

Влияние перитонита на эффективность перитонеального диализа

А.М. Андрусев, Н.Л. Титова, Н.А. Томилина

Городская клиническая больница № 52, Московский городской нефрологический центр

Influence of Peritonitis on Efficacy of Peritoneal Dialysis

A.M. Andrushev, N.L. Titova, N.A. Tomilina

Ключевые слова: перитонеальный диализ, диализный перитонит, КТ/V, средневысокие транспортеры.

Перитонеальный диализ (ПД) вошел в широкую клиническую практику как метод заместительной терапии при хронической почечной недостаточности (ХПН) в начале 80-х гг., когда были обоснованы его физиологические механизмы и разработаны коммерческие растворы, а также методики наиболее безопасного постоянного перитонеального доступа. В последние годы ПД интенсивно развивается в большинстве стран. В 1997 г. в мире его получали 115 000 больных, причем их ежегодный прирост составил 7–14% [6].

К настоящему времени убедительно продемонстрировано, что эффективность ПД и гемодиализа сопоставима, по крайней мере в первые три года лечения [4, 7, 15]. Однако, как показывают многочисленные клинические наблюдения, у большинства больных по истечении 5 лет ПД оказывается неэффективным и возникает необходимость его замены гемодиализом [6]. В основе возникающей при этом несостоятельности ПД лежит нарушение функциональных свойств брюшины как диализной мембраны со снижением ее ультрафильтрационной способности [2, 10, 21]. Полагают, что чаще всего это нарушение состоит в усилении транспорта низкомолекулярных веществ с ускоренным вымыванием из брюшной полости коллоидно-осмотического градиента, индуцируемого глюкозой, вследствие ее быстрого всасывания. Менее частыми причинами снижения способности брюшины к ультрафильтрации являются повышенная абсорбция диализирующего раствора или уменьшение фильтрующей поверхности, обусловленное склерозирующим перитонитом либо фиброзом брюшины [5, 9]. Допускается также нарушение трансцеллюлярного транспорта воды через водные поры, встроенные в мембрану эндотелия перитонеальных капилляров [21].

Среди факторов, лежащих в основе перечисленных нарушений, основное внимание уделяется повреждающему воздействию диализирующих растворов, в том числе и их диабетогенному действию в связи с высокой концентрацией глюкозы [19, 24, 28].

В литературе обсуждается также вопрос о возможном влиянии перитонитов на транспортные свойства брюшины и отдаленный исход ПД [17, 18]. В то время как одни авторы полагают, что такая связь возможна [3], другие ее полностью отрицают.

Целью настоящей работы явилось изучение связи между перитонитами и эффективностью и результатами ПД.

Материалы и методы

Проанализированы материалы наблюдений 144 пациентов (45% мужчин и 55% женщин) в возрасте от 15 до 85 лет (в среднем 46 лет). Причиной ХПН были: хронический гломерулонефрит у 29%, пиелонефрит (первичный или вторичный, на фоне почечно-каменной болезни либо других obstructивных уропатий) у 13%, гипертонический нефросклероз у 5%, аномалии развития почек и мочевой системы у 6%, поликистоз почек у 11% больных. 14% составили пациенты с диабетическим нефросклерозом. У 22% больных констатированы другие нефропатии.

К началу лечения у подавляющего большинства больных диурез был сохранен. Концентрация креатинина в плазме крови находилась в диапазоне от 0,75 до 1,9 ммоль/л, но, как правило, величина этого показателя составляла 1,0–1,2 ммоль/л.

Состояние примерно половины больных к началу лечения мы оценивали как тяжелое, других – как средней тяжести.

Лечение ПД продолжалось от 3 до 60 месяцев, причем 47% из них лечилось более одного года. Распределение больных по длительности лечения представлено на рис. 1. Как показано на рисунке, 46% пациентов получали ПД от 6 мес. до 24 мес., 23% – свыше двух лет и около 10% – три года и более.

ПД дозировался в зависимости от антропометрических данных, исходя из того, что его адекватность обеспечивается при фракционном клиренсе мочевины (индекс Kt/V) не ниже 2,0 в неделю и суммарном недельном клиренсе креатинина не менее 70 л/нед. [1]. В большинстве случаев это обеспечивалось при так называемом «стандартном» режиме диализа по 8 литров диализирующего раствора в сутки, однако у ряда больных доза ПД увеличивалась до 5–6-кратных обменов с общим суточным объемом 10–15 л/сут. Соотношение растворов различной осмолярности в пределах суточной диализной дозы определялось в зависимости от транспортных свойств брюшины, которые оценива-

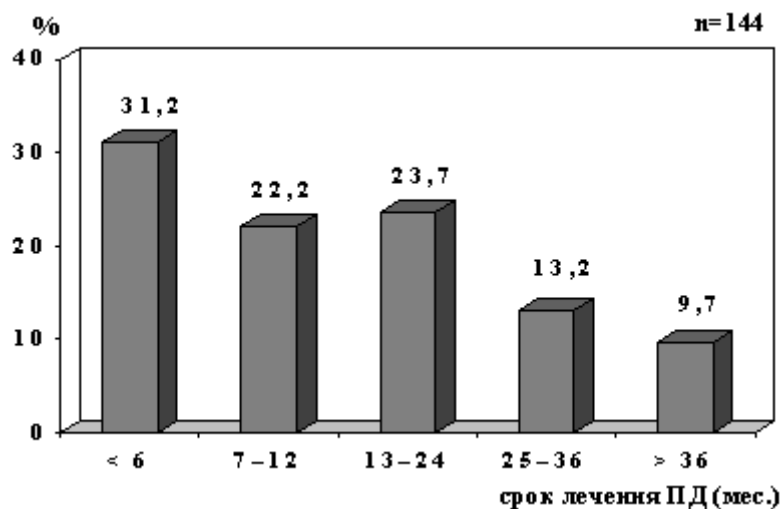


Рис. 1. Распределение больных по длительности лечения ПД

лись в «тесте перитонеального равновесия» (PET) [26]. Таким образом обеспечивался оптимальный режим ультрафильтрации.

Показатели Kt/V и клиренса креатинина контролировались, как правило, 1 раз в 3 месяца. PET проводился в течение первого месяца лечения и далее с интервалами 7–10 месяцев. При оценке транспортных характеристик брюшины пользовались критериями Twardowsky.

Неадекватность диализа констатировали по клиническому данным – при ухудшении состояния больных, уделяя при этом особое внимание не только нарастанию интоксикации ХПН, но и появлению сердечной недостаточности и/или гипергидратации [22]. Диализ рассматривался также как неадекватный и при учащении интеркуррентных заболеваний.

При анализе результатов использовались критерии Стьюдента и χ^2 . Выживаемость больных и методики ПД, как и вероятность возникновения перитонита в разные сроки после начала диализа рассчитывали по Kaplan-Meier (пакет программ SPSS). При расчете последней принимали во внимание все эпизоды перитонита, в том числе и повторные. При расчете летальности определяли процентное отношение умерших к общему числу лечившихся в течение календарного года. При оценке «выживаемости методики» ПД в качестве несостоятельности последней рассматривали также и случаи

смерти пациентов в связи с осложнениями, обусловленными неадекватностью диализа.

Результаты исследования

У большинства больных в течение полутора – двух месяцев после начала ПД исчезала интоксикация ХПН, восстанавливалась физическая активность, достигался хороший гипотензивный эффект, что позволяло уменьшить дозу или полностью отменить антигипертензивные препараты.

Выживаемость больных через два года после начала лечения составила 76%. Выживаемость методики ПД к этому сроку, то есть возможность по истечении этого срока продолжать этот вид диализа, оказалась ниже и была равна 63% (рис. 2). Спустя один год, то есть через три года после начала лечения, несостоятельность ПД выявилась в 50% случаев (рис. 3).

Причины смерти наблюдавшихся больных представлены на рис. 4. Наиболее частыми причинами смерти больных были сердечно-сосудистые (37%) и уремические (21%) осложнения. В 15% случаев возникли другие фатальные интеркуррентные заболевания, такие как острый панкреонекроз (у 2 больных), желудочно-кишечные кровотечения (у 2 больных) и пр. Инфекционные осложнения, в том числе и диализный перитонит, были причиной смерти только в 10,5% случаев.

18% пациентов было переведено на лечение гемодиализом (рис. 5). Причиной смены вида диализа были: невозможность поддерживать его адекватность – у 35% пациентов от числа переведенных на лечение гемодиализом (нарастание сердечной недостаточности и/или гипергидратации, появление интоксикации ХПН), перитониты (в 24% случаев), технические проблемы (в 19% случаев). Среди прочих причин следует отметить urgentные интеркуррентные осложнения (разрыв кисты яичника, кишечная непроходимость и т. п.).

Структура осложнений и интеркуррентной заболеваемости у наблюдавшихся больных представлена на рис. 6. Как видно на рисунке, наиболее частым осложнением в наших наблюдениях оказались перитониты.

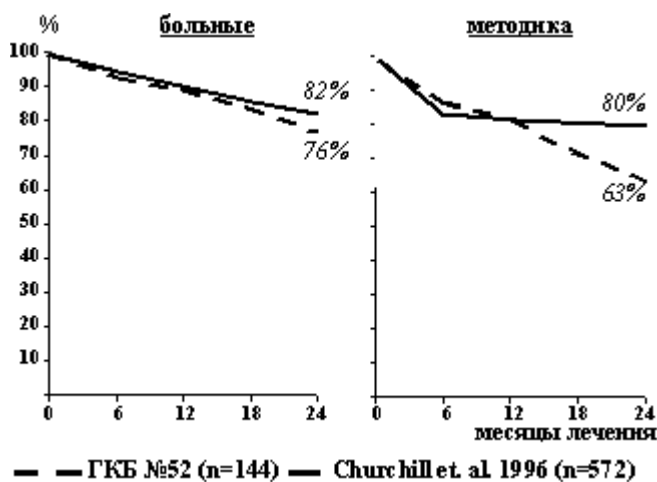


Рис. 2. Двухлетняя выживаемость больных и методики ПД (сравнительно – по нашим и литературным данным)

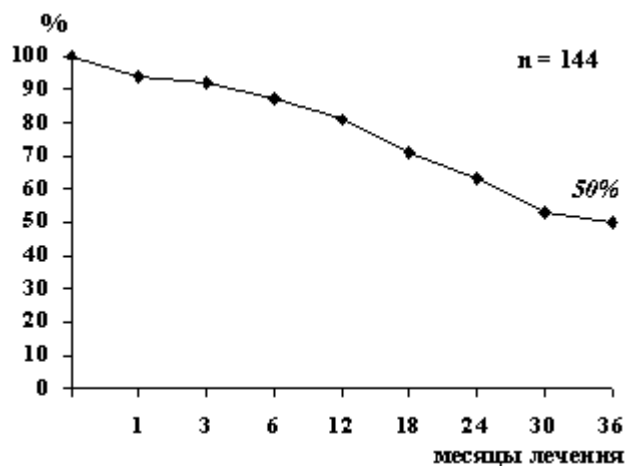


Рис. 3. Выживаемость методики ПД

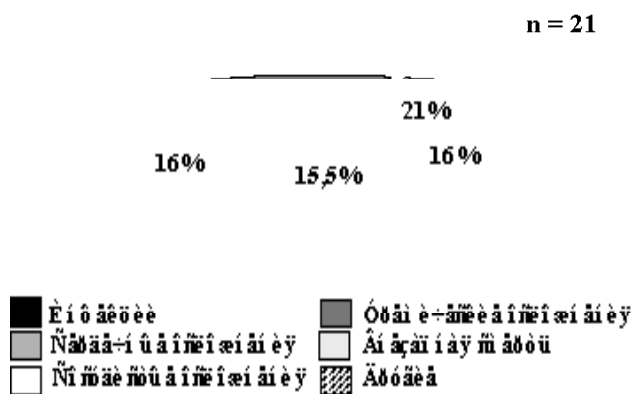


Рис. 4. Причины смерти на ПАПД

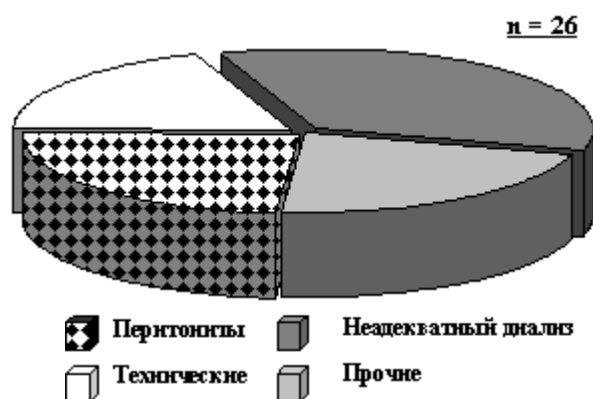


Рис. 5. Причины перевода с ПД на ГД



Рис. 6. Осложнения в условиях лечения ПД

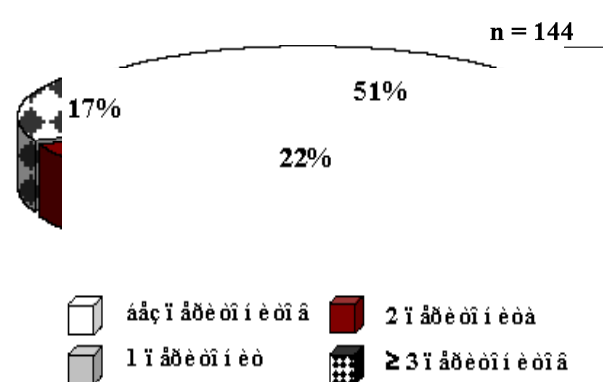


Рис. 7. Распределение пациентов по числу перитонитов

Их частота в наших наблюдениях составила 1 эпизод на 15 чел./мес. Однако следует подчеркнуть, что у 51% больных за все время лечения ПД (от 3 до 45 месяцев) перитониты не возникали ни разу, у 22% был констатирован лишь один эпизод, у 10% – два эпизода и у 17% более двух перитонитов (рис. 7). При этом вероятность возникновения перитонитов оказалась максимальной (рис. 8) в течение первого года лечения и особенно в интервале с третьего по девятый месяц, тогда как по истечении одного года их вероятность снижалась и далее менялась незначительно.

На втором месте следовали так называемые уремические осложнения, что полностью согласуется с уже отмеченной выше необходимостью перевода больных на лечение гемодиализом в связи с возникавшей неадекватностью ПД.

Сердечно-сосудистые осложнения в общей структуре осложнений составляли лишь 14%. Таким образом, в общей структуре осложнений лидировали перитониты, в то время как среди совокупных причин неэффективности ПД, главная роль принадлежала сердечно-сосудистым осложнениям. Последние наблюдались в 35% случаев, когда ПД стал безуспешным.

Важно подчеркнуть, что в соответствии с принятой в нашей клинике программой, Kt/V во всех случаях поддерживался на должном уровне и его минимальный уровень был не ниже 1,75. Соответственно, в группе больных, у которых выявилась неэффективность ПД, этот показатель оставался в среднем примерно таким же, как у пациентов, успешно продолжавших диализ.

При анализе факторов, определивших в наших наблюдениях неэффективность ПД, выяснилось, что выживаемость пациентов с высокими транспортными характеристиками брюшины (так называемые «высокие транспортеры») значительно ниже, чем среди больных со средневысокими показателями транспорта низкомолекулярных веществ («средневысокие транспортеры») (рис. 9). Также обратил на себя внимание тот факт, что среди больных с неблагоприятным исходом ПД уже в начале лечения «высокие транспортеры» наблюдались несколько чаще (рис. 10).

Перитониты в целом во всей группе прослеженных больных не влияли на их выживаемость. Однако при уточнении этого вопроса удалось установить, что при

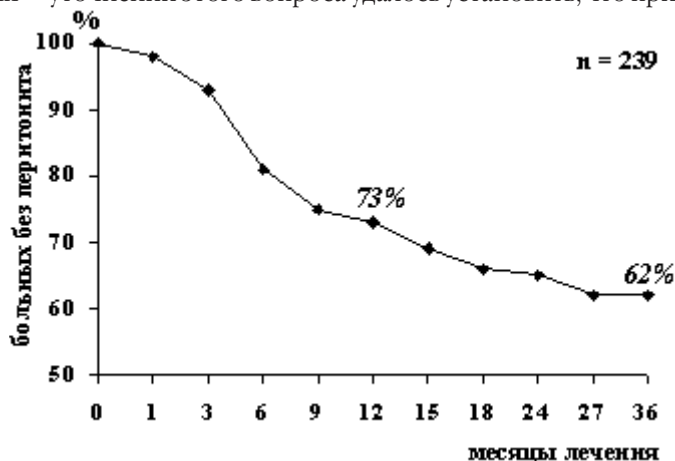


Рис. 8. Вероятность перитонита в разные сроки ПД



Рис. 9. Актуаральная выживаемость больных в зависимости от РЕТ

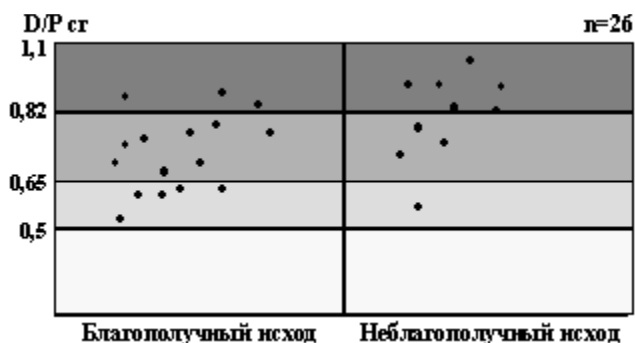


Рис. 10. Связь транспортных характеристик брюшины и исхода ПД (срок лечения более 12 месяцев)

длительности ПД не менее 18 месяцев выживаемость больных, перенесших три и более перитонитов, была значимо ниже, чем у пациентов, не перенесших перитонит, или если последние возникали не более двух раз (рис. 11). Выяснилось также, что у 60% больных с множественными повторными перитонитами возникали проблемы контроля гипергидратации и тяжелые сердечно-сосудистые осложнения, в то время как они были констатированы лишь в 10% случаев, если ПД не сопровождался перитонитами или за время лечения они возникали не более двух раз ($p < 0,0001$) (рис. 12).

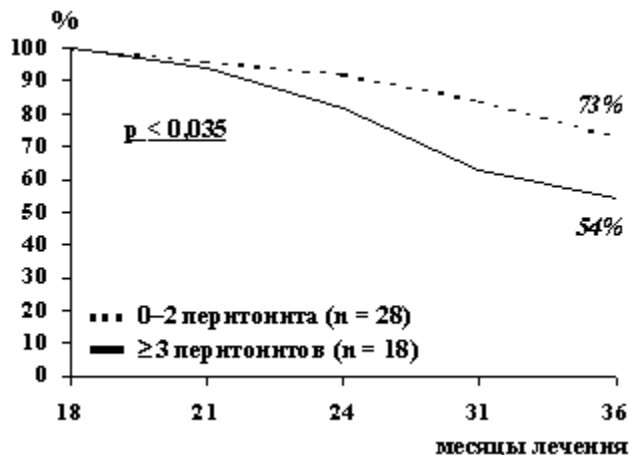


Рис. 11. Влияние перитонитов на выживаемость больных, получавших ПД более 18 месяцев

Трехлетняя выживаемость методики оказалась более низкой в группе больных с повторными перитонитами. Всего 42% у тех, кто перенес 2 перитонита и 40% при 3-х и более перитонитах (рис. 13). Правда, эти различия недостоверны, но это можно объяснить малым числом наблюдений и относительно короткими сроками лечения большей части пациентов.

Обсуждение

Таким образом, эффективность ПД в наших наблюдениях и в сообщениях других авторов практически не различалась [4, 7]. В то же время, несостоятельность методики ПД мы констатировали несколько чаще. Если по данным Churchill et al. (1996) ее вероятность через 2 года лечения равна 80%, то в наших наблюдениях в те же сроки она составила 63%, а через 3 года – всего 50% (рис. 3).

По общему признанию, наиболее уязвимым местом ПД, который повсеместно признается эффективным методом заместительной терапии почечной недостаточности, является ограничение возможности его многолетнего использования [6, 11]. По данным Gokal (1999), через 5 лет лечения этот вид диализа, как правило, может быть продолжен лишь у 8% больных. В то же время, Kawagushi (1999) подчеркивает, что эти показатели в разных центрах существенно различаются, так что в ряде из них 5-летняя выживаемость методики ПД превышает 50%.

В качестве основной причины несостоятельности ПД признается утрата способности к ультрафильтрации [1, 3, 10, 16]. Очевидно, что следствием этого неизбежно являются проблемы контроля гипергидратации, что, в свою очередь, влечет за собой расширение внеклеточного и внутрисосудистого объемов. Действием

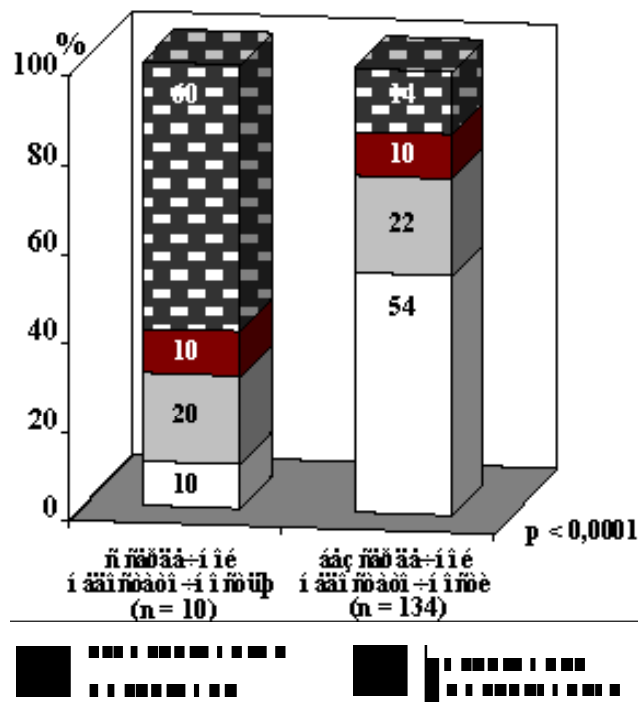


Рис. 12. Связь между числом перитонитов и выявлением сердечной недостаточности

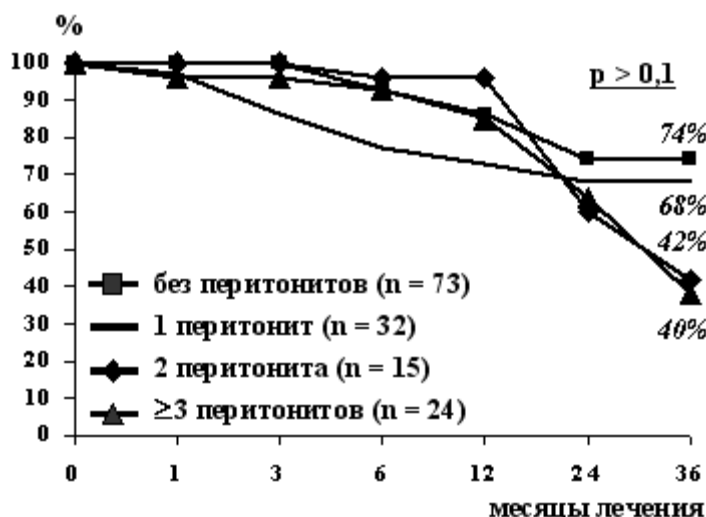


Рис. 13. Связь между числом перитонитов и выживаемостью методики ПД

именно этих факторов объясняют артериальную гипертензию в поздние сроки ПД, которая сменяет нормотензию, возникающую на ранних этапах лечения [9, 24, 27]. Наши наблюдения полностью согласуются с этими представлениями. В значительной части случаев неэффективность ПД проявлялась гипергидратацией и/или тяжелой и даже фатальной сердечно-сосудистой патологией, что позволяет предполагать неадекватность ультрафильтрации, хотя способность к последней нам специально проследить не удалось.

Механизмы, лежащие в основе потери брюшиной способности к ультрафильтрации, в настоящее время интенсивно изучаются. По мнению большинства авторов, это нарушение чаще всего обусловлено усилением проницаемости брюшины для низкомолекулярных веществ, следствием которого является ускоренная реабсорбция глюкозы из диализирующего раствора и исчезновение таким образом коллоидно-осмотического градиента, определяющего транспорт жидкости из капилляров в брюшную полость [8, 12]. Не исключаются также и другие причины, такие как снижение транспорта воды через трансэндотелиальные водные поры, имеющие важное значение в обеспечении ультрафильтрации [32], ускоренное всасывание диализирующего раствора через лимфатическую систему либо независимо от нее, а также уменьшение площади перитонеальной диализирующей мембраны вследствие ее фиброза [17, 20].

Отрицательное прогностическое значение повышенного транспорта через брюшину низкомолекулярных веществ выявилось в наших исследованиях с такой же очевидностью, как и в работах ряда других авторов [1, 2, 23, 27]. В группе больных, у которых по данным РЕТ отношение концентрации креатинина в диализате к его уровню в крови превышало 0,82, двухлетняя выживаемость составляла 60%, в то время как в случаях, когда этот показатель находился в диапазоне от 0,65 до 0,81, она была равна 90% ($p < 0,05$) (рис. 9). С этим полностью согласуется и тот факт, что среди пациентов, у которых со временем ПД оказался неэффективным, преобладали так называемые «высокие транспортеры» (рис. 10).

Причины усиления транспортных свойств брюшины являются предметом углубленных исследований. В настоящее время убедительно показана важная

роль повреждающего действия диализирующих растворов, и в частности таких их нефизиологических параметров как низкий рН, высокое содержание глюкозы, присутствие продуктов ее деградации, образующихся в процессе стерилизации растворов, гиперосмолярность [8, 14, 25]. Именно эти данные стимулируют разработку новых, более физиологических растворов.

Среди факторов, приводящих к повреждению брюшины, рассматриваются также перитониты. Однако, если при остром воспалении брюшины усиление ее транспортных свойств не вызывает сомнения, то мнения о связи такого нарушения с перенесенными перитонитами весьма противоречивы. В то время как одни авторы эту связь полностью отрицают [10, 13, 20], Davies и соавт. (1996) показали, что перитониты, перенесенные в первые 18 мес. ПД, могут отрицательно сказываться на проницаемости брюшины в более поздние сроки. Kawagushi (1999), изучая возможности ПД как долговременной терапии, наряду с высокой выживаемостью этого метода в отдельных центрах Европы, отметил также присущую им исключительно низкую (один эпизод на 54 мес.) частоту перитонитов.

В наших наблюдениях перитониты развивались чаще всего в интервале с четвертого по двенадцатый месяц лечения (рис. 8), то есть именно в те сроки, на которые указывают Davies и соавт. (1996). Другой особенностью наших наблюдений является относительно высокая частота перитонитов (у 49% больных). И хотя только у 24% больных непосредственной причиной прекращения ПД были перитониты, тем не менее наше внимание привлек тот факт, что среди больных, у которых была констатирована неэффективность ПД, более половины (57%) составляли пациенты с повторными, многократными (3 и более) эпизодами перитонита. С этим полностью согласуется и снижение 3-летней выживаемости этих больных. При этом заслуживает внимания тот факт, что уровень КТ/V у больных с неблагоприятным исходом лечения, то есть умерших или переведенных на лечение гемодиализом, поддерживался в том же диапазоне (не ниже 1,75), как и у пациентов, успешно леченных ПД (рис. 14). Таким образом, наши данные полностью согласуются с точкой зрения других авторов, утверждающих, что адекватность диализа предполагает не только достаточный уровень очищения от токсических продуктов метаболизма, но и поддержание других параметров гомеостаза, и в частности – баланса жидкости [1, 3, 10, 12]. Очевидно, что индекс КТ/V

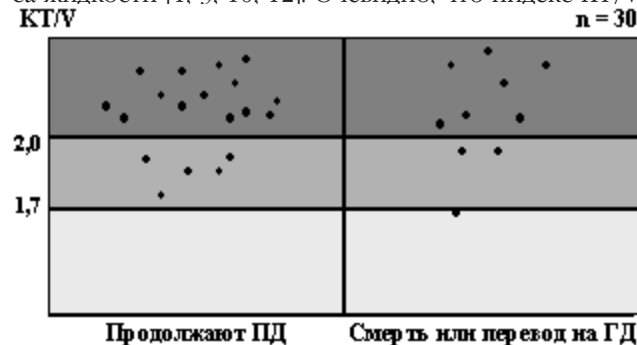


Рис. 14. Связь между КТ/V и исходом ПД (длительность лечения ≥ 12 месяцев)

является необходимым, но недостаточным критерием оценки результатов лечения.

Вместе с тем, как уже было отмечено выше, неэффективность ПД в наших наблюдениях чаще всего могла рассматриваться как следствие неадекватной ультрафильтрации и связанной с этим неконтролируемой гипергидратации. Последняя лежала в основе появления или усугубления застойной сердечной недостаточности, которые и были наиболее частыми причинами смерти или перевода на гемодиализ. Специального внимания при этом заслуживает тот факт, что проблемы контроля гипергидратации значимо чаще выявлялись у больных, перенесших 3 и более эпизодов перитонита. Соответственно и 3-летняя выживаемость этих больных оказалась значимо ниже, чем у пациентов, перенесших не более двух перитонитов (рис. 11). Эти данные дают основание полагать, что повторные перитониты могут вызывать необратимое повреждение перитонеальной мембраны, усугубляющее повышение ее проницаемости, неизбежно возникающее с увеличением продолжительности ПД [3, 12]. В качестве косвенного подтверждения этого предположения, в частности, может рассматриваться преобладание «высоких транспортеров» в группе больных, у которых ПД оказался неэффективным. С этим же согласуется и тот факт, что вероятность несостоятельности методики ПД и частота перитонитов в наших наблюдениях были несколько выше, чем в работах других авторов [1, 11]. Этот вопрос, однако, нуждается в дальнейшем уточнении.

Следует отметить, что, как и в сообщениях других авторов, среди нефатальных осложнений ПД перитониты у прослеженных нами больных занимали лидирующее место (рис. 6). Тем не менее, у половины пациентов они не развивались на протяжении всего (от 3 до 60 мес.) срока лечения. Интересно, что как и Shaefer et al., при расчете вероятности возникновения перитонита в разные сроки ПД мы выявили наиболее высокую склонность к ним в интервале с третьего по девятый месяц лечения, тогда как по истечении 12 мес. частота перитонитов снижалась и со временем мало изменялась (рис. 8). Представляется, таким образом, что развитие остро воспаления брюшины определяется не только бактериальной контаминацией, вероятность которой с увеличением длительности ПД может возрастать, но и действием других факторов, снижающих защитные функции перитонеальной мембраны и, в частности, мезотелия. Принимая во внимание, что у преобладающего большинства наших пациентов к началу ПД функция почек была резко снижена, что, как правило, сопровождалось тяжелой уреимией, нельзя исключить, что последняя может быть одним из таких факторов. Этот вопрос, однако, требует специального изучения.

Заключение

Перитонеальный диализ является эффективным методом заместительной терапии ХПН, применение которого, однако, относительно часто ограничивается только пятью годами, что связано с постепенно развивающейся утратой способности брюшины к ультрафильтрации. Этот процесс лежит в основе неконтролируемой гипергидратации и связанных с этим фатальных сердечно-сосудистых осложнений. По нашим данным, важным фактором, увеличивающим вероятность раз-

вития несостоятельности или неэффективности ПД, являются многократные повторные перитониты. В связи с этим представляется, что одним из подходов, снижающих угрозу несостоятельности ПД, является эффективная профилактика перитонитов. Возможно также, что определенное значение в этом имеет более раннее (при уровне клиренса креатинина выше 15 мл/мин) начало диализа.

Литература

1. Churchill D.N., Thorpe K.E., Nolph K.D., Keshaviah P.R., Oreopoulos D.G., Page D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 1285–1292.
2. Davies S.J., Phillips L., Griffiths A.M., Russel L., Naish P.F., Russel G.I. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1998; 54: 2202–2217.
3. Davies S. How to maintain fluid balance in long-term peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S 332–S 336.
4. Fenton S.S.A., Shaubel D.E., Desmeules M., Morrison H.I., Mao Y., Copleston P. et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: A comparison of adjusted mortality rates. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 30: 332–342.
5. Flessner M.F. Changes in the peritoneal interstitium and their effect on peritoneal transport. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S77–S82.
6. Gokal R. Peritoneal dialysis: Global Update. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, Suppl. 2: S11–S15.
7. Gokal R., Jacubowsky C., King C., Hunt L., Boyle et al. Outcome in patients on CAPD and hemodialysis: A four year analysis of a prospective multicentre study. *Lancet.* 1987; ii: 1105–1109.
8. Gokal R. Extending time on therapy with Extraneal. 3 European Peritoneal Dialysis Meeting. 1998.
9. Heimbürger O., Wang T., Lindholm B. Alteration in water and solute transport with time on peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S 83–S 90.
10. Heimbürger O., Waniewski J., Werynski A., Tranaeus A., Lindholm B. Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int.* 1990; 38: 495–506.
11. Kawaguchi Y. Peritoneal dialysis as long-term treatment: comparison of technique survival between Asian and Western populations. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S327–S328.
12. Krediet R.T., Zeevers M.M., Ho-dac-Pannekeet M.M., van der Wal A.C. et al. The effect of various dialysis solutions on peritoneal membrane viability. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S257–S266.
13. Krediet R.T., Boeschoten E.W., Zuyderhoudt F.M.A., Arisz L. Peritoneal transport characteristics of water, lowmolecular weight solutes and proteins during long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Bull.* 1986; 6: 61–65.
14. Liberek T., Topley N., Mistry C.D. et al. Cell function and viability in glucose polymer peritoneal dialysis fluids. *Perit. Dial. Int.* 1993; 13: 104–111.
15. Maiorka R., Vonesh E.F., Cavalli P.L., De Vecchi A. et al. A multicentre selection adjusted comparison of patient and technique survival on CAPD and hemodialysis. *Perit. Dial. Int.* 1991; 11: 1148–1157.
16. Monquil M.C., Imbolz A.L., Strujik D.G., Krediet R.T. Does impaired transcellular water transport contribute to net ultrafiltration failure during CAPD? *Perit. Dial. Int.* 1995; 15: 42–48.
17. Mulder J., Krediet R.T. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: A181.
18. Ota K., Mineshima M., Watanabe N., Naganuma S. Functional deterioration of the peritoneum: does it occur in the absence of peritonitis? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1987; 2: 30–33.
19. Park M.S. a. Lee H.B. AGE accumulation in peritoneal membrane and cavity during peritoneal dialysis and its effect on peritoneal structure and function. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S53–S57.
20. Pollock C.A., Ibbels L.S., Halett M.D., Cocksedg B. et al. Loss ultrafiltration in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit. Dial. Int.* 1989; 9: 107–110.
21. Rippe B., Carlson O. Role of transcellular water channels in peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S 95–S 101.
22. Ronco C., Feriani M., Virga G., Amici G., LaGreca G. Peritoneal dialysis: adequacy beyond Kt/V. *Per. Dial. Int.* 1999; V.19, Suppl. 2, S32.
23. Selgas R., Fernandes-Reyes M.J., Bosque E., Bajo M.-A. et al. Functional longevity of the human peritoneum: How long is continuous

peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23: 64–73.

24. Slater ND, Cope GH, Raftery AT. Peritoneal ultrafiltration after chronic exposure to dialysis fluid. *Perit. Dial. Int.* 1992; 12: 48–50.

25. Topley N, Mackenzie RK, Peterson MM, et al. In vitro testing a potentially biocompatible continuous ambulatory peritoneal dialysis fluid. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1991; 6: 574–581.

26. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant BF, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit. Dial. Bull.* 1987; 7: 138–147.

27. Wang T, Heimburger O, Wanieuski J, Bergstrom G, Lindholm B. Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small solute removal and higher mortality in CAPD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1242–1279.

28. Weiss M, Saxena AK, Monnier VM. Pharmacological modulation of AGE's: a unique role for redox-active metal ions. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, Suppl. 2: S62–S67.