

137. *Thorogood J, Van Houwelingen J.C, Van Rood J.J. et al.* Factors Contributing to Long-Term Kidney Graft Survival in Eurotransplantat // *Transplantation*. – 1992. – Vol. 54(1). – P. 152–158.

138. *Troppmann C, Gillingham KJ, Matas A.J. et al.* Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact // *Transplantation*. – 1996. – Vol. 61. – P. 1331–1337.

139. *Vanrenterghem Y.F.C.* Acute rejection and renal allograft outcome // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 1995. – Vol. 10. – Suppl. 1. – P. 29–31.

140. *Vanrenterghem Y.F.C.* Impact of new immunosuppressive agents on late graft outcome // *Kidney Int*. – 1997. – Vol. 52. – Suppl. 63. – P. 81–83.

141. *Vanrenterghem Y.F.C. and Peeters J.* for the Leuven Collaborative Group for Transplantation. The impact of acute rejection in the longterm outcome after renal transplantation // *Late graft loss / ed. Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al.* – Dordrecht/Boston/London. – 1997. – P. 85–89.

142. *Venning M.C., Lennard T.W., Stenens M. E. and Proud G.* CsA treatment with successful conversion after 6 months in 70 renal allograft recipients // *Transplant. Proc.* – 1989. – Vol. 21. – P. 1633–1634.

143. *Watsn MA, Briggs J.D., Junor B.J.R., McMilan MA, Macpierson S.G., Murray G. and Stewart.* Randomised trial of conversion from cyclosporine to at one year after renal transplantation // *Transplant. Proc.* – 1989. – Vol. 21. – P. 1583–1584.

144. *Weber M. and Candinas D.* Immunologic matching between donor and recipient for solid organ transplantation // *Current Opinion in Organ Transplantation*. – 1997. – Vol. 62. – P. 151–156.

145. *Woodle E.S., Thomas G., Heffron T.G., Stuart J.K., Thistietbwait J.R. and Stuart F.P.* Effect of discontinuing or restricting cyclosporine on late renal allograft rejection and function // *Transplant. Proc.* – 1989. – Vol. 21. – P. 1641–1642.

146. *Yilmaz S., Hayry P.* The impact of acute episodes of rejection on the generation of chronic rejection in rat renal allografts // *Transplantation*. – 1993. – Vol. 56. – P. 1153–1156.

Проблемы лечения перитонитов, осложняющих хронический перитонеальный диализ

Лаура К. Тройдл, Алан С. Клигер, Фредрик О. Финкелстейн
Отделение ПАПД, Почечный научно-исследовательский институт,
Медицинская школа Йельского Университета, Нью Хевен, Штат Коннектикут, США

Challenges of managing chronic peritoneal dialysis-associated peritonitis

Laura K. Troidle, Alan S. Kliger, Fredric O. Finkelstein
New Haven CAPD, Renal Research Institute
Yale University School of Medicine New Haven, Connecticut. U.S.A.

Ключевые слова: ХПН, лечение ПАПД, диализные перитониты, возбудители, лечение.

Несмотря на значительный прогресс в области терапевтической эффективности и техники перитонеального диализа (ППД), наиболее частым осложнением этого вида заместительной почечной терапии остаются перитониты. В то время как, по данным ряда авторов, их число заметно снизилось, другие исследователи по-прежнему отмечают высокую частоту этого осложнения. Фактически перитониты являются главной причиной коморбидности и прекращения перитонеального диализа [1]. Более того, недавно опубликованы сообщения, в которых подчеркивается связь между перитонитами и смертностью [2, 3].

И в новом тысячелетии проблема диализных перитонитов порождает ряд вопросов. Один из них касается их эмпирической терапии и обоснования ее стратегии. Второй – антибактериальной терапии у больных, получающих ночной циклический перитонеальный диализ, используемый все чаще в связи с необходимостью поддержания адекватных диализных клиренсов. Третий вопрос – каковы факторы риска перитонитов? Нако-

нец, известно, что грамотрицательные перитониты прогностически тяжелее грамположительных. В связи с этим возникает вопрос: что мы знаем об этиологии грамотрицательных перитонитов? В какой степени сам катетер способствует развитию перитонитов?

Эмпирическая терапия диализных перитонитов является предметом интенсивной дискуссии. Специальный комитет по лечению перитонитов (Ad Hoc Committee on Management of Peritonitis), сформированный в 1992 г., еще в 1993 г. предложил с этой целью комбинацию ванкомицина и аминогликозидов [4]. При этом предполагалось, что предлагаемые антибиотики будут охватывать весь основной спектр микроорганизмов-возбудителей перитонитов. Действительно, такая комбинация обладала широким антибактериальным спектром, и ее применение оказалось удобным, поскольку ванкомицин назначался в интермиттирующей дозе. Кроме того, внутривенное или интраперитонеальное введение ванкомицина однократно в неделю было весьма эффективным и приводило к излечению

* Перевод А.М. Андрусева

большинства эпизодов перитонитов, которые чаще всего вызывались грамположительной микрофлорой [5]. Поэтому предложенный подход быстро получил широкое распространение.

Однако вскоре было отмечено, что ряд перитонитов рефрактерен к лечению ванкомицином. Оказалось также, что эта рефрактерность связана с появлением микроорганизмов, устойчивых к ванкомицину [6]. Так, в нашей практике мы наблюдали шестнадцать эпизодов перитонитов, вызванных ванкомицин-резистентным энтерококком (ВРЭ) [6]. Их исход в большинстве случаев был плохим: половина наблюдавшихся нами больных умерли, одна треть была переведена на лечение гемодиализом и только 19% смогли продолжить лечение перитонеальным диализом (ПД).

Известно, что в общей популяции инфекции ВРЭ возникают у больных, ранее уже лечившихся ванкомицином [7]. В самом деле, 15 из 16 наших пациентов с ВРЭ-перитонитами в прошлом уже получали ванкомицин.

Проблема предупреждения инфекций, вызванных ВРЭ, имеет весьма важное значение, поскольку возможности антимикробной терапии в таких случаях ограничены. Поэтому Совет по контролю госпитальной инфекции (HICPAC – Hospital Infection Control Practices Advisory Committee) Центра по контролю заболеваний (Center for Disease Control) в Атланте предложил ограничить применение ванкомицина [8].

После первых сообщений о ВРЭ-инфекции возникли опасения, что устойчивость к ванкомицину будет развиваться и у других грамположительных микроорганизмов, включая стафилококки. Действительно, *in vitro* резистентность энтерококков к ванкомицину может быть передана и *Staphylococcus aureus* [9]. Недавно были описаны изоляты *Staphylococcus aureus* с заметно сниженной чувствительностью к ванкомицину [10]. Примечательно, что эта инфекция наиболее характерна для ПД-пациентов, перенесших перитониты [10].

В 1996 г. Комитет по лечению перитонитов усовершенствовал свои рекомендации и предложил в качестве эмпирической терапии диализных перитонитов цефазолин или цефалотин в комбинации с аминогликозидами. Эти препараты рекомендуется вводить либо один раз в сутки, либо постоянно. После выхода этих рекомендаций ряд авторов изучил эффективность такого лечения [12–14]. В частности, Brown и соавт. констатировали успех лечения в 82,5% при использовании ежедневно однократно комбинации цефазолина и аминогликозидов [13].

К сожалению, метициллин-устойчивые стафилококки являются частой причиной диализных перитонитов, и в таких случаях этот протокол неэффективен. В нашем отделении примерно 67% эпизодов повторных перитонитов вызывались золотистым стафилококком или коагулазонегативными стафилококками. При этом по заключению нашей микробиологической лаборатории около 10% выделенных *Staphylococcus aureus* и 60% коагулазонегативных стафилококков были устойчивы к метициллину и цефалоспорином. Устойчивость к метициллину в 60% всех случаев инфекции *Staphylococcus aureus* отмечена также и в клиниках Японии. Таким образом, возникает вопрос, в какой мере эмпирическое лечение диализных перитонитов, при котором значи-

тельный процент микроорганизмов может быть к нему устойчив, оправдано.

Для подавления «цефазолин-резистентных» микроорганизмов необходима столь высокая доза цефазолина (вводимого внутривенно или интраперитонеально), которая могла бы обеспечивать в диализате достаточную концентрацию антибиотика. Коагулазонегативные стафилококки классифицируются как устойчивые к метициллину или цефазолину, когда минимальная ингибирующая концентрация препарата (МИК) достигает 2 $\mu\text{g/ml}$ [17]. По данным Manley и соавт., концентрация цефазолина в диализате у неинфицированных пациентов через 24 часа после интраперитонеального введения цефазолина в дозе 15 мг/кг в 2 литрах диализирующего раствора составляет $15,1 \pm 3,4 \mu\text{g/ml}$ [18]. Может ли столь высокий уровень препарата в диализате, значительно превышающий МИК, обеспечить успешное лечение перитонитов, вызванных устойчивыми микроорганизмами. Этот вопрос в литературе почти не освещен. Vas и соавт. сообщили о некотором успехе в лечении эпизодов перитонитов, вызванных коагулазонегативными стафилококками, устойчивыми к метициллину. В их наблюдениях лечение интраперитонеальным введением цефазолина один раз в день в дозе 1,5 г было успешным в 45% случаев [14]. Мы изучили уровень МИК для изолятов метициллин-устойчивых коагулазонегативных стафилококков, выделенных в нашем отделении. Оказалось, что для 8 из 10 таких микроорганизмов МИК была ниже 8 $\mu\text{g/ml}$. При нашей обычной стратегии антибактериальной терапии, основанной на фармакокинетических исследованиях Manley и соавт., на протяжении каждого 24-часового периода в диализате достигается почти двойная МИК в отношении большинства устойчивых к метициллину коагулазонегативных стафилококков. Таким образом, важно, что мы понимаем, могут ли быть эффективными цефалоспорины при перитонитах, вызванных метициллин-устойчивыми стафилококками, или мы лишь подвергаем пациентов риску, связанному с применением антибиотиков широкого спектра действия [19].

Увеличение числа больных, получающих лечение ночным автоматическим перитонеальным диализом, связано не только с необходимостью поддержания адекватного ПД в соответствии с рекомендациями DOQI, но и с предпочтением самими пациентами этого, более удобного для них режима лечения [20]. Такая циклер-терапия меняет стратегию дозирования и фармакокинетику антибактериальных препаратов. Было проведено несколько исследований, направленных на изучение фармакокинетики антибиотиков при различных режимах циклер-терапии. Кроме того, возможно, что циклер-терапия сама по себе меняет частоту перитонитов и спектр микроорганизмов, их вызывающих. Две работы наводят на мысль о возможном увеличении в таких условиях частоты грамотрицательных перитонитов. Дальнейшие исследования этого вопроса крайне желательны.

Грамотрицательные перитониты создают дополнительные проблемы. Bunke и соавт., как и наша группа, показали, что грамотрицательные перитониты, в сравнении с грамположительными, ассоциируются с более высокой коморбидностью, чаще оказываются причиной смерти больного или прекращения ПД [23,

24]. Поэтому упомянутый выше Комитет по лечению перитонитов рекомендует лечение грамтрицательных перитонитов в течение 3 недель [11]. Однако у пациентов с диализными перитонитами выделено множество устойчивых грамтрицательных микроорганизмов [25], и нельзя исключить, что с увеличением продолжительности антибактериальной терапии возможно формирование устойчивых штаммов микроорганизмов [26, 27]. В связи с этим необходимы клинические исследования, которые оценили бы целесообразность и риск пролонгированной антибактериальной терапии. Следует ли удалять катетер при возникновении грамтрицательного перитонита? При определенных инфекциях, таких как *pseudomonas*, некоторые авторы настаивают на немедленном удалении катетера, тогда как другие не видят в этом необходимости [11, 28]. Многоцентровые исследования, фокусирующие внимание на различных аспектах грамтрицательных перитонитов, могут выявить факторы, предрасполагающие к развитию этой инфекции, а также разработать оптимальную терапевтическую стратегию и определить показания для удаления катетера. Более того, исследования причин грамтрицательных перитонитов позволят усовершенствовать стратегию их терапии и профилактики.

Понятно, что предотвращение перитонитов в условиях хронического ПД способствует уменьшению заболеваемости и смертности пациентов. Большинство стратегий, нацеленных на снижение частоты этих осложнений, базируется на выявлении факторов риска или условий, предрасполагающих к их развитию. Например, лечение назального носительства *St. aureus* способствует снижению частоты инфекции выходного отверстия катетера [29]. В свою очередь, при оптимальном уходе за выходным отверстием уменьшается вероятность последующих эпизодов перитонитов. Bernardini и соавт. сравнили эффективность лечения инфекции выходного отверстия катетера пероральным интермиттирующим введением рифампицина с применением мази кальция мупироцина [31]. По данным этих авторов, оба варианта терапии одинаково эффективно снижают частоту инфекции выходного отверстия, перитонитов и ситуаций, требующих удаления катетера [31]. Thodis и соавт. также с успехом использовали мазь с кальция мупироцином, накладывая ее непосредственно на выходное отверстие катетера. По их данным, при этом значительно снижается частота стафилококковой инфекции выходного отверстия катетера и перитонитов, вызываемых *St. aureus* [32]. Развитие грибковых перитонитов ассоциируется с предшествующей антибактериальной терапией [33]. В проспективном исследовании Lo и соавт. показано, что пероральное применение нистатина у пациентов, получающих хронический ПД, при любой антибактериальной терапии ведет к уменьшению частоты грибковых перитонитов [34]. По данным других авторов, такой профилактический подход неэффективен [35]. Однако лишь немногие исследования проливают свет на факторы риска грамтрицательных перитонитов. Их выявление является необходимой предпосылкой для развития стратегии предотвращения этой инфекции.

Возможно, что катетер для ПД сам по себе является фактором риска развития диализного перитонита. Бактерии и грибы могут хорошо фиксироваться вну-

три матрикса катетера. Некоторые бактерии, включая *Pseudomonas aeruginosa* и *St. aureus*, вырабатывают специальный секрет, который способен эффективно защищать бактерии от воздействия антибактериальных препаратов и лейкоцитов. Улучшение понимания природы этого секрета и подходы к ослаблению его защитных свойств должны, по-видимому, создать предпосылки для совершенствования профилактики и искоренения перитонитов.

В заключение отметим, диализные перитониты должны оставаться в сфере интенсивных исследований. Необходимы постоянные исследования причин и исходов перитонитов, возникающих в условиях хронического ПД. От этих исследований зависит успешное будущее этого вида диализа как долговременного метода заместительной терапии при терминальной хронической почечной недостаточности.

Литература

1. Burkart J, Schreiber M, Tabor T, Korbet S, Stallard R and PD Collaborative Group. Prospective, multicenter evaluation of patient transfer from PD to HU in 1995 (Abstract). *Perit Dial Int* 1996; 16 (Suppl 2); 66.
2. Fried LF, Bernardini J, Johnston JR, Piraino B. Peritonitis influences mortality in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2176–82.
3. Gorbun-Brennan N, Troidle L, Klinger A, Finkelstein F.O. Peritonitis and its relationship with death in a large CPD cohort (Abstract). *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl 1): S31.
4. Ad Hoc Advisory Committee on Peritonitis Management. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 1993 update. *Perit Dial Int* 1993; 13: 14–28.
5. Vas S. Treatment of peritonitis. *Perit Dial Int* 1994; 14 (Suppl 3): S49–55.
6. Troidle L, Klinger AS, Gorbun-Brennan N, Fikrig M, Golden M, Finkelstein F.O. Nine episodes of CPD-associated peritonitis with vancomycin resistant enterococci. *Kidney Int* 1996; 50: 1368–72.
7. Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, Willey BM, Williams G, Faur Y. et al. Emergence of vancomycin resistant enterococci in New York City. *Lancet* 1993; 342: 76–9.
8. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 105–13.
9. Noble WC, Virani Z, Cree RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992; 93: 195–8.
10. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B. et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 316: 927–31.
11. Keane WF. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 1996 update. *Perit Dial Int* 1996; 16: 557–73.
12. Lai M.-N, Kao M.-T, Chen C.-C, Cheung S.-Y, Chung W.-K. Intra-peritoneal once-daily dose of cefazolin and gentamicin for treating CAPD peritonitis. *Perit Dial Int* 1997; 17: 87–9.
13. Brown EA, Goldberg LC, Clemenger M, Azadian B. Effective treatment of peritonitis using a once-daily, vancomycin-free regime in CAPD and APD (Abstract). *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl 1): S30.
14. Vas S, Bargman J, Oreopoulos DG. Treatment in PD patients of peritonitis caused by gram-positive organisms with single daily dose of antibiotics. *Perit Dial Int* 1997; 17: 91–4.
15. Troidle IK, Gorbun-Brcman N, Klinger AS, Finkelstein F.O. Peritonitis in the extended care facility. In: Khanna R. ed. *Advances in peritoneal dialysis*. Toronto: Peritoneal Dialysis Publications, 1998; 14: 127–30.
16. Hashimoto H, Inoue M, Hayashi I. A survey of *Staphylococcus aureus* for typing and drug-resistance in various areas of Japan during 1992 and 1993. *Jpn J Antibiot* 1994; 47: 618–26.
17. Jorgensen JH. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 4th ed. Approved standard. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997.
18. Manley HJ, Bailie G, Asher RD, Eisele G, Frye RF. Pharmacokinetics of intermittent intraperitoneal cefazolin in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19: 65–70.
19. Rabal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer

- J. et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280: 1233–7.
20. *Held PJ, Port FK, Webb RL*. USRDS 1997 annual data report: treatment modalities for ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl 1): S54–66.
21. *Troidle LK, Gorban-Brennan N, Kliger AS, Finkelstein F.O.* Continuous cycler therapy, manual peritoneal dialysis therapy, and peritonitis. In: Khanna R. ed. *Advances in peritoneal dialysis*. Toronto: Peritoneal Dialysis Publications, 1998; 14: 137–41.
22. *Schmidt R, Bender F, Domico J, Bernardini J, Sorkm M, Piraino B*. Peritonitis rates of APD may not better those of CAPD (Abstract). *Perit Dial Int* 1998; 18 (Suppl 1): S34.
23. *Bunke CM, Brier ME, Golper T*. Outcomes of *si* organism peritonitis in peritoneal dialysis: gram-negatives versus gram-positives in the Network 9 peritonitis study. *Kidney Int* 1997; 52: 524–9.
24. *Troidle L, Gorban-Brennan NLR, Kliger A, Finkelstein F.O.* Differing outcomes of gram-positive and gram-negative peritonitis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 623–8.
25. *Troidle LK, Kliger AS, Goldie SJ, Gorban-Brennan N, Finkelstein F.O.* CPD-associated peritonitis of nosocomial origin. *Perit Dial Int* 1996; 16: 505–10.
26. *Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K* et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999; 281: 517–23.
27. *Lakaye B, Dubus A, Lepage S, Groshmbert S, Frcrre J.-M.* When drug inactivation renders the target irrelevant to antibiotic resistance: a case story with beta-lactams. *Mol Microbiol* 1999; 31: 89–101.
28. *Juergensen P, Finkelstein F, Brennan R, Kliger A*. *Pseudomonas* peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis: a six year study. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 1413–17.
29. *Luzar MA, Coles G, Faller B, Slingencyer A, Dab Dab G, Briat C* et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *N Engl J Med* 1990; 322: 505–9.
30. *Piraino B*. A review of *Staphylococcus aureus* exit-site and tunnel infections in peritoneal dialysis patients. *Kidney Dis* 1990; 16: 89–95.
31. *Bernardini J, Piraino B, Holley J, Johnston JR, Lutes R*. A randomized trial of *Staphylococcus aureus* prophylaxis in peritoneal dialysis patients: mupirocin calcium ointment 2% applied to the exit site versus cycli oral rifampin. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 695–700.
32. *Thodis E, Bhaskaran S, Pasadakis P, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG*. Decrease in *Staphylococcus aureus* exit-site infections and peritonitis in CAPD patients by local application of mupirocin ointment at the catheter exit site. *Perit Dial Int* 1998; 18: 261–70.
33. *Goldie SJ, Kiernan-Troidle L, Torres C, Gorban-Brennan N, Dunne D, Kliger AS* et al. Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: a report of 55 episodes. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 86–91.
34. *Lo W.-K., Chan C.-Y., Cheng S.-W., Poon J.F.-M., C'ban D.T.-M., Cheng I.K.-P.* A prospective randomized control study of oral nystatin prophylaxis for candida peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 549–52.
35. *Thodis E, Vas SI, Bargman JM, Singhal M, Chu M, Oreopoulos DG*. Nystatin prophylaxis: its inability to prevent fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998; 18: 583–9.