

Перитонеальный диализ: отдаленные результаты лечения, факторы, их определяющие, и клиническая патофизиология метода

(Обзор литературы)

А.М. Андрусев

Московский городской нефрологический центр ГКБ № 52

Peritoneal dialysis: long-term results, their determinants, and clinical pathophysiology

Review

A.M. Andrusev

Ключевые слова: перитонеальный диализ, отдаленные результаты, выживаемость больных, выживаемость метода, патофизиология.

Лечение хронической почечной недостаточности (ХПН) стоит в ряду наиболее актуальных задач современного здравоохранения. Решение этой проблемы непосредственно связано с развитием заместительной почечной терапии, одним из видов которой является постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД).

Ряд публикаций свидетельствует о том, что выживаемость пациентов перитонеального диализа (ПД) и гемодиализа (ГД) сопоставима [57, 70, 71, 79, 222]. Тем не менее долговременное применение ПД невозможно у значительной части больных [40, 104, 121, 123, 162]. Так, примерно у половины пациентов ПАПД может быть использован с эффектом не более 5–6 лет, и по истечении этого срока им требуется перевод на ГД. В связи с этим проблема длительного лечения больных с ХПН методом ПД является предметом интенсивного изучения.

Неблагоприятный исход ПД в значительной мере обусловлен факторами, непосредственно связанными с самой его методикой. В первую очередь это функциональная недостаточность брюшины (ФНБ) вследствие длительного контакта с диализующим раствором [22, 150, 154, 157, 166] и диализные перитониты (ДП) [40, 59, 87, 209, 213].

Разработка в 1976–78 гг. R.P. Popovich и J.W. Moncrief концепции постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) и обоснование его физиологических принципов позволили с успехом внедрить этот вид диализа в широкую клиническую практику [194, 195]. В течение последних двадцати лет количество больных,

получающих перитонеальный диализ (ПД), неуклонно возрастает, и к 2002 г. оно превысило 130 000 [95].

Однако за эти же годы стало очевидным, что успешное использование ПД почти у половины больных ограничивается лишь 5 годами, по истечении которых он оказывается несостоятельным, и пациенты нуждаются в переводе на гемодиализ (ГД) [54, 70, 121, 167, 209].

Этот факт стимулировал углубленное изучение физиологии и патологии брюшины и, в частности, ее структуры и функции в условиях экспозиции диализных растворов [105, 129, 138, 140, 244, 245]. В результате были созданы более биосовместимые диализные растворы, что существенно расширило возможности использования ПД для долговременного лечения хронической почечной недостаточности. Но этот вопрос, однако, остается еще до конца не выясненным.

Другой стороной проблемы клинического использования ПД, которая в равной мере относится и к ГД, является относительно высокий уровень летальности, особенно спустя первые 3–5 лет лечения [40, 59, 69, 70]. В связи с этим в настоящее время интенсивно изучаются факторы риска фатальных осложнений ПД, а также пути повышения его адекватности.

Выживаемость больных в условиях лечения перитонеальным диализом

Краткосрочные результаты лечения ПД в настоящее время достаточно высоки. Однолетняя выживаемость больных превышает 80%, причем в последние годы можно даже констатировать тенденцию к ее дальнейшему повышению [212]. Так, на основании анализа более 30

000 наблюдений A. Guo и S. Mujais установили, что если в 1999 г. однолетняя выживаемость ПД-больных составляла $82,47 \pm 0,4\%$, то в 2000 г. она повысилась до $84,10 \pm 0,39\%$, а в 2001 г. – до $86,19 \pm 0,38\%$ [104].

Первый анализ отдаленных результатов ПД приходится на период с 1981 по 1990 г. Его результаты вызвали определенный пессимизм в отношении дальнейших перспектив этого метода, ибо на их основании создало впечатление низкой, в сравнении с ГД, эффективности ПД [97, 177]. Позже, в середине 90-х годов, предметом серьезной дискуссии стала публикация W.E. Bloembergen с соавт. [34]. Это была первая попытка оценить в большой популяции диализных больных риск смерти в условиях лечения ГД и ПД. Изучив результаты лечения 93% пациентов, начавших ГД или ПД в США в период с 1987 по 1989 г. (170 700 пациенто-лет), авторы установили достоверное повышение риска смерти у больных ПД по сравнению с пациентами ГД как в целом во всей группе ($1,19$; $p < 0,001$), так и отдельно у пациентов с сахарным диабетом ($1,38$; $p < 0,001$) и без диабетической нефропатии ($1,11$; $p < 0,001$). Эти данные позволили им сделать однозначный вывод о недостаточной эффективности ПД.

Основными оппонентами W.E. Bloembergen и соавт. в упомянутой дискуссии выступили S.S.A. Fenton с соавт. [79]. В одной из своих наиболее представительных и часто цитируемых работ, опубликованной в 1997 г., они привели данные об отдаленных результатах лечения ПД и ГД 11 970 больных, наблюдавшихся в различных диализных центрах Канады в период с января 1990 г. до декабря 1994 г. Это исследование отличалось от работы W.E. Bloembergen и соавт. более корректным анализом результатов каждого из видов диализа с выделением групп больных, сопоставимых по возрасту, полу, сопутствующей патологии, основному заболеванию и другим важным параметрам [79]. S.S.A. Fenton с соавт. установили, что 5-летняя выживаемость больных в условиях обоих видов диализа не различается и составляет около 40%. Кроме того, используя ту же методику статистического анализа, что и W.E. Bloembergen, но применив ее к оценке данных в сопоставимых группах больных, S.S.A. Fenton с соавт. показали, что относительный риск смерти при применении ПД даже ниже такового в условиях ГД. Это относится как к больным с недиабетическими нефропатиями, так и к страдающим сахарным диабетом в разных возрастных группах. В частности было установлено, что у ПД-пациентов без диабета в возрасте от 0 до 64 лет относительный риск смерти в сравнении с пациентами ГД равен 0,54, а у больных СД той же возрастной группы – 0,73 (0,68–0,78). У ПД-больных старше 65 лет величина этого показателя составляла 0,88, если они страдали сахарным диабетом, и 0,76 при отсутствии последнего.

Спустя год после этой публикации появилось сообщение S.J. Davies с соавт., в котором были приведены материалы двух крупных Европейских центров, обобщивших результаты наблюдений 417 пациентов, получавших ГД, и 597 пациентов, лечившихся ПД [70]. Во всех случаях ГД или ПД были первыми видами заместительной почечной терапии (ЗПТ). Результаты лечения были оценены как в общих группах больных, так и в группах, сопоставимых по полу, возрасту, сопутствующей патологии и заболеванию, приведшему

к ХПН. Данные, полученные S.J. Davies с соавт., подтвердили одинаковую 5-летнюю выживаемость ПД- и ГД-больных, которая, как и в наблюдениях S.S.A. Fenton, оказалась равной примерно 40%. Не было выявлено различий и в 8-летней выживаемости, составившей 21% при лечении ПД и 22% в условиях ГД. Интересно, что в обоих приведенных исследованиях в первые 4 года лечения выживаемость ПД больных в сравнении с таковой в условиях ГД оказалась достоверно более высокой, и только к 5-му году различия стирались. Исключение составили лишь пациенты с сахарным диабетом старшей возрастной группы, выживаемость которых при использовании ПД и ГД за весь прослеженный авторами период достоверно не различалась.

Если 5-летняя выживаемость пациентов ПД изучена достаточно подробно и составляет, по данным разных авторов, от 38 до 60% [57, 70, 79, 210, 222], то наблюдений 8- или 10-летнего лечения ПД к настоящему времени пока немного. В этом отношении особого внимания заслуживает работа A.M. Cueto-Manzano с соавт., в которой анализируются результаты одного из крупнейших диализных центров Латинской Америки. В наблюдениях этой группы авторов выживаемость больных при использовании ПД как первого метода ЗПТ через 5, 8 и 10 лет лечения составила 50, 39 и 29% соответственно [59].

Сравнивая эффективность ГД и ПД, многие исследователи отмечают ряд существенных достоинств последнего. Главными из них являются более продолжительный срок сохранности остаточной функции почек, отсутствие проблем сосудистого доступа, снижение вероятности инфицирования вирусами гепатита [27, 167, 232]. Сообщается также об уменьшении у ПД-пациентов риска отсроченной функции почечного трансплантата [32, 144]. Эти достоинства, равно как и уже упомянутый неуклонный рост количества ПД-больных, явились предпосылками для создания концепции так называемого *интегрированного подхода к заместительной терапии ХПН*. Его суть заключается в оптимальной комбинации разных видов ЗПТ с использованием достоинств каждого метода так, чтобы максимально продлить жизнь пациента. В частности, в случаях относительно сохранной остаточной функции почек, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) равна примерно 10–12 мл/мин, оптимальным первым видом ЗПТ является ПД, который затем сменяется трансплантацией почки или ГД. Преимущества такого подхода с использованием ПД как «терапии первой линии» становятся очевидными из работ R. Gokal, G.A. Coles, W. Van Biesen и N. Lameire с соавт. и др. [8, 55, 96, 147, 230]. Эти авторы показали, что начало ЗПТ с ПД позволяет значительно продлить жизнь пациентов с ТХПН, а в ряде случаев ПД вообще оказывается единственно возможным методом заместительного лечения.

Структура летальности и факторы риска смерти в условиях лечения перитонеальным диализом

Значение сердечно-сосудистых заболеваний и факторы риска их развития в условиях перитонеального диализа

Кардиоваскулярная патология (КВП) является ос-

новой причиной смерти пациентов ПД, как и больных, получающих другие виды ЗПТ. В структуре летальности пациентов хронического диализа, по данным регистров разных стран, она составляет от 35 до 52% [14, 106, 196, 199]. При этом в условиях ПД чаще всего развивается фатальная прогрессирующая сердечная недостаточность (СН), и ее удельный вес в структуре летальности ПД-больных равен 24–30%. Цереброваскулярные заболевания составляют 10–15%, а инфаркт миокарда – 7–12% от всех случаев смерти пациентов перитонеального диализа [84, 120, 230].

Известно, что кардиальная патология развивается еще на преддиализной стадии ХПН. Поэтому только 16% пациентов, поступающих на лечение ПД, имеют нормальную эхокардиографическую картину, тогда как у 41% больных к этому времени имеет место концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), у 27% – дилатация левого желудочка (ДЛЖ), а в 16% случаев выявляется систолическая дисфункция миокарда [115].

По современным представлениям, развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при ХПН обусловлено действием комплекса факторов. Среди них могут быть выделены как факторы, свойственные общей популяции, так и специально присущие ХПН. К последним относят анемию, оксидантный стресс, хроническое воспаление, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и ряд других [2, 6, 12, 131, 150, 197]. В условиях ПД дополнительно включается действие и некоторых других механизмов, сочетание которых с исходными факторами риска определяет еще более высокую вероятность развития КВП, так что у пациентов ПД она в 15–25 раз выше, чем в общей популяции [196]. Более того, в ряде случаев ССЗ в условиях ПД развиваются *de novo*. Так, в ретроспективном исследовании A. Harnett с соавт. было показано, что у больных, получавших ПАПД в течение $28,8 \pm 24,9$ мес. и не имевших к его началу артериальной гипертензии (АГ) и кардиальной патологии, к концу наблюдения с высокой частотой выявляются гипертрофия и дилатация левого желудочка [106]. A. R.N. Foley и P.S. Parfrey сообщают, что не менее чем у 25% больных в условиях ПД констатируется СН *de novo* [84].

N. Lameire и H. Noeben, как и ряд других авторов, в условиях ПД выделяют так называемые гемодинамические и метаболические факторы риска ССЗ, подчеркивая при этом, что лидирующей роли какого-либо одного из них до сих пор показано не было [3, 44, 54, 115].

К гемодинамическим фактором риска КВП у ПД-пациентов, как и вообще у больных с ХПН, относят анемию и АГ, ассоциированную, главным образом, с хронической объемной перегрузкой (ХОП). Последняя в условиях ПД приобретает особое значение в связи с известными трудностями контроля баланса жидкости, чреватых прогрессирующей ретенцией натрия и воды [44, 85, 196]. Персистирующая у ПД-пациентов гипергидратация, таким образом, может существенно усугублять вообще присущую ХПН объемную перегрузку левого желудочка, ответом на которую, как полагают, и является ГМЛЖ. При этом в условиях ПД ГМЛЖ может прогрессировать, а у части больных, как только что упомянуто, даже формироваться *de novo* [60, 84, 102, 106].

Хроническая объемная перегрузка в условиях ПД связана, как отмечено выше, с ограничениями возмож-

ностей контроля баланса жидкости, что, в свою очередь, может быть следствием регрессии остаточной функции почек (ОФП), с одной стороны, и функциональной недостаточности брюшины с потерей ее ультрафильтрационной способности – с другой. Сочетание этих двух факторов, по мнению многих авторов, прогностически неблагоприятно и определяет развитие кардиальных осложнений у пациентов ПД [39, 48, 52, 60, 89, 134].

Значение артериальной гипертензии (АГ) как независимого предиктора кардиальной дисфункции и смерти диализных больных убедительно продемонстрировано рядом исследований [44, 85, 146, 176]. Среди них особого внимания заслуживает работа R.N. Foley с соавт. [85]. В проспективном исследовании 432 пациентов (261 – на ГД и 171 – на ПД), лечившихся диализом в среднем в течение 41 мес., эти авторы показали, что повышение среднего АД (САД) на каждые 10 мм рт. ст., начиная с уровня 98 мм рт. ст., сопровождается возрастанием на 48% риска развития как концентрической ГМЛЖ, так и дилатации ЛЖ. Риск прогрессии ИБС при этом увеличивается на 39%, а СН – на 44%. Повышение САД выше 106 мм рт. ст. ассоциируется со значимым изменением индекса массы миокарда левого желудочка (ИМЛЖ) и объемных характеристик сердца, а также развитием *de novo* как СН, так и ИБС. Этот эффект, по данным авторов, не зависит от вида диализа, возраста, наличия сахарного диабета (СД) и ИБС, а также уровня гемоглобина и альбумина плазмы. С данными R.N. Foley и соавт. [85] согласуются результаты исследования M.-C. Wang с соавт., которые показали, что для формирования ГМЛЖ у пациентов, не имевших ее к началу ПД, имеют значение уровни дневного и ночного АД [239]. По данным этой группы авторов, у пациентов ПД с сопоставимыми индексами массы тела и объемами ультрафильтрации (УФ) повышение систолического АД более чем на 30% в ночное время ассоциируется с высоким риском развития ГМЛЖ вне зависимости от клинико-демографических параметров и режимов диализа. Так, во всех случаях повышения ИМЛЖ ночное САД было выше, чем при нормальном ИМЛЖ, и в среднем оно составляло $103,3 \pm 13,3$ и $92,0 \pm 12,4$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,0187$.

Интересно, что M.-C. Wang с соавт. получили также данные о связи между режимом ПД, выраженностью АГ в разное время суток и ГМЛЖ [59]. В их наблюдениях пациенты, которым применялся постоянный циклический ПД (ПЦПД), при котором УФ в основном (на 81%) осуществлялась в течение ночи, имели достоверно более высокий ИМЛЖ, чем больные, получавшие ПАПД, когда преобладала дневная УФ, а по ночам она была минимальной ($132,9 \pm 52,7$ и $100,8 \pm 24,2$ г/м² соответственно; $p < 0,05$). Комментируя это наблюдение, авторы делают вывод, что возникающие в условиях ПЦПД ночная гипертензия и дневная относительная объемная перегрузка способствуют развитию/прогрессированию ГМЛЖ.

В этом аспекте следует специально подчеркнуть, что в качестве одной из важных гемодинамических причин прогрессирования кардиальной дисфункции, специально присущей ПД, рассматривается значимое **повышение внутрибрюшного давления**, ассоциированное с использованием больших объемов диализирующего раствора. Показано, что у пациентов с

ДЛЖ в условиях обменов с объемом диализирующего раствора 3 л и более значимо уменьшается объем левого желудочка в диастолу и, как следствие, снижается сердечный выброс. При этом уменьшение насосной функции сердца тесно коррелирует с повышением внутрибрюшного давления [115].

Анемия является общепризнанным гемодинамическим патогенетическим фактором ССЗ при ХПН, при этом известно, что в первые годы ПД она не столь выражена, как при лечении ГД [9, 35, 176, 223], что объясняется рядом причин. К ним относятся: более сохранная остаточная функция почек и соответственно более высокий уровень эндогенного эритропоэтина, более эффективное удаление ингибиторов эритропоэза, накапливающихся при уремии [7, 35], исключение кровопотерь, а также действия факторов, сокращающих срок жизни эритроцитов и ряд других [6, 180]. Однако уже к 4–5-му году после начала ПД различия в уровне гемоглобина у ГД- и ПД-пациентов стираются, и анемия у пациентов ПД, как и в популяции ГД-больных, начинает играть заметную роль в формировании и прогрессировании КВП [102, 115, 176].

К метаболическим факторам риска развития КВП в условиях ПД относят широкий спектр нарушений, как вообще свойственных ХПН и возникающих еще на ее преддиализной стадии, так и ряд специфических расстройств, обусловленных особенностями методики ПД. Наиболее значимыми причинами КВП у пациентов ПД считают нарушения липидного обмена, гипергомоцистеинемия, гиперинсулинемию и оксидативный стресс [199, 214, 239]. Кроме того, в современной литературе большое внимание уделяется значению таких факторов риска КВП, как накопление конечных продуктов гликозилирования (КПГ), а также уже упомянутых выше нарушений фосфорно-кальциевого обмена, хронического воспаления и белково-энергетической недостаточности [131, 150, 197].

Дислипидемия в целом и гиперхолестеринемия в частности, по мнению S. Prichard, ассоциируется с очень высоким риском развития и прогрессирования атеросклероза у пациентов ПД. Последний особенно высок в случаях наследственной гиперхолестеринемии, когда имеется дефект рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) [10, 196, 197]. Повышение уровня этой атерогенной липидной фракции при ХПН (уже на ее преддиализной стадии) определяется снижением продукции печеночной липазы и нарушением синтеза липопротеинлипазы, что приводит к уменьшению расщепления липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [198]. Важное значение в механизме атерогенеза при ХПН имеет также и свойственное ей повышение в несколько раз по сравнению с общей популяцией уровня липопротеина (а) (ЛП(а)) [133].

С началом ПД отмечается явный рост уровней общего холестерина, ЛПНП, аполипопротеина В (АpoВ), что в сочетании со значительными потерями белка через перитонеальную мембрану определяет сдвиги, сходные с таковыми при нефротическом синдроме [197]. Кроме того, уже в течение первых нескольких месяцев ПД выявляется дальнейшее нарастание концентраций ЛП(а), аполипопротеина А₁ (АpoА₁) и триглицеридов (ТГ), коррелирующее с абсорбцией глюкозы из диализирующего раствора [116, 131]. Таким образом, достаточно быстро

липидный профиль у пациентов ПД становится крайне высоко атерогенным, что определяет более высокую угрозу развития атеросклероза в сравнении с таковой в условиях ГД [116, 197, 199, 214].

Гиперинсулинемия, которая, как и гипергомоцистеинемия, признается в настоящее время независимым и неизбежно присущим ХПН фактором риска ИБС, в условиях ПД приобретает особое значение [36, 83, 197, 214]. Прежде всего, нагрузка глюкозой – обязательным компонентом стандартного диализного раствора – усугубляет уже имеющийся гиперинсулинемический статус и резистентность к инсулину. Кроме того, гиперинсулинемия при ПД, как полагают, может быть связана с возможным, особенно при длительном лечении, значительным увеличением массы интраабдоминального жира. Так, A. Fernstrom с соавт. показали, что повышение уровня инсулина в крови у пациентов ПД коррелирует с увеличением объема жировой ткани в брюшной полости, которое более характерно для больных с КВП [82].

Хроническое воспаление (ХВ) в условиях ПД может играть особую значимую роль. У ПД-больных оно может быть связано не только с исходным уремическим статусом, но и с частыми инфекционными осложнениями ПД, среди которых первостепенную роль играют диализные перитониты [196]. Еще более существенно, что при лечении ПД возникает системный воспалительный ответ на воздействие недостаточно физиологичных диализирующих растворов [37] (более подробно будет рассмотрено ниже).

Хронический воспалительный процесс проявляется повышением уровня в крови ряда провоспалительных факторов и, прежде всего, С-реактивного белка (СРБ). С последним, в свою очередь, ассоциируется повышение тяжести атеросклероза и увеличения риска инфаркта миокарда и внезапной смерти [94, 115, 197, 214, 254]. Наряду с проатерогенным действием ХВ в современной литературе широко обсуждается также его значение в формировании других ССЗ, и в частности ГМЛЖ [106, 190, 192, 196].

Гипоальбуминемия, весьма часто выявляемая у пациентов ПД, с одной стороны, является маркером БЭН, а с другой стороны, рассматривается рядом авторов как маркер ХВ [49, 159, 197, 253]. Показано, что низкий уровень альбумина крови ассоциируется с высоким риском развития КВП, и, в частности, снижение альбумин- α -1-глобулина выявляется достоверно у пациентов ПД с инфарктом миокарда, так же как и у больных с нормальной функцией почек [128, 131].

Непосредственная роль гипоальбуминемии в генезе атеросклеротического или тромботического поражения сердечно-сосудистой системы пока окончательно не установлена, и в литературе обсуждается вопрос о ее возможном опосредованном (через дислипидемию) влиянии. При анализе клинического материала, однако, большинству исследователей не удалось выявить четкой корреляции между гипоальбуминемией и гиперхолестеринемией. И все же W.S. Yang с соавт. обнаружили в условиях ПД негативную связь между уровнем альбумина и концентрацией общего холестерина, АpoВ и ЛП(а) [131]. Эти же авторы описали 10 пациентов ПД, у которых при устранении выраженной гипоальбуминемии выявлялась отчетливая тенденция к снижению

общего холестерина, ЛПНП и *ApoB* [249]. Эти данные согласуются с результатами экспериментальных исследований S. Prichard, которые демонстрируют прямой дозозависимый ингибирующий эффект альбумина на продукцию *ApoB* в культуре трансформированных клеток печени человека HepG2 [198].

В других исследованиях была установлена тесная обратная корреляция между уровнем альбумина крови и концентрацией такого возможного фактора риска КВП, как фибриноген. В частности, было обнаружено, что быстрое повышение альбумина крови у пациентов ПД сопровождается достоверным снижением уровня в крови фибриногена [128]. Кроме того, была найдена негативная корреляция концентрации альбумина крови и агрегационной способности тромбоцитов. При этом оказалось, что инфузия альбумина пациентам, у которых на фоне ПД имелась гипоальбуминемия, способствует снижению агрегации тромбоцитов и улучшает в целом реологические показатели крови, которые в условиях ПД значимо хуже, чем на фоне ГД [130].

Обсуждая значение гипоальбуминемии, следует отметить также предположение о ее усугубляющем действии на оксидативный стресс. Хотя роль альбумина как антиоксиданта однозначно не определена, к настоящему времени получены убедительные данные, демонстрирующие снижение перекисного окисления липидов при недостаточном уровне альбумина крови [131]. Кроме того, показано угнетение антиоксидантных функций нейтрофилов у пациентов ПАПД с гипоальбуминемией [173].

Оксидативный стресс рассматривается в последнее время как важный фактор риска КВП при ТХПН вообще и в условиях диализа в частности [13, 160, 196]. В качестве возможных его причин у диализных больных называют, в первую очередь, нарушения гомеостаза, вызванные как самой уремией, так и сопутствующей ей БЭН. Последние, по мнению J. Himmelfarb и R.T. Krediet с соавт., включают накопление конечных продуктов гликозилирования, весьма характерное для ПД, снижение концентрации ряда антиоксидантных факторов, повышение уровней в крови гомоцистеина, ЛП(а) и таких ингибиторов NO-синтазы, как асимметричный диметиларгинин (ADMA) и его стереоизомер симметричный диметиларгинин (SDMA) [78, 113, 115]. Важным фактором, провоцирующим развитие оксидативного стресса, считается уже отмеченное выше ХВ [196].

Накопление конечных продуктов гликозилирования (КПГ), патологическая роль которых хорошо изучена в диабетологии, в последнее время все чаще обсуждается и как один из важных патогенетических механизмов ССЗ при уремии [197, 211, 245]. Их высокую концентрацию при уремии объясняют не только снижением ренальной экскреции и недостаточным диализным клиренсом, но и избыточным образованием вследствие присущего уремии карбонильного и карбоксильного стресса [117, 170]. Очевидно, что в условиях ПД с использованием стандартных диализирующих растворов в силу постоянной перегрузки глюкозой риск образования и накопления в плазме КПГ должен возрастать. Вместе с тем корреляции между концентрацией глюкозы в диализирующем растворе и концентрацией КПГ в плазме крови у пациентов ПД не выявлено, и в целом содержание этих веществ в крови в условиях ПД

такое же или даже ниже, чем у больных на ГД [29]. Это убедительно показано для таких структурно идентифицированных КПГ, как гликозилированный IgG, димер глиоксаль-лизина (GOLD), пирралин и пентазидин [62, 81, 114, 152]. Тем не менее установлено, что уровень КПГ в диализате напрямую зависит от концентрации глюкозы в диализирующем растворе и длительности ПД, и роль этих продуктов в повреждении эндотелия сосудов, в том числе брюшины, у пациентов ПД не вызывает сомнения [114, 152, 184]. Таким образом, в условиях ПД КПГ могут оказывать как непосредственное повреждающее действие на сосудистую стенку, так и действовать опосредованно через структурные изменения перитонеальной мембраны и связанное с этим формирование функциональной недостаточности брюшины и упомянутой выше недостаточности УФ. Последнее, как уже было рассмотрено, играет весьма значимую роль в развитии КВП в условиях ПД [44, 60, 89].

Поражения периферических сосудов являются более редким, но весьма серьезным и нередко фатальным вариантом ССЗ в условиях длительного диализа, в частности ПД [33, 115, 197]. Независимо от вида диализа развитие этой патологии связано как с поражением сосудов в рамках атеросклеротического процесса, так и, главным образом, с обусловленным ХПН и трудно корригируемым диализом нарушением гомеостаза фосфора и кальция, следствием чего является сосудистая кальцификация [115, 196].

Эти же расстройства гомеостаза лежат в основе кальцификации аорты, коронарных артерий и клапанного аппарата сердца, которые, как правило, выявляются в отдаленные сроки лечения диализом и не зависят от его вида [33, 47, 196].

Таким образом, анализ литературы позволяет считать, что разнообразные, нередко фатальные ССЗ в условиях ПД обусловлены, главным образом, действием комплекса различных факторов риска КВП, вообще присущих ТХПН, независимо от вида ЗПТ. Тем не менее специфика метода ПД позволяет выделить среди них превалирующие или даже специально присущие этому виду диализа. Складывается впечатление, что если в условиях ГД преобладающим вариантом КВП, по крайней мере в первые годы лечения, является ГМЛЖ, то у ПД-пациентов наибольшую угрозу представляют СН и ускоренное прогрессирование атеросклероза.

Диализные перитониты как причина смерти при лечении перитонеальным диализом

Специфическое осложнение ПД – диализный перитонит (ДП) – составляет 7–12% от всех случаев смерти у пациентов ПД [22, 59, 87, 159]. Другие инфекционные осложнения приводят к фатальному исходу у 10–12% от числа умерших больных и не являются предметом специального изучения в современной литературе. На долю других осложнений (белково-энергетическая недостаточность, злокачественные новообразования, прогрессирование основного заболевания и др.) при ПД приходится до 20% случаев смерти. И наконец, у 10–12% умерших больных в качестве непосредственной причины летального исхода констатируется неадекватный диализ [35, 57, 59, 70, 226].

Прогноз *диализного перитонита* во многом опре-

деляется этиологическим агентом и путем его контаминации, а также терапевтической тактикой, выбранной в каждом конкретном случае. Воспалительный процесс в брюшной полости, спровоцированный наиболее часто выявляемым возбудителем *Staphylococcus*, как правило, хорошо поддается антибактериальной терапии, и смертельный исход в таких случаях наступает не более чем у 1% больных. Наиболее же тяжело протекают грибковые перитониты, летальность при которых достигает 20–45%. Также прогностически неблагоприятны и ДП, вызванные грамотрицательными микроорганизмами, которые приводят к смерти в 4–10% случаев [87, 88, 93]. Риск смерти значимо возрастает при диализных перитонитах, обусловленных воспалительными заболеваниями кишечника. Например, при установленном активном дивертикулите с нарушением целостности стенки кишки летальность достигает 50% [108, 157]. Позднее начало лечения, неадекватная антибактериальная терапия или отсроченное хирургическое пособие в тех случаях, когда оно необходимо, также могут быть в ряде случаев причиной смерти больного [87, 154].

Выживаемость методики перитонеального диализа и причины перевода больных на гемодиализ

Вопросы выживаемости методики ПД, то есть вероятности сохранения его адекватности (состоятельности) к определенному сроку после начала применения, начали обсуждаться в середине 80-х годов XX века – спустя 7–8 лет после его внедрения в клиническую практику. К этому сроку появились данные, позволявшие сравнивать накопленный опыт с эффективностью использования ГД для лечения ТХПН, и уже первые сообщения по этому поводу настораживали в отношении ограниченной возможности эффективного длительного применения ПД [97, 104]. Это определило основное направление дальнейших научных поисков, которые были нацелены на повышение адекватности ПД, профилактику и лечение его осложнений и, главное, удлинение сроков его состоятельности. Однако, несмотря на значительные достижения в этой области, проблема долговременного использования ПД остается актуальной до настоящего времени [35, 70, 147].

По данным многих авторов, только 50–70% больных удается эффективно лечить ПД более 5–6 лет, тогда как остальные пациенты по истечении этого срока по разным причинам нуждаются в переводе на ГД [40, 121, 223, 229]. Поэтому вопросы дальнейшей оптимизации ПД и факторы, ограничивающие его длительное применение, остаются в центре внимания исследователей.

Диализные перитониты как причина перевода больных на гемодиализ

Совершенствование соединительных систем, используемых для ПД, позволило в течение последних двух десятилетий значительно снизить частоту диализных перитонитов. В настоящее время она составляет в среднем 1 эпизод на 25–36 пациенто-месяцев [15, 87, 154, 162]. Тем не менее ДП, как уже отмечено выше, остается наиболее частым осложнением ПД и занимает лидирующее место (32–36%) в структуре

причин перевода пациентов на гемодиализ [5, 40, 59, 209].

По мнению большинства исследователей, в 70–75% случаев перитониты возникают в связи с контаминацией микрофлоры в брюшную полость во время процедуры ПД (так называемый интраламинарный путь инфицирования). При этом самым распространенным этиологическим агентом является грамположительная аутофлора. Реже ДП вызываются грамотрицательными микроорганизмами и грибковой флорой. Инфицирование в таких случаях происходит, как правило, трансмуральным (при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости), гематогенным (при экстраабдоминальных инфекционных процессах) или восходящим (при гинекологических заболеваниях) путями. Иногда ДП обусловлены инфицированием подкожного тоннеля катетера (периламинарная контаминация брюшной полости), и в таких случаях при бактериологическом исследовании выявляют как грамположительную, так грамотрицательную или грибковую флору [35, 87, 213].

При использовании адекватных антибактериальных схем и соблюдении разработанных протоколов лечения большинство эпизодов ДП быстро регрессирует, что позволяет успешно продолжать диализ. Однако многократные повторные эпизоды ДП, связанные с несанированным очагом инфекции (как правило, назальной) или постоянным реинфицированием брюшной полости из-за нарушений техники выполнения процедуры, могут стать причиной прекращения ПД [154, 213].

Наиболее тяжелые варианты ДП, обусловленные воспалительными процессами в кишечнике, тоннельной инфекцией или протекающие с формированием абдоминальных абсцессов, также требуют прекращения ПД и немедленного хирургического вмешательства [202, 207]. По мнению ряда авторов, инфицирование диализата грибковой флорой является безусловным показанием к удалению катетера и переводу больного на ГД, что мотивируется способностью грибов колонизировать перитонеальный катетер и создавать, таким образом, постоянный источник инфекции [154, 158].

Относительное несовершенство соединительных систем и катетеров для ПД, несомненно, создает известный риск контаминации брюшной полости. При этом в патогенезе повторных перитонитов особая роль отводится так называемой «био пленке» (biofilm), то есть композитному образованию из клеток микроорганизмов и фибрина, которое с течением времени покрывает стенки перитонеального катетера [63, 64].

В литературе обсуждается значение и других факторов риска инфекционных осложнений при ХПН, в том числе и ДП. Одним из таких факторов может быть ухудшение системного антибактериального ответа, обусловленное самой урегией и описанное R. Vanholder, который в числе первых показал значительное снижение фагоцитарной активности и функциональную неполноценность полиморфно-ядерных лейкоцитов у пациентов с ТХПН [233, 234]. Исследования последних лет полностью согласуются с этими данными. Так, E. Majewska и M. Cendoroglo обнаружили при ХПН усиление апоптоза нейтрофилов, а G.L. Glorieux с соавт. описали выраженную моноцитарную и макрофагальную дисфункцию при уремии [42, 94, 163].

По мнению некоторых авторов, риск перитонита

при ПД связан также и с ослаблением способности брюшины к локальному антибактериальному ответу вследствие постоянного неблагоприятного воздействия на нее нефизиологичных диализных растворов (ДР). В частности, K. Pawlaczyk и J. Witowski в серии экспериментальных работ показали, что низкий уровень рН и гиперосмолярность стандартных ДР приводят к выраженной дисфункции перитонеальных макрофагов и мезотелиальных клеток. Высокая концентрация глюкозы в ДР также негативно сказывается на продукции перитонеальными лейкоцитами некоторых противовоспалительных факторов [188, 189, 246].

В повреждении защитных свойств брюшины немаловажная роль отводится также продуктам деградации глюкозы (ПДГ), накапливающимся при стерилизации ДР [156, 241, 247]. Предполагается, что, по крайней мере, некоторые из идентифицированных ПДГ, такие, как глиоксаль, 1,2-дикарбонил и 5-гидроксиметилфурфурал, способны угнетать репаративные свойства мезотелия, частично погибающего при активном бактериальном воспалении [80, 152, 187]. Кроме того, M.S. Park с соавт., F. Anglani и G. Rashid не исключают, что КППГ, накапливающиеся в брюшине при контакте с ДР, также могут отрицательно влиять на систему антибактериальной защиты перитонеальной мембраны [18, 185, 201].

Таким образом, анализ современной литературы позволяет считать, что диализный перитонит – самое характерное инфекционное осложнение ПД и основная угроза его состоятельности возникает не только вследствие бактериального инфицирования брюшной полости, но и в результате сочетания действия этого фактора с ослаблением системного и локального антибактериального ответа. Последнее, в свою очередь, в значительной мере связано с морфофункциональной перестройкой перитонеальной мембраны вследствие контакта с диализирующим раствором, что будет подробно рассмотрено в следующем разделе.

Неадекватность перитонеального диализа как причина перевода больных на гемодиализ

Неадекватность перитонеального диализа (НПД) проявляется нарастанием гипергидратации и уремической интоксикации с прогрессирующим БЭН. Она является второй по значимости (после диализных перитонитов) причиной несостоятельности ПД и, как показывает ряд исследований, определяет необходимость перевода на ГД уже спустя несколько лет после начала ПД не менее 15–25% пациентов [40, 70, 121, 229].

Рассматривая проблему НПД, следует выделить два основных механизма ее формирования – неуклонное и неизбежное снижение остаточной функции почек и прогрессирующая функциональная недостаточность брюшины.

Остаточная функция почек, как уже отмечено выше, в условиях ПД сохраняется дольше, чем на фоне ГД [135, 146, 168]. Это, по мнению ряда авторов, облегчает контроль водного баланса и в значительной мере объясняет более высокие показатели выживаемости больных в первые годы ПД в сравнении с ГД [66, 70, 146]. Однако по мере увеличения срока ПД СКФ неизбежно снижается, что является одним из двух главных механизмов

ретенции жидкости и развития гипергидратации ПД-пациентов.

Регрессия остаточной функции почек и в другом отношении является одной из доказанных причин снижения эффективности ПД [25, 146, 204, 232]. Ренальная составляющая имеет весьма существенное значение для суммарной дозы ПД, что может быть проиллюстрировано простым расчетом, который приводит J.M. Burkart и согласно которому каждый 1 мл/мин почечного клиренса креатинина добавляет 10 литров в неделю к общему клиренсу креатинина [39]. Этот вклад весьма существенен, если учесть, что общий клиренс креатинина при лечении ПД должен быть не ниже 60–70 л/нед. [103, 175].

Значение ОФП для обеспечения ПД было продемонстрировано в ряде исследований. В одном из них N. Lameire с соавт. установили линейную корреляцию между скоростью убывания ОФП и снижением недельного Kt/V в условиях 5-летнего применения стандартной неизменной дозы ПАПД (8 л/сут). В результате анализа полученных данных методом математического моделирования кинетики мочевины авторы пришли к выводу, что при значительном снижении СКФ у ряда больных обеспечение адекватной дозы ПД с помощью стандартных режимов становится крайне затруднительным [145]. Поэтому очевидно, что для поддержания адекватной дозы ПД в условиях убывающей ОФП требуется постепенное увеличение суточного объема ДР. Примерно такой же точки зрения придерживается S. Mujais. Обсуждая значение ОФП для обеспечения адекватного ПД, этот автор рассматривает снижение СКФ как «некомпенсируемую потерю» и подчеркивает, что даже такие низкие показатели СКФ, как 3–5 мл/мин, у большинства пациентов имеют значение не только для достаточного клиренса низкомолекулярных веществ, но и для эффективного контроля водного баланса. Снижение же скорости клубочковой фильтрации, по его мнению, сопряжено с возрастанием риска объемной перегрузки, для предотвращения которой необходимы гиперосмолярные растворы, негативно влияющие не только на перитонеальную мембрану, но и на организм пациента в целом [171].

Функциональная недостаточность перитонеальной мембраны (ФНПМ), по мнению многих авторов, развивается как следствие контакта с низкобiosовместимыми диализирующими растворами и повреждения брюшины при диализных перитонитах [67, 111, 112, 114, 118].

Уже в начале 80-х годов гистологические исследования брюшины пациентов, лечившихся ПАПД, подтвердили полученные ранее экспериментальные данные о необратимом повреждении перитонеальной мембраны в условиях этого вида диализа. Обсуждая эту проблему, J.D. Williams и R. Gokal ссылаются на исследования J.W. Dobbie, J. Rubin и C. Verger, которые наблюдали серьезные структурные изменения брюшины уже на самых ранних сроках ПД, значительно усугубившиеся при развитии ДП [97, 244]. Позднее L. Gotloib и A. Shostack изучили связь между показателями транспортных свойств брюшины и ее морфологическими изменениями в разные сроки ПД. В результате этих исследований были установлены определенные корреляции между изменениями структуры мезотелия и субмезотелиаль-

ного интерстиция и транспортными характеристиками брюшины [99].

В начале 90-х годов появились исследования, уточнившие влияние ДР на перитонеальную мембрану как самих по себе, так и в сочетании с бактериальным воспалением при ДП. В частности, N. Lameire и R. Vanholder, применив методику Z.J. Twardowski [225] для исследования динамики перитонеального транспорта низкомолекулярных веществ, обнаружили достоверное снижение коэффициента массопереноса для мочевины у пациентов, лечившихся ПД в течение 5 лет и не имевших перитонитов [149]. D.G. Struijk и R.T. Krediet констатировали нарушение транспорта натрия и воды через брюшину, развивающееся с течением времени и обусловленное, по их мнению, воздействием на перитонеальную мембрану стандартных ДР [218, 219]. Несколько позже S.J. Davies с соавт., оценив кинетические параметры брюшины у пациентов, длительно получавших ПД, подтвердили корреляцию между снижением способности перитонеальной мембраны к ультрафильтрации и сроками лечения. При этом они показали, что наиболее значительно этот показатель УФ страдает у пациентов, неоднократно перенесших диализные перитониты [67].

Исследования последних лет, выполненные на клеточном и молекулярном уровне, в совокупности с морфологическими данными дают представления о последовательности и характере процессов, лежащих в основе морфофункциональных изменений брюшины в условиях ПД.

Они подтвердили, что *мезотелий* – наиболее структурно дифференцированный и уязвимый слой брюшины – реагирует на контакт с ДР уже в первые несколько суток после начала ПД [56, 76, 241]. В ответ на воздействие мезотелиальная клетка (МК) отвечает ускорением обменных и регенерационных процессов. Усиливаются процессы перекисного окисления и пролиферации, повышается активность митохондрий и других цитоплазматических органелл, количество которых значительно возрастает. Клетки вакуолизируются, увеличиваются в размерах. В цитоплазме разрастается грубый эндоплазматический ретикулум [18, 74, 118].

Параллельно с этими процессами наблюдается деструктуризация и дисфункция микровезикул (МВ). В норме эти сложные органеллы, отвечающие за пиноцитоз, увеличивают контактную поверхность мезотелия в несколько десятков раз и непосредственно участвуют в важнейших для жизнедеятельности клетки обменных процессах [76, 100]. В условиях постоянной экспозиции ДР МВ значительно укорачиваются, уменьшается их число, снижается пиноцитарная и секреторная активность. Среди возможных причин этого драматического для мезотелиальной клетки процесса N. Di Paolo и G. Sacchi называют непосредственное действие лактата, содержащегося в высокой концентрации в ДР, и увеличение за счет раствора расстояния между висцеральной и париетальной брюшиной. В норме контакт двух перитонеальных листков активирует выработку lubricанта, не только обеспечивающего свободное скольжение органов брюшной полости относительно друг друга, но и стимулирующего рост новых МВ [74]. Другим механизмом повреждения МВ

считается нарушение гомеостаза перитонеальной полости вследствие удаления с диализирующим раствором ряда секреторируемых мезотелием субстанций, таких, как входящие в состав lubricанта фосфолипиды и протеогликаны. Предполагается также удаление с ДР простагландинов и простаглицлина, регулирующих тонус капилляров, и, возможно, некоторых пока не идентифицированных антифибринолитических веществ и иммуномодуляторов [56, 75].

Повреждение мезотелия полностью подтверждается данными гистологических исследований, которые убедительно демонстрируют полное исчезновение микровезикул с поверхности МК в подавляющем большинстве случаев уже в первые месяцы ПД [74, 100, 244].

Полагают, что постоянный контакт с гиперосмолярным ДР приводит к повышению активности ионных насосов на поверхности МК, таких, как Na/K-АТФ-аза и алкалнфосфатаза, а также цитоплазматических цитохромоксидазы и глюкозо-6-фосфатазы [45, 100]. Высокий осмотический градиент влияет и на ауторегуляцию аквапоринов (AQP) – высокоспециализированных протеинов, обеспечивающих трансцеллюлярный транспорт воды. Их экспрессию в мезотелии доказали в 2001 г. K.N. Lai и соавт. Они показали, что семейство AQP в мембране МК, так же как и в эндотелии сосудов, представлено в основном аквапорином 1 (AQP1), которому отводится центральная роль в транспорте воды через брюшину. Исследуя механизмы регуляции AQP1, авторы установили, что создаваемое глюкозой высокое осмотическое давление жидкости в брюшной полости нарушает биосинтез и репликацию AQP1, вследствие чего их количество с течением времени уменьшается [142, 143].

Очевидно, что скорость накопления КПП, обладающих прямым цитотоксическим действием, также определяется концентрацией глюкозы в ДР. Это было продемонстрировано, в частности, E.D. Schleicher и G.A. Coles, которые с помощью радиоизотопных методик показали, что экспозиция в брюшной полости 2,5% декстрозы, в отличие от менее концентрированных ДР, уже через 2 часа приводит к такому накоплению в МК КПП, которое достаточно для ингибирования некоторых факторов роста, подавления митоза и стимуляции прооксидантных факторов [56, 211]. Деструктуризация мезотелия усугубляется и продуктами деградации глюкозы, образующимися при стерилизации ДР, такими, как 3-ацетилакриловая кислота, ацетальдегид, глиоксаль, 1,2-дикарбонил, 5-гидроксиметилфурфурал и пр. [152, 241, 245, 247].

Нарушение обменных процессов и биосинтеза ДНК в МК приводит к ее дегенерации, апоптозу и некрозу [101, 174]. Мезотелий начинает отделяться от базальной мембраны (БМ), частично ее оголяя. БМ удваивается, в зоне межклеточных контактов появляются разрывы, со временем заполняющиеся слоем фибрина [56, 68, 74].

Восстановление целостности мезотелиального слоя является в настоящее время предметом исследования. Хотя в литературе обсуждается несколько гипотез, ни одна из них не объясняет полностью его механизм. L. Gotloib, исходя из собственных результатов и данных наиболее представительных исследований, полагает, что репарация мезотелиального слоя связана с тремя одновременными процессами. Они включают фик-

сацию на поврежденных участках мезотелиального слоя свободно циркулирующих в брюшной полости молодых МК, миграцию из интерстициального слоя новых МК, созревающих из клеток-предшественников, и интенсивный митоз МК на границе с зоной повреждения [100].

Способность МК к регенерации в норме очень велика, однако в условиях постоянного воздействия на брюшину нефизиологических ДР и повторных ДР возникает дисбаланс между апоптозом мезотелия и его восстановлением [41, 101, 179, 252]. Как следствие, количество МК париетальной брюшины неизбежно и прогрессивно уменьшается [56, 74, 76].

Это подтверждается данными исследований с использованием маркера массы мезотелиальной ткани, так называемого «ракового антигена 125» (СА-125), синтезируемого МК [56, 183, 208]. СА-125 является гликопротеином с большой молекулярной массой, и его концентрация в плазме повышается при некоторых злокачественных опухолях (карцинома яичников, цервикального канала и пр.). У пациентов ПД его уровень в крови стабильно нормальный, а концентрация в диализате меняется в зависимости от состояния мезотелия [139]. Показано, что использование стандартных низкобиосовместимых диализных растворов ассоциируется со снижением концентрации СА-125 в диализате и коррелирует с уменьшением массы мезотелиальной ткани [136, 137]. В этих исследованиях, однако, выяснилось также, что степень и скорость развития повреждения мезотелиального слоя брюшины определяются, по-видимому, не столько длительностью ПД, сколько индивидуальными особенностями пациентов, типом ДР и числом перенесенных диализных перитонитов [208].

Одновременно с повреждением мезотелия в ходе лечения ПД развиваются изменения и в субмезотелиальном (интерстициальном) слое брюшины и в перитонеальных капиллярах.

Структура *субмезотелиальной компактной зоны* (СМКЗ) в условиях ПД необратимо меняется. Толщина ее прогрессивно увеличивается, и степень этой трансформации коррелирует с длительностью ПД [91, 139, 244]. G.A. Coles с соавт. проследили динамику морфологии брюшины по материалам наблюдений 108 пациентов, лечившихся ПД в течение более 5 лет в нескольких крупнейших диализных центрах мира. Они установили, что средняя толщина СМКЗ на преддиализной стадии не превышает 130 μm , после первого года ПД она увеличивается до 180 μm и в дальнейшем продолжает нарастать, так что к пятому году достигает толщины 460 μm [56]. Причина этого процесса остается до конца неясной. Предполагается, что контакт с диализирующим раствором вызывает гликозилирование структурных протеинов СМКЗ, развивается ее отек и диссоциация между коллагеновыми и протеогликановыми волокнами [74, 105, 165].

Повреждения *капилляров брюшины* при длительном ПД, по мнению ряда авторов, подобны васкулопатии, возникающей при сахарном диабете [56, 99, 140]. Накопление КПП и необратимых продуктов деградации глюкозы, высокий осмотический градиент и прямое действие глюкозы нарушают гомеостаз эндотелиальной клетки. Как следствие, ингибируется биосинтез выстилающего эндотелий активного транспортного

комплекса – гликокаликса, мембранных протеинов и, прежде всего, АQP1 [18, 138]. В субэндотелиальном слое, расщепляя базальную мембрану, откладываются PAS-позитивные депозиты, образующиеся из гликозилированных белков плазмы, таких, как IgG и альбумин. В результате прогрессирующего гиалиноза уменьшается просвет сосуда, приводя в итоге к полной его окклюзии [74, 139, 165].

По современным представлениям повреждение брюшины низкосовместимыми ДР на молекулярном уровне в значительной мере модулируется провоспалительными и фиброзирующими цитокинами, которые, как полагают, играют ключевую роль в механизме структурной перестройки перитонеальной мембраны и ее дисфункции, хотя происходящие при этом процессы еще во многом не изучены.

Предполагается, что при контакте с ДР угнетается секреция МК простагландинов и фосфолипидов, тогда как синтез интерлейкина-6 (IL-6) значительно стимулируется [73, 141]. Высокая концентрация глюкозы увеличивает экспрессию в МК генов трансформирующего фактора роста β (TGF- β), фактора некроза опухоли α (TNF- α) и фибронектина, что в сочетании с ингибированием ряда металлопротеиназ, особенно коллагеназы IV типа, ускоряет процессы фиброза [38, 174].

Накопление КПП в СМКЗ и локальная тканевая гипоксия дополнительно индуцируют выработку TGF- β и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которым придают наибольшее значение в процессе *неоангиогенеза* при ПД [139, 242, 244]. Показана корреляция между концентрацией VEGF и длительностью ПД, с одной стороны, а также увеличением количества капилляров в СМКЗ и снижением ультрафильтрационной способности – с другой. При этом именно неоангиогенезом объясняют снижение перитонеального транспорта воды, ассоциированное с повышением перитонеального клиренса низкомолекулярных веществ при долговременном ПД [140, 178, 244]. Такое изменение транспортных характеристик брюшины является неблагоприятным прогностическим фактором и в клинике ассоциируется со снижением выживаемости как больных, так и методики ПД [17, 48, 52, 89].

Хронический воспалительный процесс, вызываемый контактом с низкобиосовместимыми растворами, усугубляется при развитии диализного перитонита. В этом случае, наряду с прямым действием на мезотелий брюшины бактериального эндотоксина, имеет место дополнительная активация резидентных фагоцитов брюшной полости. В результате многократно усиливается выработка провоспалительных факторов как самой мезотелиальной клеткой, так и фиксированными к ее поверхности нейтрофилами [15, 18, 156, 213].

F. Anglani и D.H. Kang с соавт. полагают, что при контаминации микроорганизмами брюшной полости перитонеальные макрофаги начинают вырабатывать провоспалительные цитокины, которые стимулируют МК и фибробласты. В ответ на это МК также активно синтезирует IL-1, IL-6, IL-8 и трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), фибронектин, α -проколлаген, стимулирующие пролиферацию мезотелия и процессы фиброза [18, 119]. Кроме того, мезотелий вырабатывает ряд простагландинов и специфичных для моноцитов и нейтрофилов цитокинов, таких, как макрофагальный

хемоаттрактант протеин-1 (MCP-1) и регулирующий и активирующий нормальную Т-клеточную экспрессию и секрецию цитокин RANTES (*regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted*) [37, 49, 174]. Генерация этих факторов меняет хемотаксический градиент, специфичный для индивидуальной субпопуляции лейкоцитов брюшной полости, и активирует их контакт с МК. Этому процессу способствует увеличение экспрессии на апикальной мембране мезотелия молекул адгезии, таких, как ICAM-1 и VCAM-1/2 [56, 61, 148].

В условиях диализного перитонита процесс разрушения мезотелия значительно ускоряется. Его поврежденные участки покрываются слоем фибрина, который, распространяясь на сохранные клетки, оттесняет их от базальной мембраны, разрушает ее и заполняет верхние слои интерстиция [74, 87]. Массивная инфильтрация СМКЗ активированными лейкоцитами и отек сдавливают капилляры и нарушают микроциркуляцию, вызывая микротромбозы и ишемию. Вовлеченные в воспалительный каскад фибробласты начинают в избыточном количестве продуцировать коллаген IV, который откладывается в СМКЗ в виде патологических, хаотично расположенных депозитов [49, 74, 148]. Интенсивность этого процесса столь велика, что, по данным разных авторов, уже через 1,5–2 года после начала ПД у 50–80% пациентов, перенесших повторные диализные перитониты, имеется выраженный фиброз и склероз субмезотелиальной компактной зоны [74, 91, 92].

Очевидно, что факторы, непосредственно связанные с самим ПД, играют лидирующую роль в формировании прогрессирующей недостаточности брюшины. При этом имеются убедительные экспериментальные данные, доказывающие, что токсическое действие ДР является независимым, самостоятельным механизмом повреждения перитонеальной мембраны [172, 243, 251]. В то же время исследования последнего времени показывают, что повреждения брюшины могут быть связаны с самим уремическим статусом пациентов.

Так, J.D. Williams с соавт. приводят данные о морфологии брюшины у больных на преддиализной стадии ХПН, пациентов гемодиализа и ПД-больных [244]. В качестве контрольной группы при этом они рассматривали здоровых доноров почечного трансплантата. Оказалось, что если в контрольной группе средняя толщина СМКЗ не превышала 50 мкм, то при уремии она составила 140 мкм, у пациентов ГД – 150 мкм, а при использовании ПД – 270 мкм. Различия для всех групп, по сравнению с контрольной, были статистически высокозначимы. Васкулопатия в виде субэндотелиального гиалиноза и облитерации просвета сосудов была обнаружена у 28% больных на преддиализной стадии ХПН, у 56% пациентов ПД и не выявлена ни в одном случае в контрольной группе.

Таким образом, уже сама по себе уремия сопровождается структурными и, возможно, функциональными изменениями брюшины, которые затем усугубляются недостаточной физиологическими ДР и перитонитами, что, в конечном счете, при долговременном ПД приводит к функциональной недостаточности перитонеальной мембраны, основным проявлением которой является недостаточность ультрафильтрации, чреватая развитием гипергидратации больного.

Технические осложнения перитонеального диализа как причина перевода больных на гемодиализ

Среди технических проблем ПД, которые могут быть непосредственной причиной его прекращения, можно выделить две группы: нарушение дренажной функции катетера для ПД и осложнения, связанные с повышенным внутрибрюшным давлением.

Нарушение дренажной функции катетера развивается достаточно часто, однако, по данным разных авторов, оно является причиной перевода больных на ГД не более чем в 5% случаев [21, 28, 72, 228]. Соблюдение рекомендованных и хорошо апробированных методик имплантации и развитие эндоскопической техники позволяют использовать однажды установленный катетер достаточно долго. По данным С. Verger, который ретроспективно проанализировал функцию 1146 катетеров, имплантированных в 31 диализном центре Франции, 5-летняя выживаемость первичного перитонеального доступа составляет 74%, а 8-летняя – около 60% [236].

Неадекватное дренирование брюшной полости может быть связано с окутыванием сальником или полной обтурацией просвета катетера фибриновыми массами, но чаще возникает при стойкой его дислокации из полости малого таза [4, 23, 205, 224]. Обычно такие нарушения несут в себе только риск чрезмерной гипергидратации, хотя описаны редкие случаи эрозивных повреждений органов брюшной полости, вызванных контактом с катетером, или кишечной непроходимости, возникшей вследствие странгуляции им петель кишки [109, 220].

Доля *осложнений, связанных с повышением внутрибрюшного давления*, в структуре причин перевода больных на ГД составляет 7–9% [40, 167]. Обобщая данные многочисленных публикаций, J. Vargman сообщает, что у 10–15% пациентов с течением времени формируются различные грыжи и в ряде случаев необходимо прекращение ПД в связи с частыми их рецидивами или необходимостью большого оперативного вмешательства по поводу ущемления в грыжах сегмента кишки или сальника [24].

Следствием чрезмерно высокого давления в брюшной полости, создаваемого диализирующим раствором, может быть и усиление пареза желудочно-кишечного тракта, которому наиболее подвержены пациенты старшей возрастной группы и больные сахарным диабетом [127, 169]. У пациентов с хроническими поражениями легких при этом возможно также прогрессирующее снижение вентиляционных показателей, коррелирующее с увеличением объема ДР и временем его экспозиции [98, 151]. В 1–6% случаев рестрикция легочной ткани наблюдается и при формировании гидроторакса, чаще правостороннего, который объясняют прямым сообщением плевральной и перитонеальной полостей из-за дефекта в диафрагме, обусловленного врожденными аномалиями или возникшего у женщин во время беременности [24, 153, 200].

Технические осложнения при отсутствии каких-либо других ограничивающих дальнейшее применение ПД факторов являются показанием для перевода на ГД только в тех случаях, когда невозможно произвести

соответствующую адекватную коррекцию или имеются серьезные противопоказания к ней.

Склерозирующий перитонит

Склерозирующий перитонит (СП) является абсолютным показанием к прекращению ПД. По данным разных авторов, в первые 5 лет лечения он выявляется у 0,5–3,7% больных, но с течением времени риск его развития значительно возрастает [20, 91, 124, 125].

Основным проявлением этого осложнения является прогрессирующее утолщение брюшины и формирование тотального спаечного процесса с высоким риском развития кишечной непроходимости. [24, 112, 192].

Этиология и механизмы формирования СП до настоящего времени остаются неясными. Первые наблюдения склерозирующего процесса в брюшной полости после тяжелых бактериальных перитонитов позволяли предполагать, что в его патогенезе основное значение имеет пролиферация и активация интерстициальных фибробластов интерлейкином-1, секретируемым перитонеальными макрофагами, которые, в свою очередь, стимулируются эндотоксином микроорганизмов [24]. Однако исследования последних лет показали, что СП может развиваться и у больных, не имевших прежде диализных перитонитов. Поэтому в настоящее время среди его возможных причин обсуждаются также обширные хирургические вмешательства, токсическое действие диализирующих растворов и продуктов распада пластика, неблагоприятное влияние некоторых лекарственных препаратов, например β -блокаторов, контакт с такими антисептиками, как хлоргексидин и этиловый спирт и пр. [91, 92, 112, 124].

Основываясь на клинических и экспериментальных данных, J.W. Dobbie и S. Levine высказывают точку зрения, согласно которой в патогенезе СП главную роль играет не столько бактериальное воспаление, сколько воздействие различных токсических агентов, вызывающих гибель мезотелия. Высвобождение из некротизированных МК большого количества плазминогена и увеличение синтеза проколлагена I и III типов приводят к нарушению нормального фибринолиза с ингибированием фибринолитических факторов и стимуляцией процессов склерозирования [77, 155, 192].

Как уже было сказано выше, нельзя исключить, что для процессов фиброобразования/склерозирования брюшины могут иметь значение факторы, не связанные непосредственно с ПД, но обусловленные уремией. В пользу такого предположения свидетельствуют, в частности, описания СП у пациентов ГД, никогда не лечившихся ПД [166].

Другие причины прекращения перитонеального диализа

Долговременная выживаемость методики ПД в определенных случаях может быть лимитирована не только медицинскими, но и *социальными или экономическими причинами*. Так, часть пациентов переводится на лечение ГД из-за выраженного ограничения двигательной активности вследствие неврологических заболеваний или поражений суставной системы при отсутствии у

них постоянного помощника в проведении процедуры ПД [24, 35, 126].

Кроме того, в государствах с нестабильной экономикой возможно прекращение программы ПД в связи с ограничением финансирования. В странах же с высокой обеспеченностью заместительной почечной терапией смена вида диализа может быть обусловлена изменением вида трудовой деятельности или условий жизни пациента. И наконец, некоторые больные могут быть переведены на ГД в связи с их нежеланием продолжать лечение ПД [16, 19, 122, 235, 237].

Ранние предикторы неблагоприятного исхода перитонеального диализа

В современной литературе обсуждается независимое влияние на отдаленные результаты ПД ряда параметров, характеризующих состояние больного к началу лечения. При этом предметом особого интереса многих исследователей являются значение таких факторов, как тип нефропатии, приведшей к ХПН, характер и тяжесть сопутствующей патологии, возраст больного, исходные транспортные характеристики брюшины, а также выраженность белково-энергетической недостаточности и хронического воспалительного процесса к началу диализа.

Влияние сопутствующей патологии и возраста больного на отдаленные результаты перитонеального диализа

Возраст пациента является строгим предиктором неблагоприятного исхода лечения, ограничивающим успешное использование ПД в различных группах больных. Самостоятельное значение этого параметра для выживаемости пациентов продемонстрировано многими авторами как в аспекте его прямого влияния на выживаемость, так и в качестве фактора риска смерти в моделях, учитывающих различные клинико-демографические показатели [48, 70, 89, 168]. В частности, в одном из последних крупных исследований A. Guo и S. Mujais на основании ретроспективного анализа отдаленных результатов ПД более чем у 30 000 больных выявили достоверное снижение выживаемости пациентов старше 55 лет. Значение возраста при этом не зависело от сопутствующей патологии, вида терапии (автоматизированный ПД или ПАПД) и наличия сахарного диабета [104]. Эти данные согласуются с результатами, полученными ранее M.V. Rocco с соавт., которые на материалах наблюдений 1219 пациентов ПД показали, что увеличение к началу лечения возраста больного на каждый 1 год ассоциируется с повышением риска смерти на 0,987 ($p < 0,01$) независимо от пола, расы, массы тела и степени артериальной гипертензии, а также наличия сахарного диабета [203]. Аналогичные данные приводят и S.J. Davies с соавт., которые также установили независимое значение возраста пациентов для отдаленных результатов ПД и показали в регрессионной модели Cox, что действие этого фактора не зависит от пола и выраженности сопутствующей патологии [71].

Важно подчеркнуть, что показатели возраста влияют не только на выживаемость больных, но и на отдаленные результаты ПД в целом. Исследуя эффективность ПД

у пациентов старше 70 лет, S.A.C. Harris показала, что с увеличением возраста значительно снижается качество жизни ПД-больных и растет число госпитализаций по поводу перитонитов и других осложнений [107]. Высокая частота перитонитов у пациентов старшего возраста, в свою очередь, определяет более низкие показатели выживаемости методики ПД в этой возрастной группе, а тяжелая сопутствующая патология существенно лимитирует возможности успешного лечения ГД этих больных в случае неуспеха ПД [30, 104, 209].

Сопутствующие заболевания, как и возраст, непосредственно влияют на исход ПД. При этом выраженность сопутствующей патологии тесно коррелирует с возрастом пациентов [70, 104, 210]. Однако разнообразие нозологических форм и разные стадии течения болезней затрудняют исследование влияния сопутствующей патологии на отдаленные результаты диализа даже в одинаковых возрастных группах. Именно этим объясняется тот факт, что в последнее время в литературе с целью интегральной оценки состояния больных начинают использоваться различные *индексы коморбидности* (ИК). Обычно они учитывают возраст пациента, а также число и тяжесть сопутствующих заболеваний.

По мнению многих авторов, использование таких ИК позволяет формировать сопоставимые группы больных и делает анализ факторов риска более достоверным [65, 86, 161]. Для оценки коморбидности у пациентов с ХПН предложено несколько ИК, обладающих сопоставимой прогностической ценностью. К ним относятся система NECOSAD, индексы M.E. Charlson, Wright–Kahn и некоторые другие [43, 65, 231].

L. Fried с соавт. в многофакторных моделях исследовали значение различных параметров в сравнении с ИК, предложенным M.E. Charlson. В результате они пришли к выводу, что этот показатель является одним из наиболее надежных предикторов неблагоприятного исхода заместительной почечной терапии вообще и ПД в частности. В их наблюдениях ИК ассоциировался с наибольшим риском смерти пациентов, причем даже в моделях, включавших комбинацию таких взятых в отдельности значимых факторов, как возраст, наличие СД, число сопутствующих заболеваний, а также исходный уровень альбумина плазмы [86]. Информативность такого подхода для предсказания отдаленного прогноза диализной терапии продемонстрирована также и другими исследованиями [1, 26, 161].

S.J. Davies с соавт., оценивая относительный риск смерти для ПД-пациентов, сравнили прогностическое значение ИК, рассчитанного по M.E. Charlson, и взятых отдельно возраста, суммы баллов по сопутствующей патологии, показателей Kt/V по мочеvine, концентрации альбумина крови и транспортных характеристик брюшины. Оказалось, что ИК является более строгим предиктором смерти больных, чем любой из упомянутых факторов в отдельности. При этом относительный риск смерти возрастает пропорционально повышению ИК [66].

В дальнейшем S.J. Davies, применив собственную методику оценки коморбидности (индекс Stoke–Davies), адаптированную к пациентам с ХПН, еще более убедительно показал значение возраста и сопутствующей патологии для прогноза ПД. В его наблюдениях выжи-

ваемость больных с минимальным ИК (0 баллов) через 5 лет после начала ПД составила 80%, тогда как в группе пациентов с ИК 3 и 4 этот показатель не превысил 40 и 20% соответственно [65].

Интересно, что в исследованиях S.J. Davies выраженная коморбидность, а также сахарный диабет ассоциировались со значительным снижением уровня альбумина плазмы крови. Кроме того, у пациентов с гипоальбуминемией выявлялись достоверно более высокие уровни С-реактивного белка в плазме. В этой связи автор полагает, что наблюдавшаяся гипоальбуминемия явилась отражением не только БЭН, обусловленной ХПН, но и была связана с хроническим воспалительным процессом вследствие сопутствующей патологии.

Гипоальбуминемия к началу перитонеального диализа как прогностический фактор его неблагоприятного исхода

Как отмечалось выше, *гипоальбуминемия* является признанным маркером синдрома *белково-энергетической недостаточности* (malnutrition), выраженность которой во многом зависит от степени ХПН [90, 131, 206, 215, 216].

С другой стороны, снижение уровня альбумина крови коррелирует с возрастанием концентрации СРБ, что позволило S. Prichard с соавт. рассматривать гипоальбуминемиию как возможное проявление воспаления [197]. S.V. Kim разделяет эту точку зрения, однако подчеркивает, что прямой связи между ХВ и уровнем альбумина, по-видимому, нет, так как изолированная коррекция гипоальбуминемии у пациентов ПД с повышенным СРБ не снижает уровня последнего [131].

Прогностическая значимость исходного уровня альбумина крови (АК) для отдаленных результатов ПД показана многими исследователями [11, 50, 51, 131, 168, 197]. При этом некоторые авторы считают уровень альбумина одним из наиболее достоверных клинических предикторов неблагоприятного исхода ПД. В частности, W.-K. Lo, исследуя эффективность ПД у 937 пациентов, установил, что в сопоставимых по возрасту, полу и наличию СД группах исходный АК являлся единственным из различных биохимических показателей независимым фактором риска смерти. При этом его снижение на каждые 1 г/л статистически достоверно коррелировало с прогрессирующим возрастанием этого риска на 0,899 (0,964; 0,934) [159]. Сходные результаты представили также R. Klefter и H. Lokkegaard. Они показали, что в регрессионной модели Cox, учитывавшей разнообразные клинико-лабораторные данные 223 ПД-пациентов, гипоальбуминемия ассоциировалась с самым высоким риском смерти [132]. A.A.M. Cueto-Manzano с соавт. обнаружили четкую корреляцию между исходным уровнем АК и выживаемостью в группе из 627 пациентов. В их наблюдениях 10-летняя выживаемость больных с исходным уровнем альбумина >35 г/л достигала 41%, но она была равна 22%, если АК к началу ПД составлял ≤30 г/л ($p < 0,05$) [59]. Необходимо отметить также, что в этом исследовании гипоальбуминемия ассоциировалась и с плохой выживаемостью методики ПД, причем снижение исходного уровня альбумина на каждый 1 г/л приводило к снижению выживаемости методики на 20%.

Влияние исходных транспортных характеристик брюшины на отдаленные результаты перитонеального диализа

Значение исходных показателей перитонеального транспорта низкомолекулярных веществ и воды для отдаленных результатов ПД является одним из самых обсуждаемых вопросов в современной литературе.

Стандартизация определения *транспортных характеристик брюшины* (ТХБ) стала возможной после введения Z.J. Twardowski и K.D. Nolph в 1987 г. в клиническую практику теста перитонеального равновесия (*peritoneal equilibration test* – PET) [225]. И уже первые исследования отдаленных результатов ПД в зависимости от состояния перитонеального транспорта позволили предположить негативное влияние высоких ТХБ на отдаленные результаты ПД [149, 218, 219]. Это предположение было подтверждено D.N. Churchill с соавт., которые в большой популяции ПД-больных сравнили выживаемость пациентов с разными транспортными свойствами перитонеальной мембраны. Результаты их работы убедительно показали, что выживаемость так называемых «высоких транспортеров» значительно ниже по сравнению с пациентами, имевшими более низкие ТХБ [52].

Результаты последующих исследований полностью согласуются с этими данными. В частности, по данным R. Correa-Rotter и А.М. Cueto-Manzano, 4-летняя выживаемость пациентов с низкими ТХБ достигает 91%, тогда как в группах «средне-высоких» и «высоких транспортеров» она составляет соответственно 67% ($p = 0,05$) и 40% ($p = 0,02$) [58]. S.H. Chung с соавт. показали, что высокие ТХБ ассоциируются с очень высоким независимым риском смерти в группах больных, сопоставимых по возрасту, полу, сопутствующей патологии и наличию СД. Они установили также, что особенно велико значение этого фактора у пациентов с КВП [48]. Аналогичные данные были получены также как в ретроспективных, так и в проспективных исследованиях S.J. Davies, A.J. Collins, C.C. Szeto и рядом других авторов [57, 70, 104, 210, 221].

Одной из возможных причин несостоятельности ПД у больных с высокими транспортными характеристиками перитонеальной мембраны является низкая ультрафильтрационная способность брюшины, которая в условиях регрессирующей остаточной функции почек способствует хронической объемной перегрузке и формированию кардиальной патологии, что значительно повышает риск смерти у этой категории больных [85, 106, 115, 239].

Неадекватная дегидратация во многом определяет и более низкие показатели выживаемости методики у пациентов с высокими транспортными свойствами брюшины [40, 52, 53, 70].

Необходимо отметить, что многочисленные исследования с применением многофакторного анализа предикторов неблагоприятного исхода ПД показывают, что начальные высокие ТХБ в различных моделях, с одной стороны, проявляются как независимый предиктор смерти, а с другой стороны, тесно коррелируют с такими факторами риска, как гипоальбуминемия и тяжелая сопутствующая патология [48, 89, 164, 168]. Причем по значимости эти три показателя опережают даже роль

традиционных параметров адекватности диализа [181].

По мнению ряда авторов, высокая проницаемость перитонеальной мембраны, БЭН и высокая коморбидность могут рассматриваться как проявления хронического воспалительного процесса, тяжесть которого и определяет плохой прогноз ПД [31, 52, 89, 110, 240].

Хронический воспалительный процесс как ранний предиктор отдаленных результатов перитонеального диализа

Хронический воспалительный процесс при ХПН проявляется повышением уровня в крови ряда провоспалительных факторов и прежде всего С-реактивного белка, что не менее чем у 25% больных выявляется еще на преддиализной стадии и отрицательно коррелирует с показателем СКФ [182].

Причина повышения при ХПН концентрации в плазме крови провоспалительных цитокинов до конца неясна, но предполагается два его основных механизма – возрастание продукции цитокинов и снижение их ренальной клиренса [37, 46, 49, 160, 217]. Последнее подтверждается выявлением обратной негативной связи между СКФ и концентрацией циркулирующих в плазме IL-6R, IL-1, TNF- α и других цитокинов, а также их растворенных рецепторов [191].

Избыточную продукцию провоспалительных цитокинов при уремии связывают с каскадом нарушений гомеостаза и клеточного метаболизма, среди которых важную роль играют оксидативный и карбонильный стресс, накопление КПП, резистентность к инсулину, хроническая объемная перегрузка, артериальная гипертензия и хронические инфекции [37, 49, 56, 160, 174, 196].

Нельзя исключить также, что в стимуляции воспалительного ответа при ХПН определенное значение имеют и генетические факторы. R. Pecoits-Filho с соавт. сообщают об обнаруженном ими при ХПН полиморфизме гена, кодирующего СРБ. Повышение последнего, как и других медиаторов воспаления, коррелирует со степенью ХПН [191].

Непосредственные данные о связи между исходным воспалительным статусом пациента и отдаленными результатами ПД весьма немногочисленны. Тем не менее показано, что высокий исходный уровень провоспалительных цитокинов, в частности повышение концентрации в крови интерлейкина-6, является независимым предиктором смерти пациентов ПД [190]. С другой стороны, если принять все более популярный взгляд на гипоальбуминемия как маркер воспаления, то рассмотренные выше данные не оставляют сомнения в прогностическом значении этого фактора.

В качестве другого косвенного указания на негативное влияние хронического воспаления могут рассматриваться данные об ухудшении отдаленных результатов ПД у «высоких транспортеров». В последние годы ряд авторов высказывает мнение, согласно которому повышение транспортных свойств брюшины, являющееся отражением повышенной проницаемости перитонеальных капилляров, может быть следствием локального проявления системного воспаления, обусловленного уремией. В качестве аргумента в пользу такой точки зрения приводятся данные о достоверно повышенном уровне IL-1, TNF- α , IL-6 в крови и в диализе

зате при начале ПД у исходно «высоких транспортеров» [110, 183, 191, 216]. Этот вопрос, однако, в настоящее время является лишь предметом дискуссии и нуждается в дальнейшем изучении.

Отрицательное прогностическое значение хронического воспаления подтверждает и тот факт, что некоторые медиаторы воспаления могут рассматриваться как прямые предикторы кардиоваскулярной патологии. В частности, показано, что у пациентов с КВП в плазме крови повышен уровень TNF- α , вызывающего эндотелиальную дисфункцию и являющегося промотором кальцификации сосудов [214]. Высокая концентрация интерлейкина-6 и СРБ, как уже было указано выше, коррелирует со степенью ГМЛЖ и является фактором риска развития первого инфаркта миокарда [115, 197, 238]. А введение рекомбинантного IL-6 может непосредственно провоцировать развитие атеросклероза в экспериментальных моделях [216].

Интересно, что КВП тесно ассоциируется с БЭН [131, 199, 197, 128]. При этом у ПД-больных со значимой КВП обнаруживается и повышение исходных показателей ТХБ, которое, независимо от других факторов, коррелирует со значительным снижением уровня альбумина крови к началу лечения [31, 48, 164].

Литературные данные позволяют полагать, что высокая коморбидность, белково-энергетическая недостаточность и исходно высокие транспортные характеристики брюшины тесно связаны между собой, причем эта связь в значительной мере реализуется через системное воспаление, обусловленное ХПН. Это дает основание считать, что хронический воспалительный процесс серьезно осложняет прогноз лечения ПД.

Влияние основного заболевания на отдаленные результаты перитонеального диализа. Факторы риска неблагоприятного исхода перитонеального диализа при сахарном диабете

Многочисленные исследования показывают, что прогноз заместительной почечной терапии в целом и ПД в частности в значительной мере определяется типом нефропатии, приведшей к ХПН.

При некоторых нозологических формах многолетнее применение ПД может быть лимитировано высокой частотой провоцируемых ими осложнений. Так, активный пиелонефрит ассоциируется с повторными ДП, а поликистоз – с техническими проблемами вследствие опосредованного высокого давления в брюшной полости [24, 88]. Кроме того, эффективность ПД у больных с СКВ и амилоидозом, как правило, ниже в сравнении с таковой у пациентов без системных заболеваний [126].

Особое место в структуре причин ТХПН занимает *сахарный диабет*. По мнению большинства авторов, при этом заболевании прогноз ЗПТ в целом и ПД в частности наименее благоприятен, так как, с одной стороны, оно часто сочетается с тяжелой сопутствующей патологией, а с другой стороны, характеризуется микро- и макроангиопатией, осложняющей течение ХПН.

Согласно данным большинства исследований, выживаемость пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение ПД, значительно ниже таковой в группе больных с нефропатиями недиабетической природы

[59, 70, 79, 104, 134, 227, 230]. Нельзя исключить, что причина этого заключается в том, что при СД различные *исходные факторы риска* неблагоприятных отдаленных результатов ПД могут быть более выражены, чем у больных без диабета.

В частности, среди облигатных предикторов атеросклероза у пациентов с СД S. Prichard особо выделяет нарушения липидного спектра, которые, как правило, при СД значительно выражены еще до начала ПД [196]. С.-С. Yu с соавт. считают, что главную роль в этом играет неадекватный контроль гликемического профиля на преддиализном этапе. Эти исследователи показали, что на выживаемость пациентов ПД с СД II типа непосредственно влияет средний уровень глюкозы крови и концентрация гликозилированного гемоглобина в течение 6 месяцев перед началом ПД. Интересно, что эти параметры оказались даже более значимыми, чем исходные уровни холестерина, альбумина крови, а также СКФ и транспортные характеристики брюшины в начале ПД [250].

Неадекватный контроль гликемии при СД определяет и повышенное накопление КПП, стимулирующих атеросклеротический процесс, а также поддерживающих оксидативный стресс и хроническое воспаление. Выраженность последнего, по мнению R. Correa-Rotter, A.M. Cueto-Manzano, отражается в более высокой частоте при СД высоких исходных транспортных характеристик брюшины и соответственно в более частой хронической объемной перегрузке – самостоятельном факторе риска кардиальной дисфункции [58].

Ряд исследований показывает, что степень БЭН у пациентов с СД выражена к началу перитонеального диализа более значительно, чем у больных без СД [50, 169, 193, 248]. Среди возможных причин этого называют как влияние уремии, так и специфические проблемы, непосредственно связанные с самим СД, такие, как анорексия, обусловленная персистирующей гипергликемией и автономной полинейропатией, неадекватное алиментарное поступление протеинов и незаменимых аминокислот, а также нарушение их синтеза и метаболизма [90, 186].

С началом ПД при СД на исходный неблагоприятный фон накладываются факторы риска, непосредственно связанные с самим диализом, такие, как абсорбция больших количеств глюкозы из диализирующего раствора, повторные диализные перитониты и повышенное давление в брюшной полости, которое может усиливать гастропарез [24, 29, 49]. Очевидно, что такое сочетание провоцирует быструю прогрессию атеросклероза, поддерживает хроническое воспаление и БЭН, значительно утяжеляя прогноз у этих пациентов.

Резюме

Таким образом, из данных литературы следует, что ограничение возможности долговременного использования ПД в значительной мере обусловлено факторами, непосредственно связанными с особенностями его методики.

В первую очередь, это формирование функциональной недостаточности брюшины вследствие необратимых ее изменений, вызываемых длительным контактом со стандартными диализирующими рас-

творами. Эта проблема отчасти решается введением в клиническую практику новых, более биосовместимых растворов, которые позволяют, с одной стороны, уменьшить негативное действие глюкозы и нефизиологичных буферов, а с другой стороны, улучшить транспорт воды через перитонеальную мембрану.

Не менее серьезно лимитирует возможности длительного применения ПД и одно из наиболее частых его осложнений – диализный перитонит. Совершенствование соединительных систем и изменение подходов к антибактериальной терапии в последние годы привело к уменьшению частоты перитонитов, что соответственно улучшило результаты лечения. Однако это осложнение до сих пор остается одной из основных причин прекращения ПД и перевода пациентов на лечение гемодиализом.

Хотя перспективная разработка этих двух направлений и существенно снижает риск несостоятельности ПД, тем не менее она не решает окончательно задачу повышения его долговременной эффективности. Поэтому, рассматривая проблему в целом, нельзя не принимать во внимание возможного влияния на исход перитонеального диализа и факторов, непосредственно не связанных с самой его методикой, а именно: возраста пациентов, тяжести и характера сопутствующей патологии, типа нефропатии, приведшей к уремии, и наконец, ряда патологических состояний, сопутствующих самой терминальной ХПН.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Кирхман В.В., Ушакова А.И. и соавт. Предикторы летального исхода у больных на гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2004; 6 (2): 154–163.
2. Волгина Г.В., Перепеченых Ю.В., Бикбов Б.Т. Кальцификация клапанов сердца у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2001; 3 (1): 46–52.
3. Волгина Г.В., Перепеченых Ю.В., Бикбов Б.Т. и соавт. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2000; 2 (4): 252–259.
4. Гуревич А.К., Константинов Ю.В., Васильева Г.В. и соавт. Перитонеальный диализ в схемах и таблицах. СПб., 2003: 55.
5. Гуревич К.Я., Константинов Ю.В., Шумилкин В.Р. и соавт. Перитонеальный диализ (пособие для врачей). СПб., 2003: 98.
6. Ермоленко В.М. Хроническая почечная недостаточность. В кн.: *Нефрология: руководство*. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000: 596–657.
7. Ермоленко В.М., Иващенко М.А. Уремия и эритропоэтин. М., 2000: 105.
8. Земченков А.Ю., Константинов Ю.В., Шумилкин В.Р. и соавт. Шестилетний опыт программы перитонеального диализа в Санкт-Петербурге. *Нефрология и диализ* 2001; 3 (2): 164–165.
9. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Козлова Т.А. и соавт. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2004; 6 (1): 54–57.
10. Перова Н.В. Атерогенные нарушения метаболизма липидов. *Нефрология и диализ* 2001; 3 (3): 325–327.
11. Райхельсон К.Л. Влияние нутриционного статуса и гастроуденальной патологии на прогноз и течение терминальной стадии хронической почечной недостаточности при применении активных методов лечения (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация): Автореф. ... канд. мед. наук. СПб., 1999: 24.
12. Саенко Ю.В., Шутков А.М. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек (Сообщение I. Патфизиология оксидативного стресса). *Нефрология и диализ* 2004; 6 (1): 47–53.
13. Саенко Ю.В., Шутков А.М. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек (Сообщение II. Клинические аспекты оксидативного стресса). *Нефрология и диализ* 2004; 6 (2): 138–144.
14. Тамплина Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т., Ким И.Г. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2003; 5 (1): 15–24.
15. Шутков А.М. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ в лечении терминальной уремии: Автореф. ... д-ра мед. наук. М., 2000: 41.
16. Abraham G, Gupta A. Peritoneal dialysis in developing countries. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R.T., Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 829–847. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.
17. Agrawal A, Nolph K.D. Management of high peritoneal transporters. *Perit Dial Int* 2000; 23 (Suppl. 2): 160–165.
18. Anglani F, Forino M, Del Prete D. et al. Molecular biology of the peritoneal membrane: in between morphology and function. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology 2001*; 131. Advanced glycation end products in nephrology: 61–73. Karger.
19. Apostolou T, Gokal R. Quality of life after peritoneal dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R.T., Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 709–735. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.
20. Araki Y, Hataya H, Tanaka Y, Fukuzawa R. et al. Long-term peritoneal dialysis is a risk factor of sclerosing encapsulating peritonitis in children. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 3): 445–451.
21. Ash S.R., Daugirdas J.T. Peritoneal dialysis access. In: Daugirdas J.T., Ing T.S. (eds). *Handbook of Dialysis* (ed 2) 1994: 274–309, Boston/Little/Brown.
22. Avram M.M., Mittman N, Bonomini L. et al. Markers for survival in dialysis: a seven-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 209–219.
23. Balaskas E.V., Ikonopoulos D., Sioulis A. et al. Survival and complications of 225 catheters used in continuous ambulatory peritoneal dialysis: One-center experience in Northern Greece. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 167–171.
24. Bargman J.M. Non-infectious complications of peritoneal dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R.T., Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 609–646. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.
25. Bargman J.M., Thorpe K.E., Churhill D.N. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: A reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2158–2162.
26. Bedd S., Bruns F.J., Saul M. et al. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and cost in dialysis patients. *Am J Med* 2000; 108: 609–613.
27. Berlanga J.R., Marron B., Reyero A. et al. Peritoneal dialysis retardation of progression of advanced renal failure. *Perit Dial Int* 2002; 22: 239–242.
28. Bernardini J. Peritoneal dialysis catheter complications. *Perit Dial Int* 1996; 16 (Suppl. 1): 468–471.
29. Bertoli M., Bonfante L., Gambaro G. et al. Peritoneal dialysis in diabetic patients. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology 2001*; 131. Advanced glycation end products in nephrology: 51–60. Karger.
30. Bertoli S.V., Ciurlino D.C., Maccario M.M. et al. Peritoneal dialysis in elderly patients. *Perit Dial Int* 2004; 24 (Suppl. 2): 31 (Abstr.).
31. Blake P.G. What is the problem with high transporters? *Perit Dial Int* 1997; 17: 317–320.
32. Bleyer A.J., Burkart J.M., Russell G.B., Adams P.L. Dialysis modality and delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 154–159.
33. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium X phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–617.
34. Bloembergen W.E., Port K.F., Mayger A., Wolfe R.A. A comparison of mortality between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 177–183.
35. Boeschoten E.W. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R.T., Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 387–417. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.
36. Bostom A.G., Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52: 10–20.
37. Breborowicz A., Oreopoulos D.G. Evidence for the presence of chronic inflammation during peritoneal dialysis: Therapeutic

implications. *Perit Dial Int* 1997; 17 (Suppl. 2): 37–41.

38. *Breborowicz A, Oreopoulos D.G.* Physiological approaches to increase biocompatibility of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1995; 15 (Suppl. 7): 76–86.

39. *Burkart J.M.* Adequacy of peritoneal dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R.T, Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 465–497. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.

40. *Cancarini G.C., Sandrini M., Vizzardi V.* et al. Long-term peritoneal dialysis outcome in a single center. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 2): 121–126.

41. *Catalán M.P., Subirá D., Reyero A.* et al. Regulation of apoptosis by lethal cytokines in human mesothelial cells. *Kidney Int* 2003; 64: 321–330.

42. *Cendoroglo M., Jaber B.L., Balakrishnan V.S.* et al. Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 93–100.

43. *Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–383.

44. *Cheigh J.C., Kim H.* Hypertension in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: what do we know and what can we do about it? *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 138–143.

45. *Chen Y.M., Yang A.H., Lin J.K.* et al. Absence of modulating effects of cytokines on antioxidant enzymes in peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 1997; 17: 455–466.

46. *Cheung S.C., Chu T.S., Huang K.Y.* et al. Association of hypertriglyceridemia and insulin resistant in uremic patients undergoing CAPD. *Perit Dial Int* 2001; 21: 282–289.

47. *Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P.* for the Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245–252.

48. *Chung S.H., Chu W.S., Lee H.A.* et al. Peritoneal transport characteristics, comorbid diseases and survival in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 541–547.

49. *Chung S.H., Heimbürger O., Lindholm B., Stenwinkler P.* Chronic inflammation in PD patients. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology* 2003; 140. *Peritoneal dialysis today*: 104–111. Karger.

50. *Chung S.H., Lindholm B., Lee H.B.* Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patients survival. *Perit Dial Int* 2000; 20: 19–26.

51. *Churchill D.N., Taylor D.W., Keshaviah P.R.* for the Canada–USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous PD: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198–207.

52. *Churchill D.N., Thorpe K.E., Nolph K.D., Keshaviah P.R.* et al. Increased peritoneal transport is associated with decreased patients and technique survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1285–1292.

53. *Churchill D.N., Thorpe K.E., Nolph K.D.* et al. for CANUSA Peritoneal Dialysis Group. CAPD patients and technique survivals are worse with increased membrane permeability. *Perit Dial Int* 1996; 16 (Suppl. 2): 21.

54. *Churchill D.N., Thorpe K.E., Vonesh E.F., Keshaviah P.R.* for the Canada–USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group: Lower probability of survival with continuous peritoneal dialysis in the United States compared with Canada. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 965–971.

55. *Coles G.A., Williams J.D.* What is the place of peritoneal dialysis in the integrated treatment of renal failure? *Kidney Int* 1998; 54: 2234–2240.

56. *Coles G.A., Williams J.D., Topley N.* Peritoneal inflammation and long-term changes in peritoneal structure and function. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R.T, Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 565–583. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.

57. *Collins A.J., Hao W., Hong X.* et al. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1065–1074.

58. *Correa-Rotter R., Cueto-Manzano A.M.* The problem of the high transporters: is survival decreased? *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl. 3): 75–79.

59. *Cueto-Manzano A.M., Quintana-Piña E., Correa-Rotter R.* Long-term CAPD survival and analysis of mortality risk factors: 12-years experience of a single mexican center. *Perit Dial Int* 2001; 21: 148–153.

60. *Culleton B., Parfrey P.S.* Cardiovascular risk in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1996; 16: 10–12.

61. *Dadjar E., Lundahl J., Fernvik E.* et al. Leukocyte CD11b and CD62L expression in response to interstitial inflammation in CAPD

patients. *Perit Dial Int* 2004; 25: 28–36.

62. *Danway A.B., Millar D.J.* Glycation and advanced glycation end product formation with icodextrin and dextrose. *Perit Dial Int* 1997; 17: 52–58.

63. *Dasgupta M.K.* Silver-coated catheters in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1997; 17 (Suppl. 2): 142–145.

64. *Dasgupta M.K., Larabie M.* Biofilms in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl. 3): 213–217.

65. *Davies S.J.* Assessment of comorbidity in peritoneal dialysis patients. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology* 2003; 140. *Peritoneal dialysis today*: 98–103. Karger.

66. *Davies S.J., Bryan J., Phillips L., Russel G.I.* The predictive value of KT/V and peritoneal solute transport in CAPD patients is dependent on the type of comorbidity present. *Perit Dial Int* 1996; 16 (Suppl. 1): 158–162.

67. *Davies S.J., Bryan J., Phillips L., Russell G.I.* Longitudinal changes in peritoneal kinetics: The effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 498–506.

68. *Davies S.J., Phillips L., Naish P.F., Russell G.I.* Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1046–1051.

69. *Davies S.J., Phillips L., Naish P.F., Russell G.I.* Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1085–1092.

70. *Davies S.J., Phillis L., Griffiths A.M.* et al. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? *Kidney Int* 1998; 54: 2207–2217.

71. *Davies S.J., Van Biesen W., Nicholas J., Lameire N.* Integrated care. *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl. 3): 269–274.

72. *Dell'Aquila R., Rodighiero M.P., Bonello M., Ronco C.* Conditions leading to catheter removal or substitution. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology* 2004; 142. *Hemodialysis vascular access and peritoneal dialysis access*: 435–446. Karger.

73. *Di Paolo N., Garosi G., Petrini G., Sacchi G.* Peritoneal dialysis solution biocompatibility testing in animals. *Perit Dial Int* 1995; 15 (Suppl. 7): 61–70.

74. *Di Paolo N., Sacchi G.* Atlas of peritoneal histology in normal condition and during peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 3): 37–63.

75. *Di Paolo N.* The peritoneal mesothelium. An excretory organ. *Perit Dial Int* 1989; 9: 151–154.

76. *Dobbie J.W.* Peritoneal ultrastructure and changes with continuous peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl. 2): 585–587.

77. *Dobbie J.W., Jassani M.K.* Role of imbalance of interactivity fibrin formation and removal in the pathogenesis of peritoneal lesions in CAPD. *Perit Dial Int* 1997; 17: 121–124.

78. *Duoma C.E., Zuveers M.M., de Waart D.R., van der Wardt A.B.* et al. Substrate and inhibitor for nitric oxide synthase during peritoneal dialysis in rabbits. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 358–364.

79. *Fenton S.S.A., Shauvel D.E., Desmeules W.* et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *J Am Soc Nephrol* 1997; 30: 334–342.

80. *Feriani M., Catizone L., Fracasso A.* Peritoneal dialysis solutions and systems. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R.T, Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 253–305. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.

81. *Feriano M.* Peritoneal transport in long-term peritoneal dialysis patients and its relation with AGEs. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology* 2001; 131. *Advanced glycation end products in nephrology*: 74–81. Karger.

82. *Fernström A., Hylander B., Moritz A.* et al. Increase of intra-abdominal fat in patients treated with CAPD. *Perit Dial Int* 1998; 18: 166–171.

83. *Fliser P., Pacini G., Engelleiter R.* et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998; 33: 1343–1347.

84. *Foley R.N., Parfrey P.S.* Cardiac disease in dialysis patients. In: Owen W.F, Pereira B.J.G., Sayegh M.H. *Dialysis and transplantation: a companion to Brenner & Rector's the kidney* 2000: 221, 236, USA, W.B. Saunders Company.

85. *Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D.* et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379–1385.

86. *Fried L., Bernardini J., Johnston J.R., Piraino B.* Peritonitis influence: mortality in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2176–2182.

87. *Fried L., Bernardini J., Piraino B.* Charlson comorbidity index as

- a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 337–342.
88. *Fried L, Piraino B.* Peritonitis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R.T., Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 545–564. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.
89. *Fried L.* High membrane permeability predict poorer patients survival. *Perit Dial Int* 1997; 17: 387–401.
90. *Garibotto G, Saffiotti S, Russo R.* et al. Malnutrition in peritoneal dialysis patients: Causes and diagnosis. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology 2003*; 140. *Peritoneal dialysis today*: 112–121. Karger.
91. *Garosi G.* Different aspects of peritoneal sclerosis. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology 2003*; 140. *Peritoneal dialysis today*: 18–29. Karger.
92. *Garosi G, Di Paolo N.* Inflammation and gross vascular alterations are characteristic histological features of sclerosing peritonitis. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology. Perit Dial Int* 2003; 140: 18–29. Karger.
93. *Giorban-Brennan N, Troidle L, Kliger A, Finkelstein F.O.* Peritonitis and its relationship with death in a large CAPD cohort (Abstract). *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 1): 31.
94. *Glorieux GL, Dbondi AM, Jacobs P.* et al. *In vitro* study of potential role of guanidines in leukocyte functions related to atherogenesis and infection. *Kidney Int* 2004; 65: 2184–2192.
95. *Gokal R.* Peritoneal dialysis in the 21-st century: An analysis of current problems and future developments. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 104–116.
96. *Gokal R.* Taking peritoneal dialysis beyond the year 2000. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 3): 35–42.
97. *Gokal R.* History of peritoneal dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R.T., Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 1–17. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.
98. *Gokbel H, Yeksan M, Dogan E, Gundogan F.* et al. Effect of CAPD applications on pulmonary function. *Perit Dial Int* 1998; 18: 344–345.
99. *Golloib L, Shostack A.* Ultrastructural morphology of the peritoneum: New findings and speculations on transfer of solutes and water during peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 119–129.
100. *Golloib L, Shostack A, Walsbrot V.* Functional structure of the peritoneum as a dialysis membrane. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R.T., Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 37–106. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.
101. *Golloib L, Wajsbrot V, Shostack A.* Ecology of the peritoneum: A substantial role for the osmotic agents resulting in apoptosis of mesothelial cells. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology 2003*; 140. *Peritoneal dialysis today*: 10–17. Karger.
102. *Griffith TF, Reddan DN, Klassen PS, Owen WF.* Left ventricular hypertrophy: a surrogate end point or correlate of cardiovascular events in kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2482–2485.
103. Guidelines for adequacy and nutrition in peritoneal dialysis. In: *Clinical Practice Guidelines of the Canadian Society of Nephrology for Treatment of Patients with Chronic Renal Failure. J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (Suppl. 13): 287–321.
104. *Guo A, Mujais S.* Patient and technique survival on peritoneal dialysis in the United States: evaluation in large incident cohorts. *Kidney Int* 2003; 64 (Suppl. 88): 3–12.
105. *HaH, LeeHB.* Effect of high glucose on peritoneal mesothelial cell biology. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 2): 15–18.
106. *Harrett JD, Foley RN, Parfrey PS.* Left ventricular dysfunction in dialysis subjects. In: Henrich W.L. (ed). *Principles and practice of dialysis* (ed. 2) 1999: 235–245. Hong Kong Williams & Wilkins.
107. *Harris SAC, Lamping DL, Brown EA, Constantinovici N.* for the North Thames Dialysis Study (NTDS) Group. Clinical outcomes and quality of life in elderly patients on peritoneal dialysis versus hemodialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22: 463–470.
108. *Harwell CM, Newman LN, Cacbo CP, Schulak JA.* et al. Abdominal catastrophe: visceral injury as a cause of peritonitis in patients treated by peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1997; 17: 586–594.
109. *Hausmann MJ, Vorobiov M, Ovnat A.* Small bowel obstruction due to localized Tenckhoff catheter-related adhesions. *Perit Dial Int* 2002; 22: 431–432.
110. *Heaf J.* High transport and malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome. *Perit Dial Int* 2003; 23: 109–110.
111. *Heimbürger O, Wang T, Lindholm B.* Alterations in water and solute transport with time on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 83–90.
112. *Hendriks PMEM, Ho-dac-Pannekeet MM, van Gulik TM.* et al. Peritoneal sclerosis in chronic peritoneal dialysis patients: Analysis of clinical presentation, risk factors, and peritoneal transport kinetics. *Perit Dial Int* 1997; 17: 136–143.
113. *Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM.* The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524–1538.
114. *Ho-dac Pannekeet MM, Weiss MF, de Waart DR, Erhard P.* et al. Analysis of non enzymatic glycosylation *in vivo*: impact of different dialysis solutions. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 69–74.
115. *Hoeben H, Van Biesen W, Lameire N.* Cardiovascular problems in peritoneal dialysis patients: short overview. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 150–158.
116. *Iliescu EA, Marcovina SM, Morton AR.* et al. Apolipoprotein(a) phenotype and lipoprotein(a) level predict peritoneal dialysis patient mortality. *Perit Dial Int* 2002; 22: 492–499.
117. *Inagi R, Miyata T.* Oxidative protein damage with carbonhydrates and lipids in uremia: «carbonyl stress». *Haemodialysis and oxidant stress.* Lameire N, Tetta C, Ronco C. (eds) 1999: 41–52. Karger.
118. *Jörres A.* PD: a biological membrane and a non-biological fluid. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology 2003*; 140. *Peritoneal dialysis today*: 1–9. Karger.
119. *Kang DH, Hong YS, Lim HJ.* et al. High glucose solution and spent dialysate stimulate of transforming growth factor-β1 of human peritoneal mesothelial cells: Effect of cytokine co-stimulation. *Perit Dial Int* 1999; 19: 221–230.
120. *Kawaguchi Y.* National comparisons: optimal peritoneal dialysis outcomes among japanese patients. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 3): 9–16.
121. *Kawaguchi Y.* Peritoneal dialysis as a long-term treatment: comparison of technique survival between asian and western populations. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 327–331.
122. *Kawaguchi Y.* Socioeconomic aspects of peritoneal dialysis: Role of non medical factors in chronic dialysis – dialysis in Asia, regional differences. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 423–426.
123. *Kawaguchi Y, Hasegawa T, Nakayama M.* et al. Issues affecting longevity of continuous peritoneal dialysis therapy. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl. 62): 105–107.
124. *Kawaguchi Y, Kawamishi H, Mujais S.* et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: Definition, etiology, diagnosis and treatment. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 4): 43–55.
125. *Kawamishi H.* Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: prospective multicenter controlled study. *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl. 3): 67–71.
126. *Khanna R, Nolph KD, Oreopoulos DG.* Techniques, prescriptions and indications. *The essentials of peritoneal dialysis* 1993: 35–44. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.
127. *Kim DJ, Kang W-H, Kim H.Y.* et al. The effect of dialysate dwell on gastric emptying time in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 170–183.
128. *Kim KJ, Yang WS, Kim SB.* et al. Fibrinogen and fibrinolytic activity in CAPD patients with atherosclerosis and its correlation with serum albumin. *Perit Dial Int* 1997; 17: 157–161.
129. *Kim M, Lofthouse J, Flessner MF.* Blood flow limitations of solute transport across the visceral peritoneum. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1946–1950.
130. *Kim SB, Yang WS, Cbi HS, Park JS.* Effect of increasing serum albumin on plasma D-dimer and von Willebrand factor levels and platelet aggregation in CAPD patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 312–317.
131. *Kim SB, Yang WS, Park JS.* Role of hypoalbuminemia in the genesis of cardiovascular disease in dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 144–149.
132. *Klefter R, Lokkegaard H.* Risk factors in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1997; 17: 98.
133. *Koch M, Kutkubn B, Trenkwalder E.* et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL, cholesterol, and apolipoprotein (a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1889–1898.
134. *Konings CJAM, Kooman JP, Schonck M.* et al. Fluid status, blood pressure, and cardiovascular abnormalities in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22: 477–487.
135. *Korevaar J.C, van Manen J.G, Dekker F.W.* et al. for the NECOSAD Study Group. Evaluation of guidelines for peritoneal dialysis patients: a review from the Netherlands Cooperative Study on the adequacy of dialysis (NECOSAD). In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology 2003*; 140. *Peritoneal dialysis today*: 142–150. Karger.
136. *Krediet R.T.* Biological markers in peritoneal effluent: Are they useful? In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology 2003*; 140. *Peritoneal dialysis today*: 30–37. Karger.

137. Krediet R.T. Dialysate cancer antigen 125 concentration as marker of peritoneal membrane status in patients treated with chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21: 560–567.
138. Krediet R.T. Peritoneal anatomy and physiology during peritoneal dialysis. In: Jacobs C., Kjellstrand C.M., Koch K.M., Winchester J.F. (eds). *Replacement of Renal Function by Dialysis* (ed 4) 1996, Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.
139. Krediet R.T. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 341–356.
140. Krediet R.T., Zuevers M.M., Van der Wal A.C., Struijk D.G. Neo-angiogenesis in the peritoneal membrane. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 2): 19–25.
141. Kumano K., Shimoda M., Hyodo T. The role of TGF β growth inhibition of peritoneal mesothelial cells in high-glucose dialysate. *Perit Dial Int* 1995; 15 (Suppl. 7): 93–95.
142. Lai K.N., Lam M.F., Leung J.C. Peritoneal function: the role of aquaporins. *Perit Dial Int* 2003; 23 (Suppl. 2): 20–25.
143. Lai K.N., Li F.K., Lan H.Y. et al. Expression of aquaporin-1 in human peritoneal mesothelial cells and its upregulation by glucose *in vitro*. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1036–1045.
144. Lameire N., Biesen W.V., Vanholder R. Impact of peritoneal dialysis on patient and graft outcomes after kidney transplantation. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology* 2003; 140. Peritoneal dialysis today: 226–241. Karger.
145. Lameire N., Van Biesen W. Long-term peritoneal dialysis: does a spell of peritoneal dialysis prolong survival on hemodialysis. In: Brown E.A. and Parfrey P.S. (eds). *Complications of long-term dialysis* 1999: 276–299. Oxford University Press.
146. Lameire N., Van Biesen W. The impact of residual renal function on the adequacy of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1997; 17 (Suppl. 2): 103–110.
147. Lameire N., Van Biesen W., Vanholder R. The role of peritoneal dialysis as first modality in an integrative approach to patients with end-stage renal disease. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 2): 134–141.
148. Lameire N.H., Mortier S., De Vriese A. Peritoneal microcirculation. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology* 2003; 140. Peritoneal dialysis today: 56–69. Karger.
149. Lameire N.H., Vanholder R., Veyt D. et al. Longitudinal, five year survey of urea kinetic parameters in CAPD patients. *Kidney Int* 1992; 42: 426–432.
150. Lapolla A., Traldi P., Fedele D. AGE in micro- and macroangiopathy. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology* 2001; 131. Advanced glycation end products in nephrology: 10–21. Karger.
151. Leblanc M., Ouimet D., Tremblay C., Nolin L. Peritoneal instillation test before CAPD in a case of severe pulmonary disease. *Perit Dial Int* 1995; 15: 384–387.
152. Ledebol I., Wieslander A., Deppisch R. GDPs and AGEs: local and systemic effects in PD patients. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology* 2003; 140. Peritoneal dialysis today: 38–46. Karger.
153. Leebey D.J., Daugirdas J.T. Complications other than peritonitis. In: Daugirdas J.T., Ing T.S. (eds). *Handbook of Dialysis* (ed 2) 1994: 363–366. Boston/Little/Brown.
154. Leebey D.J., Gandhi V.C., Daugirdas J.T. Peritonitis and exit-site infection. In: Daugirdas J.T., Ing T.S. (eds). *Handbook of Dialysis* (ed 2) 1994: 338–362. Boston/Little/Brown.
155. Levine S., Saltzman A. Abdominal cocon: an animal model for a complication of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16: 613–616.
156. Li F.K. Effect of peritoneal dialysis on peritoneal macrophages. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 343–347.
157. Liu H.-L., Husng J.-J., Lan R.-R. et al. Ishaemic bowel disease in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2032–2034.
158. Lo W.-K., Lui S.-L., Li F.-K., Cheng I.K.P. Fungal peritonitis-current status 1998. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 286–290.
159. Lo W.-K., Tong K.-L., Li C.-S. et al. Relationship between adequacy of dialysis and nutritional status, and their impact on patient survival on CAPD in Hong Kong. *Perit Dial Int* 2001; 21: 441–447.
160. Locatelli F., Canaud B., Eckardt K.U. et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 7): 1272–1280.
161. Longenecker J.C., Corech J., Klag M.J. et al. for the CHOICE Study. Validation of comorbid conditions on the End-Stage Renal Disease Medical Evidence Report: the Choice Study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 520–529.
162. Maitra S., Burkart J., Fine A. et al. Patients on chronic peritoneal dialysis for ten years or more in North America. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 2): 127–133.
163. Majewska E., Baj Z., Sulowska Z. et al. Effects of uremia and hemodialysis on neutrophil apoptosis and expression of apoptosis-related proteins. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2582–2588.
164. Margetts P.J., McMullin J.P., Rabbat C.G., Churchill D.N. Peritoneal membrane transport and hypoalbuminemia: Cause or effect? *Perit Dial Int* 2000; 20: 14–18.
165. Mateijsen M.A.M., van der Wal A.C., Hendriks P.M.E.M. et al. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 1999; 19: 517–525.
166. McLaughlin K., Butt G., Madi A. et al. Sclerosing peritonitis occurring in hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 729–732.
167. Mebrotra R., Nolph K.D. Current status of peritoneal dialysis. In: Gokal R., Khanna R., Krediet R.T., Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 19–35. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.
168. Menkus M.P., Jager K.J., Dekker F.W. for the NECOSAD Study Group. Predictors of poor outcome in chronic dialysis patients: the Netherlands Cooperative Study on the adequacy of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 69–79.
169. Misra M., Khanna R. Peritoneal dialysis in diabetic end-stage renal disease. In: Gokal R., Khanna R., Krediet R.T., Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 647–665. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.
170. Miyata T., Izubara Y., Sakai H., Kurokawa K. Carbonyl stress: increased carbonyl modification of tissue and cellular proteins in uremia. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 58–61.
171. Mujais S. Ultrafiltration failure. In: Gokal R., Khanna R., Krediet R.T., Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 499–513. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.
172. Musi B., Braide M., Carlsson O., de Haan R.J., Boeschoten E.W., Krediet R.T. Biocompatibility of peritoneal dialysis fluids: Long-term exposure of nonuremic rats. *Perit Dial Int* 2004; 24: 37–47.
173. Nagai T., Kuriyama M., Kawada Y. Oxidative metabolism of polymorphonuclear leukocytes in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1997; 17: 167–174.
174. Nagy J.A., Jackman R.W. Peritoneal membrane biology. In: Owen W.F., Pereira B.J.G., Sayegh M.H. *Dialysis and transplantation: a companion to Brenner & Rector's the kidney* 2000: 109–128, USA, W.B. Saunders Company.
175. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy, 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl. 1): 65–136.
176. Nicholls A.J. Heart and circulation. In: Daugirdas J.T., Ing T.S. (eds). *Handbook of Dialysis* (ed 2) 1994: 604–622. Boston/Little/Brown.
177. Nolph K.D. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 1981; 1: 1–10.
178. Numata M., Nakayama M., Nimura S., de Haan R.J., Boeschoten E.W., Krediet R.T. Association between an increased surface area of peritoneal microvessels and a high peritoneal solute transport rate. *Perit Dial Int* 2003; 23: 116–122.
179. Ortiz A., Catalán M.P. Will modulation of cell death increase PD technique survival? *Perit Dial Int* 2004; 24: 105–114.
180. Paganini E.P. Hematologic abnormalities. In: Daugirdas J.T., Ing T.S. (eds). *Handbook of Dialysis* (ed 2) 1994: 445–468. Boston/Little/Brown.
181. Paniagua R., Amato D., Vonesh E., de Haan R.J., Boeschoten E.W., Krediet R.T. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomised, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1307–1320.
182. Panichi V., Migliori M., De Pietro S., de Haan R.J., Boeschoten E.W., Krediet R.T. et al. C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. In: Botella J., Klinkmann H., La Greca G., Zucchelli P. (eds). *Chronic inflammation in hemodialysis* 2000: 17–24. Karger.
183. Pannekeet M.M., Zemel D., Koomen G.C.M. et al. Dialysate markers of peritoneal tissue during peritonitis and in stable CAPD. *Perit Dial Int* 1995; 15: 217–225.
184. Park M.S., 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): 58–61.
185. Park M.S., Lee H.B., Chu W.S. et al. Peritoneal accumulation of AGE and peritoneal membrane permeability. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 4): 452–460.
186. Passadakis P., Thodis E., Vargemzis V., Oreopoulos D.G. Nutrition in diabetic patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 248–254.
187. Passlick-Deetjen J., Piscetsrieder M., Witowski J. et al. *In vitro* superiority of dual-chamber peritoneal dialysis solutions with possible

clinical benefits. *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl. 3): 96–101.

188. *Paulaczky K, Kuzlan-Paulaczky M, Wieczorowska-Tobis K* et al. Bicarbonate/lactate dialysis solution improves *in vivo* function of peritoneal host defense in rats. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 370–377.

189. *Pawlaczky K, Kuzlan-Pawlaczky M, Wieczorowska-Tobis K* et al. Effect of N-acetylglucosamine on function of peritoneal leukocytes. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 365–369.

190. *Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B* et al. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1684–1688.

191. *Pecoits-Filho R, Stenwinkel P, Wang A.Y.-M* et al. Chronic inflammation in peritoneal dialysis patients: The search for the Holy Grail? *Perit Dial Int* 2004; 24: 327–339.

192. *Pollock C*. Diagnosis and management of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl. 3): 61–66.

193. *Pollock CA, Cooper BA, Ibels LS, de Kantzow E*. Nutritional aspects of peritoneal dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 515–544. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.

194. *Popovich RP, Moncrief JW, Decherd JF* et al. The definition of novel portable/wearable equilibrium dialysis technique (Abstract). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976; 5: 64.

195. *Popovich RP, Moncrief JW, Nolph K.D.* et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis technique. *Ann Intern Med* 1978; 88: 449–456.

196. *Pritchard S*. Cardiovascular risk in peritoneal dialysis. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology 2003*; 140. Peritoneal dialysis today: 82–90. Karger.

197. *Pritchard S*. Major and minor risk factors for cardiovascular disease in problems in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 133–137.

198. *Pritchard S, Cianflone K, Sniderman A*. The role of the liver in pathogenesis of hyperlipidemia in patients with end-stage renal disease treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16 (Suppl. 1): 207–210.

199. *Pritchard S, Sniderman A, Cianflone K, Marpole D*. Cardiovascular disease in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16: 19–22.

200. *Ramon RC, Carrasco AM*. Hydrothorax in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998; 18: 5–10.

201. *Rashid G, Luzon A.-A., Korzets Z* et al. The effect of advanced glycation end-products and aminoguanidine on TNF α production by rat peritoneal macrophages. *Perit Dial Int* 2001; 21: 122–129.

202. *Ritzau J, Hoffman RM, Tzamaloukas AH*. Effect of preventing *Staphylococcus aureus* carriage on rates of peritoneal catheter-related staphylococcal infections. Literature synthesis. *Perit Dial Int* 2001; 21: 471–479.

203. *Rocco MV, Frankenfield DL, Frederick P* et al. for the National ESRD Core Indicators Workgroup. Intermediate outcomes by race and ethnicity in peritoneal dialysis patients: results from the 1997 Core Indicators project. *Perit Dial Int* 2000; 20: 328–335.

204. *Rocco MV, Frankenfield DL, Prowant B* et al. Risk factors for mortality in U.S. peritoneal dialysis patients: impact of residual renal function. *Perit Dial Int* 2002; 22: 371–379.

205. *Rodrigues A, Verger C*. Peritoneal access. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology 2003*; 140. Peritoneal dialysis today: 195–201. Karger.

206. *Rossert JA, Wauters J.-P.* Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 1): 19–28.

207. *Rugiu C, Lupo A, Bernich P* et al. 14-year experience with Double-Cuff straight Tenckhoff catheter. *Perit Dial Int* 1997; 17: 301–303.

208. *Samusi AA, Zveers MM, Weening JJ* et al. Expression of cancer antigen 125 peritoneal mesothelial cells is not influenced by duration of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21: 495–500.

209. *Schaubel DE, Blake PG, Fenton SSA*. Trends in CAPD technique failure: Canada, 1981–1997. *Perit Dial Int* 2001; 21: 365–371.

210. *Schaubel DF, Fenton SSA*. Trends in mortality on peritoneal dialysis: Canada 1981, 1997. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 126–133.

211. *Schleicher ED, Bierhaus A, Häring H.-U.* et al. Chemistry and pathobiology of advanced glycation end products. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology 2001*; 131. Advanced glycation end products in nephrology: 1–9. Karger.

212. *Shetty H, Gokal R*. Peritoneal dialysis as a first-choice treatment. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology 2003*; 140. Peritoneal dialysis today: 218–225. Karger.

213. *Shetty H, Gokal R*. Treatment of infections in peritoneal dialysis.

In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology 2003*; 140. Peritoneal dialysis today: 187–194. Karger.

214. *Siamopoulos KC, Elisaf M*. Is CAPD atherogenic? *Perit Dial Int* 1997; 17: 227–231.

215. *Silang R, Regalado M, Cheng TH, Wesson DE*. Prokinetic agents increase plasma albumin in hypoalbuminemic chronic dialysis patients with delayed gastric emptying. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 287–293.

216. *Stenwinkel P, Chung S.H., Heimbürger O, Lindholm B*. Malnutrition, inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl. 3): 157–162.

217. *Stenwinkel P, Heimbürger O, Tuck C.H., Berglund L*. Apo(a)-isoform size, nutritional status and inflammatory markers in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 1336–1342.

218. *Struijk D.G., Krediet R.T., Koomen G.C., Hoek F.J.* et al. Functional characteristics of the peritoneal membrane in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1991; 59: 213–220.

219. *Struijk D.G., Krediet R.T., Koomen G.C.M.* et al. A prospective study of peritoneal transport in CAPD patients. *Kidney Int* 1994; 45: 1739–1744.

220. *Szeto C.C., Chow K.M., Leung C.B.* et al. Clinical course of peritonitis due to *Pseudomonas species* complicating peritoneal dialysis: A review of 104 cases. *Kidney Int* 2001; 59: 2309–2315.

221. *Szeto C.C., Law M.-C., Wong T.Y.-H.* et al. Peritoneal transport status correlates with morbidity but not longitudinal change of nutritional status of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: A 2-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 337–342.

222. *Tanna MM, Vonesh EF, Korbet S.M.* Patient survival among incident peritoneal dialysis and hemodialysis patients in an urban setting. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1175–1182.

223. *Tbodis E, Passadakis P, Vargemzis V, Oreopoulos D.G.* Peritoneal dialysis: better than, equal to, or worse than hemodialysis? Data worth knowing before choosing a dialysis modality. *Perit Dial Int* 2001; 21: 25–35.

224. *Twardowski Z.J., Nichols W.K.* Peritoneal dialysis access and exit-site care including surgical aspects. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R.T., Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 307–361. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.

225. *Twardowski Z.J., Nolph K.D., Khanna R.* et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987; 6: 131–137.

226. US Renal Data System: USRDS 2001, Annual Data Report. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2001.

227. US Renal Data System: USRDS 2001, Annual Data Report. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003.

228. *Usba K, Ponferrada L, Prowant B.F., Twardowski Z.J.* Repair of chronic peritoneal dialysis catheter. *Perit Dial Int* 1998; 22: 419–423.

229. *Van Biesen W, Vanbolder R, Lameire N*. The role of peritoneal dialysis as the first-line renal replacement modality. *Perit Dial Int* 2000; 20: 375–383.

230. *Van Biesen W, Wiedemann M, Lameire N*. End-stage renal disease treatment: a European perspective. *J Am Soc Nephrol* 1999; 9: 1–8.

231. *Van Manen J.C., Korevar J.C., Dekker F.W.* et al. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 82–98.

232. *Van Olden RW, Krediet R.T., Struijk D.G., Arisz L*. Measurement of residual renal function in patients treated with continuous peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 745–748.

233. *Vanbolder R, De Smet R, Jacobs V* et al. Uremic toxic retention solutes depress polymorphonuclear response to phagocytosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1271–1278.

234. *Vanbolder R, Van Loo A, Dbondt A.M.* et al. Influence of uremia and hemodialysis on host defence and infection. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 593–598.

235. *Venkataraman V, Nolph K.D.* Socioeconomic aspects of peritoneal dialysis in North America: Role of non medical factors in the choice of dialysis. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 419–422.

236. *Verger C*. Maintenance of functioning PD access and management of complications. In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology, 2004*; 142. Hemodialysis vascular access and peritoneal dialysis access: 410–421. Karger.

237. *Wai-Kei L*. What factors contribute to differences in the practice of peritoneal dialysis between asian countries and the west? *Perit Dial Int* 2002; 22: 249–257.

238. *Wang A.Y., Wang M, Woo J.* et al. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal

dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 639–647.

239. Wang M.-C., Tseng C.-C., Tsai W.-C., Huang J.-J. Blood pressure and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients on different peritoneal dialysis regimens. *Perit Dial Int* 2001; 21: 36–42.

240. Wang T., Heimbürger O., Cheng H.-H. et al. Does a high peritoneal transport rate reflect a state of chronic inflammation? *Perit Dial Int* 1999; 19: 17–22.

241. Wang T., Lindholm B. Peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl. 3): 89–95.

242. White R., Granger D.N. Peritoneal microcirculation in peritoneal dialysis. In: Gokal R., Khanna R., Krediet R.T., Nolph K.D. (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 2) 2000: 107–133. Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers.

243. Wiczorowska-Tobis K., Brelinska R., Witowski J. et al. Evidence for less irritation to the peritoneal membrane in rats dialyzed with solutions low in glucose degradation products. *Perit Dial Int* 2004; 24: 48–57.

244. Williams J.D., Craig K.J., Topley N. et al. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 470–479.

245. Witowski J., Jörres A. Glucose degradation products: relationship with cell damage. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 2): 31–36.

246. Witowski J., Topley N., Jörres A. et al. Effect of lactate-buffered peritoneal dialysis fluids on human peritoneal mesothelial cells and interleukin-6 and prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1995; 47: 282–293.

247. Witowski J., Wisniewska J., Kotybalska K. et al. Prolonged exposure to glucose degradation products impairs viability and function of human peritoneal mesothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2434–2441.

248. Wolfe R.A., Hirth R.A., Port F.K. Mortality and costs in the first year of dialysis: comparison between hemodialysis and peritoneal dialysis controlling costs prior to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 241A.

249. Yang W.S., Kim S.B., Min W.K., Park J.S. Effect of increasing serum albumin on serum lipoprotein(a) concentration in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 507–13.

250. Yu C.-C., Wu M.-S., Yang C.-W. et al. Predialysis glycemic control is an independent predictor of clinical outcome in type II diabetics on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1997; 17: 262–268.

251. Zareie M., Hekking L.H.P., Welten A.G. et al. Contribution of lactate buffer, glucose and glucose degradation products to peritoneal injury *in vivo*. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2629–2637.

252. Zheng Z., Ye R., Yu X. et al. Peritoneal dialysis solutions disturb the balance of apoptosis and proliferation of peritoneal cells in chronic dialysis model. *Adv Perit Dial* 2001; 17: 53–57.

253. Zimmerman J., Herrlinger S., Pruy A. et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in haemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648–658.

254. Zoccali C., Benedetto F.A., Maas R. et al. Asymmetric dimethyl-arginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 490–496.