

К патогенезу диализного перитонита

В.М. Ермоленко, Е.В. Шутов, И.В. Зенченко, Л.А. Романова, С.А. Луговская, Н.Н. Филатова, К.А. Акбулатова

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра нефрологии и гемодиализа (зав. – д.м.н., проф. В.М. Ермоленко)

On Pathogenesis Of Dialysis Peritonitis

V.M. Ermolenko, E.V. Shoutov, I.V. Zentchenko, L.A. Romanova, S.A. Lougovskaia, N.N. Filatova, K.A. Akboulatova

Ключевые слова: ПАПД, диализный перитонит, патогенез, профилактика, лечение.

Постоянное совершенствование техники перитонеального диализа (ПД) позволило существенно уменьшить частоту перитонитов, однако последние остаются важнейшим инфекционным осложнением, оказывающим неблагоприятное влияние на свойства брюшины и в значительной степени определяющим не только возможность использования метода, но и выживаемость больных.

Чаще всего эпизоды перитонитов у больных на ПАПД индуцируются аутофлорой, а важнейшие пути проникновения возбудителя в брюшную полость представлены в табл. 1.

брюшной полости диализате нередко обнаруживается рост *Protopia* и других видов микробов в отсутствие у больных картины перитонита.

Перилуминальный путь проникновения инфекции обусловлен сохраняющимся зазором между катетером и окружающими тканями и, как правило, реализуется при наличии воспалительного процесса в области выходного отверстия. Иногда во время УЗ-исследования вокруг катетера можно обнаружить полостные образования, что облегчает диагноз.

Выделение из диализирующего раствора грамотригативных анаэробов позволяет предполагать трансмуральный

Таблица 1

Пути инфицирования

Пути инфицирования	Микроорганизмы	Частота	
		Данные литературы*	Собственные данные
Интралюминальный	Эпидермальный стафилококк Ацинобактерии	30–40%	24,2%
Трансмуральный	Энтерококк Кишечная палочка	30–40%	42,0%
Перилуминальный	Эпидермальный стафилококк Золотистый стафилококк Дрожжевые грибки	20–30%	33,9%
Гематогенный	Стрептококки Микобактерии туберкулеза	5–10%	-
Восходящий	Дрожжевые грибки Лактобактерии	2–5%	0,9%

* W. Keane, S. Vas, 1994 [11]

Интралюминально инфекция попадает в брюшную полость обычно с загрязненного коннектора, реже из-за негерметичности системы и повреждения катетера, хотя в последнее время описаны «мини-эпидемии» нарушения целостности катетера в различных диализных центрах [16]. Так, в нашем центре в течение последнего года наблюдались 4 случая перитонита, связанные с образовавшейся трещиной катетера, что во всех случаях потребовало его укорочения, затрудняя в определенной степени проведение обменов диализирующего раствора.

В то же время, интралюминальное присутствие бактерий не всегда сопровождается признаками инфекции. По данным K. Sombolus и соавт. [19], в эвакуируемом из

(через интактную стенку кишечника) путь инфекции. Предрасполагает к транспозиции бактерий ишемия кишечной стенки, а также дивертикулез кишечника, частота которого увеличивается с возрастом. Дивертикулез нередко выявляется и у больных наследственным поликистозом почек.

Гематогенный путь инфицирования асцитической жидкости типичен при циррозе печени, но не часто встречается у больных на ПД, хотя считается, что туберкулезный перитонит развивается именно таким путем.

Восходящий путь инфицирования остается прерогативой женщин, у которых существует сообщение между брюшной полостью и половыми путями. Среди 120 больных, лечившихся постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД) в больнице им. С.П. Боткина, мы наблюдали несколько больных, у которых во время *menses* эффлюент приобретал геморрагический характер, подтверждающая реальность такого сообщения. У одной из них кандидоз влагалища привел к развитию грибкового перитонита затяжного течения, потребовавшего замены перитонеального катетера.

Источником инфицирования может служить внутриматочная спираль, в связи с чем женщинам детородного возраста на ПД рекомендуются другие способы контрацепции.

Адрес для переписки: 123242, г. Москва, ул. Барикадная, д. 2, РМАПО (кафедра нефрологии и гемодиализа)
Телефон: (095) 934-39-01. Ермоленко Валентин Михайлович

В качестве казуистики описаны перитониты, вызванные *Xanthomonas maltophilia*, *Actinobacter*, атипичными микобактериями, обитающими в водопроводной воде, и почвенными грибами. Их проникновение в брюшную полость наблюдается при купании и при дефектах асептики. У больной Р, 50 лет, мы наблюдали перитонит, вызванный почвенным грибом *Acremonium*. Незадолго до появления симптомов перитонита она высаживала комнатные растения у себя на балконе. В литературе описано не более 5 случаев выделения аналогичного возбудителя.

Суммарные сведения о частоте выявления различ-

Таблица 2
Частота выявления видов микробов при перитонитах

Микроорганизмы	Кол-во случаев	Процент
<i>St. Aureus</i>	19	24,0
<i>St. epidermidis</i>	21	26,6
<i>Enterococci</i>	20	25,3
<i>E. coli</i>	12	15,2
Грибы	5	6,4
Прочие	17	21,5
Всего	96	119

* *St. spp.*, *St. haemolytic.*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Proteus*.

Общий процент выявленных микроорганизмов >100, так как у ряда больных наблюдалась сочетанная флора.

ных видов бактерий у больных с эпизодами перитонита представлены в табл. 2.

Представленные данные свидетельствуют, что перитонит у больных на ПАПД в 75,9% обусловлен кокковой флорой, подтверждая данные S. Vas [23] и др. авторов.

Перитонит у больных на ПАПД не связан с массивной бактериальной нагрузкой или повышенной вирулентностью микроорганизмов и предполагается, что его развитие обусловлено нарушением общей и местной иммунологической защиты.

Уже в течение десятилетий известна способность уремии угнетать клеточный иммунитет. Появление ПД позволило оценить механизмы местной перитонеальной защиты, выявить факторы, влияющие на местный иммунитет, проанализировать их роль в развитии перитонитов.

В норме в брюшной полости содержится около 50 мл серозной жидкости, в 3–15 мл которой насчитывается от 7 до 12 млн. лейкоцитов, представленных макрофагами (90%), лимфоцитами (5–10%) и полиморфноядерными лейкоцитами (ПМЯЛ, < 5%). У больных на ПАПД (вне перитонита) содержание лейкоцитов в аналогичном объеме жидкости в 100–1000 раз меньше и еще более снижается при заполнении брюшной полости диализатом. Среди общего пула перитонеальных клеток у больных, по данным разных авторов [1, 4, 5], на макрофаги приходится 20–95%, лимфоциты – 2–84% и нейтрофилы – 0–27% (табл. 3).

Таблица 3
Состав перитонеальных лейкоцитов

Лейкоциты	В норме	У больных на ПАПД
Общее кол-во	6×10^5 кл./мл	10^4 кл./мл
ПМЯЛ	90%	20–95%
Лимфоциты	5–10%	2–84%
Нейтрофилы	< 5%	0–27%

Причины такого разброса данных не известны и не зависят от возраста больных, частоты перитонитов, основного заболевания почек, приведшего к уремии. Более важным представляется функциональный дефект клеток, находящихся в брюшной полости.

В норме 90% перитонеальных макрофагов являются резидентными клетками (пероксидазой окрашиваются эндоплазматический ретикулум и ядро), тогда как у больных на ПАПД макрофаги по характеру окрашивания пероксидазой относятся к воспалительным, активированным клеткам, стимуляция которых происходит нефизиологичным диализирующим раствором, обладающим низким рН, высокой осмолярностью, высоким содержанием лактата и т. д.

С каждой порцией диализата из брюшной полости вымывается 30–40 млн. макрофагов, что стимулирует высвобождение незрелых моноцитов из костного мозга в циркуляцию.

Как показали наши исследования (табл. 4), выполненные с применением аппарата «Мекос-Ц», разработанного в Гематологическом научном центре и представляющего собой компьютеризированный световой микроскоп, в макрофагах перитонеального эффлюента увеличено число ядрышек, их площадь и повышен коэффициент активности кислой фосфатазы

Таблица 4
Морфометрические и цитохимические характеристики перитонеальных моноцитов

	В норме	Больные на ПАПД	P
Число ядрышек	$3,27 \pm 0,14$	$4,36 \pm 0,13$	<0,001
Площадь ядрышек (мкм ²)	$2,09 \pm 0,14$	$3,74 \pm 0,16$	<0,001
*Кислая фосфатаза	$0,56 \pm 0,07$	$0,78 \pm 0,19$	<0,01
*Неспецифическая эстераза	$1,08 \pm 0,1$	$2,28 \pm 0,1$	<0,01

* средний цитохимический коэффициент активности

и неспецифической эстеразы, что подтверждает незрелость этих клеток.

Данные S. Goldstein и соавт. [7], B. Brando и соавт. [2] и др. свидетельствуют, что незрелые клетки обладают меньшей способностью к фагоцитозу, их бактерицидная активность снижена, в то время как окислительный метаболизм повышен и на поверхности клеток в большей степени экспрессированы Fc рецепторы, связывающие IgG, и HLA-DR (1a) и CD-14 антигены, используемые для идентификации моноцитов/макрофагов.

Во время эпизодов перитонита лейкоциты из крови проникают в брюшную полость, и их количество в эффлюенте увеличивается в 100 и более раз, однако способность нейтрофилов генерировать окислитель-

Таблица 5
Фагоцитоз и окислительный метаболизм нейтрофилов крови у больных на ПАПД

	Больные на ПАПД	В норме
Способность к фагоцитозу <i>E. coli</i>	$70 \pm 17,3\%$	95–99%
«Burst»-тест-стимуляторы		
ФМА*	95,1%	99–100%
ФМП-М*	2,1%	1–20%
<i>E. coli</i>	93,8%	95–100%

* ФМА – форболмиристацетат, ФМП-М – формилметионилпептид

Таблица 6

Показатели клеточного иммунитета у больных на ПАПД

Клетки крови	Больные с частыми перитонитами (n=7)	Больные без перитонитов (n=11)	В норме (n=20)
Лимфоциты (%)	16,2 ± 9,9% *	18,3 ± 6,9% *	36,6 ± 6,7%
T-лимфоциты (кд/мкл)	731,8 ± 134,3 *	901,0 ± 379,6	1412,6 ± 379,6
B-лимфоциты (кд/мкл)	54,2 ± 19,8 *	85,5 ± 52,5 *	213,1 ± 97,6
T-хелперы/индукторы (кд/мкл)	426,8 ± 91,0 *	507,4 ± 188,6 *	910,4 ± 300,6
T-цитотоксич./супрес. (кд/мкл)	316,2 ± 73,14	347,3 ± 156,5	575,3 ± 148,5
CD4/CD8	1,3 ± 0,3	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,3
NK-клетки (кд/мкл)	142,2 ± 27,1 *	217,4 ± 98,7 **	290,4 ± 138,7

ные метаболиты и фагоцитировать микроорганизмы (*E. coli*) в ответ на стимуляцию остается сниженной (табл. 5).

Больным на ПАПД, как и на гемодиализе, свойственна лимфопения, не зависящая от сроков лечения. Наши данные (табл. 6) подтверждают эту тенденцию и свидетельствуют, что у больных с частыми эпизодами перитонита эти сдвиги более выражены.

Низкое абсолютное количество NK-клеток, B- и T-лимфоцитов, T-хелперов, выполняющих протективные в отношении инфекции функции, у больных с частыми перитонитами в определенной мере объясняет возникновение инфекционных осложнений у этой группы больных.

Противовоспалительные цитокины обладают иммунодепрессивным действием, оказывают прямое цитотоксическое действие и индуцируют апоптоз клеток.

Содержание цитокинов, продуцируемых макрофагами и мезотелиальными клетками, в крови и перитонеальном эффлюенте с увеличением сроков лечения

Таблица 7

Динамика цитокинов у больных с различными сроками лечения

Цитокины	Срок лечения		P
	< 1 года (n=15)	> 2 лет (n=14)	
Сыворотка крови (пг/мл)			
ФНО α	62,3 ± 4,5	74,0 ± 4,3	< 0,05
ИЛ-6	9,0 ± 0,2	9,7 ± 0,1	< 0,05
ИЛ-1 β	39,8 ± 4,5	53,4 ± 3,6	< 0,05
Перитонеальный эффлюент (пг/мл)			
ФНО	1,5 ± 0,3	1,9 ± 0,4	< 0,05
ИЛ-6	9,4 ± 0,3	10,6 ± 0,4	< 0,05
ИЛ-1 β	37,3 ± 4,3	48,4 ± 4,5	< 0,05

увеличивается, что, возможно, связано с постоянной стимуляцией клеток бионесовместимыми диализными растворами (табл. 7).

Наряду с клеточным, у больных с уремией страдает и гуморальный иммунитет. В нормальной перитонеальной жидкости концентрация IgG и C₃-фракции комплемента обычно такая же, как и в сыворотке. У больных содержание опсоинов в перитонеальном эффлюенте, необходимых для фагоцитоза грамотрицательных бактерий, и IgG не превышает 1% от уровня в сыворотке, особенно в случае стафилококковых перитонитов [10, 24].

По данным I. Davin и соавт. [6], IgG в перитонеальной полости больных могут подвергаться гликированию и в большей степени активировать комплемент. Это приводит к уменьшению содержания факторов комплемента в диализате, что снижает местную иммунологическую защиту.

Таким образом, снижение общего и локального

иммунитета является основной причиной развития эпизодов перитонита у больных на ПАПД. Однако не ясно, каким образом повышать общую и местную иммунную защиту у диализных больных. И, хотя в ряде исследований декларировался протективный эффект добавления в диализат IgG, комплемента или использования противостафилококковой вакцины, проверочные контролируемые исследования не подтвердили эффективности этих маневров [17].

Очевидно, профилактика перитонитов должна складываться из внедрения в практику более совместимых диализирующих растворов, дальнейшего совершенствования системы «коммутирования», профилактики и лечения «тоннельной» и «выходной» инфекции, санации с помощью мупироциновой мази носительства стафилококка в полости носа, скрупулезного соблюдения больными правил асептики.

У 115 больных на ПАПД, лечившихся в больнице им. С.П. Боткина, диагностировано 108 эпизодов перитонита, что составляет 1 эпизод на 21 мес. лечения. Перитонит явился причиной перевода больных на гемодиализ в 8 случаях, в 4-х произведена замена катетера (часто рецидивирующие перитониты).

Из 6 больных грибковым перитонитом только у 1 удалось сохранить катетер и продолжить лечение, 4 больных переведены на ГД, 1 случай грибкового перитонита явился причиной смерти больного. Для предупреждения грибковых перитонитов Wai-Kei Lo и соавт. [14] рекомендуют давать больным нистатин при любом назначении антибиотиков. На фоне профилактического приема нистатина (2 г/сут) частота грибковых перитонитов снизилась у больных с 6,4 до 1,9%. Аналогичные данные об эффективности флуконазола приводит N. Wadhwa и соавт. [25].

В заключение остановимся на некоторых беспокоящих вопросах лечения перитонитов у больных на ПАПД. В 1993 г. Ad Hoc Committee рекомендовал использовать для эмпирической терапии перитонитов ванкомицин и аминогликозиды – комбинацию, активную в отношении большинства бактериальных штаммов, способных индуцировать перитонит. Первый опыт использования этого сочетания, предполагавший в/в или в/п введение ванкомицина оказался положительным, однако вскоре были выделены резистентные к ванкомицину штаммы энтерококков [22, 14], инфицирование которыми коррелировало с неблагоприятным прогнозом. Согласно H. Cugey и соавт. (1999), среди 16 больных, инфицированных этими штаммами, 50% умерло и только 19% удалось продолжить лечение ПД [3]. Интересно, что у 15 из 16 больных ранее применялся ванкомицин.

С учетом этих данных в 1996 г. появились новые рекомендации Ad Hoc Committee [9], в которых препара-

тами первой линии назывались цефазолин (пепфалотин) и аминогликозиды. Однако это сочетание оказалось неэффективным в отношении метициллин-резистентных стафилококков, удельный вес которых среди индущирующих перитонит микроорганизмов постоянно увеличивается [8, 21]. Недавно опубликованы данные, что резистентность к метициллину может преодолеваться большими дозами цефалоспоринов (15 мг/кг на 2 л диализата), способных создать в диализате концентрацию, вдвое превышающую минимальную ингибирующую концентрацию. Эффективность такого подхода к лечению эпизодов перитонита, вызванного метициллин-резистентными штаммами стафилококка, подлежит дальнейшему уточнению.

Серьезную проблему представляют грамнегативные перитониты, лечение которых по рекомендациям Ad Hoc Committee [9] должно продолжаться не менее 3 нед. Уже появились сообщения [12, 26], что столь длительные курсы лечения способствуют появлению устойчивой флоры и всерьез рассматривается вопрос о немедленном удалении катетера при инфицировании *Pseudomonas* [15], как это практикуется при грибковом перитоните. Частота грамнегативных перитонитов выше при использовании циклеров [18, 20], в то же время исследования по фармакокинетике основных классов антибиотиков при этой разновидности ПД практически отсутствуют.

Упомянутые трудности лечения эпизодов перитонита у больных на ПД лишней раз подчеркивают важность профилактики этого осложнения.

Литература

1. *Bejjies M.G.H., Tuk C.W., Struijk D.G.* et al. Immunoefector characteristics of peritoneal cells during CAPD treatment: a longitudinal study. *Kidney Int.* 1993; Vol. 43; 641–648.
2. *Brando B., Galato R., Seveso M.* et al. Flow cytometric study of immuno-complement cell phenotypes and phagocytosis in CAPD effluent. *Trans. Am. Soc. Artif. Inter. Organs.* 1988; 34; 441–444.
3. *Carey H., Troidle L., Kliger A., Finkelstein F.* VRE peritonitis: a case report and review of the literature. *Semin. Dial.* 1999; (в печати).
4. *Cichoci T., Hanicki Z., Sulowics W.* Output of peritoneal cells into peritoneal dialysate. Cytochemical and functional studies. *Nephron.* 1983; Vol.33; 175–182.
5. *Davies S.J.* Peritoneal lymphocyte populations in CAPD patients. *Contrib. Nephrol.* 1990; Vol.85; 16–23.
6. *Davin J., van der Weel, Weening R.* et al. IgG glycation in peritoneal dialysate. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; Vol.13; 828 (abstract).
7. *Goldstein C.S., Bomalski J.S., Lurier R.B., Nelson E.G., Douglas S.D.* Analysis of peritoneal macrophages in continuous ambulatory peri-

toneal dialysis patients. *Kidney Int.* 1984; 26: 733–740.

8. *Hashimoto H., Inoue M., Hayashi I.* A survey of *Staphylococcus aureus* for typing and drug-resistance in various areas of Japan during 1993 and 1993. *Jpn. J. Antibiot.* 1994; Vol.47; 618–626.
9. *Keane W.* Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 1996 update. *Perit. Dial. Int.* 1996; Vol.16; 557–573.
10. *Keane W., Comptly C., Verbrugh H., Peterson P.* Opsonic deficiency of peritoneal dialysis effluent in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1984; Vol.25; 539–543.
11. *Keane W., Vas S.* Peritonitis In *Textbook of Perit. Dial.*, ed. Gokal R., Nolph K.D., Kluwer Academic Publishers. 1994; 475.
12. *Lakaye B., Dubus A., Lepage et. al.* When drug inactivation renders the target irrelevant to antibiotic resistance: a care story with beta-lactams. *Mol. Microbiol.* 1999; Vol.31; 89–101.
13. *Lo W., Chan C., Cheng S.* A prospective randomized control study of oral nystatin prophylaxis for *Candida* peritonitis complicating continuous peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; Vol.28; 549–552.
14. *Michel M., Gutmann L.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. *Lancet.* 1997; Vol.349; 1901–1906.
15. *Murphy B., Harris D., Disney A., Ibels L.* Treatment of peritoneal dialysis related peritonitis – an Australian and New Zealand perspective. *Aust. N.Z. J. Med.* 1999; Vol.29; 4: 552–555.
16. *Panuccio V., Enia. G., Crucitti S.* et al. Another «Epidemic» of spontaneous rupture of peritoneal catheters. *Nephron.* 1998; V.79; 359.
17. *Poole-Warren L., Hallet M., Hone P.* et al. Vaccination for prevention of CAPD associated staphylococcal infection: Results of a prospective multicentre clinical trial. *Clin. Nephrol.* 1991; Vol.35; 5: 198–206.
18. *Schmidt R., Bender F., Domico J.* et al. Peritonitis rates of APD may not better those of CAPD. *Perit. Dial. Int.* 1998; V.18; Suppl. 1, 34 (abstract).
19. *Sombolos K., Vas S., Rifkin O.* et al. Propioni- bacteria isolates and asymptomatic infections of the peritoneal effluent in CAPD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1986; V. 1; 175–179.
20. *Troidle L., Gorban -Brennan N., Kliger A., Finkelstein F.* Continuous cyclor therapy, manual peritoneal dialysis therapy, and peritonitis. *Advances in peritoneal dialysis.-Toronto.-Khanna R., ed.* 1998; Vol. 14; 137–141.
21. *Troidle L., Gorban-Brennan N., Kliger A., Finkelstein F.* Peritonitis in the extended care facility. *Advances in peritoneal dialysis,- Khanna R. ed.-Toronto.-1998.-V.14.-P.127–130.*
22. *Troidle L., Kliger A., Gorban-Brennan N.* et al. Nine episodes of CPD-associated peritonitis with vancomycin resistant enterococci. *Kidney Int.* 1996; Vol. 50; 368–372.
23. *Vas S.* Treatment of peritonitis. *Perit. Dial. Int.* 1994; Vol.14; Suppl.3: 49–55.
24. *Verbrugh H., Keane W., Hordal J.* Peritoneal macrophages and opsonins: antibacterial defense in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *J. Infect Dis.* 1983; Vol. 147; 1018–1029.
25. *Wadhwa N., Sub H., Cabralda T.* Antifungal prophylaxis for secondary fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. In: *Khanna R., ed. Advances in peritoneal dialysis. Toronto.-Per. Dial. Publ.* 1996; V. 12; 189–191.
26. *Wiener J., Quinn J., Bradford P.* et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA.* 1999; Vol.281; P.517–523.