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. 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 (СБ). 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 (Schaefer et al.), 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.

### **6.3. ПРЕЖИВЯЕМОСТ НА ПАЦИЕНТИТЕ И ПРИЧИНИТЕ ЗА ЛЕТАЛИТЕТ**

В литературата няма рандомизирани проучвания, сравняващи преживяемостта при възрастни (Noordzij and Jager) и педиатрични пациенти на ПД и ХД (Verrina), което прави невъзможно даването на окончателно заключение, базирано на доказателства. Въпреки това, данните от статистически проучвания на голям брой пациенти могат да бъдат полезни. Данните 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 (Vonesh et al., McDonald et al.). При деца, данните на United States Renal Data System (USRDS) демонстрират по-висока преживяемост при тези на ПД за целия срок на анализа (Фиг.22).



Фиг.22. Adjusted 5 year survival in pediatric patients by modality, years 2003-2007. US Renal Data System, Annual report 2014

Регистърът на European Society for Pediatric Nephrology / European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ESPN/ERA-EDTA) от своя страна 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 (Chesnaye et al.) (Фиг.23).

	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.23. 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. (Chesnaye et al.)

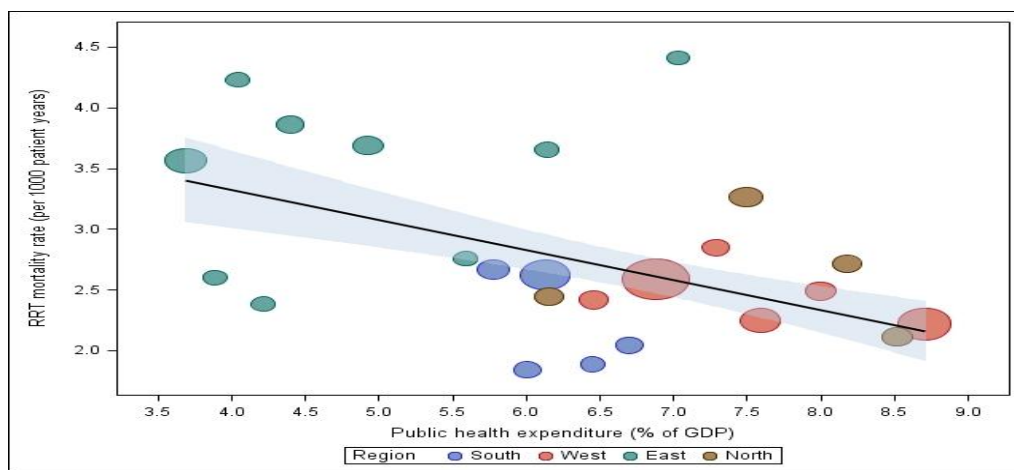
Преживяемостта на пациентите на ХД и ПД е по-висока в Европа, в сравнение със САЩ, докато тази при БТ е еднаква.

Анализът на ESPN/ERA-EDTA 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.

Резултатите от нашето проучване по отношение на преживяемостта на децата на ПД (Фиг.10) са напълно равностойни на тези от USRDS и малко по-лоши от европейските (Chesnae et al.). Не е направен анализ по възрастови групи, поради малкия брой лица в някои от тях. Трябва 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 с оглед значителното развитие на медицинското научно познание и практика, в частност ХД и ПД от една страна и преходния период в който се намира България и започната цялостна промяна на модела на здравеопазната система от друга. Социално-икономическото състояние на семействата също се влошава масово и значително и те не са в състояние да полагат адекватни грижи за 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. Доходът на глава от населението, възраст на започване на бъбречно заместваща терапия (БЗТ) под 1 г. и налична коморбидност са изведени от IPPN (Schaefer et al.) като самостоятелни, независими рискови фактори за леталитет.

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 СБ, са класифицирани като такива с нисък. Сходни данни за връзката между изразходвания за здравеопазване процент от брутният 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 (Chesnaye et al.) (Фиг.24).



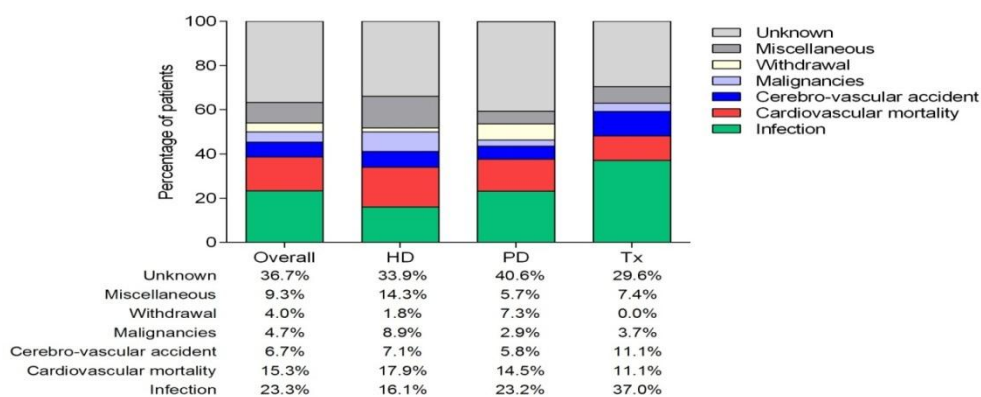
Фиг.24. The linear relationship between country crude log RRT mortality rates and public health spending as a percentage of national GDP, excluding countries with < 100 patient follow-up years to improve accuracy. (Chesnaye et al.)

Наличието на коморбидност също е важна детерминанта на преживяемостта. Друго проучване на IPPN (Neu et al.) 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 видно от резултатите ни, социално-икономическите фактори играят много важна роля в редица от случаите с летален изход. Като се

вземат в предвид тези 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. (СБ) 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. 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.

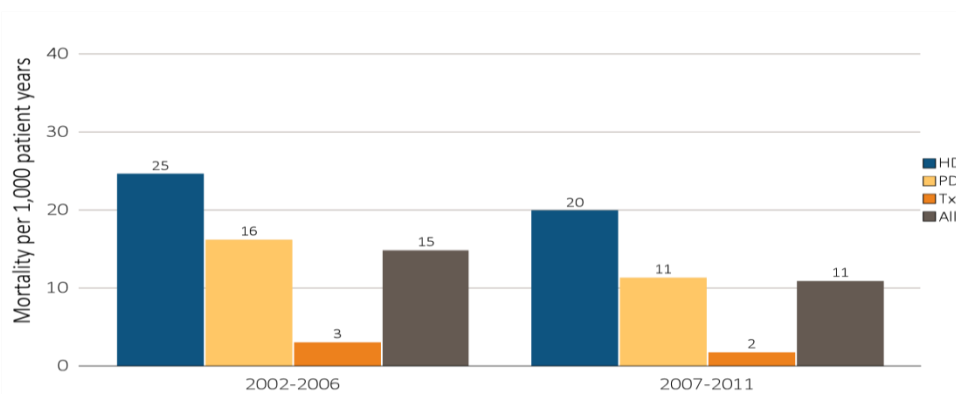
Относителният дял на причините за екзитус леталис варира в различните изследвания. Анализът, направен от регистъра на ESPN/ERA-EDTA (Chesnaye et al.), представен на Фиг.25, отчита на първо място с 40,6% неизвестна причина, на второ място са инфекции и на трето сърдечно-съдови, включително цереброваскуларните.



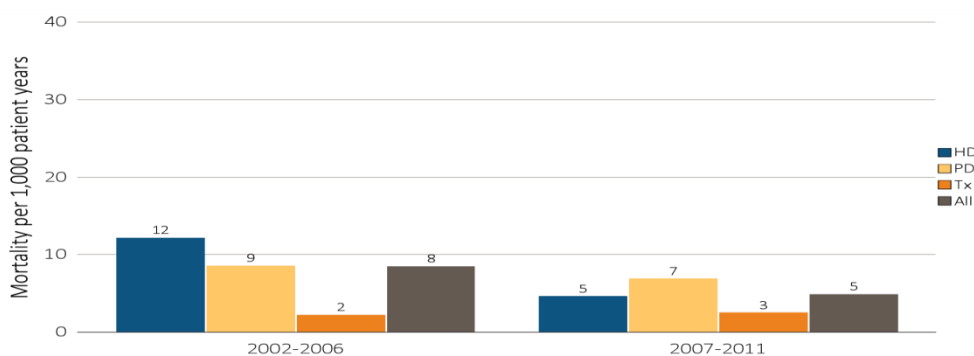
Фиг.25. Causes of death for paediatric patients starting RRT between 2007-2011, by modality. (Chesnaye et al.)

Данните наUSRDS от 2014 г. (Фиг.26 и 27) сочат на първо място за леталитет при деца на ПД в САЩ сърдечно-съдовите причини, а на второ място инфекциите, докато IPPN (Schaefer et al.)

намира системните инфекции, несвързани с диализното лечение, водещи за смъртността в развиващите се страни.



Фиг.26. One-year adjusted all-cause cardiovascular mortality rates in pediatric patients (aged 0-19 years) by modality (USRDS)



Фиг.27. One-year adjusted rates of mortality due to infection in pediatric patients (aged 0-19 years) by modality (USRDS)

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%, което приблизително съвпадат с тези от Европа.

#### **6.4. ПРЕЖИВЯЕМОСТ НА МЕТОДА И ПРИЧИНИ ЗА ПРЕУСТАНОВЯВАНЕ НА ПД**

Според изследването на IPPN (Schaefer et al.) преживяемостта на методиката не зависи от дохода на глава от населението. 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, същото проучване на IPPN дава 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%.

Изходът от ПД при нас 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%). Прави впечатление значително по-малкия относителен дял у нас на БТ, което се дължи основно на изключително ниската активност на тази дейност в България. 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. 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.

### **6.5. РОЛЯТА НА ПЕРИТОНЕАЛНИЯ КАТЕТЪР ЗА УСПЕХА НА ПД**

Постоянният перитонеален катетър е от много важно значение за успеха на ПД. Най-често употребяваните катетри в педиатричната практика са прав и навит Tenckhoff катетър, като в момента не съществуват сигурни данни, доказващи асоцииране на интраперитонеалната конфигурация на катетъра с честотата на перитонитите или ИИМК и ИПТ (Warady and Andrews).

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 това, не може да се направи корелация между даден тип катетър и преживяемостта на пациентите и методиката, както и с честотата на различни неинфекциозни и инфекциозни усложнения.

## **6.6. НЕИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ**

Усложненията, свързани със самата ПД и приложението ѝ могат да бъдат разделени на две основни групи – неинфекциозни и инфекциозни.

Неинфекциозните 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 глюкозо деградационни продукти (ГДП); в) други, неспецифични (McCormick and Bargman, Bakkaloglu). Тяхната относителна честота нараства през последното десетилетие, което е свързано преди всичко с превенцията и намалението на относителния дял на инфекциозните (Bakkaloglu).

### **6.6.1. МЕХАНИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ**

Механичните усложнения са най-честите от неинфекциозните, като в зависимост от времето на появата си, 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. Преобладават асоциираните с катетъра и неговата функция, които са: проблеми с вливането или източването на диализатния разтвор, миграция и малпозиция на катетъра, изтичане на диализатен разтвор покрай катетъра, екструзия на подкожния маншон. Най-честата причина за ревизия на катетъра е неговата малфункция (Verrina). Ретроспективно проучване от Италия, включващо значителен брой деца на ПД за период от 15 години, установява дисфункция и малпозиция на катетъра в 11,3% (Rinaldi et al.), а друго, представящо данните на един център от Турция за 10 години в 24% (Aksu et al.).

Установената от нас честота 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 има 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 (Brandt and Brewer, Neu et al.), достигаща до 82,4% от пациентите в Италия (Rinaldi et al.).

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, 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. (Stone et al.) и 4,8% през 2004 г. (Rinaldi et al.).

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 (Bakkaloglu). То е свързано и с катетъра, но е и пряка последица на повишеното ИПН, развиващо се в резултат на различни фактори (Leblanc et al.). Ранните форми се представят като изтичане на течност около катетъра и през изходното му място на кожата, докато късните (>30 дни от имплантирането) обикновено се проявяват постепенно, с подкожен оток по коремната стена или в гениталната област, увеличаване на теглото и лоша УФ, която може понякога да бъде сбъркана със загуба на функция на ПМ.

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 интраперитонеален обем (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.

Усложнение, свързано с повишеното ИПН е хернията. Тя е сравнително чест проблем при децата на ПД (Bakkaloglu). Типът ѝ може да варира и се наблюдава там, където има анатомична слабост на коремната стена. Прави впечатление драстичната разлика в честотата при малки деца и по-големите. Holttta et al. я намират във Финландия през 1997 год. при 29% от децата на ПД под 5 год. възраст, Jander et al. в Полша в 31% при такива на възраст под 1 год. през 2006 год. и отново във Финландия Laakkonen et al. в 57% при деца под 2 год. възраст. От друга страна, в проучвания с преобладаващи по-големи деца, хернията е пренебрежимо рядка. Отделни центрове в Италия (Macchini et al.) и Турция (Aksu et al.) я наблюдават в съответно 1,5% и 0%.

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 оперативното лечение е с добър резултат, като временно, периоперативно е провеждана ХД. При нито един пациент не е регистриран рецидив на хернията.

Хидротораксът също е усложнение в резултат на повишеното ИПН. Той е сравнително рядко явление при децата на ПД със съобщавана честота между 1,6% и 10% (Bakkaloglu). Има описани и случаи на хидроперикард – изтичане на диализатен разтвор в

перикарда през перикардио-перитонеална фистула (Borzuch et al.). Това е изключително рядко, но животозастрашаващо усложнение.

Ние не наблюдаваме хидроторакс и хидроперикард.

### **6.6.2. ДРУГИ НЕИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ**

Друго неинфекционно усложнение на ПД е хемоперитонеума. С този термин се означава наличието на кръв в диализатния разтвор. 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, но може да е и в резултат на по-сериозни заболявания и състояния.

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, без менструация, както и при 2 момчета. Във всички случаи, той е леко протичащо, самоограничаващо се състояние, неизискващо допълнителни диагностични процедури и специфично лечение. Едно момиче е с няколко епизода на хилоперитонеум – изтичане на лимфна течност в диализатния разтвор. Според нашия опит, тези състояния не са тежко усложнение, преминават спонтанно и не изискват терапевтична намеса.

Сред усложненията, дължащи се на самата методика е изчерпването на ПМ. То се характеризира предимно с прогресираща недостатъчност на УФ и/или неадекватно почистване (Bakkaloglu). Причините са: чести и тежки перитонити, използване на конвенционални диализатни разтвори с ниско рН, с лактатен буфер, съдържащи висока концентрация на ГДП и такива с високо съдържание на глюкоза. В различни проучвания изчерпването на

ПМ е отговорно за преустановяване на ПД в съответно 13,6% и 27,3% (Verrina et al., Honda).

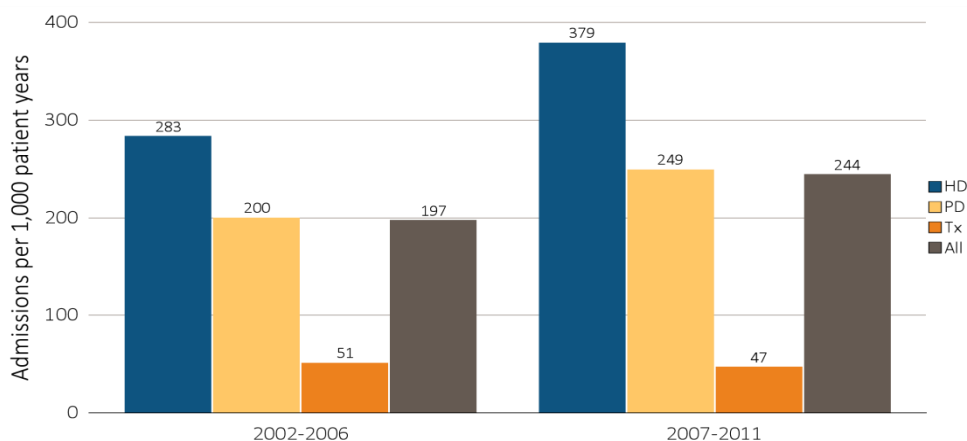
Ние отчитаме този проблем като причина за провал на метода и преминаване на ХД в 13,5% общо за срока на проучването. Относителният му дял нараства през периода 2003-2012 г., на фона на намаление на относителния дял на перитонита.

Инкапсулиращата перитонеална склероза е едно от най-сериозните усложнения на ПД. Тя се характеризира с обхващане на чревни бримки и изразено задебеляване на ПМ (Bakkaloglu). Съобщава се честота от 6,6% при болните над 5 г. на ПД и 22% при тези над 10 г. ПД (Hoshii and Honda). Може да се развие и след прекратяване на ПД, например БТ или преминаване на ХД. Генезата ѝ е мултифакторна.

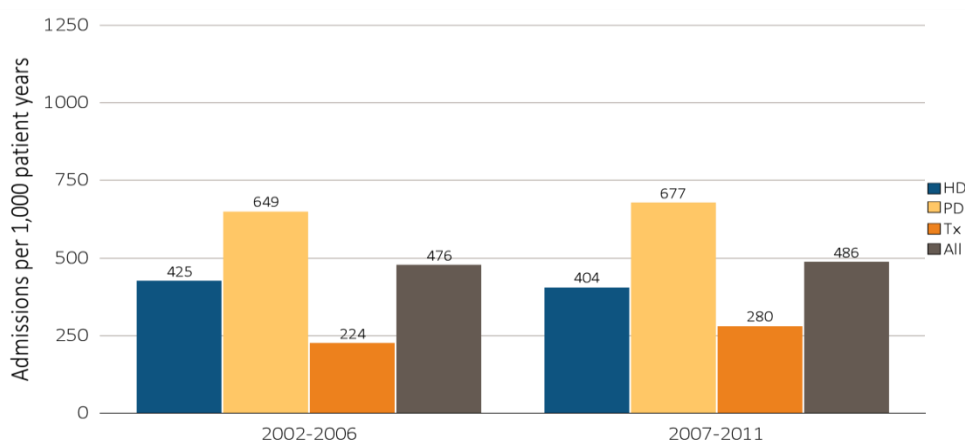
В нашето проучване не е наблюдаван случай на ИПС.

## **6.7. ИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ**

Инфекциозните усложнения са представени от: ИИМК, ИПТ и перитонит. Първите две се означават и като катетър-свързани инфекции. Независимо от постигнатите усъвършенствания на ПД, те, особено перитонитът остават най-честото и значимо усложнение (Bakkaloglu and Warady). Резултатите на North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) от 2011 г. показват, че те са отговорни за 30% от ревизиите на ПД катетъра и за над 30% от случаите на прекратяване на ПД, на второ място след БТ. Данните на USRDS от 2014 г. посочват инфекциозните усложнения са най-честата причина за хоспитализация на деца на ПД (Фиг.28 и 29) и на второ място сред причините за леталитет (Фиг.26 и 27).



Фиг.37. One-year adjusted cardiovascular hospitalization rates in pediatric patients (aged 0-19 years) by modality (USRDS)



Фиг.38. One-year adjusted hospitalization rates for infection in pediatric patients (aged 0-19 years) by modality (USRDS)

### 6.7.1. ИНФЕКЦИЯ НА ИЗХОДНОТО МЯСТО НА КАТЕТЪРА

Инфекцията на изходното място на катетъра е сериозен проблем, поради значителния риск, който представлява за развитие на ИПТ и/или перитонит (Verrina, Warady et al.). Тя е и важна причина за отстраняване на перитонеалния катетър, особено при рецидивиращи перитонити, причинени от един и същ микроорганизъм (Warady et al.). Профилактиката ѝ започва с поставянето на перитонеалния катетър и постоперативните грижи. Парентералното антибиотично приложение при поставянето на

катетъра води до намаление на риска от развитие на перитонит през първите 4 седмици, но не и на риска от ИИМК и ИПТ (Sardegna et al., Strippoli et al.). Рутинното приложение на мупироцин като част от грижите за изходното място намалява риска от инфекции, причинени от *S. aur.* (Auron et al.), но е възможно да доведе до селектиране на мупироцин резистентни щамове или *Ps. aer.* (Piraino et al., Zurowska et al.). 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 да се полагат непрекъснати грижи за него, да се инспектира редовно състоянието му, както от родителите у дома, така и от медицинския персонал при контролните прегледи. Не са установени предимства на определен вид превръзка и 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. Има предложена точкова система, базирана на обективни критерии (Schaefer et al.), използвана и от нас. При съмнение за ИИМК или сигурна такава, трябва да се вземе материал за микробиологично изследване от секрета или от кожата. Ако няма възпалителни прояви, изолирането на микроорганизми от пробата означава колонизация (Verrina). 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 (Chadha et al.). След диагностициране на ИИМК е необходимо да започне незабавно лечението ѝ. То включва локално третиране с почистване 1-2 пъти дневно и локално

прилагане на антисептици и антибиотици. При леки форми и несигурна инфекция тези мерки могат да доведат до оздравяване. При изразени възпалителни прояви е наложително и системно антибиотично лечение, което да продължи 2-4 седмици или поне 7 дни след пълното оздравяване на инфекцията. Резистентни на лечението и/или рецидивиращи ИИМК, особено усложнени с ИПТ или перитонит изискват смяната на катетъра (Verrina, Chadha et al.). Запазването на перитонеума като диализираща мембрана трябва винаги да има предимство пред запазването на катетъра. Причинена от гъбички ИИМК е изключително рядка, най-често от прекомерна локална употреба на гентамицин, но няма съобщения тя да води до гъбичен перитонит (Chadha et al.).

Ние установяваме ИИМК в 16,6%, като има 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 е saniрана и не е доказана връзка между двете състояния. Важен е фактът, че ИИМК е излекувана само в 25%, като това са 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 и двете са овладяни. Тези данни потвърждават значимостта на ИИМК и необходимостта да се отделят достатъчно грижи и внимание на изходното място, от ранно диагностициране и навременно и достатъчно лечение.

### **6.7.2. ИНФЕКЦИЯ НА ПОДКОЖНИЯ ТУНЕЛ**

Инфекцията на подкожния тунел най-често е последица от ИИМК, но може да възникне едновременно с нея или

самостоятелно. Рискът от развитие на перитонит е още по-голям, защото може да се 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 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 (Warady et al.). При част от пациентите се налага да се екстирпира катетърът, да преминат временно на ХД до оздравяване на процеса, след това да се постави нов 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. Важен рисков фактор са изкуствените 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. 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 saniрана, в нито един случай не е регистрирана ИПТ или перитонит, така че не може да се счита за рисков фактор за ИПТ. Прогнозата е значително

по-сериозна от ИИМК, независимо от по-високия процент на излекуване – 41,6%. Предизвиква по-тежки усложнения – в 66,6% перитонит, в 25% флегмон на предната коремна стена, в 33,3% екстирпация на катетъра, 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.

### **6.7.3. ПЕРИТОНИТ**

#### **6.7.3.1. ЗНАЧИМОСТ, ПРЕДШЕСТВАЩА ПРИЧИНА, ЧЕСТОТА И БРОИ ПЕРИТОНИТИ НА ЕДИН ПАЦИЕНТ**

Перитонитът, въпреки развитието на ПД, както е споменато и по-горе, остава най-честото и сериозно усложнение на ПД (Verrina). 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 (Bakkaloglu and Warady). 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 (Chadha et al.). Има 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 (Chadha et al., Lerner et al.). 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. показват 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 (NAPRTCS).

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. 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.

### **6.7.3.2. 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* (Vas and Oreopoulos). 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. aug.*, 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 (Schaefer et al.). Най-вероятно, причините за тези значителни глобални вариации са комплексни. От друга страна, IPPN (Schaefer et al.) установява 23% стерилни посявки в страните с висок доход на глава от населението, срещу 59% в страните с нисък доход. Освен основните причинители, при пациентите на ПД могат да се наблюдават много рядко и други – анаероби, туберкулоза, зоонозо-свързани инфекции, дължащи се на

пряк контакт с домашни любимци, главно кучета и котки (Bakkaloglu and Warady, Chadha et al.).

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. 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. aug.* 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, 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.

### 6.7.3.3. ИЗХОД И УСЛОЖНЕНИЯ

Нашето проучване показва излекуване на перитонита в 74,8% , като има 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*,  $\alpha$ -*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%. 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. aur.* 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 инфекциозните усложнения играят сравнително малка роля за леталитета, но са отговорни за провала на методиката в близо 2/3 от случаите. Затова е необходимо да се обърне особено внимание на профилактичните и терапевтичните мерки за тяхното редуциране.

Наблюдавани са и някои усложнения в хода на перитонит, но те са епизодични. При едно дете, 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, рефрактерен гъбичен перитонит води до образуване на инкапсулиран абсцес в малкия таз и детето преминава трайно на ХД. При кандидозен перитонит една пациентка е с хематемеза и мелена и е прехвърлена на ХД, а друга прави остър панкреатит след овладяване на перитонит, но е лекувана успешно консервативно и ПД не е преустановявана.

## **6.8. 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 (Snyder et al.), а анализ на NAPRTCS 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 (Nevins and Danielson, Fontana et al.), 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 (Warady and Andrews) се препоръчва перитонеалният катетър да остане 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 (Korzets et al.) за усложнения в около 25% при отстраняването на перитонеалния катетър след извършена БТ на деца на ПД.

Така е процедирано 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. Ние наблюдаваме развитие на флегмон на предната коремна стена след тази оперативна интервенция при 2 пациенти. Нашият опит също доказва, че след успешна БТ и провеждана имуносупресивна 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.

## 7. 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.

## **8. 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.

## **9. 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. Особености 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)

## **10. 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