

**“АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА“ ЕАД**

**КЛИНИКА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ**

***Д-Р КРАСЕН ЗДРАВКОВ ИВАНОВ***

**МАЛИГНЕНИ АСЦИТИ И МЯСТО НА ПЕРИТОНЕАЛНИТЕ  
ТУНЕЛНИ КАТЕТРИ В ЛЕЧЕНИЕТО ИМ**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И  
НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**

**ДОКТОРСКА ПРОГРАМА „ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ“**

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: ПРОФ. Д-Р СИМЕОН СТОЙНОВ,  
Д.М.Н.**

---

**София, 2023**

---

# Съдържание

Използвани съкращения .....	3
<b>ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО</b> .....	6
1. Цел и задачи на проучването.....	6
2. Материали и методи.....	6
2.1.Методи .....	7
2.2.1.Подробна анамнеза и обективен физикален статус .....	7
2.2.2. Определяне на Перформанс стауса (PS) на пациентите по (ECOG) - Източна кооперативна онкологична група .....	7
2.2.3. Оценка на качеството на живот на пациентите и асоциираните с асцита симптоми преди и след поставянето на тунелен катетър чрез попълването на специализиран въпросник - Система за оценка на симптомите на Едмънтън – модификация за асцит (ESAS:AM).....	8
2.3. Лабораторни и инструментални методи .....	9
2.4. Процедура по въвеждане на перитонеален тунелен катетър в коремната кухина. .	9
3. Статистически методи .....	17
<b>РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ</b> .....	18
1. Демографски и клинични характеристики на пациентите.....	18
3. Лабораторни параметри.....	19
2.1. Анализ на хематологични параметри.....	19
2.2 Анализ на асцитната течност .....	20
2.3. Цитологичен анализ на асцитната течност. ....	22
3. Етиопатогенетичен механизъм за възникване на асцита. ....	23
3.1. Макроскопски вид на асцитната течност .....	24
4. Вид лечение, което провеждат пациентите, преминали процедурата .....	28
5. Перформанс статус на пациентите по (ECOG). ....	29
6. Усложнения .....	32
6. Продължителност на работа с устройството .....	37
8. Хоспитализации.....	40
9.Качество на живота и асцит асоциирана симптоматика .....	42
10. Клинични случаи.....	44
<b>ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ</b> .....	47
1. Алгоритъм за селекция на подходящите за процедурата пациенти .....	50
<b>ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ</b> .....	54
<b>ПРИНОСИ (според автора)</b> .....	55
<b>ПУБЛИКАЦИИ, свързани с дисертационния труд</b> .....	

## Използвани съкращения

- (SBP) – Спонтанен бактериален перитонит
- (SAAG) – Серумно асцитен албуминен градиент
- (FDA) - Агенция по храните и лекарствата
- (ADA) – Аденозиндезаминаза
- (LDH) – Лактатдехидрогеназа
- (PMN) – Полиморфонуклеарни левкоцити.
- (PCR) – Полимераза верижна реакция.
- (VEGF) - Васкуларен ендотелен растежен фактор
- (AFP) -  $\alpha$ -фетопротеин,
- (PIVKA II) - дез-гама-карбокси протромбин
- (CEA) - карциноембрионален антиген
- (LVP)- голяма по обем отбременителна парацентеза
- (PICD) - циркулаторна дисфункция, индуцирана от парацентеза
- (PSM) – Злокачествени заболявания, ангажиращи перитонеума
- (INR) – Протромбиново време
- (PS) – Перформънс статус
- (ECOG) – Източната кооперативна онкологична група
- (ESAS) - Система за оценка на симптомите на Едмънтън
- (ESAS:AM) – Система за оценка на симптомите на Едмънтън – модификация за асцити
- (СЗО) – Световната здравна организация.
- (EORTC) - Европейската организация за изследване и лечение на рак
- (TIPS) – Трансюгуларен порто-системен шънт.
- (EPCAM) - Епителиална клетъчно-адхезионна молекула
- (HIPEC) - Хипертермична интраперитонеална химиотерапия
- (CRS) – Циторедуктивна хирургия

## ВЪВЕДЕНИЕ

Много заболявания водят до натрупване на свободна течност в перитонеалната кухина. Диференциалната диагноза на асцитния синдром е много широка, но се счита, че около 80% от асцитите се дължат на чернодробна цироза и перитонеална карциноматоза, 10% са със сърдечен произход, а останалите 10% се причиняват поне от 20 заболявания, между които и туберкулоза на перитонеума. Причините за асцит могат да бъдат групирани като състояния, при които патологичният процес не засяга пряко перитонеума, и такива, в които участва самият перитонеум.

Злокачественият асцит представлява от 10% до 15% от всички случаи на асцит. Диуретичното лечение не е много ефективно при тази форма на асцит поради патогенетичните механизми, довели до неговата поява. Злокачественото заболяване може да причини асцит по поне шест механизма. По този начин фразата „асцит, свързан със злокачествено заболяване“ е по-подходящо описание от „злокачествен асцит“, тъй като включва всички тези причини.

Ако не се лекува, увеличаващият се асцит може да предизвика развитието на усложнения. Натрупването на големи количества течност води до много неприятни симптоми като затруднено дишане, подуване на корема, гадене, ограничена подвижност и др. Тези симптоми могат да доведат до значително намаляване на качеството на живот на пациентите и да затруднят провеждането на химиотерапията и специфичното противотуморно лечение на основното злокачествено заболяване.

Отбременителната парацентеза е първата терапевтична стъпка в лечението на рефрактерните злокачествени асцити и е доказано, че осигурява облекчаване на симптомите при 90% от пациентите. Тъй като процедурата не променя патогенетичните механизми, водещи до натрупването на асцит, средно пациентите се нуждаят от повторна парацентеза на всеки 10-15 дни, за да бъде постигнат адекватен контрол на симптомите. Това води до по-чести посещения в болница. Повтарящите се парацентези носят малък, но сериозен риск от вторичен перитонит, перфорация на червата, хипотония и кръвоизлив. Тези процедури представляват голяма тежест за пациентите и лицата, които се грижат за тях.

През 2015 г. Агенцията по храните и лекарствата (FDA) одобри 4 тунелни перитонеални дренажни катетърни системи с търговските имена - Tenchoff®, PleurX®, Asept® и Aspira® за лечение на злокачествен асцит. Чрез тези устройства пациентите евакуират асцит в домашна среда, като същевременно ограничават честите посещения в болница. Проучванията, описващи използването на перманентни перитонеални катетри, съобщават за трайно облекчение на симптомите и ниска степен на инфекции или процедурни усложнения. В същото време това лечение позволява на пациентите да се върнат бързо у дома и да прекарат повече време с близките и роднините си. Облекчението на свързаната с големите количества асцит симптоматика и увеличената мобилност на болните подобряват и възможността им да провеждат специфично противотуморно лечение. Счита се, че потенциалните ползи включват и икономия на ресурси чрез намаляване на посещенията, време на медицинския персонал и престой в болницата.

Понастоящем няма консенсус за оптималното лечение на асцита, свързан със злокачествено заболяване. Ролята на тунелните перитонеални катетри в лечението не е достатъчно проучена - в световен мащаб липсват достатъчно данни и проучвания по много аспекти, свързани с пре- и постпроцедурния период. Все още няма описани точни критерии за селекцията на подходящите за процедурата пациенти, не е уточнено количеството на асцитната течност, което пациентите трябва да източват ежедневно, липсват данни по отношение на препоръчителната честота на източванията у дома, както и по отношение на проследяването на пациентите след поставен тунелен катетър.

У нас няма публикувани проучвания по темата, както и данни от собствени серии от болни, няма проучвания по въпросите на безопасността и ефективността на тунелните перитонеални катетри, не са достатъчно добре изяснени етиологията и патогенетичният механизъм за възникване на асцита, не е проследена продължителността на живот и работа с устройството, анализ на усложненията, анализ на качеството на живот на пациентите и асцит-свързаната симптоматика.

Изучаването на тези аспекти би могло да допринесе за създаване на алгоритъм за селекция и проследяване на пациентите, подходящи за процедурата, и да се предложи нова процедура, лесно приложима в клиничната практика в България.

# МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО

## 1. Цел и задачи на проучването

**ЦЕЛ:** Да се проучат причините, характеристиките и особеностите на протичането на асцитите, свързани със злокачествени заболявания, с оглед определяне на ролята, мястото и резултатите от приложението на тунелни перитонеални катетри.

**За постигането на тази цел е необходимо да се изпълнят следните задачи:**

1. Да се регистрират вида и стадия на онкологично заболяване с оглед оценка на засегнатите органи и системи, довеждащи до появата на асцит.
2. Да се изследва протичането на асцитния синдром при пациентите, преди и след въвеждане на тунелен перитонеален катетър - определяне на ECOG статуса, тежестта на симптоматиката и вида на лечението, провеждано по повод на онкологичното заболяване.
3. Да се определи макроскопският вид на асцита и да се оцени диагностичната му тежест, да се проучат резултатите от цитологичния анализ на асцитната течност с оглед оценка на специфичността и чувствителността му, да се изчисли серумно-асцитният албуминен градиент (SAAG) с оглед определяне типа на асцита - трансудат и ексудат.
4. Да се определят безопасността и ефективността на тунелните перитонеални катетри чрез проучване и анализ на резултатите, постигнати при собствена серия от болни, преминали през процедурата (индикации за процедурата, изготвяне на клиничен алгоритъм за подбор на подходящите пациенти, регистриране на усложнения и нежелани събития и проследяване).
5. Да се оцени качеството на живот на пациентите и асоциираните с асцита симптоми преди и след поставен тунелен катетър чрез попълването на специализиран въпросник - Система за оценка на симптомите на Едмънтън – модификация за асцити (ESAS:AM).
6. Да се регистрира продължителността на експлоатация на катетъра и периодичността на хоспитализациите.
7. На базата на проведените изследвания да се предложи клиничен алгоритъм за по-широко приложение на тунелните перитонеални катетри в клиничната практика на гастроентеролозите в България

## 2. Материали и методи

В проучването са включени 124 пациенти, които са преминали процедурата по въвеждане на тунелен перитонеален катетър в периода 2016 – 2023 г. Проучването е ретроспективно по своя характер и обхваща пациенти, преминали през Отделението по гастроентерология на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД, при които е поставен тунелен перитонеален катетър. Източник на информацията са историите на

заболяване, епикризите, протоколите от процедурите и данните от проследяването на пациентите.

Идеята за поставянето на такъв тип устройство беше провокирана от големия брой онкологично болни пациенти, нуждаещи се от чести парацентези. Увреденото състояние, в което се намираха пациентите, правеше ежеседмичното провеждане на тези процедури тежки както за тях, така и за техните близки. Всички процедури на пациентите са извършени лично от автора. Първата процедура по поставяне на перитонеален тунелен катетър за дренаж на асцитната течност в домашни условия е направена през м. май 2016 г., като това е и първата процедура, проведена на територията на Република България. Устройството е използвано само при пациенти с авансирало онкологично заболяване.

## **2.1.Методи**

### **2.2.1.Подробна анамнеза и обективен физикален статус**

Включват: подробна анамнеза и обективен физикален статус, определяне на Перформанс стауса (PS) на пациентите по (ECOG) и попълване на специализиран въпросник за качеството на живота и асоциираните с асцита симптоми - (ESAS:AM). Клиничните методи са извършвани предпроцедурно, постпроцедурно и при наблюдението на пациента.

Извършен е обстоен преглед на придружаващата медицинска документация и изясняване на онкологичното заболяване, довело до появата на асцитния синдром - историята на заболяването и вида на първичния тумор, наличието на далечни метастази и карциноза на перитонеума, провежданото от пациентите специфично химиотерапевтично лечение, лъчелечение и други.

Включени са само пациенти, които са с доказано онкологично заболяване и малигнен асцит, налагащ чести отбременителни парацентези. При всички пациенти проведохме насочена анамнеза за давността на отточно-асцитния синдром, дали са провеждани до момента отбременителни парацентези, каква е честотата на отбременителните парацентези, които пациентът провежда, и колко е количеството евакуирана течност.

Извършен е пълен физикален преглед с антропометрични показатели - измерени са телесното тегло и ръстът, коремната обиколка – талия в см, физикално изследване за наличието на асцитна течност в абдомена, оглед на крайниците за отоци, оценка на наличието на умбиликална херния. Беше отчетено и обстоятелството, че при наличие на голямо количество асцит в коремната кухина интраабдоминалното налягане се увеличава, което от своя страна често довежда до възникването на умбиликална херния, която може да доведе до перфорация, придружена със спонтанно изтичане на асцитната течност. Освен това наличието на такъв вид херния може да се превърне във входна врата за инфекциозни причинители, които да доведат до инфектиране на коремната кухина.

### **2.2.2. Определяне на Перформанс стауса (PS) на пациентите по (ECOG) - Източна кооперативна онкологична група**

Перформанс статусът (PS) представлява оценка на нивото на функционалност на пациента и неговата способност да се самообслужва. При пациенти с напреднало онкологично заболяване (PS) е независим прогностичен индикатор и играе ключова роля при решенията за лечение. От решаващо значение е да се оцени точно и да се

документира (PS) за всеки пациент, тъй като много клинични решения се основават главно на това. Чрез ECOG - скалата за перформанс статуса (PS) се описва нивото на дейност на пациента по отношение на способността му да се грижи за себе си, ежедневната му активност и физическите му способности (ходене, самообслужване, работа и т.н.). Това е и начин лекарите да проследяват промените в нивото на функционалност на пациента в резултат на лечението. Скалата е разработена от Източната кооперативна онкологична група (ECOG), понастоящем част от групата за изследвания на рака ECOG-ACRIN, и публикувана през 1982 г. Тя се разпространява в публичното пространство и е достъпна за обществено ползване. Нарича се още (PS) на Световната здравна организация (СЗО) и е разработен за първи път през 1960 г, той се определя от 0 до 5.

#### Перформанс статус (PS) по ECOG :

- 0– Напълно активен, способен да поддържа всички показатели преди заболяването без ограничения;
- 1– Ограничен в усилени физически дейности, но амбулаторен и способен да извършва лека дейност, например лека, ненатоварваща работа вкъщи или в офиса;
- 2– Амбулаторен и способен на всички самостоятелни грижи, но неспособен на работни дейности, повече и около 50% от работните часове;
- 3– Способен само за ограничено самообслужване. Дейностите му са ограничени до леглото или стола за повече от 50% от часовете на будност;
- 4– Напълно неактивен, не може да упражнява самостоятелни грижи, напълно ограничен до леглото или стола.
- 5– Смърт.

При всички пациенти от нашата група изчислихме ECOG статуса преди поставянето на тунелен катетър, като по този начин селектирахме пациентите, подходящи за процедурата. Не преминахме към въвеждане на катетър при пациенти с ECOG статус 4, тежко увредено общо състояние и много ниска очаквана преживяемост , с много малки изключения.От цялата група от 124 пациенти поставихме катетър само при 6 пациенти с ECOG статус 4.

#### **2.2.3. Оценка на качеството на живот на пациентите и асоциираните с асцита симптоми преди и след поставянето на тунелен катетър чрез попълването на специализиран въпросник - Система за оценка на симптомите на Едмънтън – модификация за асцит (ESAS:AM)**

Оригиналната Система за оценка на симптомите на Едмънтън (ESAS) оценява девет симптома (болка, умора, гадене, депресия, тревожност, сънливост, апетит, благополучие и диспнея) по скала от 0 до 10. ESAS:AM е модифицирана скала, състояща се от 11 симптома, при която към оригиналната ESAS са добавени още два симптома „подуване на корема“ и „подвижност“. Пациентите оценяват интензитета на всеки симптом в даден момент (настоящ) с помощта на 11-точкова цифрова скала за оценка, варираща от 0 (липса на симптом или най-добър) до 10 (възможно най-лош). Всички пациенти са попълнили въпросника, преди да им бъде поставен тунелен катетър, 1 месец след поставянето и 3 месеца след поставянето. Попълването на въпросника се извършваше от пациентите, при някои от тях с помощта на техните близки.



## Система за оценка на симптомите на Едмънтън (ESAS:AM) (модификация за асцити)

Моля оградете с кръг номера, който най-добре описва как сте се чувствали през последните 24 часа :

Няма болка - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - Възможно най-силната болка

Без умора - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - Възможно най-силната умора

Без гадене - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - Възможно най-силното гадене

Без депресия - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - Възможно най-силната депресия

Без тревожност- 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - Възможно най-силната тревожност

Без сънливост - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - Възможно най-силната сънливост

Добър апетит - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - Възможно най-лош апетит

Благоденствие - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - Възможно най-лошото чувство за благоденствие

Без задух - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - Възможно най-силен задух

Без подуване на корема - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - Възможно най-силно подуване на корема

Може да се движи нормално - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - Възможно най-ограничена подвижност

### 2.3. Лабораторни и инструментални методи

В деня на хоспитализацията е взета кръв на гладно (поне 8 часа след последното хранене) за лабораторни изследвания, които са направени в клиничната лаборатория на Токуда болница. Изследванията включват: пълна хемограма, пълен биохимичен набор, електролити, коагулационен статус, кръвна група и др. Биохимичен анализ на асцитната течност, микрибиологичен анализ на асцитната течност, като някои от лабораторните изследвания са извършвани и пред- и постпроцедурно. Биохимичният анализ на асцитната течност включва: Ph , глюкоза, креатинин, общ белтък, албумин, ЛДХ, относително тегло, стойност на неутрофилите. Мирокобиологични посевки от асцитната течност в среди за хемокултури при всички пациенти преди процедурата и при всички, при които беше възможно да се изследват между 30-60 и ден след процедурата. Проведена е и цитологична диагностика на асцитната течност.

Инструменталните методи включват: абдоминална ехография, КАТ, МРТ, диагностична пункция на асцитната течност под ехографски контрол, процедура по въвеждане на тунелен перитонеален катетър. Всички пациенти са изследвани ехографски преди поставянето на катетъра следвайки международните препоръки за ехография на коремни органи с апарат General Electric Logic E7 с налични конвенционален и линеарен трансдюсери, като се има предвид какви ехографски находки при пациентите с малигнени асцити могат да бъдат открити – нехомогенен вид, адхезии на чревни бримки, перитонеални импланти , флокули, оментал кейк.

### 2.4. Процедура по въвеждане на перитонеален тунелен катетър в коремната кухина.

Изготвихме и апробирахме собствен алгоритъм за селекция на подходящите за процедурата пациенти, включващ параметри, които касаят общото състояние на пациента, очакваната продължителност на живота, безопасното въвеждане на катетъра, усложненията и задоволителния ефект от процедурата за пациента. Преди въвеждането на перитонеален тунелен катетър при всички пациенти е проведена щателна анамнеза и физикален преглед, установихме причините, довели до появата на техния асцит, проведени са кръвни и образни изследвания, на базата на които са селектирани подходящите пациенти за процедурата. Възприехме, че пациентите, подходящи за тунелен катетър, трябва да имат доказано напреднало онкологично заболяване и да са развили малигнен рефрактерен асцит, който не се повлиява от диуретично лечение. Лечението с диуретици при пациентите с малигнен асцит рядко дава резултат поради патогенетичните механизми, довели до неговата изява. Диуретичното лечение при пациентите с малигнен асцит може да доведе до известен резултат в случаите с чернодробни метастази, довели до портална хипертония. Според данните от литературния обзор пациентите с чернодробна цироза и асцит не са подходящи за тунелен катетър поради очакваната много по-голяма преживяемост, което от своя страна обуславя много по-голям риск от инфекция, свързана с катетъра, тъй като при използване на този тип катетри над 3-4 месеца рискът от възникване на инфекция и усложнения значително се увеличава. Изключение правят единствено пациентите с декомпенсирана чернодробна цироза и рефрактерен асцит, които не са подходящи за чернодробна трансплантация или поставяне на TIPS. При пациентите с малигнен асцит изчислихме ECOG статуса и на базата на анамнестичните данни, клиничното наблюдение, лабораторните и образните изследвания оценихме тяхното общо състояние, както и предполагаемата преживяемост. При пациенти в крайно тежко увредено общо състояние с ECOG статус 4-а степен и кратка очаквана преживяемост, с малки изключения, не поставихме тунелен катетър.

По отношение на скоростта, с която пациентите натрупват асцитна течност, приехме, че подходящи за процедурата пациенти са такива, при които се налага провеждането на повече от една парацентеза в рамките на един месец. При пациенти, при които натрупването на асцитната течност се случва с много бавни темпове и нуждите от източване са през големи интервали от време, не сметнахме поставянето на тунелен перитонеален катетър като наложително. Провеждането на физикален преглед и ехография на коремните органи е задължително преди поставянето на тунелен катетър. Ехографията на коремните органи не само установява наличието на асцитна течност, чрез нея се определят и количеството и характеристиките на асцитната течност, при случаите на сепариран асцит с оформянето на множество септи и отделни лакуни с асцитна течност поставянето на тунелен катетър е противоположно. Чрез ехографията на коремни органи се определя и мястото на поставяне на катетъра в коремната кухина. Спазихме изискването мястото на пункцията и имплантирането на устройството да бъде далеч от белези на коремната стена, туморни маси, дилатирани чревни бримки, пикочния мехур, черния дроб и артерия Епигастрика инфериор, преминаваща на 5 см и от двете страни на срединната линия. При всички пациенти приемът на антикоагуланти преди процедурата е спрял - (3 дни за варфарин, 1 ден за подкожен хепарин). При всички пациенти са изследвани минимум 48 часа преди процедурата: брой на тромбоцитите, ниво на хемоглобина и протромбиновото време (INR) с цел безопасното имплантиране

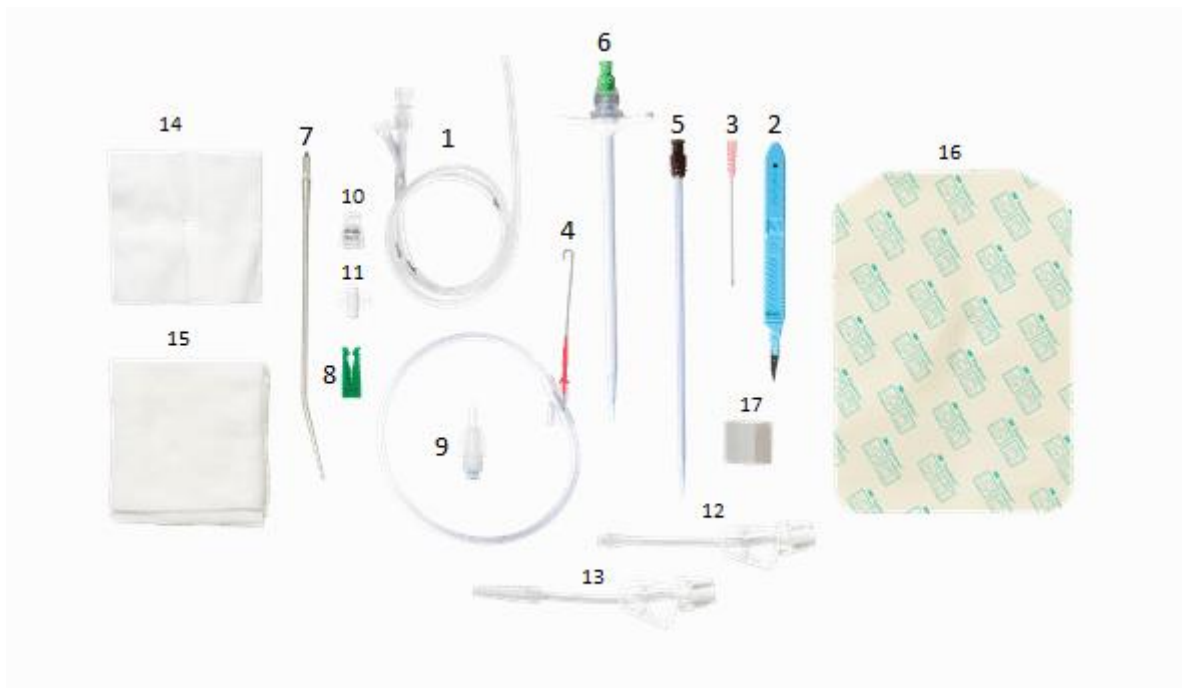
на катетъра. Тъй като в обзора на литературата не намерихме препоръки относно броя на тромбоцитите или нивата на INR, някои експерти не препоръчват въвеждането на катетър при нива на INR, по-големи от 2. В предложението от нас алгоритъм за селекция на болните определихме нива на INR до 1.8 и нива на тромбоцитите над 50 000 / L.

При всички пациенти се проведе диагностична пункция на асцитната течност с микробиологично изследване в среди от хемокултури и универсални стерилни контейнери. Абнормният коагулационен профил се счита за относително противопоказание, абсолютните противопоказания за процедурата включват клинични или лабораторни доказателства за активна инфекция.

Възприети са следните противопоказания за използване на тунелен перитонеален катетър:

1. Тежко увредено общо състояние на пациента, напреднал ECOG статус 4-а степен и малка очаквана преживяемост (с някои редки изключения)
2. Наличие на инфекция в перитонеалната кухина преди поставянето на тунелен катетър
3. Хематологични параметри – (минимум 48 часа преди процедурата)
  - брой на тромбоцитите над 50 000 / L
  - хемоглобин над 8 g / dL
  - протромбиново време (INR) по-нисък от 1.8.
4. Ехографски данни за сепариран асцит - единични или мултифокални локулирани джобове с асцитна течност, променена анатомия и невъзможност за дренаж на асцитната течност от едно място
5. Известно е, или се подозира, че пациентът е алергичен към материали, съдържащи се в устройството.

Използвахме са 2 вида тунелни перитонеални дренажни катетъра с фирмените наименования - ASEPT и SPIRA. Двете системи са със сходни характеристика с минимални разлики във клапата и фенестрациите на катетъра и дренажните компоненти. ASEPT ( ASEPT Peritoneal Drainage System ) на немската фирма PFM-Medical ag. Перитонеалният дренажен сет съдържа катетър ASEPT е 15,5-F, 71-сантиметров фенестриран силиконов катетър със специален механизъм с еднопосочен клапан и с маншет от полиестер и всички необходими материали за имплантирането му в коремната кухина. SPIRA ( Merit Medical Systems Inc. Utah U.S.A ) със сходни характеристики 15.5F, 72 - сантиметров фенестриран катетър с 50 дренажни отвора в интраперитонеалната си част.



**Фигура 1.** ( Tunneled Catheter Aspira® System - Merit Medical inc.)

Комплект Дренажна система Аспира (1.15.5 Френчов перитонеален фенестриран катетър 2.Скалпел 3. 18 гейджова игла 4. Мек водач 0.038“ x 80 см с J-връх. 5. Дилататор 12 френча. 6. 16,5 Френчов разделящ се интродюсер. 7. Алюминиев тунелизатор. 8.Клампа 9. Клапа Аспира 10. Капачка за тапа Аспира. 11. Крила за сатура 12. Луеров адаптер 13. Универсален адаптер. 14.Марля прекъсната 4“ x 4“ (10 см x 10 см) 15. Марля 4“ x 4“ (10 см x 10 см)

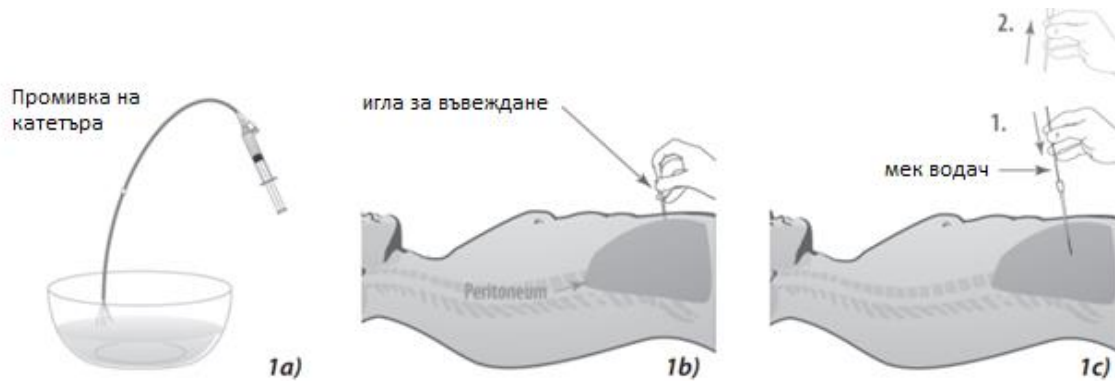
Перитонеалните дренажни системи включват комплект от всички компоненти, които са необходими за тунелно въвеждане на катетър по метода на Селдингер. Еднопосочният клапан осигурява сигурност и движение на течностите единствено навън от перитонеума. Машетът от полиестър сраства с подкожието и осигурява минимален риск за дислокация.

#### **Възможните техники за въвеждане на тунелен катетър са:**

1.Антеградна техника. 2 Ретроградна техника. 3.Техника за въвеждане на катетъра по водача. В нашата практика използвахме най-често антеградната техника за въвеждане: Мястото на поставянето на устройството трябва да бъде определено чрез физикален преглед и ехография на корема, то трябва да бъде далеч от цикатрикси, туморни маси, дилатирани чревни бримки, пикочния мехур, черния дроб и важни артерии в коремната кухина. Процедурата се извършва в операционна зала, като се спазват всички изисквания за стерилност. Оперативното поле трябва щателно да се обработи с Braunol 7,5g/100g, и да се фиксират стерилни чаршафи. Използва се местна анестезия с лидокаин подкожно в мястото на поставяне на катетъра и подкожния тунел.

Преди започване на процедурата тунелният катетър се промива с физиологичен разтвор специален Y-конектор и се оставя в стерилен съд с физиологичен разтвор – (фиг 1а) 18-гейджовата игла се фиксира към спринцовката и се въвежда през определеното предварително място в перитонеалната кухина, аспирира се асцит със спринцовката, за да се потвърди правилното позициониране. При този етап е много важно да се избягва пробиване или разкъсване на черния дроб, червата или други коремни органи с иглата за въвеждане. След което се изважда спринцовката от иглата за въвеждане. Мекият водач се

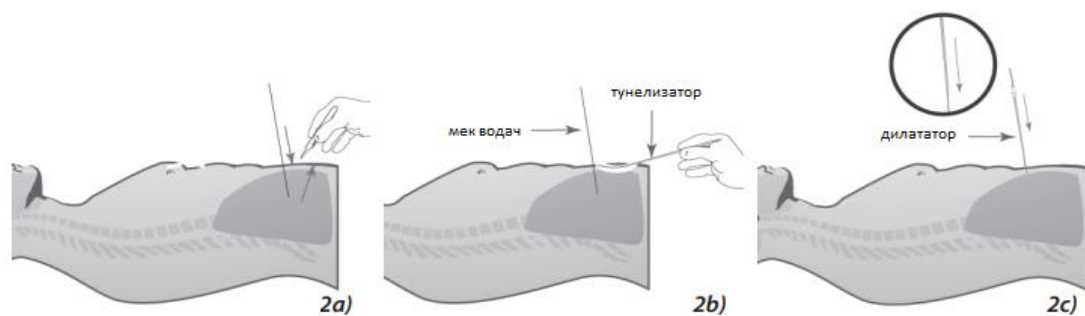
вкарва през иглата за въвеждане в перитонеалната кухина. (фиг. 1в). Когато мекият водач е добре позициониран в перитонеалната кухина, иглата се изважда от коремната кухина (фиг. 1в) и остава само мекият водач, правилната позиция на мекия водач може да се потвърди с образни методи като ехография или рентген.



Фигура 2. ( Tunneled Catheter Aspira® System - Merit Medical inc.)

(1a), (1b), (1c) – схематично представяне на процедура по въвеждане на катетър.

Със скалпела се извършва инцизия на кожата и се правят два разреза - първият на желаното място за поставяне на катетъра и вторият за тунелизацията, той трябва да бъде медиално от мястото на поставяне и на разстояние, избрано за дължина на тунела (обикновено 5 до 8 cm). (фиг. 2a) След което чрез инфилтрация в подкожието с лидокаин и чрез тунелизатора се създава тунел между двата кожни разреза. (фиг. 2б).

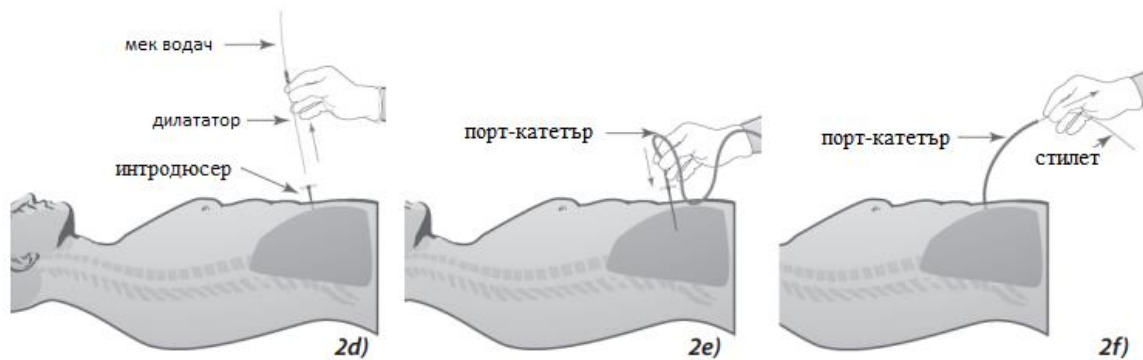


Фигура 3. ( Tunneled Catheter Aspira® System - Merit Medical inc.)

(2a), (2b), (2c) – Схематично представяне на процедурата по въвеждане на катетър

В следващия етап катетърът се изважда от физиологичния разтвор и се определя неговата дължина спрямо анатомичните характеристики на пациента и дисталният му край откъм фенестрираната част се прикрепя към алуминиевия тунелизатор. По предварително създадения подкожен тунел се въвежда алуминиевият тунелизатор с прикрепения към него катетър от горния разрез или изходното място на катетъра до разреза при мястото на въвеждане в перитонеалната кухина. След което катетърът се издърпва през тунела, докато маншетът от полиестер се позиционира правилно в подкожието. Катетърът се отделя от тунелизатора и се оставя на стерилното поле. Чрез дилаторите, които се въвеждат по мекия водач, се разширява мястото на въвеждане на катетъра. (фиг. 2с). По

мекия водач след проведената дилатация се въвежда в перитонеалната кухина 16,5 Френчовият разделящ се интродюсер през мекия водач в перитонеалната кухина. (фиг. 2d). възможно е да се получи изтичане на асцит през интродюсера след въвеждането му перитонеалната кухина, това се случва често при случаите с много голямо количество асцит. Катетърът се въвежда през интродюсера с проксималния му край напред, докато всички фенестрации са в перитонеалната кухина. (фиг. 2e) по време на въвеждането на катетъра интродюсерът плавно се разцепва, разделя на две и премахва. След което се изважда стилетът от катетъра. (фиг. 2f).



Фигура 4. ( Tunneled Catheter Aspira® System - Merit Medical inc.)

(2d), (2e), (2f) – Схематично представяне на процедурата по въвеждане на катетър

След въвеждането на катетъра дисталният му край се клампира с клампата и се реже, за да се постигне желаната дължина и да се постави клапата. Разрезът трябва да се извърши под Y-конектора, след което с натиск се поставя клапата. Кожните разрези се затварят с няколко шева. След процедурата се документира позицията на върха на катетъра и неговото разположение в перитонеалната кухина с ултразвук или рентген. След поставяне на катетъра в перитонеалната кухина с първоначално успешно дрениране на асцит се потвърждава техническият успех.

След въвеждането на катетъра проведохме обучение на пациентите и техните близки за правилна работа с дренажната система. Правилното обучение на пациентите и техните близки е от голямо значение за минимизиране на усложненията и оптимален ефект за пациента. При правилно използване на устройството усложненията са редки. Социалното ниво на пациентите е от изключителна важност за правилната работа. При всички пациенти средната продължителност на обучението е минимум 30 минути и включва разяснения за правилната работа с устройството, смяната на превръзките, количеството на течността, която могат да източват ежедневно, начините на източване и поддържането на максимално стерилна среда на работа с него.

Подробното описание на обучението дава отговор на следните въпроси:

- ✓ При повреда на катетъра да не се опитва работа с него.
- ✓ Да не се опитва катетърът да бъде поправян.
- ✓ Клапата да не се отваря с нищо друго освен с одобрените за дренажната система материали.
- ✓ Да не се дърпа или опъва катетърът, защото при голяма сила той може да се дислоцира или изтръгне.

- ✓ При смяната на превръзката или поставянето на превръзка за къпане винаги да се използват стерилни ръкавици, да се почиства щателно с антисептични препарати, да се използват стерилни марли.
- ✓ Превръзката може да бъде сменяна ежедневно или на няколко дни спрямо индивидуалните нужди на пациентите.

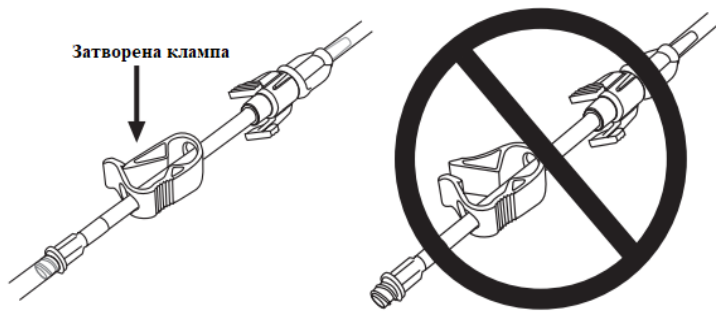


Фигура 5 ( Tunneled Catheter Aspira® System - Merit Medical inc.)

Необходими материали за смяна на превръзката

1 – Превръзка за къпане. 2– Ръкавици (1 чифт). 3 – Алкохолни кърпи. 4 – Лепенки 5 – Разцепена марля 4" x 4" (10 cm x 10 cm) 6 – Марля 4" x 4" (10 cm x 10 cm).

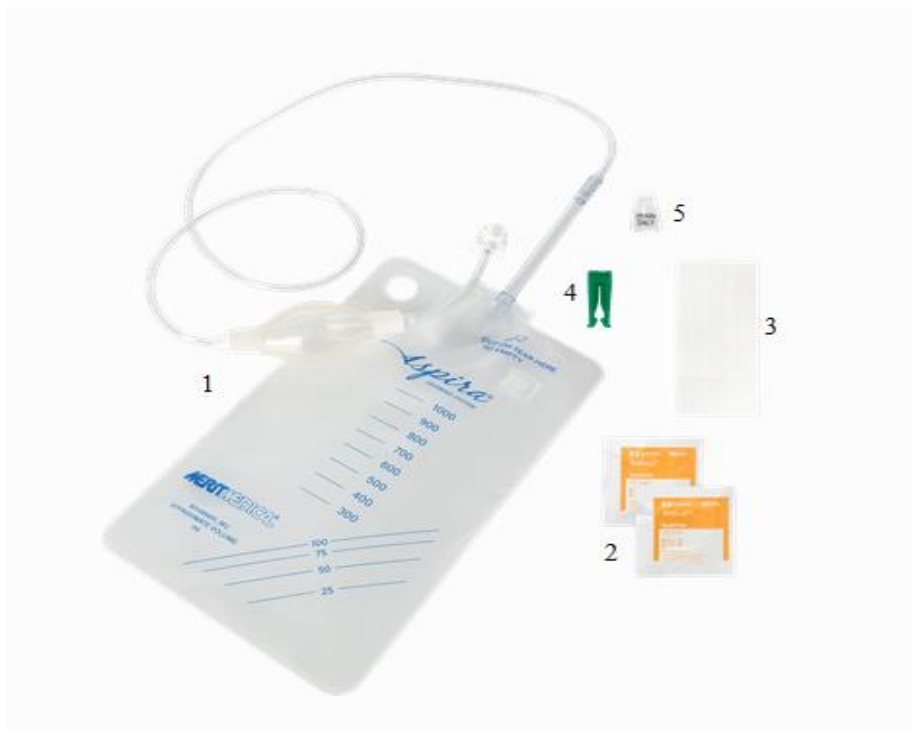
При източване в домашни условия пациентите имат няколко опции за дренаж: те могат да отворят клапата с дренажната торбичка на производителя или адапторите, които влизат в комплекта на устройството, при опит клапата да се отвори с всякакъв друг вид устройства тя може да бъде повредена. В комплекта са включени два вида адаптери за дренаж – Адаптер на Луер и Универсален адаптер за достъп до катетъра. Универсалният адаптер дава възможност дренажът да бъде извършен със спринцовка, вакуумна система, или вакуумна бутилка. Когато се използват адаптерът на Луер или универсалният тръбен адаптер за достъп до катетъра, адаптерът трябва да се прикрепя към спринцовката или дренажния съд, преди да се свърже към катетъра. Адаптерът на Луер и универсалният адаптер създават отворен път към или извън катетъра, за да се затвори пътят, когато не се дренира, има специална клампа, която се затяга механично.



Фигура 6 ( Tunneled Catheter Aspira® System - Merit Medical inc.)  
Начин на работа с адаптер – отворена и затворена клампа.



Фигура 7. ( Tunneled Catheter Aspira® System - Merit Medical inc.)  
Адаптери за дренаж – 2 вида Адаптер Luer и Универсален адаптор



Фигура 8. ( Tunneled Catheter Aspira® System - Merit Medical inc.) Компоненти на дренажен комплект. 1 – Дренажна торбичка (1000 mL). 2 – Алкохолна кърпа. 3 – лепенки (3 на всяка) 4 – Плъзгаща клампа. 5– Предпазна капачка на клапата



Всички подробности относно процедурата, постпроцедурния период и експлоатацията у дома, както и възможните усложнения бяха разяснени на пациентите.

### 3. Статистически методи

#### 1. Дескриптивна статистика

- Количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически характеристики - средна аритметична (Mean), медиана (Median), стандартно отклонение (SD); минимална и максимална стойност.
  - Категорийните променливи са представени чрез абсолютни (N) и относителни (%) честоти.
1. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) за проверка на формата на честотните разпределения при количествените променливи.
  2. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или Точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.
  3. Т – тест (t - test) – при сравняване на две независими групи, когато разпределението на изследваната количествена променлива е нормално.
  4. Тест на Ман-Уитни ( Mann-Whitney Test ) - при сравняване на две независими групи, когато разпределението на изследваната количествена променлива не е нормално.
  5. Тест на Фридмън (Friedman Test) – при сравняване на повече от две зависими групи, когато разпределението на изследваната променлива не е нормално.
  6. Корелационен коефициент на Спирман ( Spearman's rho ) за изследване на корелационната връзка между две количествени променливи, когато разпределението не е нормално.
  7. Анализ на Каплан-майер ( Kaplan-mayer curve) за оценка на преживяемостта с катетър.

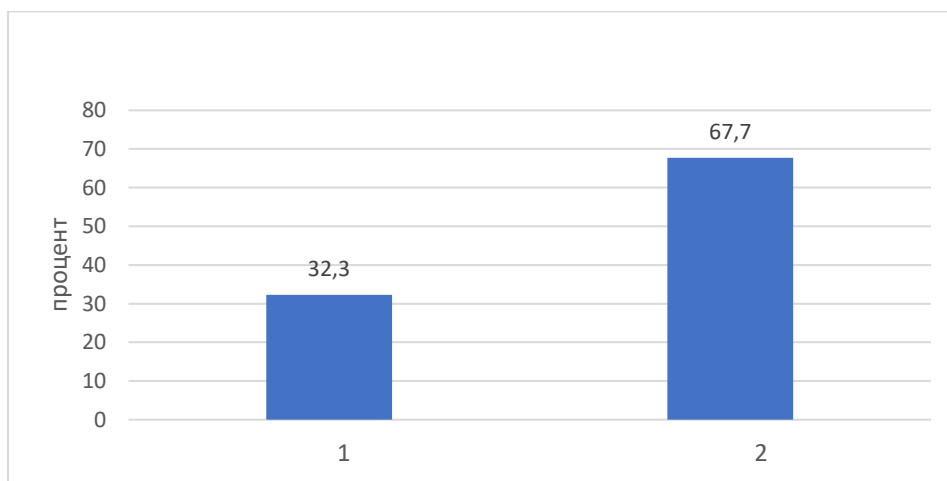
Приетото ниво на значимост е 0,05. Статистическа значимост се приема, когато р стойността е по-малка от 0,05 ( $p < 0,05$ )

За обработка на данните от проучването е използван специализираният статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0

# РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

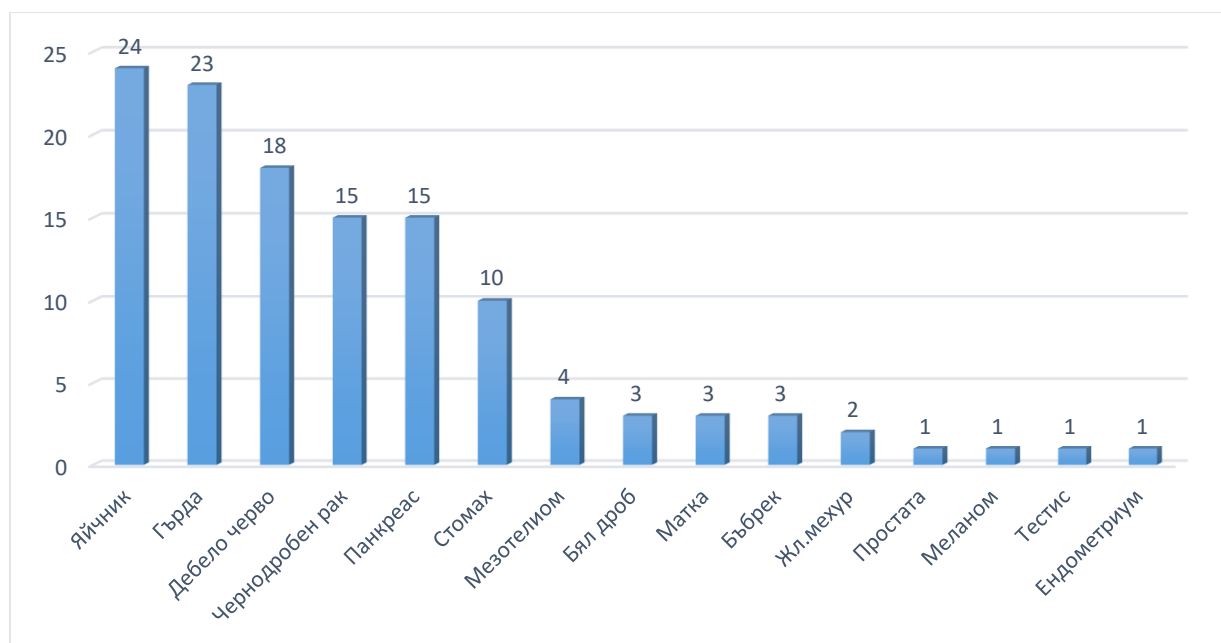
## 1. Демографски и клинични характеристики на пациентите

В проучването са включени 124 пациенти с онкологично заболяване, довело до малигнен асцит, както следва: 84 жени (67,7 %) и 40 мъже (32,3%). Пациентите са с хетерогенни онкологични заболявания. От тях най-много с рак на яйчниците, последвани от рак на гърдата, матката, дебелото черво, стомаха, панкреаса, белите дробове и някои по-редки случаи като рак на простата, първичен мезотелиом на перитонеума, рак на бъбреците.



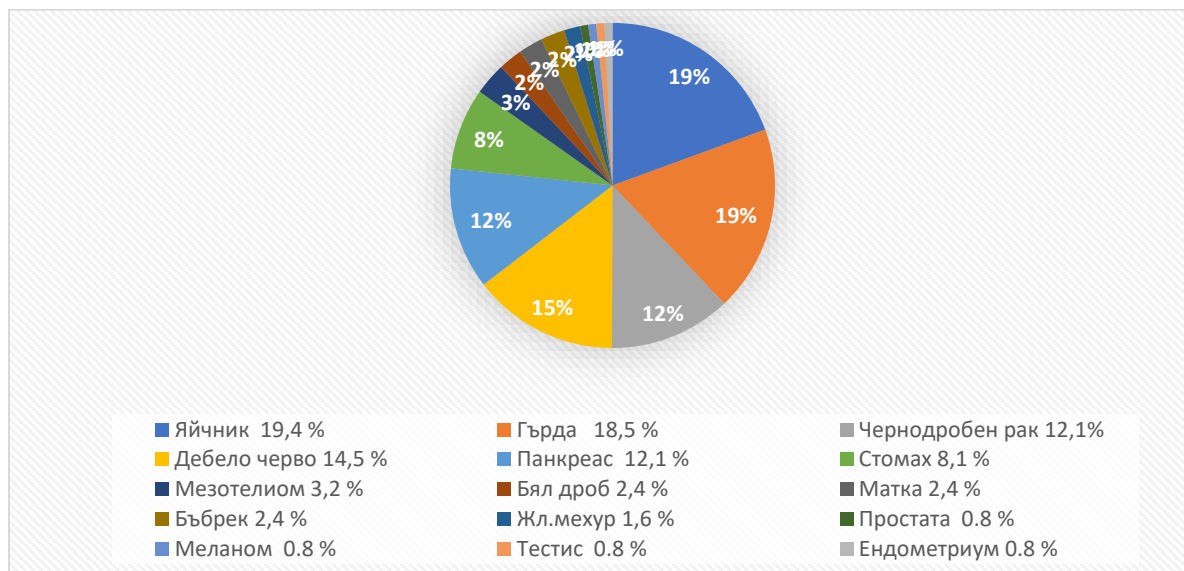
**Фигура 9.** Разпределение (в %) по пол (1 = мъжки пол, 2 = женски пол).

Най-много са пациентите с рак на яйчниците – 24, последвани от рак на гърдата – 23, чернодробен рак – 15, рак на дебелото черво – 18, рак на панкреаса – 15, рак на стомаха – 10, мезотелиом на перитонеума – 4, рак на белия дроб – 3, рак на матката – 3, рак на бъбрека – 3, рак на жлъчния мехур – 2, рак на простата – 1, малигнен меланом – 1, рак на тестиса – 1, и рак на ендометриума – 1 пациент. (фигура 9)



**Фигура 10.** Разпределение на изследваната група болни според вида на онкологичното заболяване.

Освен характерните описани в литературата видове онкологични заболявания, водещи до малигнен асцит в голям процент, в нашата група от болни има и някои много редки онкологични заболявания, като например рак на тестиса, рак на жлъчния мехур и малигнен меланом.



**Фигура 11.** Относителен дял на онкологичните заболявания, довели до появата на малигнен асцит при изследваната група от пациенти.

Туморните образувания на женската полова система, довели до перитонеална карциноза и последващ малигнен, асцит, са в най-голям процент - пациентите с рак на яйчника са 19,4% , рак на гърдата -18,5%.

Средната възраст за цялата група изследвани пациенти е  $60.58 \pm 11,28$  години (от 33 до 87 г., медиана – 60 г.).

### 3. Лабораторни параметри

#### 2.1. Анализ на хематологични параметри

Изследванията включват: пълна хемограма, пълен биохимичен набор, електролити, коагулационен статус, кръвна група и др. За целите на проучването обърнахме особено внимание на основните хематологични параметри, касаещи безопасното въвеждане на тунелен перитонеален катетър – хемоглобин, тромбоцити и коагулационен статус, ст-ти на CRP и нива на албумин в кръвта с цел изчисляване на серумно-асцитния албуминен градиент.

**Таблица 1. Хематологични параметри**

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Хемоглобин	124	114,36	110,50	17,70	82,00	171,00
Тромбоцити	124	312,61	291,50	161,36	54,00	798,00
INR	124	1,16	1,12	0,17	0,80	1,80
CRP	124	71,86	54,50	56,78	1,90	251,00
Албумин	124	33,14	31,00	5,71	10,00	43,00

Средната стойност на хемоглобина е  $114,36 \pm 17,7$  – минималната стойност 82 , максималната 171. Средната стойност на тромбоцитите в изследваната група от болни е  $124 \pm 161,36$ , минималната стойност е 54, а максималната - 798. Средната стойност на INR е  $1,16 \pm 0,17$ , като минималната е 0.80, а максималната - 1.80. Средната стойност на CRP е  $71,86 \pm 56,78$ , минималната - 1.90, а максималната - 251. Средната стойност на албумин в кръвта е  $33,14 \pm 5,71$ , минимална - 10, а максимална - 43.

## 2.2 Анализ на асцитната течност

При всички пациенти е проведена диагностична парацентеза с анализ на асцитната течност, който включва: анализ на макроскопския вид на асцитната течност, изследване от асцитната течност, на албумин, ЛДХ, холестерол, относително тегло, глюкоза, креатинин, брой на полиморфонуклеарните неутрофили, Ph на асцитната течност, микробиологични посевки в среди от хемокултура и универсални контейнери, както и цитологичен патоанатомичен анализ.

**Таблица 2. Биохимични изследвания на асцитната течност**

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Албумин	124	21,99	19,10	6,83	2,20	37,00
Относително тегло	124	1,01	1,01	0,01	1,00	1,03
Полиморфонуклеарни неутрофили	124	491,97	175,00	1678,70	39,00	14202,00
Глюкоза	124	5,53	5,59	2,44	0,20	13,80
Креатинин	124	87,50	65,00	79,13	15,00	732,00
ЛДХ	124	449,62	223,50	752,70	30,00	4500,00
Холестерол	124	1,63	1,50	0,92	0,17	5,00
Общ белтък	124	28,35	28,80	11,17	4,20	66,80

При изследваната серия от пациенти средната стойност на албумина в асцита е  $21,99 \pm 6,83$ , минималната стойност - 2,20, а максималната - 37, по-голямата група от пациентите са с албумин 19.10. Средната стойност на общия белтък в асцита е

28,35±11,17, минималната 4,20, а максималната - 66,80. Средната стойност на полиморфонуклеарите е 491,97±1678, като минималната е 39, а максималната - 14202. Средната стойност на ЛДХ в асцита е 449,62±752,70 с минимална 30, а максимална 4500. Средната стойност на холестерола в асцита е 1,63±0.92, минималната е 0.17, а максималната е 5. Средната стойност на глюкозата в асцита е 5,53±2,44, минимална - 0.20 а максимална - 13.80.

**Таблица 3. Стойности на неутрофилите в асцита**

Полиморфонуклеарни Неутрофили в асцита	N	%
Над 250 клетки/mm <sup>3</sup>	37	29,8
Под 250 клетки/mm <sup>3</sup>	87	70,2
Общо	124	100,0

От изследваните пациенти 37 пациенти (29.8%) имат над 250 полиморфонуклеари на квадратен метър, а 87 пациенти (70,2) имат под 250 полиморфонуклери в асцита.

**Таблица 4. Стойности на Ph на асцитната течност**

PH – стойност на асцитната течност	N	%
5	1	0,8
7	2	1,6
8	120	96,8
9	1	0,8
Общо	124	100,0

Установява се, че 96.8% от пациентите са с Ph на асцита 8.

Основният въпрос, който възниква при изследване на асцитната течност, е дали се касае за трансудат или за ексудат. Изследването на стойностите на албумин в асцитната течност и в кръвта дава възможност да се определи характеристиката на асцитната течност като трансудат или ексудат чрез изчисляване на серумно асцитния албуминен градиент SAAG. При всички пациенти е изследван серумно-асцитния албуминен градиент (SAAG), който се изчислява по формула между стойностите на албумин в кръвта и албумина в асцита. Когато (SAAG) е по-голям от 1,1 g/dL той е силно показателен за наличие на портална хипертония, според наличните публикации с точност от приблизително 97%. Серумно-асцитен албуминен градиент под 1,1 g/dL се наблюдава при асцит, причинен от заболявания като перитонеална карциноматоза, туберкулоза и други.

**Таблица 5. Серумно-асцитен албуминен градиент – (SAAG)**

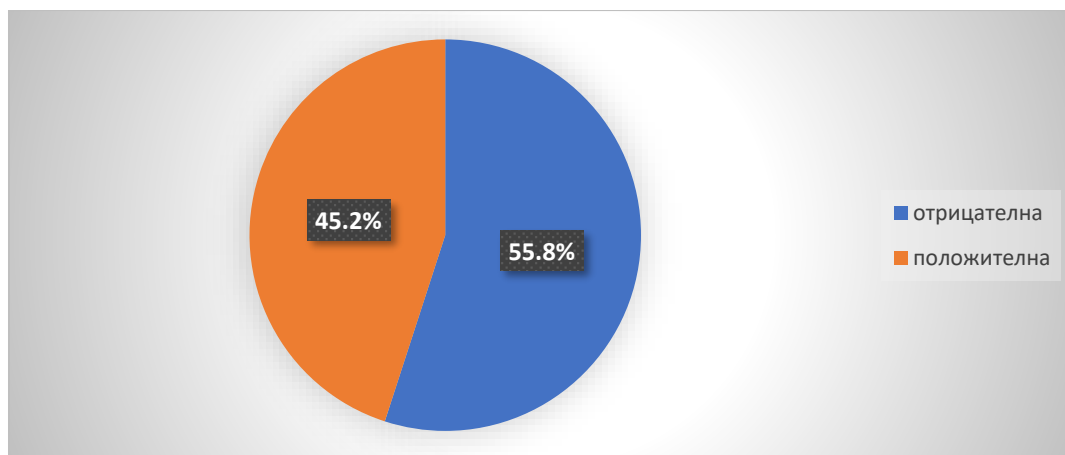
SAAG	N	%
Над > 1.1 g/dl	33	26,6
Под < 1.1 g/dl	91	73,4

Общо	124	100,0
------	-----	-------

От изследваната група от пациенти в нашето проучване 91 пациенти (73,4%) имат стойности на SAAG под границата от 1.1 g/dl, докато при 33 пациенти (26.6%) SAAG е над 1.1 g/dl. От този анализ следва изводът, че при 91 пациенти асцитът е с характеристики на ексудат, докато при 33 пациенти е трансудат. Следователно, от изследваната група от болни над 70% са с асцитна течност с характеристики на ексудат и са около 4 пъти повече от пациентите, при които характеристиките на асцита са като на трансудат, което от своя страна ни показва, че пациентите, при които патогенетичният механизъм за възникване на асцита е порталната хипертония, са много по-малко от тези, при които водещият механизъм е перитонеалната карциноматоза.

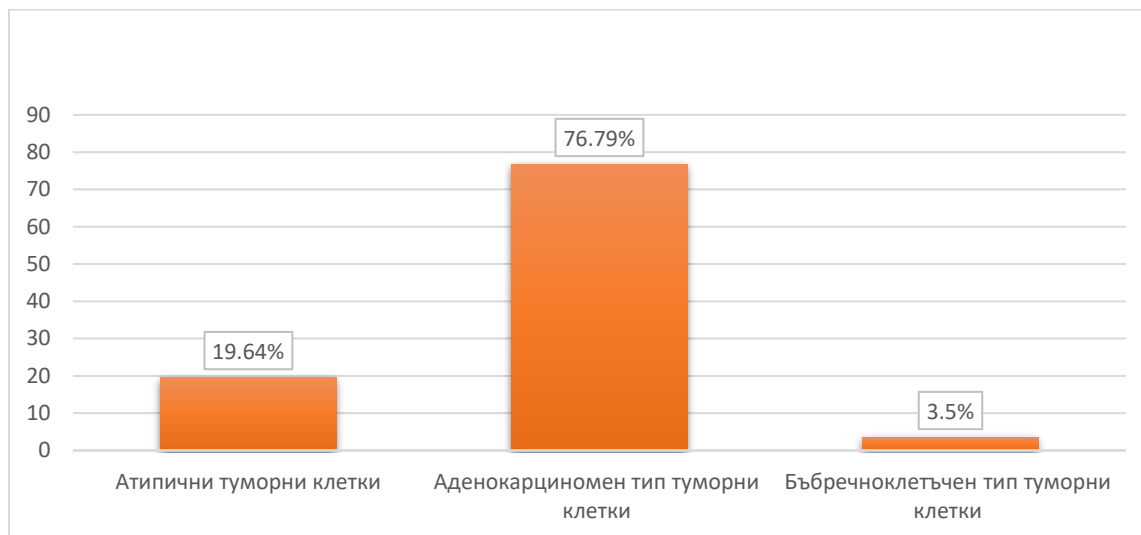
### 2.3. Цитологичен анализ на асцитната течност.

При всички 124 пациенти изследвахме асцитната течност диагностично с проби за цитологична патоанатомична диагностика. Установихме 68 проби (54.8%) негативни резултати без наличие на туморни клетки и 56 проби (45.2%) положителна цитологична диагностика.



**Фигура12.** Процент на отрицателни и положителни цитологични проби от асцитната течност

Цитологична характеристика на асцитната течност включва вида на туморните клетки, изолирани при положителните цитологични проби. Общият брой на положителните цитологични проби е 56, 11 от които, атипични клетки, 43 с туморни клетки по типа на аденокарцином и 2 проби са с туморни клетки по типа на бъбречноклетъчен карцином



**Фигура 13.** Типове туморни клетки, изолирани от цитологичния анализ на асцитната течност

### 3. Етиопатогенетичен механизъм за възникване на асцита.

За уточняването на етиологията и патогенетичния механизъм, довел до появата на злокачествен асцит, използвахме данните от анамнезата, медицинската документация, резултатите от лабораторните изследвания, резултатите от пункцията на асцитната течност, образните изследвания, както и хистологичните и цитологичните резултати.

В изследваната група от болни установихме 3 основни механизма:

- ✓ перитонеална карциноматоза,
- ✓ портална хипертония, обусловена от масивни чернодробни метастази или чернодробен рак,
- ✓ комбинация от двата.

**Таблица 6. Причини за възникване на злокачествен асцит**

Патогенетичен механизъм	N	%
Перитонеална карциноматоза	53	42,7
Портална хипертония - чернодробни метастази или чернодробен рак	33	26,6
Перитонеална карциноматоза в комбинация с портална хипертония - чернодробни метастази или чернодробен рак	38	30,6
<b>Общо</b>	<b>124</b>	<b>100,0</b>

При 53 пациенти (42,7%) причината за асцита е перитонеалната карциноматоза, при 33 пациенти (26,6%) е установена портална хипертония, предизвикана от масивни чернодробни метастази или чернодробен рак. При 38 пациенти (30,6%) се наблюдава комбинация от перитонеална карцинома и портална хипертония. От текущото проучване се установява, че перитонеалната карциноматоза е водещ патогенетичен фактор за появата на малигнен асцит при наблюдаваните от нас болни. Изследването на патогенетичните механизми е важен момент в диагностичния алгоритъм и има значение да определи ефективността от диуретично лечение при пациентите, защото то било

имало ефект само при случаите, в които натрупването на асцит се дължи на портална хипертония.

### 3.1. Макроскопски вид на асцитната течност

При диагностичната парацентеза анализирахме макроскопския вид на асцитната течност, нейният вискозитет и макроскопски характеристики. Сред изследваните пациенти макроскопски се установява 4 типа асцит – серозен, фибринозен, хеморагичен и хилозен.

**Таблица 7. Макроскопски вид на асцитната течност**

	Макроскопски вид				Общо
	Серозен н	Фибринозен	Хеморагичен н	Хилозен	
Брой	78	21	22	3	124
Отн. дял	62,9%	16,9%	17,7%	2,4%	100,0%

Установихме при най-голям процент (62.9 %) или 78 пациенти със серозен макроскопски вид на асцита. 21 пациенти (16.9%) - с фибринозен асцит. 22 пациенти (17,7%) - с хеморагичен асцит и 3 пациенти (2.4%) - с хилозен асцит.



**Фигура 14.** Макроскопски вид на асцита. От ляво на дясно – хилозен, фибринозен, хеморагичен, серозен ( личен архив).



**Таблица 8. Онкологично заболяване и макроскопски вид и асцита**

заболяване.		Макроскопски вид				Общо
		Серозен	Фибринозен	Хеморагичен	Хилозен	
Чернодробен рак	N	11	1	3	0	15
	%	14,1%	4,8%	13,6%	0,0%	12,1%
Яйчник	N	14	6	4	0	24
	%	17,9%	28,6%	18,2%	0,0%	19,4%
Гърда	N	14	5	4	0	23
	%	17,9%	23,8%	18,2%	0,0%	18,5%
Бял дроб	N	2	1	0	0	3
	%	2,6%	4,8%	0,0%	0,0%	2,4%
Дебело черво	N	10	3	5	0	18
	%	12,8%	14,3%	22,7%	0,0%	14,5%
Матка	N	1	1	1	0	3
	%	1,3%	4,8%	4,5%	0,0%	2,4%
Бъбрек	N	3	0	0	0	3
	%	3,8%	0,0%	0,0%	0,0%	2,4%
Стомах	N	6	2	2	0	10
	%	7,7%	9,5%	9,1%	0,0%	8,1%
Панкреас	N	13	2	0	0	15
	%	16,7%	9,5%	0,0%	0,0%	12,1%
Простата	N	0	0	1	0	1
	%	0,0%	0,0%	4,5%	0,0%	0,8%
Мезотелиом на перитонеума	N	1	0	0	3	4
	%	1,3%	0,0%	0,0%	100,0%	3,2%
Меланом	N	1	0	0	0	1
	%	1,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%
Жлъчен мехур	N	1	0	1	0	2
	%	1,3%	0,0%	4,5%	0,0%	1,6%
Тестис	N	0	0	1	0	1
	%	0,0%	0,0%	4,5%	0,0%	0,8%
Ендометриум	N	1	0	0	0	1
	%	1,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%
Общо	N	78	21	22	3	124
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Най-често серозен макроскопски вид на асцита се наблюдава при пациентите с рак на яйчника (17,9%), рак на гърдата (17,9%) и рак на панкреаса (16,7%). Фибринозен асцит се установява в най-голям процент отново при пациентите с рак на яйчника (28,6%) и рак на гърдата (23,8%), но и при тези с рак на дебелото черво (14,3%). Хеморагичен макроскопски асцит най-често се установяване при пациентите с рак на дебелото черво (22,7%). Хилозен тип асцит се наблюдава при 100% от пациентите с първичен мезотелиом на перитонеум. Макроскопския вид при пациентите с рак на панкреаса е основно серозен като само при двама пациента се наблюдава фибринозен макроскопски вид на асцита.

**Таблица 9. Макроскопски вид на асцита и причината за появата**

Патогенетичен механизъм		Макроскопски вид				Общо	p
		Серозен	Фибринозен	Хеморагичен	Хилозен		
Перитонеална карциноматоза	N	29	10	12	2	53	0,673
	%	37,2%	47,6%	54,5%	66,7%	42,7%	
Портална хипертония (метастази/ХЦЦ)	N	23	4	5	1	33	
	%	29,5%	19,0%	22,7%	33,3%	26,6%	
Перитонеална карциноматоза и портална хипертония	N	26	7	5	0	38	
	%	33,3%	33,3%	22,7%	0,0%	30,6%	
Общо	N	78	21	22	3	124	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не се установява статистически достоверна връзка връзка между макроскопския вид на асцитната течност и патогенетичния механизъм, довел до неговата поява ( $p=0.673$ ) (Таблица 9) . В най голям процент хеморагичен тип на асцита установихме при пациентите при които причината за асцита е притонеалната карциноматоза от всички 22 случая с хеморагичен асцит ,12 бяха при пациенти с перитонеална карциноматоза. При фибринозния макроскопски вид отново най голям процент установихме при пациентите с перитонеална карциноматоза Пациентите при които перитонеалната карциноматоза е водеща причина за появата на асцита са 53 ма и от тях най голям процент 29 пациента имат серозен макроскопски вид на асцита. Пациентите при които порталната хипертония е водещия механизъм довел до появата на асцита са общо 33, като от тях отново най-голям процент 23 ма са със серозен макроскопски вид на асцита. Пациентите при които причината за асцита е комбинирана от портална хипертония и перитонеална карциноматоза са 38 , като отново най много от тях 26 пациента са със серозен макроскопски вид на асцита и само при 5 пациента от тази група установихме хеморагичен макроскопски вид на асцита.

**Таблица 10. Макроскопски вид и резултати от цитологичния анализ**

Цитология		Макроскопски вид				Общо	p
		Серозен	Фибринозен	Хеморагичен	Хилозен		
Положителна	N	46	10	9	3	68	0,170
	%	59,0%	47,6%	40,9%	100,0%	54,8%	
Отрицателна	N	32	11	13	0	56	
	%	41,0%	52,4%	59,1%	0,0%	45,2%	
Общо	N	78	21	22	3	124	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не установихме статистически достоверна зависимост между макроскопския вид на асцитната течност и цитологичната находка ( $p=0.170$ ) (Таблица 10).

**Таблица 11. Макроскопски вид на асцита и средна стойност на полиморфонуклеарните неутрофили в асцита**

Показател	Макроскопски вид	N	Mean	SD	Min	Max	p
Неутрофили средна стойност	Серозен	78	219,28	237,66	39,00	1600,00	0,007
	Фибринозен	21	1099,19	3037,63	77,00	14202,00	
	Хеморагичен	22	848,27	2575,59	103,00	12324,00	
	Хилозен	3	718,33	982,02	130,00	1852,00	

Установява се статистически значима зависимост ( $p=0.007$ ) между средните стойности на неутрофилите и макроскопския вид на асцитната течност. Наличието на полиморфонуклеарни неутрофили в хеморагичния и фибринозния тип асцит е многократно по-високо от серозния асцит. При серозния асцит средната стойност е  $219.28 \pm 237.66$  с минимална стойност 39 и максимална - 1600. При фибринозния тип асцит средната стойност е  $1099,19 \pm 3037,63$  с минимална 77 и максимална 14202. При хеморагичния тип асцит средната стойност е  $848,27 \pm 2575$  с минимална 103 и максимална 12323. (Таблица 11.)

**Таблица 12. Макроскопски вид на асцита със стойностите над и под 250 клетки/mm<sup>3</sup> на полиморфонуклеарните неутрофили в асцитната течност.**

Неутрофили		Макроскопски вид				Общо	p
		Серозен	Фибринозен	Хеморагичен	Хилозен		
Над 250 клетки/mm <sup>3</sup>	N	15	12	9	1	37	0,003
	%	19,2%	57,1%	40,9%	33,3%	29,8%	
Под 250 клетки/mm <sup>3</sup>	N	63	9	13	2	87	
	%	80,8%	42,9%	59,1%	66,7%	70,2%	
Общо	N	78	21	22	3	124	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Установява се статистически значима връзка ( $p=0.003$ ). Стойности на полиморфонуклеарните неутрофили над 250 клетки/mm<sup>3</sup> са най-често срещани при фибринозен асцит (57,1%) и при хеморагичен асцит (40,9%), докато при серозния макроскопски тип на асцита стойността е (19.2%). Стойности под 250 клетки/mm<sup>3</sup> се откриват в 80.8% от случаите на серозен асцит. (Таблица 12)

**Таблица 13. Макроскопски вид и усложнения**

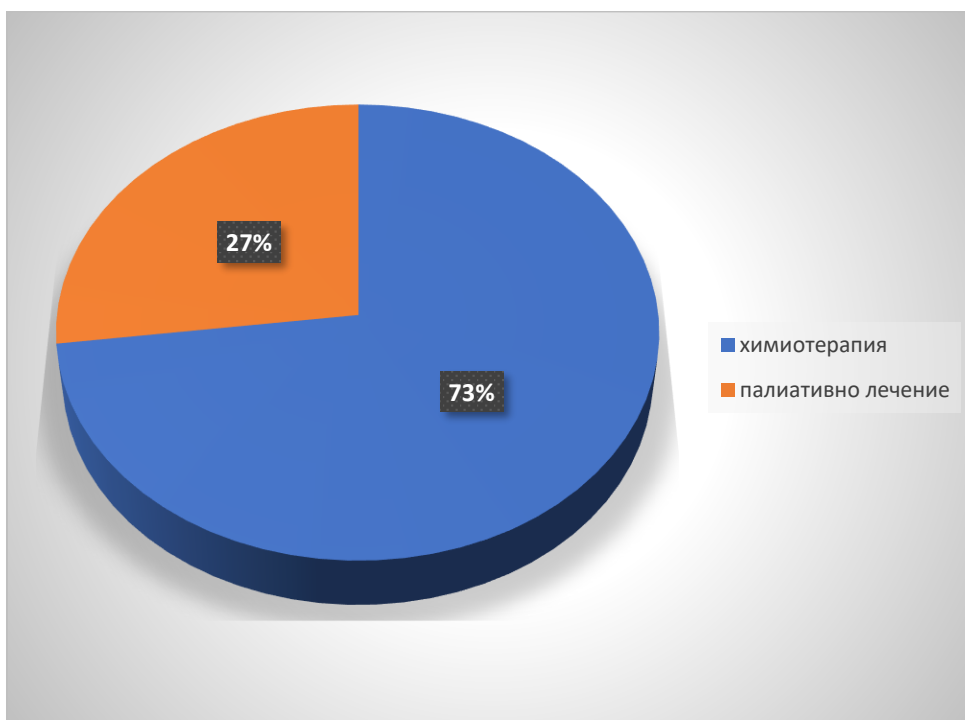
УСЛОЖНЕНИЕ		Макроскопски вид				Общо	p
		Серозен	Фибринозен	Хеморагичен	Хилозен		
He	N	58	16	22	2	98	0,021
	%	74,4%	76,2%	100,0%	66,7%	79,0%	

Да	N	20	5	0	1	26
	%	25,6%	23,8%	0,0%	33,3%	21,0%
Общо	N	78	21	22	3	124
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Установява се статистически значима връзка ( $P=0.021$ ). Пациентите, при които са възникнали усложнения в най-голям процент са със серозен и фибринозен макроскопски вид на асцитната течност (таблица 13).

#### 4. Вид лечение, което провеждат пациентите, преминали процедурата

91 от наблюдаваните пациенти (73,4%) провеждат активно химиотерапия, лъчелечение или имунотерапия по повод на основното онкологично заболяване, докато 33 пациенти (26.6%) са на поддържащи грижи и провеждат палиативно лечение.



**Фигура 15. Вид на лечение, което провеждат пациентите.**

При пациентите които са на палиативен тип лечение и най-добри поддържащи грижи , в нашата група са 33 ,като при проследяването на тази група от пациенти установихме трайно облекчение на симптоматиката след поставянето на тунелен катетър и намаляване от нуждата от хоспитализации и пътуване до болнични заведения по повод на асцитния синдром, тези палиативно болни пациенти имаха подобрене в качеството на живота и вероятно по добра преживяемост. Проследявахме всички 33 пациента в палиативната група и установихме, че след въвеждане на тунелен катетър се облекчава симптоматиката свързана с натрупването на големи количества асцит и се подобрява

мобилността и подвижността на пациентите, което от своя страна позволи на 9 пациента от палиативно лечение да преминат отново на специфично противотуморно химиотерапевтично лечение. Въвеждането на тунелен перитонеален катетър при пациентите, които провеждат активно химиотерапия, лъчелечение или имунотерапия по повод на основното онкологично заболяване, води до трайно облекчение на свързаната с асцитата симптоматика и подобрява възможността на пациентите да провеждат лечението на основното си заболяване.

**Таблица 14. Тип провеждано лечение и усложнения**

Лечение		УСЛОЖНЕНИЕ		Общо	p
		Не	Да		
химиотерапия	N	73	18	91	0,590
	%	74,5%	69,2%	73,4%	
палиативни грижи	N	25	8	33	
	%	25,5%	30,8%	26,6%	
Общо	N	98	26	124	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не се установява статистически достоверна зависимост между вида на лечението което провеждат пациентите, и усложненията ( $p=0.590$ ) (таблица 16). Пациентите, които са провеждали активно химиотерапия и при които сме поставили тунелен катетър са 91 като 18 от тях са имали леки и тежки усложнения, от групата на палиативно лечение- 33 ма пациента 8 са имали усложнения.

### **5. Перформанс статус на пациентите по (ECOG).**

По отношение на общото състояние на пациентите и техния перформанс статус включените болни, при които поставихме тунелен катетър, са главно с ECOG статус от 1-а до 3-а степен, тунелен катетър поставихме само на 6 пациенти с ECOG статус 4-а степен. Не преминахме към поставяне на тунелен катетър при голям брой кандидати за процедурата, които бяха в тежко увредено общо състояние с ECOG статус 4 и ниска очаквана преживяемост от няколко седмици.

**Таблица 15. ECOG статус на пациентите в проучването**

ECOG	N	%
1	7	5,6
2	37	29,8

3	74	59,7
4	6	4,8
Общо	124	100,0

От изследваната група от болни, преминала през процедурата, 7 пациенти (5.6%) са с ECOG статус 1-а степен, 37 пациенти (29.8%) са с ECOG статус 2 -а степен, 74 пациенти (59,7%) са с ECOG статус 3-а степен и само 6 пациенти (4.8%) са с ECOG статус 4-а степен.

**Таблица 16. ECOG статус и възраст на пациентите**

ECOG	N	Mean	SD	Min	Max	p
1	7	55,71	11,73	42,00	74,00	0,30
2	37	59,95	9,78	40,00	77,00	
3	74	61,93	11,26	33,00	87,00	
4	6	53,50	17,36	34,00	79,00	

Не намерихме статистически достоверна връзка между ECOG статуса и възрастта на пациентите ( $p=0.30$ ) (таблица 16).

При пациентите от нашето проучване, които са в ECOG статус 2 средната възраст е ( $59,95\pm 9,78$ ) с най малка възраст 40 години и най голяма 77. Пациентите които са с ECOG статус 3 са със средна възраст от ( $61,91\pm 11,26$ ) с минимална възраст от 33 години а максимална 87 години. Пациентите които са с ECOG статус 1 са със средна възраст ( $55,71\pm 11,73$ ) с минимална възраст 42 години и максимална 74 години. Пациентите от изследваната от нас група които са в ECOG статус 4 са със средна възраст ( $53,50\pm 17,36$ ) с минимална възраст 34 години и максимална 79 години.

**Таблица 17. ECOG статус и продължителност на живота с катетър**

Показател	ECOG	N	Mean	SD	Min	Max	p
Катетър дни	1	7	283,14	76,03	187,00	391,00	<0,001
	2	37	149,78	73,40	28,00	372,00	
	3	74	69,26	34,50	26,00	210,00	
	4	6	26,00	10,60	8,00	39,00	

Установява се статистически значима връзка ( $p=0.001$ ) между ECOG статуса на пациентите и продължителността на живот и на работа с устройството (катетър дни). Пациентите от нашето проучване които са в ECOG статус 1 имат най- голяма преживяемост и най дълго време са използвали катетъра успешно – средно ( $283,14\pm 76,03$ ) катетър-дни, като минималното време за което е използван катетъра е 187 дни а максималното 391 дни , което е много добра преживяемост за пациенти с авансирало онкологично заболяване. Пациентите които са в ECOG статус 2 имат средна преживяемост от ECOG статус 3 са със средна продължителност на живота  $69,25\pm 34$ . Пациентите с ECOG статус 4 – са оцелели средно  $26\pm 10.60$  дни. (таблица 17)

**Таблица 18. ECOG статус и вид на онкологичното заболяване**

заболяване.		ECOG				Общо
		1	2	3	4	
Чернодробен рак	N	1	1	11	2	15
	%	14,3%	2,7%	14,9%	33,3%	12,1%
Яйчник	N	3	7	13	1	24
	%	42,9%	18,9%	17,6%	16,7%	19,4%
Гърда	N	0	9	13	1	23
	%	0,0%	24,3%	17,6%	16,7%	18,5%
Бял дроб	N	1	0	2	0	3
	%	14,3%	0,0%	2,7%	0,0%	2,4%
Дебело черво	N	1	6	11	0	18
	%	14,3%	16,2%	14,9%	0,0%	14,5%
Матка	N	0	2	1	0	3
	%	0,0%	5,4%	1,4%	0,0%	2,4%
Бъбрек	N	0	1	1	1	3
	%	0,0%	2,7%	1,4%	16,7%	2,4%
Стомах	N	1	3	6	0	10
	%	14,3%	8,1%	8,1%	0,0%	8,1%
Панкреас	N	0	3	11	1	15
	%	0,0%	8,1%	14,9%	16,7%	12,1%
Простата	N	0	0	1	0	1
	%	0,0%	0,0%	1,4%	0,0%	,8%
Мезотелиом	N	0	2	2	0	4
	%	0,0%	5,4%	2,7%	0,0%	3,2%
Меланом	N	0	1	0	0	1
	%	0,0%	2,7%	0,0%	0,0%	,8%
Жл.мехур	N	0	0	2	0	2
	%	0,0%	0,0%	2,7%	0,0%	1,6%
Тестис	N	0	1	0	0	1
	%	0,0%	2,7%	0,0%	0,0%	,8%
Ендометриум	N	0	1	0	0	1
	%	0,0%	2,7%	0,0%	0,0%	,8%
Общо	N	7	37	74	6	124
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Пациентите от нашето проучване, които са в ECOG статус 1, са най често с рак на яйчника- 3 ма пациента или (42.3%) , като разпределението на останалите видове рак е един пациент с рак на дебело черво , един с рак на стомаха , един с рак на черния дроб и един с рак на белия дроб , съответно всеки от тях с по (14,3%). Пациентите с ECOG статус 2 са общо 37 пациента като в най голям процент (24,3%) или 9 от тях са с рак на гърдата, последван от рак на яйчника 7 пациента (18.9%), рак на дебелото черво 6 пациента (16.2%) и т.н. Пациентите от изследваната от нас група които са с ECOG статус 3 са най-много, те са 74 пациента , като от тях по 13 пациента или (17.6%) имат рак на гърда и яйчник, последвани от рака на панкреаса където попадат 11 пациента или (14.9%). Както и първичния рак на черния дроб където също попадат 11 пациента или (14.9%) които са в ECOG статус 3. Пациентите в ECOG статус 4 най-често страдат от чернодробен рак ( 33,3%) (таблица 18)

**Таблица 19. ECOG статус и усложнения**

УСЛОЖНЕНИЕ		ECOG				Общо	p
		1	2	3	4		
Не	N	1	31	62	4	98	0,001
	%	14,3%	83,8%	83,8%	66,7%	79,0%	
Да	N	6	6	12	2	26	
	%	85,7%	16,2%	16,2%	33,3%	21,0%	
Общо	N	7	37	74	6	124	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Установява се статистически значима връзка (  $p=0.001$ ) между ECOG статуса на пациентите в проучването и възникналите усложнения. Пациентите с ECOG статус 1 имат 85,7% повече усложнения в сравнение с пациентите с по-напреднал ECOG статус 2 и 3, където процентите на възникнали усложнения са 16,2%. Вероятно това е свързано с много по-дългата продължителност на работа с катетъра при пациентите в ECOG статус 1, при които и преживяемостта е много по-голяма.

## 6. Усложнения

При проследяването на болните след поставен тунелен перитонеален катетър установихме общо 26 усложнения с различна тежест, 10 тежки (8.06%) и 16 леки (12,9%) усложнения.

Като тежки усложнения дефинираме вторичен бактериален перитонит и непоправима повреда на устройството, която налага неговото отстраняване. Като леки усложнения дефинирахме лесно преодолими усложнения без траен ефект върху здравословното състояние на пациента и без нарушение на функционалността на устройството.

**Леки усложнения:** При 2 пациенти (1.6%) установихме технически дефект с клапата, породен от неправилна експлоатация, което наложи смяна на клапата, след което пациентите продължиха да използват устройството успешно. При 5 случая (4%) регистрирахме натичане на асцит „лийкидж“ от мястото на имплантиране на катетъра,



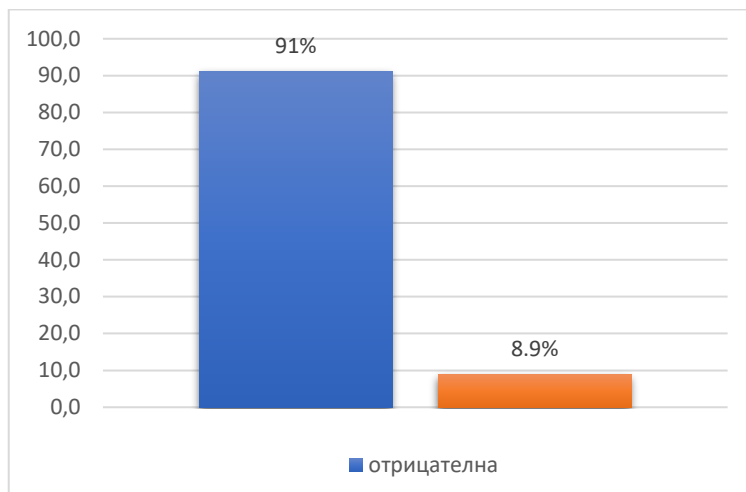
които коригирахме със сутура, всички 5 случая бяха в първите дни след имплантацията на катетъра, когато все още адхезионният маншон не беше срастнал. При 7 пациента (5.6%) регистрирахме локално възпаление (целулит) на тунелния тракт, който се повлия от локално антибиотично лечение. При двама пациента регистрирахме подкожен хематом по хода на подкожния тунел, през който влиза катетърът в перитонеалната кухина, в рамките на 14 дни, като и при двата случая хематомът се реорганизира.

**Тежки усложнения:** Установихме един случай на обструкция на катетъра от вероятно туморно прорастване по съседство. Това доведе до невъзможност за дренаж през катетъра, този случай наложи отстраняване на устройството и поставяне на нов катетър. Установихме един случай на дислокация на устройството при пациент с нисък социален статус, който принудително отстранил катетъра у дома. Установихме 8 пациенти (8,9 %) с вторичен бактериален перитонит с положително културелно микробиологично изследване от асцитната течност постпроцедурно в рамките на 30ти до 60ти ден. При всички пациенти катетърът беше отстранен и проведохме системно и перорално антибиотично лечение, с което преодоляхме това усложнение и не сме регистрирали смъртен случай, свързан с инфекцията.



**Фигура 16.** Брой на възникналите усложнения

Преди поставянето на тунелен перитонеален катетър е проведено микробиологично културелно изследване от асцитната течност при всички пациенти от изследваната група и регистрирахме 124 отрицателни проби. Не въведохме катетър при наличие на положителна микробиологична проба от асцита. Контролните микробиологични проби проведохме между първия и втория месец след поставянето на катетъра. От всички 124 пациенти успяхме да съберем проби за микробиология от асцитната течност в среди за хемокултури на 89 пациенти и установихме 8 положителни проби (8.9 %).



**Фигура 17.** Микробиологично изследване на асцита в процент положителни и отрицателни проби , проведено до 60 ти ден след поставен тунелен катетър.

**Таблица 20.** Връзка между усложненията и пола на пациентите

Пол		УСЛОЖНЕНИЕ		Общо	X <sup>2</sup>	df	p
		Не	Да				
Мъже	N	32	8	40	0,03	1	0,855
	%	32,7%	30,8%	32,3%			
Жени	N	66	18	84			
	%	67,3%	69,2%	67,7%			
Общо	N	98	26	124			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Тестът Хи-квадрат показва, че не се наблюдава статистически значима връзка между пола и честотата на усложненията (  $p=0.855$  ) (таблица20) .От изследваната от нас група от пациенти установихме че 18 жени са имали усложнения докато 66 жени не са имали. При мъжете 8 са имали усложнения а 32 ма не са имали усложнения.

**Таблица 21.** Връзка между усложненията и годините на пациентите, резултати от биохимичния анализ на асцитната течност и лабораторни показатели от кръвта на пациентите.

Показател	Усложнение	N	Mean	SD	Min	Max	p
ГОДИНИ	Не	98	60,32	11,66	33,00	87,00	0,570
	Да	26	61,58	9,87	42,00	79,00	
Относително тегло на асцита	Не	98	1,01	0,01	1,00	1,03	0,997
	Да	26	1,01	0,00	1,00	1,02	
Стойност Неутрофили в асцита	Не	98	539,12	1877,84	39,00	14202,00	0,842
	Да	26	314,23	375,75	59,00	1600,00	
Глюкоза – асцит	Не	98	5,67	2,43	0,20	13,76	0,123
	Да	26	5,01	2,47	1,02	13,80	
ЛДХ - асцит	Не	98	435,42	764,56	30,00	4500,00	0,135

	Да	26	503,15	718,09	44,00	2822,00	
Холестерол- асцит	Не	98	1,62	0,95	0,17	5,00	0,572
	Да	26	1,68	0,84	0,58	3,55	
Общ белтък - асцит	Не	98	27,79	10,96	4,20	56,00	0,396
	Да	26	30,42	11,89	9,10	66,80	
Хемоглобин	Не	98	114,61	17,63	87,00	171,00	0,871
	Да	26	113,42	18,30	82,00	150,00	
Тромбоцити	Не	98	307,61	163,78	54,00	798,00	0,390
	Да	26	331,46	153,47	88,00	727,00	
INR	Не	98	1,18	0,17	0,80	1,80	0,042
	Да	26	1,10	0,14	0,90	1,37	
ЦРП	Не	98	67,70	55,48	1,90	251,00	0,069
	Да	26	87,56	59,94	12,00	251,00	

Резултатите от Т-теста показват, че пациентите с усложнения са по-склонни да имат пониски стойности на INR ( $p=0.042$ ). При средните стойности на останалите показатели не се открива статистически значима разлика между пациенти със и без усложнения ( $p > 0.05$ )

**Таблица 22. Връзка между усложненията и вида на онкологично заболяване**

ЗАБОЛЯВАНЕ		УСЛОЖНЕНИЕ		Общо
		Не	Да	
Чернодробен рак	N	13	2	15
	%	13,3%	7,7%	12,1%
Яйчник	N	14	10	24
	%	14,3%	38,5%	19,4%
Гърда	N	20	3	23
	%	20,4%	11,5%	18,5%
Бял дроб	N	2	1	3
	%	2,0%	3,8%	2,4%
Дебело черво	N	14	4	18
	%	14,3%	15,4%	14,5%
Матка	N	3	0	3
	%	3,1%	0,0%	2,4%
Бъбрек	N	2	1	3
	%	2,0%	3,8%	2,4%
Стомах	N	9	1	10
	%	9,2%	3,8%	8,1%
Панкреас	N	13	2	15
	%	13,3%	7,7%	12,1%
Простата	N	1	0	1
	%	1,0%	0,0%	,8%
Мезотелиом	N	3	1	4
	%	3,1%	3,8%	3,2%
Меланом	N	1	0	1
	%	1,0%	0,0%	,8%
Жл.мехур	N	2	0	2

	%	2,0%	0,0%	1,6%
Тестис	N	1	0	1
	%	1,0%	0,0%	,8%
Ендометриум	N	0	1	1
	%	0,0%	3,8%	,8%
Общо	N	98	26	124
	%	100,0%	100,0%	100,0%

От изследваната група от болни с усложнения най-често се наблюдават усложнения при пациентите с рак на яйчника ( 38.5%), това според нас е свързано с това, че този тип пациенти имат най-голяма преживяемост и най-много катетър-дни.

**Таблица 23. Зависимост между усложненията и патогенетичния механизъм, водещ до асцит**

Патогенетичен механизъм за възникване на асцита		УСЛОЖНЕНИЕ		Общо	p
		Не	Да		
Перитонеална карциноматоза	N	41	12	53	0,320
	%	41,8%	46,2%	42,7%	
Чернодробни метастази + порт.хипертония.	N	24	9	33	
	%	24,5%	34,6%	26,6%	
Карциноза + метастази	N	33	5	38	
	%	33,7%	19,2%	30,6%	
Общо	N	98	26	124	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не се установи статистически значима зависимост между патогенетичния механизъм, довел до появата на малигнен асцит, и честотата на усложненията ( $p=0.320$ ) (таблица23)

**Таблица 24. Връзка между усложненията и вида на лечение, което провеждат пациентите**

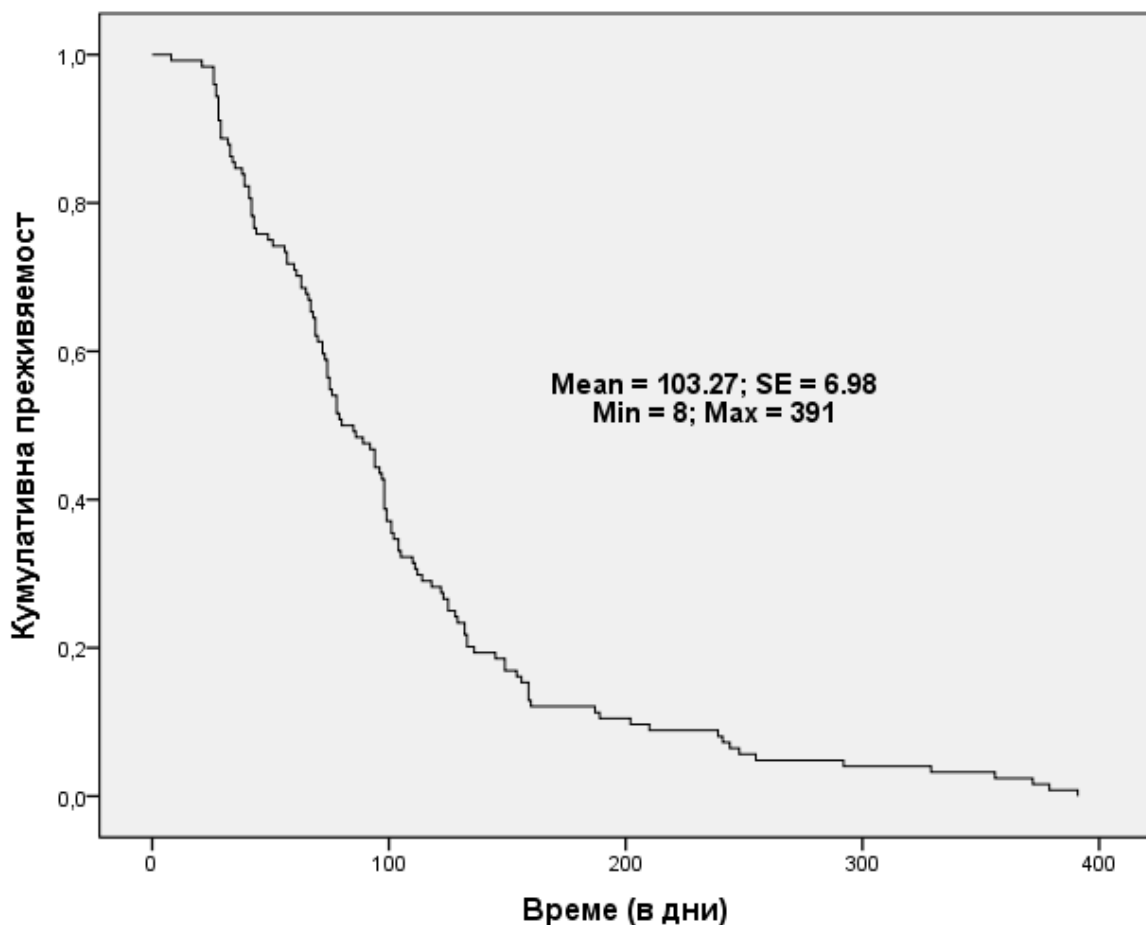
Лечение		УСЛОЖНЕНИЕ		Общо	p
		Не	Да		
химиотерапия	N	73	18	91	0,590
	%	74,5%	69,2%	73,4%	
палиативни грижи	N	25	8	33	
	%	25,5%	30,8%	26,6%	
Общо	N	98	26	124	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не се установи статистически значима връзка между вида на провежданото от пациентите лечение и честотата на усложненията ( $p=0.590$ ) (таблица24)

## 6. Продължителност на работа с устройството

Регистрирахме продължителността на работа с устройството при всички пациенти в изследваната от нас група в (катетър дни), те бяха определени до момента, в който пациентът е починал с устройството (110 пациенти) или до момента, в който устройството е отстранено поради усложнения или спиране на натрупването на асцит (14 пациенти). При по-голямата част от пациентите катетър дните съответстват и на продължителността на живота, само при 9 пациенти се наложи отстраняване на катетъра поради тежки усложнения, а при 5 пациенти катетърът се отстрани поради добро повлияване от химиотерапията и спиране на натрупването на асцит.

Средната стойност на катетър дните при изследваната от нас група от пациенти беше 103,27 ( $\pm 77,78$ ), като 8 дни е минималната, а максималната - 391 дни.



**Фигура 18.** Крива на Каплан-Майер за продължителността на работа с устройството (Mean-средна аритметична, SE-стандартна грешка, Min-минимална стойност, Max-максимална стойност).

От анализа на кривата на Каплан-Майер се установява, че около 26% пациентите използват устройството до 100 дни след поставянето му, а до 200 дни само 8% , катетър дните в повечето случаи съответстват на преживяемостта.

**Таблица 25. Обобщаващи статистически характеристики на катетър дните по пол и резултати от теста на Ман-Уитни.**

Пол	N	Mean	SD	Min	Max	p
Мъже	40	94,55	73,36	8,00	372,00	0,340
Жени	84	107,42	79,88	21,00	391,00	

Не се открива статистически значима разлика между половете ( p 0.340) (таблица 30). При мъжете средната продължителност на работа с катетър е била (94.55±73.36) като минималната е била 8 дни а максималната 372 дни. При жените средната продължителност на катетър дните е била (107,42±79,88) с минимална 21 дни и максимална 391 дни.

**Таблица 26. Връзка между катетър дните спрямо годините и лабораторни изследвания от асцита и кръвта на пациентите.**

Катетър дните	ГОДИНИ	SAAG стойност	Неутрофили стойност	ГЛЮКОЗА	ЛДХ асцит	Холестерол- асцит	общ белтък- асцит	Нв	Тромбоцити	INR	ЦРП
R	-0,032	-0,096	-0,041	-0,067	0,064	0,131	0,142	0,217	0,016	-0,080	0,014
p	0,725	0,290	0,650	0,457	0,482	0,146	0,116	0,015	0,864	0,376	0,880
N	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124

Корелационният анализ на Спирмън показва, че не се открива статистически значима връзка между катетър дните и годините на пациентите (p=0.725). Не се открива корелационна връзка между катетър дните и лабораторните показатели на пациентите - SAAG, полиморфонуклерани неутрофили в асцита, глюкоза в асцита, ЛДХ в асцита, холестерол в асцита, общ белтък в асцита, тромбоцити в кръвта, INR и CRP. Корелационният анализ на Спирмън показва значима корелация между катетър дните и стойностите на хемоглобина (R=0.217 , P=0.015). (таблица 26)

**Таблица 27. Обобщаващи статистически характеристики катетър дните по вид на онкологичното заболяване.**

Заболяване	N	Mean	SD	Min	Max
Чернодробен рак	15	78,07	55,16	21,00	244,00
Яйчник	24	122,63	95,46	29,00	391,00
Гърда	23	85,65	40,73	26,00	156,00

Бял дроб	3	120,00	149,17	26,00	292,00
Дебело черво	18	97,11	66,40	26,00	241,00
Матка	3	108,67	37,85	65,00	132,00
Бъбрек	3	120,33	125,01	8,00	255,00
Стомах	10	146,90	129,14	34,00	379,00
Панкреас	15	91,47	44,68	39,00	202,00
Простата	1	29,00		29,00	29,00
Мезотелиом	4	100,25	41,89	41,00	136,00
Меланом	1	98,00		98,00	98,00
Жл.мехур	2	34,50	10,61	27,00	42,00
Тестис	1	329,00		329,00	329,00
Ендометриум	1	159,00		159,00	159,00

Установява се, че най-висока средна стойност на катетър дните имат пациентите с рак на яйчника ( $122,63 \pm 95,45$ ) с минимална стойност 29 дни и максимална стойност 391 дни и при рак стомаха ( $146,90 \pm 129,14$ ). Докато при пациентите с чернодробен рак установихме най-ниска средна стойност на катетър дните ( $78,07 \pm 55,16$ ).

**Таблица 28. Връзка между катетър дните с вида на асцита като - Трансудат/Ексудат**

Трансудат/Ексудат	N	Mean	SD	Min	Max	p
Трансудат	33	100,82	77,98	21,00	391,00	0,398
Ексудат	91	110,31	77,97	8,00	372,00	

Не се установява статистически значима зависимост между катетър дните и характеристиките на асцитната течност като трансудат или ексудат ( $p=0.398$ )(таблица 28). Пациентите които са с асцит с характеристика на трансудат са 33 като средната продължителност на работа с устройството при тях е била ( $100,82 \pm 77,98$ ) дни , с най-малка продължителност 21 дни а най-голяма 391 дни. Пациентите при които асцита е с характеристика на ексудат са 91 като средната продължителност на работа с катетъра е била ( $110.31 \pm 77,97$ ) минималната 8 дни а максималната 372 дни.

**Таблица 29. Зависимост между катетър дните и макроскопския вид на асцитната течност**

Показател	Макроскопски вид	N	Mean	SD	Min	Max	p
Дни с порт	Серозен	78	99,23	64,34	8,00	356,00	0,820
	Фибринозен	21	110,76	106,61	28,00	391,00	
	Хеморагичен	22	110,91	94,85	27,00	379,00	
	Хилозен	3	99,67	51,29	41,00	136,00	

Не се открива статистически значима връзка между катетър дните и отделните макроскопски видове асцит ( $p=0.820$ ) (таблица 29) . За серозния макроскопски вид на асцита средната продължителност на работа с устройството е била ( $99.23\pm 64.34$ ) дни , с минимална стойност от 8 дни и максимална 356 дни. При пациентите с фибринозен асцит средната продължителност на работа е ( $110.76\pm 106.61$ ) дни. При пациентите с Хеморагичен асцит средната продължителност на работа е ( $110.91\pm 94.85$ ) дни с минимална стойност 27 дни и максимална стойност 379 дни.

**Таблица 30. Обобщаващи статистически характеристики на катетър дните в зависимост от усложненията и резултати от теста на - Ман-Уитни**

Усложнение	N	Mean	SD	Min	Max	p
Не	98	93,06	60,92	21,00	379,00	0,048
Да	26	141,73	115,82	8,00	391,00	

При пациентите с усложнения средният брой катетър дни е статистически по-голям от пациентите без усложнения ( $p=0.048$ ) (Таблица 30)

## 8. Хоспитализации

**Таблица 31. Връзка между брой хоспитализации преди и след въвеждане на катетър**

Брой посещения до болница	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Брой посещения до болница 30 дни преди катетър	124	4,23	4,00	1,71	2,00	11,00
Брой посещения до болница 30 дни след катетър	110	1,10	1,00	0,56	0,00	3,00
Брой на посещения 90 дни след катетър	59	0,58	1,00	0,53	0,00	2,00

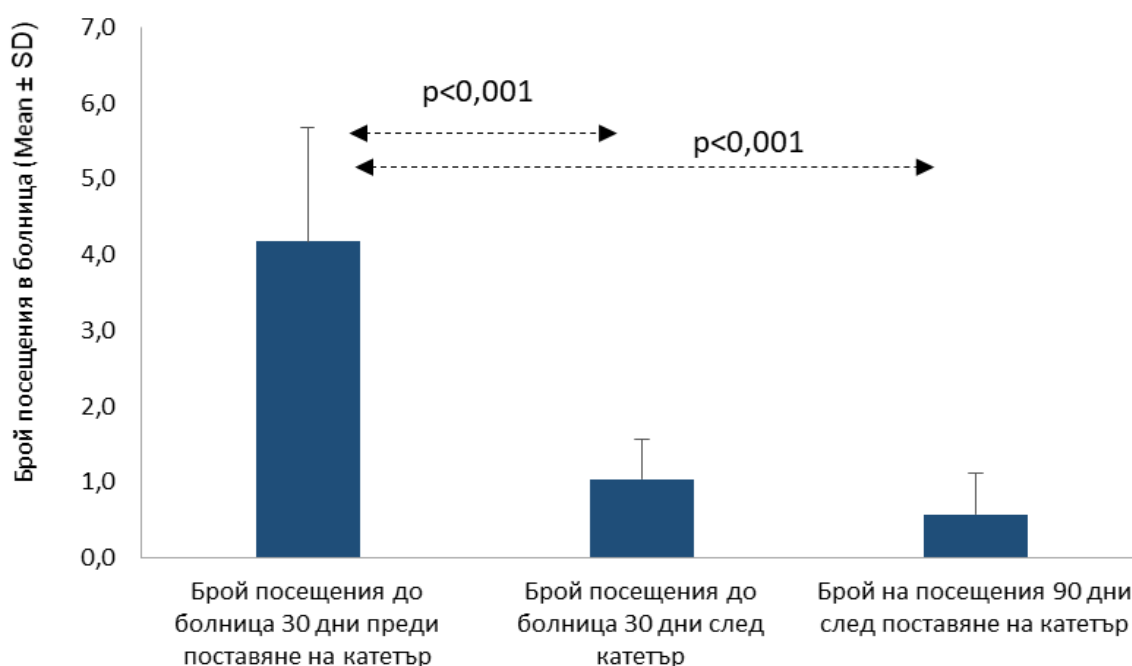
Преди въвеждането на тунелен катетър пациентите са посещавали болницата във връзка с асцитния синдром средно ( $4,23\pm 1,71$ ) пъти с минимална стойност 2 и максимална - 11. В рамките на първия месец 14 пациенти са загинали и борят на хоспитализациите можеше да се оцени при 110 от тях, като средната стойност е ( $1.10\pm 0.56$ ). До 90-ия можеше да се оцени при 59 пациенти със средна стойност ( $0.58\pm 0.53$ ).



**Таблица 32. Връзка между брой хоспитализации преди и след въвеждане на катетър при пациентите, преживели над 90 катетър дни**

Брой посещения до болница	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Брой посещения до болница 30 дни преди катетър	59	4,17	4,00	1,50	2,00	9,00	<b>&lt;0,001</b>
Брой посещения до болница 30 дни след катетър	59	1,03	1,00	0,52	0,00	2,00	
Брой на посещения 90 дни след катетър	59	0,58	1,00	0,53	0,00	2,00	

Анализът на данните е извършен с тест на Фридман и показва, че средният брой посещения след поставяне на катетър е значително по-нисък от броя на посещения преди поставянето на катетър ( $p < 0.001$ ) (таблица 32). Средния брой посещения до болницата по повод асцита в рамките на 30 дни преди въвеждане на тунелен катетър е бил ( $4.17 \pm 4.00$ ) пъти. Средно пациентите са посетили болница по повод асцита ( $1.03 \pm 1.00$ ) пъти в рамките на 30 дни след поставяне на катетър.



**Фигура 19.** Хоспитализации преди и след тунелен катетър

Статистически значими разлики се наблюдават както при броя на посещенията до болница до 30-и ден, така и броя на посещенията до 90-ия ден. ( $p = 0.001$ ) ( $p = 0.001$ )

## 9.Качество на живота и асцит асоциирана симптоматика

Всички пациенти имаха множество неприятни симптоми, свързани с натрупването на голямо количество асцитна течност в коремната кухина. За оценка на качеството на живота преди и след процедурата използвахме стандартизирана скала (ESAS:AM) – Система за оценка на симптомите на Едмънтън – модификация за асцити .Скалата оценява общо 11 индикатора – болка, обща слабост, гадене, депресия, тревожност, сънливост, апетит, чувство за благополучие, задух, подуване на корема, нарушена подвижност. Пациентите оценяваха интензитета на всеки симптом в даден момент (настоящ) с помощта на 11-точкова цифрова скала за оценка, варираща от 0 (липса на симптом или най-добър) до 10 (възможно най-лош).

**Таблица 33. Статистически анализ на сайт-асоциираната симптоматика на пациентите преди и след въвеждане на тунелен катетър**

Симптом	Промяна след 30 дни (n=110)					Промяна след 90 дни (n=59)				
	+	=	-	Средна промяна	p	+	=	-	Средна промяна	p
болка	90	10	10	5,96	<0,001	21	16	22	0.76	0,015
обща слабост	90	4	16	3,03	<0,001	0	10	49	3,03	<0,001
гадене	109	0	1	5,71	<0,001	58	1	0	6,46	<0,001
депресия	20	12	78	2,29	<0,001	20	7	32	0,97	0,012
тревожност	26	13	71	1,34	<0,001	3	38	18	0,53	0.258
сънливост	99	6	5	4,55	<0,001	57	1	1	5,02	<0,001
апетит	101	4	5	4,78	<0,001	3	53	3	0,18	0.452
чувство за благополучие	18	24	68	2,34	<0,001	5	45	9	0,12	0.315
задух	109	1	0	5,86	<0,001	57	0	2	6,37	<0,001
подуване на корема	110	0	0	8,08	<0,001	59	0	0	7,58	<0,001
нарушена подвижност	106	2	2	6,32	<0,001	35	15	9	1,75	0.092

Симптоми 30 дни и 90 дни след имплантиране на катетър в сравнение с времето преди това . “+” = намаляване на симптомите в сравнение с времето преди поставянето на катетър; „=“ = няма

промяна в симптомите; „-“ = увеличаване на симптомите; „Средна промяна“ = средна промяна на симптомите след поставяне на катетър, като се използва десетобална скала за оценка.

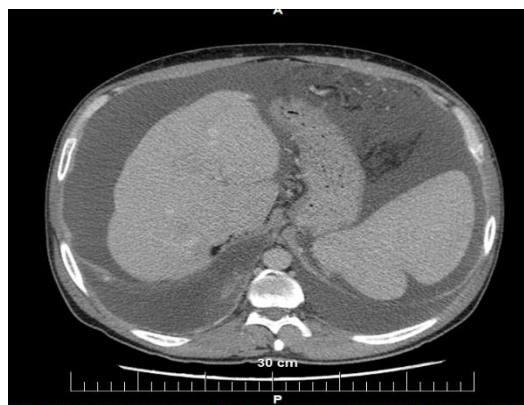
Тридесет дни след имплантирането на катетъра тежестта на симптомите можехме да оценим при 110 от 124. Деветдесет дни след въвеждане на катетър можехме да оценим симптомите при 59 пациенти.

На 30-ия ден след въвеждането на тунелен катетър установихме статистически значима връзка в положителен план при 8 симптома ( $p=0.001$ ) (таблица 33). Това са симптомите болка, обща слабост, гадене, сънливост, апетит, задух, подуване на корема и нарушена подвижност. Симптомът подуване на корема, при който всички 110 пациенти са съобщили за подобрене, е със средна промяна от (8.08), отчетена по 10-степенната скала, която е статистически значима ( $p=0.001$ ). Тази положителна тенденция се запазва и на 90-ия ден, където всички 59 пациенти са съобщили за подобрене и средна промяна от (7,58) със статистическа значимост. За симптома задух 109 са съобщили за подобрене и само при 1 пациент е без динамика със средна промяна (5.86), която е статистически значима. На 90-ия ден само 2 ма пациенти са съобщили за влошаване на задуха. На 30-ия ден 106 пациенти са съобщили за подобрене в подвижността, като само 2-ма пациенти съобщават за влошаване в подвижността, а при 2-ма е била без промяна, на 90-ия ден при подвижността не се установява статистически значима връзка ( $p=0.092$ ), когато 15 са без динамика и 9 са съобщили за влошаване. На 90-ия ден подобрието в симптоматиката с положителна връзка се запазва при 4 симптома - подуване на корема, задух, сънливост и гадене ( $p=0.001$ ). На 30-ия ден чувството за болка е намаляло при 90 пациенти, при 10 е без промяна, при 10 се е увеличило, като средната промяна, отчетена по 10-степенната скала, е стойност 5.96 и е статистически значима ( $p<0.001$ ) (таблица 33).

Пациентите съобщиха за влошаване на някои от симптомите като депресия, тревожност, където установихме статистически значима връзка в негативен план ( $p=0.001$ ) (таблица 33). На 90-ия ден негативната връзка при тези симптоми се запази. При симптома депресия на 30-ия ден 78 от пациентите са с негативна промяната, 20 са с позитивна, а без промяна са 12, средната промяна е 2.29 и е в негативен план и е статистически значима ( $p=0.001$ ). При чувството за благополучие се наблюдава статистически значима промяна в негативен план на 30-ия ден, като средната промяна е 2.34 ( $p=0.001$ ) (таблица 33), а на 90-ия ден не се отчита статистически значима промяна за този симптом. С негативна оценка на 90-ия ден е и симптомът обща слабост, която е статистически значима в негативен план. Общо над 89% от пациентите съобщават за подобрене в симптоматиката и общото състояние 30 дни след въвеждането на тунелен катетър. Симптоми като подуване на корема, задух, сънливост и гадене са значително намалени и три месеца след поставен катетър всеки от тях с ( $p=0.001$ )(таблица 33). При симптомите депресия, тревожност и чувство за благополучие установихме статистически значима връзка в негативен план.

## 10. Клинични случаи

Пациентка на 64 години с овариален карцином - T4N1M1 / плеврални метастази, увеличени парааортални лимфни възли и перитонеални метастази/. През 2017 година по повод оплаквания от заудх са установени плеврални изливи с неясен произход. След плеврална диагностична пункция се установява наличието на малигнени клетки и впоследствие се поставя диагнозата овариален карцином в иноперабилен стадий. Пациентката е консултирана с медицински онколог и стартира специфично противотуморно химиотерапевтично лечение по протокол Vevacizumab/Carboplatin / Paclitaxel. Пациентката провежда успешно 4 курса на лечение, но лекуващият онкологичен екип спира лечението ѝ поради развитието на тежък асцит, който довежда до задух и подуване на корема, нарушава драстично нейната подвижност и влошава общото ѝ състояние. Пациентката провежда парацентези ежеседмично. По този повод е насочена към нашия център за преценка за поставяне на тунелен катетър. При хоспитализацията пациентката се представи с екстремно увеличена коремна обиколка, затруднено дишане, обща отпадналост и др. Пациентката беше с ECOG статус – 4-а степен. От кръвните изследвания стойностите на хемоглобин – 107, брой на тромбоцитите –  $285 \times 10^9 \text{ g/l}$ , протромбиново време INR – 0,9, CRP – 5 mg/l. Проведохме ехография на коремни органи и установихме наличие на голямо количество асцитна течност в корем и малък таз с нехомогенен вид, фиксирани чревни бримки и адхезии. Пациентката ни представи и КАТ на корем, който беше провела преди хоспитализацията.



Проведохме диагностична пункция на асцитната течност - с отрицателна микробиология и без данни за инфекция от асцита.

Пациентката отговаряше на всяка точка от алгоритъма за селекция на подходящите болни за процедурата (доказано онкологично заболяване, нужда от чести парацентези, подходящи хематологични параметри за безопасно въвеждане на катетър, нямаше данни за инфекция от асцита предпроцедурно и без противопоказания от образните изследвания)

Преминахме към поставяне на тунелен катетър и използвахме антеградна техника за въвеждане.



След въвеждането на катетъра проведохме чрез него в болнични условия в два последователни дни две последователни парацентези на по 7 литра асцитна течност общо 14 литра. На третия ден след въвеждането на катетъра изписахме пациентката с минимално количество асцит. Пациентката и близките ѝ преминаха обучение за работа с устройството. Ежедневният дренаж на малки количества асцит в домашни условия подобри нейното общо състояние и нейната подвижност, благодарение на което тя успя да продължи своето химиотерапевтично лечение. Пациентката проведе след поставянето на катетъра още 9 курса химиотерапия с добро повлияване на основното заболяване. Проследявахме стриктно пациентката и не регистрирахме никакви усложнения, свързани с катетъра. На седмия месец пациентката събщи, че не може да източва асцитна течност през катетъра от няколко дни, след ехографски преглед в болницата установихме, че пациентката няма данни за асцитна течност в корема и от проследяването стана ясно, че поради добрият ефект от лечението на основното заболяване натрупването на асцит е спряло. Решихме да отстраним катетъра. Пациентката все още провежда химиотерапия и е в добро състояние.

Извод: При пациентите с напреднали онкологични заболявания поставянето на тунелен перитонеален катетър подобрява общото състояние и подвижността, облекчава симптомите и им позволява да проведат химиотерапията и специфичното си противотуморно лечение. При пациентите, особено с рак на яйчника, е известно, че има добър отговор на химиотерапевтичното лечение, така че възможността да проведат това лечение е жизнено важна.

Освен представения клиничен случай регистрирахме още 4 подобни случая, при които отстранихме тунелен катетър поради трайно спиране на акумулирането на асцит, предизвикано от благоприятен ефект от лечение на основното заболяване, всички случаи бяха с рак на яйчника.

Клиничен случай номер 2.

Мъж на 62 години. Опериран по повод рак на стомаха – проведена субтотална гастректомия, оментектомия и лимфаденектомия. Хистологичен резултат – умерено диференциран рак на стомаха с перитонеални метастази. pT4a N3b M1. Провежда

активно системна химиотерапия. Постъпва в нашата клиника в запазено общо състояние по повод отточно-асцитен синдром , подуване на корема , тежест и гадене. Изчислихме неговият ECOG статус 2-ра степен. От кръвните изследвания стойностите на хемоглобин – 115, брой на тромбоцитите –  $319 \times 10^9 \text{ g/l}$ , протромбиново време INR – 1,3, CRP – 17 mg/l. Проведохме ехография на коремни органи и установихме наличие на голямо количество асцитна течност в корем и малък таз с нехомогенен вид.



Проведохме диагностична пункция на асцитната течност - с отрицателна микробиология и без данни за инфекция от асцита. Пациентът отговаряше на всяка точка от алгоритъма за селекция на подходящите болни за процедурата и му беше поставен тунелен перитонеален катетър.



След поставянето на тунелния катетър пациента започна да източва асцитната течност в домашни условия и продължи с химиотерапевтичното си лечение. Проследявахме пациента редовно и той използва успешно устройството 372 дни , след което почина във връзка с авансиране на основното заболяване. През този период не регистрирахме усложнения свързани с катетъра.

Извод: Представеният клиничен случай показва ,че перитонеалните тунелни катетри могат да бъдат използвани успешно дълги периоди от време , в случая над 12 месеца.

## ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Рефрактерният злокачествен асцит е чест клиничен проблем при пациентите с авансирани онкологични заболявания, наличието му е проява на терминално метастатично злокачествено заболяване с очаквана преживяемост от 1 до 4 месеца според данните от световната литература по темата. Наличието на голямо количество свободно подвижна течност в абдомена води до множеството неприятни симптоми като подуване на корема, задух, затруднено хранене, затруднена подвижност и други, значително намалява качеството на живот на пациентите и ограничава възможността им да провеждат специфично противотуморно лечение.

Към днешна дата не съществуват стандартизирани насоки и препоръки, основани на научни доказателства, и липсват множество проспективни данни за лечението на пациентите с малигнен асцит. В световен мащаб все още не е определено оптималното лечение на злокачествените рефрактерни ацити. Публикации и научни разработки в България по темата липсват. В настоящия труд са включени 124 пациенти.

Регистрирахме степента на технически успех при провеждането на процедурата и поставянето на тунелен катетър, която беше 100% без смъртен случай по време на процедурата. В метаанализ на девет различни проучвания с общ брой от 180 болни от авторите White et al е отчетен 100% технически успех при процедурата по поставяне на тунелен перитонеален дренажен катетър при пациенти със злокачествен асцит, което съответства с нашата серия.

В друго проучване, проведено от авторите Tapping et al, включващо 28 пациенти с рефрактерен малигнен асцит, лекувани с тунелни перитонеални дренажни катетри за период от 4 години, разкрива също 100% техническа успеваемост за поставяне на катетъра и нисък брой на усложнения и годишен процент на събития от 0,45 на година, подобно на констатациите от настоящото проучване.

В нашето проучване средната продължителност на работа с катетъра или катетър дните са 103 дни. Чрез анализа на кривата на Каплан-Майер установихме, че около 26% от пациентите преживяват до 100 дни след поставянето на тунелен катетър, а до 200 дни преживяемостта е 8%. Не установихме статистически значима връзка между катетър дните и пола, възрастта, вида на онкологичното заболяване, макроскопския вид, това дали е трансудат или ексудат, стойностите на ЛДХ в асцита, общ белтък или броя на полиморфонуклеарните левкоцити. Установихме статистически значима връзка между ECOG статуса на пациентите и продължителността на живот и на работа с устройството (катетър дни). Най голяма преживяемост имат пациентите, които са в ECOG статус 1 – средно  $283,14 \text{ дни} \pm 76$ , докато пациентите с ECOG статус 3 са със средна продължителност на живота  $69,25 \pm 34$ . Пациентите с ECOG статус 4 – са оцелели средно  $26 \pm 10.60$  дни.

Публикувано проучване от Richard et al, състоящо се от 10 пациенти със злокачествен асцит, съобщава за средна стойност на използване на тунелен перитонеален дренажен катетър 70 дни. В друго голямо проучване, включващо 188 пациенти, проведено от Lungren et al, съобщават, че при 188 пациенти средното време на работа с катетъра е 60 дни, но авторите уточняват, че истинското време за работа на катетъра всъщност може да е по-голямо, защото по-голямата част от тези пациенти с авансирал рак загиват от основното си заболяване с работещи катетри. Бихме могли да

предположим, че по-голямата стойност на катетър дните в нашата серия от болни е свързана с прецизната селекция на болните за поставяне на катетър и изследването на техния ECOG статус. В нашата серия от болни има само 6 пациенти в ECOG статус 4 поради което общата средна продължителност на използване на катетъра е по висока сред нашите пациенти.

Установихме сравнително нисък процент на усложненията. 10 тежки (8.06%), налагащи отстраняване на катетъра, и 16 леки (12,9%) усложнения, които бяха лесно преодолими и не повлияха на работата с катетъра и общото състояние на пациентите. Установихме статистически значима връзка между ECOG статуса на пациентите в проучването и възникналите усложнения. Пациентите с ECOG статус 1 имат 85,7% повече усложнения в сравнение с пациентите с по-напреднал ECOG статус 2 и 3, където процентите на възникнали усложнения са 16,2%. Не установихме статистически значими връзки между честотата на усложненията и пола на пациентите, вида на лечение, което провеждат, вида на онкологичното заболяване, патогенетичния механизъм, обусловил появата на асцита, и цитологичната диагностика. От проведения статистически анализ доказахме, че при пациентите с усложнения средният брой катетър дни е статистически по-голям от пациентите без усложнения.

В литературата се съобщава за честота до 20% на леките усложнения като дисфункция на клапата, натичане на асцит, целулит на тунелния тракт и др. Голям преглед на литературата, в който се разглеждат 15 публикации, публикувани за период от 18 години, изследващ вида и процентите на усложнения на асцитни дренажи и включващ различни портове, не тунелирани перитонеални дренажни катетри, тунелни перитонеални дренажни катетри и катетри за перитонеална диализа, отчита кумулативен процент на тежки усложнения 11% и леки усложнения като запушване на катетъра (37%) или лийкидж (11%). В проучване с 34 пациенти Courtney et al съобщават само за един случай на перитонит, като 85% от пациентите в това проучване са проследявани 8-12 седмици. В друго с 40 пациенти Rosenberg et al, авторите съобщават за само един случай (2,5%) на перитонит в рамките на 8-12 седмици. В проучването с най-голям брой пациенти 188 на авторите Lungren et al се съобщава за два случая на вторичен бактериален перитонит (1%) и общ брой усложнения от 7% (14 от 188), което включва оклузия на катетъра, лийкид, хематоми и др. Тези данни показват изключително ниска честота на вторичен бактериален перитонит при използването на тунелни перитонеални дренажни катетри.

Важен резултат от нашето проучване е броя на хоспитализации, който след поставяне на катетър е значително по-нисък от времето преди това, когато пациентите са посещавали много често болницата за провеждане на парацентези. Нашите данни показват значително редуциране на хоспитализациите до 30-ия и до 90-ия ден след процедурата. До момента открихме съобщения за само едно подобно проучване от група китайски учени Qu, C, Xing, M et al. което отчита броя на хоспитализациите преди и след поставен катетър. Резултатите са сходни с нашите и броят на хоспитализациите е значително редуциран след поставянето на тунелен перитонеален катетър. При всички пациенти в текущото проучване уточнихме причините и патогенетичния механизъм, довел до появата на злокачествен асцит. Подразделихме три основни причини: перитонеална карциноматоза, портална хипертония, обусловена от чернодробни метастази, или хепатоцелуларен карцином с подлежаща чернодробна цироза и комбинация от двата. От



текущото проучване при нашата серия от пациенти установихме, че перитонеалната карциноматоза е водещ патогенетичен фактор за появата на малигнен асцит. Уточняването на причините, довели до появата на асцита, е важен момент в диагностичния алгоритъм при този вид болни и има ключово значение да определи евентуалната ефективност на диуретично лечение, защото то би имало ефект само при случаите, в които натрупването на асцит се дължи на портална хипертония.

Пациентите в нашата група имат асцит с характеристика на ексудат три пъти повече от тези, при които асцитът е с характеристики на трансудат. Като в най-голям процент макроскопският вид на асцита е серозен. По отношение на макроскопския вид установихме статистически значими връзки между макроскопския вид на асцита и броя на полиморфонуклеарните неутрофили, при хеморагичния и фибринозния вид асцит те са многократно завишени. Установихме, че усложненията са най-чести при серозния и фибринозния макроскопски вид на асцита. Не установихме връзка между макроскопския вид на асцита и вида на онкологичното заболяване, причините за поява на асцита и цитологичните анализи. В достъпната литература не намерихме подобни статии свързани с макроскопския вид на асцитната течност за да направим сравнение.

По отношение на цитологичната диагностика в нашето проучване установихме, че по-малко от половината от цитологичните проби са положителни (45,2%). Тази ниска чувствителност е сходна с описаната от други автори - Banerjee M et al, описват чувствителност на цитологията от асцита до 40%. В друго по-мощно проучване, проведено от учените Guo, Y.Y et al. се описват 102 случая на положителни цитологични проби от общо 223 случая на злокачествен асцит, чувствителността на цитологията за диагностициране на злокачествен асцит е 45,7%, специфичността е 100%. За подобряване на чувствителността и постигане на по-добри резултати някои автори препоръчват взимането на 4 последователни проби, както и изследване на последната порция от асцита, което е технически много трудно осъществимо, но би могло да се има в предвид.

Всички пациенти се оплакват от множество неприятни симптоми основно свързани с натрупването на големи количества течност в коремната кухина, понякога достигащи до над 12 литра. От проведеното от нас проучване повече от 89% от пациентите съобщиха за подобрене в качеството на живота и много от симптомите, особено през първия месец след поставянето на катетър, установихме статистически значима връзка в положителен план при 8 симптома - болка, обща слабост, гадене, сънливост, апетит, задух, подуване на корема и нарушена подвижност. Симптоми като подуване на корема, задух, сънливост и гадене бяха значително намалени и до три месеца след поставянето на катетър. В литературата открихме само две проучвания, при които е оценена симптоматиката на пациентите с малигнен асцит преди и след поставяне на тунелен катетър. В първото проучване е използвана различна скала с по-малко симптоми в сравнение с тази, която използвахме ние. Проучването е проведено от Courtney et al и в него са включени 34 пациенти, при тази кохорта на 2-а и 8-а седмица след въвеждането на катетъра симптомите „чувство на подуване“, коремна дискомфорт, задух и гадене са значително намалени и 56% от пациентите оценяват общото си качество на живот като подобро на първия месец след поставянето на катетъра. Другото проучване е публикувано през 2021 г. от авторите Petzold, G et al и включва 51 пациенти, в него са оценени 5 симптома преди

и след въвеждането на тунелен катетър - задух, подуване на корема, обща слабост, гадене и повръщане и затруднена подвижност. Данните от проучването сочат, че общо 85,7% от пациентите са съобщили за подобрене на общото състояние, качеството на живота и симптоматиката 30 дни след поставен катетър. Освен това по данни от проучването симптоми като диспнея и подуване на корема са значително намалени и до три месеца след имплантиране на катетър. Нашите резултати са сходни с резултатите от другите проучвания и показват трайно редуциране на асцит-асоциираната симптоматика.

## **1. Алгоритъм за селекция на подходящите за процедурата пациенти**

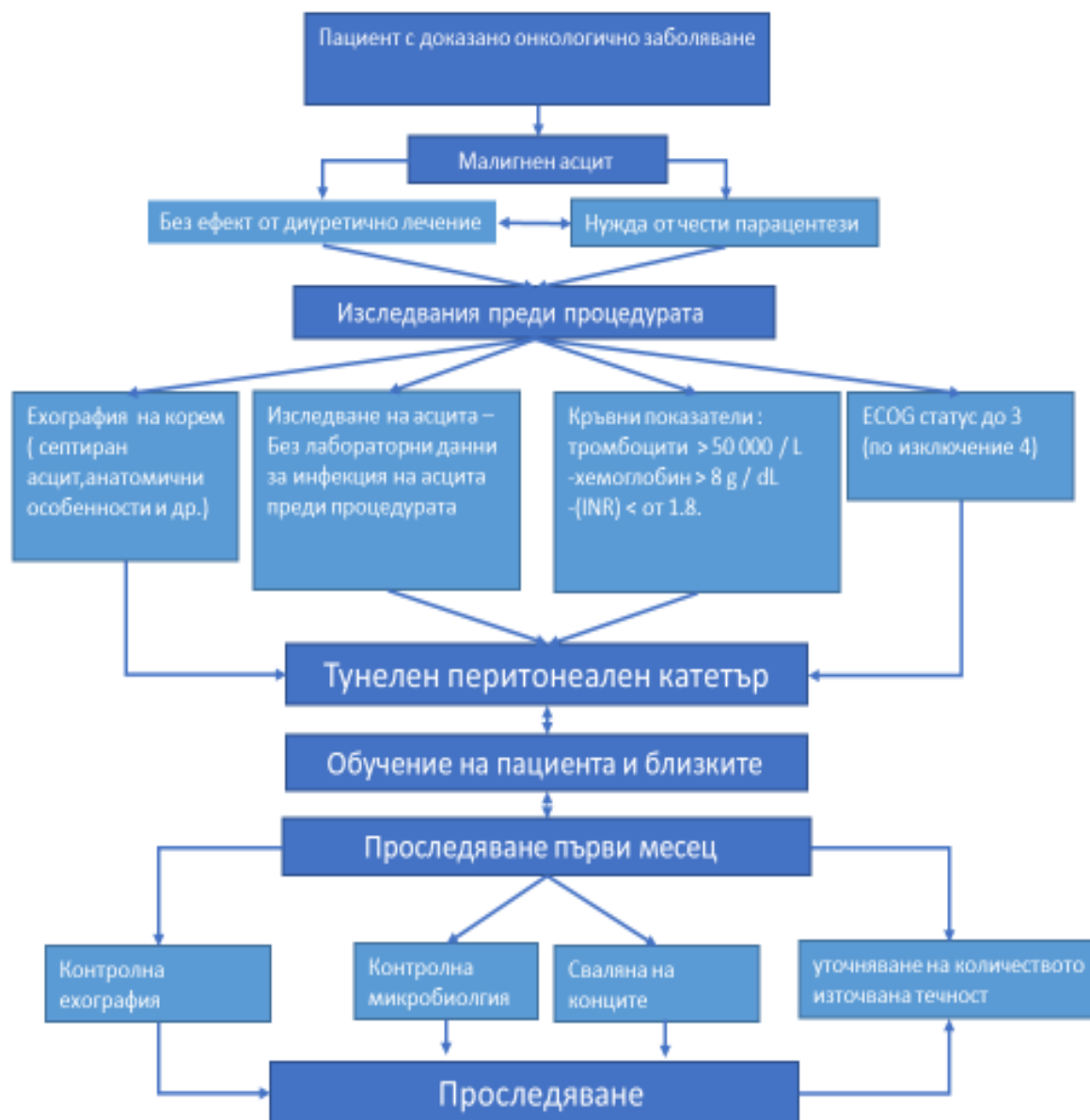
Според данните от литературата пациентите, подходящи за тунелен катетър, трябва да имат доказано напреднало онкологично заболяване и да са развили малигнен рефрактерен асцит, който не се повлиява от диуретично лечение. Според данните от литературния обзор пациентите с чернодробна цироза и асцит не са подходящи за тунелен катетър поради очакваната много по-голяма преживяемост, което от своя страна обуславя много по-голям риск от инфекция, свързана с катетъра, тъй като при използване на този тип катетри над 3-4 месеца рискът от възникване на инфекция и усложнения значително се увеличава. Изключение правят единствено пациентите с декомпенсирана чернодробна цироза и рефрактерен асцит, които не са подходящи за чернодробна трансплантация или поставяне на TIPS. В литературата не намерихме гайд-лайн или препоръки относно точната селекция на пациентите, подходящи за процедурата. Липсват данни относно точните стойности на хематологичните параметри за безопасното провеждане на процедурата, липсват данни за броя на парацентезите, през които трябва да са преминали пациентите преди въвеждането на катетър, липсват данни за ECOG статуса и общото състояние на пациентите преди процедурата. Също така няма точно определен алгоритъм за проследяване на пациентите след процедурата.

Изготвихме собствен алгоритъм за селекция на подходящите за процедурата пациенти, той включва параметри, които касаят: общото състояние на пациента, очакваната продължителност на живота, безопасното въвеждане на катетъра, усложненията и задоволителния ефект от процедурата за пациента.

Преди въвеждането на перитонеален тунелен катетър при всички пациенти проведохме щателна анамнеза и физикален преглед, установихме причините и патогенетичните механизми, довели до появата на техния асцит, проведохме кръвни и образни изследвания, на базата на които селектирахме подходящите пациенти за процедурата. При пациентите с малигнен асцит изчислихме ECOG статуса и на базата на анамнестичните данни, клиничното наблюдение, лабораторните и образните изследвания оценихме тяхното общо състояние, както и предполагаемата преживяемост. При пациенти в крайно тежко увредено общо състояние с ECOG статус 4 -а степен и кратка очаквана преживяемост не поставихме тунелен катетър с малки изключения. По отношение на скоростта, с която пациентите натрупват асцитна течност, приехме, че подходящи за процедурата пациенти са такива, при които се налага провеждането на повече от една парацентеза в рамките на един месец. При пациенти, при които натрупването на асцитната течност се случва с много бавни темпове и нуждите от

източване са през големи интервали от време, преценихме, че поставянето на тунелен перитонеален катетър не е наложително. Провеждането на физикален преглед и ехография на коремните органи е задължително преди поставянето на тунелен катетър. Ехографията на коремните органи не само установява наличието на асцитна течност, чрез нея се определят и количеството и характеристиките на асцитната течност, при случаите на сепариран асцит с оформянето на множество септи и отделни лакуни с асцитна течност поставянето на тунелен катетър е противопоказано. Чрез ехографията на коремни органи определяхме и мястото на поставяне на катетъра в коремната кухина. Мястото на пункцията и имплантирането на устройството определяхме да бъде далеч от белези на коремната стена, туморни маси, дилатирани чревни бримки, пикочния мехур, черния дроб и артерия епигастрика инфериор, преминаваща на 5 см и от двете страни на срединната линия. При всички пациенти приемът на антикоагуланти преди процедурата трябваше да бъде спряна - (3 дни за варфарин, 1 ден за подкожен хепарин). Изследваха се при всички пациенти минимум 48 часа преди процедурата брой на тромбоцитите, нива на хемоглобина и протромбиновото време (INR) с цел безопасното имплантиране на катетъра. В литературата не намерихме препоръки относно броя на тромбоцитите или нивата на INR, някои експерти не препоръчват въвеждането на катетър при нива на INR, по-големи от 2. В предложението от нас алгоритъм за селекция на болните определихме нива на INR до 1.8 и нива на тромбоцитите над 50 000 / L. При всички пациенти преди въвеждането на катетър се проведе диагностична пункция на асцитната течност с микробиологично културелно изследване в среди от хемокултури. Абнормен коагулационен профила сметнахме за относително противопоказание, като според нас абсолютните противопоказания за процедурата включват клинични или лабораторни доказателства за активна инфекция.

## АЛГОРИТЪМ ЗА СЕЛЕКЦИЯ НА ПОДХОДЯЩИТЕ ПАЦИЕНТИ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ



Смятаме, че предложеният от нас алгоритъм за селекция е лесно приложим и чрез прилагането му могат да се избегнат множество проблеми, свързани с процедурата и постпроцедурния период. Освен това приложението в клиничната практиката на този алгоритъм ще допринесе за оптимална работа на устройството и удовлетвореност на пациентите.

## Съвети от личния натрупан опит:

При процедурата по въвеждане на перитонеален катетър е много важно да бъде запазена неговата цялост преди имплантирането му в перитонеалната кухина, затова препоръчваме да се използват само форцепси с гладки ръбове, да се внимава устройството да не контактува с остри инструменти, за да не възникнат механични повреди. Трябва да се внимава да се избегне увреждане на перитонеалната стена или вътрешните коремни органи. Внимателно да се следва техниката на свързване на клапата с катетъра и да се приложи максимален натиск при фиксирането на клапата, с това ще се гарантира правилното свързване. При изваждането на мекия водач, докато иглата е в перитонеума, да се отстраняват иглата и мекият водач заедно, защото е възможно мекият водач да бъде срязан от острия връх на иглата и част от него да остане в перитонеалната кухина.

Важно е да се отбележи, че лечението на злокачествения асцит изисква цялостен и индивидуализиран подход, който може да включва и други интервенции като химиотерапия, лъчетерапия или таргетна терапия в зависимост от основния онкологичен процес. Решението за използване на тунелен перитонеален катетър и цялостната стратегия за лечение на пациента трябва да се обсъдят между неговия мултидисциплинарен екип, като се имат предвид специфичните обстоятелства и индивидуалните нужди. Прогнозата при пациентите с авансирало онкологично заболяване и злокачествен асцит е лоша и тяхната преживяемост варира от няколко седмици до няколко месеца. Наличието на малигнен асцит може значително да влоши оставащите месеци живот на пациентите, както и да намали възможността им да провеждат химиотерапия. Целите на лечението трябва да бъдат насочени към минимално инвазивни подходи за облекчаване на симптомите, подобряване на качеството на живот и откъсване на пациента от болницата. Парацентезата е ефективна за осигуряване на временно облекчаване на симптомите, но не осигурява трайно решение за повтарящите се симптоми и макар и рядко има усложнения. Систематичният преглед на литературата и нашият собствен опит показват, че поставянето на тунелен перитонеален катетър за лечение на малигнен асцит е ефективно средство за лечение с минимални усложнения. Тази методика спестява многократни посещения в болница и провеждане на многократни парацентези, подобрява качеството на живот на пациентите и редуцира симптоматиката, свързана с натрупването на големи количества асцит.

Бъдещите направления могат да включват проспективен анализ, рандомизиращ пациентите с рефрактерна асцит, лекувани консервативни мерки, като диуретични лекарства или повтарящи се парацентези, сравнени с тези, при които е поставен постоянен тунелен катетър. В литературата се появяват все повече серии от пациенти и данни за успешното прилагане на тунелните катетри при пациенти с чернодробна цироза с рефрактерен асцит, които не са подходящи кандидати за чернодробна трансплантация или TIPS. В проучване, проведено от Lungren MP et al., включващо 13 пациенти с доброкачествен асцит, седем с декомпенсирана чернодробна цироза и шест със застойна сърдечна недостатъчност, се установява само едно голямо усложнение, случай на перитонит при пациент със сърдечна недостатъчност на 258 катетър ден. В тази подгрупа общият процент на усложнения е 0,4 на година.

## ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ

1. Най-честото онкологично заболяване, довеждащо до малигнен асцит сред наблюдаваната от нас група от пациенти е рак на яйчника, като перитонеалната карциноматоза е най-честият патогенетичен механизъм, довеждащ до появата на асцита
2. При по-голямата част от изследваните пациенти (73.4%), асцитът е с характеристики на ексудат – със стойности на (SAAG) по ниски от 1.1 g/dl.
3. Средната стойност на полиморфонуклеарните неутрофили в асцита е много висока при хеморагичния и фибринозния асцит в сравнение със серозния макроскопски асцит. ( $p=0.007$ ).
4. При изследваната група от пациенти се установява (45.2%) чувствителност на цитологичния анализ на асцитната течност ,което е в съответствие с данните на световните автори.
5. Тунелните перитонеални катетри са високоефективен метод за лечение на малигнен асцит с ниски нива на усложнения.
6. Процедурата е мини-инвазивна, лесно усвоима с кратка крива на обучение, не изисква скъпоструваща техника и апаратура, има високи нива на технически успех и нисък процедурен риск.
7. Пациентите със серозен и фибринозен макроскопски вид на асцитната течност по-често развиват усложнения ( $p=0,021$ ). Рискът от развитие на усложнения се увеличава с увеличаването на катетър дните ( $p=0.048$ )
8. Правилната селекция на пациентите, извършена чрез предложеният от нас алгоритъм включващ (анамнестични данни, ECOG статус, ехография на корема, кръвни показатели и отрицателна микробиологична проба пред процедурно) показват ,че са ключови за постигане на оптимални резултати
9. Установява се статистически значима зависимост ( $p=0.001$ ) между ECOG статуса на пациентите и продължителността на живот и работа с устройството.
10. Въвеждането на тунелен перитонеален катетър премахва нуждата от приема на диуретици и рисковете, свързани с него. Дренажа на малки количества асцит ежедневно намалява многократно риска от циркулаторна дисфункция, индуцирана от парацентеза (PICD).
11. Процедурата подобрява качеството на живота на пациентите , установихме – статистически значима зависимост ( $p=0.001$ ) при 8 симптома - болка, обща слабост, гадене, сънливост, апетит, задух, подуване на корема и нарушена подвижност чрез системата за оценка на симптомите на Едмънтън (ESAS:AM)

12. Установихме подобрене във възможността на пациентите да провеждат специфично химиотерапевтично лечение.
13. Нашите данни показват значително редуциране на хоспитализациите до 30-ия и до 90-ия ден след процедурата.

## **ПРИНОСИ (според автора)**

1. Представена е нова за страната методика (тунелен перитонеален катетър за лечение на рефрактерен малигнен асцит), която може лесно да се въведе в клиничната практика на гастроентеролозите и интервенционалните радиолози в страната.

2. Проучването е първо по рода си в страната върху собствена серия от пациенти, оценяващо ефективността и безопасността на тези устройства. Получените резултати са в съответствие с тези на международни центрове и автори.

3. Представен е собствен алгоритъм за селекция на подходящите пациенти и индикации за процедурата

4. Извършена е актуална оценка на пациентите с малигнен асцит по отношение на вид

онкологично заболяване, етиология, честота, клинични и лабораторни характеристики.

5. Споделени са съвети и препоръки от собствения натрупан опит, както и тънкости при процедурата по въвеждане на катетър в перитонеалната кухина, които лесно могат да се прилагат в клиничната практика.

6. Анализирани са причините и лабораторните характеристики на асцитната течност при пациентите с малигнен асцит и е оценена диагностичната стойност на серумно-асцитния албуминен градиент за уточняване на етиологията и патогенезата на асцита при собствена серия от пациенти.

7. Оценено е качеството на живота и преживяемостта на пациентите с авансирани онкологични заболявания и малигнен асцит.



## СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Иванов, К., Р Цонев. Асцит, свързан със злокачествено заболяване – патофизиологични механизми и лечение. Списание GPNews Брой 4/2022 стр.37-38
2. Иванов, К. Нови биомаркери и параметри в диагностиката на асцитния синдром. Списание GPNews Брой 9/2023.стр 44-47.
3. Иванов, К., Р. Цонев. Един друг подход в лечението на асцитния синдром.XIX Национален конгрес по ултразвук в медицината, 15-18 септември, 2016 г, Варна
4. Иванов, К., Е. Тазимова. Карциноза на перитонеума и малигнен асцит – комплексен подход през призмата на гастроентеролога и онколога. Национален конгрес Млад Гастроентеролог, 9-10 септември 2022 г, София
5. Иванов, К. Перитонеален порт-катетър за дренаж на асцит при пациенти с напреднали онкологични заболявания.VII Международен онкологичен конгрес Млад Онколог – Предизвикателства и противоречия в медицинската онкология, 17-20 май 2018 г, Слънчев бряг - Награда първо място на постерна сесия.
6. Иванов, К. Тунелен порт-катетър за лечение на малигнен асцит. VIII Международен онкологичен конгрес Млад Онколог - Иновации в онкологията. 28-30, май 2021, Катарино.
7. Ivanov., K., R. Tsonev. Tunneled peritoneal drainage catheter placement for refractory malignant ascites: single center experience in 92 patients. Abstract No: A-1150-0135-02534 - UEG WEEK 2020. October 10 - 14, 2020 Amsterdam, The Netherlands
8. Ivanov, K., R.Tsonev, P. Karagyozev. Treatment of malignant ascites with tunneled peritoneal catheters. 11th Congress of the Macedonian Society of Gastroenterohepatology with International Participation. 25 to 28 May 2023 in Ohrid. North Macedonia - Second place award on poster session