

# Эозинофильный диализный перитонит

## Демонстрация случаев и обзор публикаций

**Т.Е. Панкратенко<sup>1,2</sup>, А.Л. Музуров<sup>1,3</sup>, Х.М. Эмирова<sup>1,4</sup>, Т.Ю. Абасеева<sup>1</sup>,  
Г.А. Генералова<sup>1</sup>, С.А. Мстиславская<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ «Детская городская клиническая больница Св. Владимира ДЗМ», 107014, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, Россия

<sup>2</sup> Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, Россия

<sup>3</sup> Кафедра анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста ГБОУ ДПО Российская медицинская академия постдипломного образования МЗ РФ, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, Россия

<sup>4</sup> Кафедра педиатрии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1, Россия

## Eosinophilic dialysis peritonitis

### Cases report and literature review

**T.E. Pankratenko<sup>1,2</sup>, A.L. Muzurov<sup>1,3</sup>, Kh.M. Emirova<sup>1,4</sup>, T.Yu. Abaseeva<sup>1</sup>,  
G.A. Generalova<sup>1</sup>, S.A. Mstislavskaya<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Center of gravitational blood surgery and hemodialysis, St. Vladimir's Children's City Clinical Hospital, 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya st., Moscow, 107014, Russian Federation

<sup>2</sup> Department of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Moscow Regional Research and Clinical Institute, 61/2 Shchepkina st., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>3</sup> Department of Pediatric Anesthesiology, Critical Care Medicine and Toxicology Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation

<sup>4</sup> Department of Pediatrics Moscow State Medical-Dental University, 20-1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

**Ключевые слова:** дети, перитонеальный диализ, диализный перитонит, эозинофильный перитонит

#### Резюме

Перитонеальный диализ (ПД) – широко используемый метод заместительной почечной терапии (ЗПТ) у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии. Самым частым осложнением ПД и ведущей причиной госпитализаций таких пациентов является диализный перитонит. Подавляющее большинство случаев диализного перитонита обусловлено микробным инфицированием брюшной полости и подлежит антибактериальной терапии. Резистентный к антибактериальной терапии диализный перитонит приводит к необходимости удаления перитонеального катетера, к временному или постоянному переводу пациента на гемодиализ. Однако часть случаев диализного перитонита, не отвечающего на антибактериальную терапию, представлена отдельной формой – эозинофильным перитонитом (ЭП), при котором эозинофилы составляют более 10% клеточного состава диализата, и который требует особых подходов к терапии.

*Адрес для переписки: Панкратенко Татьяна Евгеньевна  
e-mail: t.pankratenko@inbox.ru*

*Corresponding author: Tatiana Pankratenko  
e-mail: t.pankratenko@inbox.ru*

В статье представлены три случая ЭП у детей, демонстрирующие характерные черты данного осложнения: у двоих из троих больных явления ЭП возникли после повторных оперативных вмешательств на брюшной полости, у всех в клеточном составе диализата преобладали эозинофилы (68-95%), отмечалась эозинофилия в крови. Ни в одном случае в повторных посевах диализата не было выявлено роста микрофлоры. У всех пациентов ЭП разрешился на фоне кортикостероидной терапии. В одном случае после купирования ЭП развился бактериальный диализный перитонит. Помимо посевов диализата, дифференциальная диагностика между ЭП и бактериальным перитонитом проводилась на основании определения процентного состава лейкоцитов при микроскопии окрашенного мазка диализата.

В обзоре публикаций приведены сведения о частоте встречаемости ЭП по данным зарубежных исследователей, о патогенезе, симптомах, методах диагностики и терапии данного состояния. Рассмотрены идиопатический и вторичный ЭП. Возникновению идиопатического ЭП способствуют факторы, непосредственно связанные с проведением перитонеального диализа: материал перитонеального катетера, компоненты диализного раствора (в том числе айкодекстрин), воздух, попадающий в брюшную полость при установке перитонеального катетера и проведении обменов, механический стресс от растяжения брюшины диализным раствором. Вторичный ЭП может развиваться при применении различных лекарственных средств интраперитонеально или перорально, при местной или системной инфекции (грибковой, микобактериальной, паразитарной).

Своевременная диагностика ЭП у пациентов на ПД позволяет избежать длительной «эмпирической» антибактериальной терапии, сопряженной с риском развития грибкового перитонита, неоправданного удаления перитонеального катетера и сохранить ПД как оптимальный метод диализа у детей.

#### *Abstract*

Peritoneal dialysis (PD) is a widely used method of renal replacement therapy (RRT) in children with stage 5 chronic kidney disease (CKD). The most common complication of PD and the leading cause of hospitalization for these patients is dialysis peritonitis. The vast majority of cases of dialysis peritonitis are caused by microbial infection of the abdominal cavity and demands antibiotic therapy. Dialysis peritonitis resistant to antibacterial therapy leads to the removal of the peritoneal catheter, to the temporary or permanent transfer of the patient to hemodialysis. However, some cases of dialysis peritonitis not responding to antibiotic therapy are represented by a separate form – eosinophilic peritonitis (EP), in which more than 10% of the dialysate cells are eosinophils, and which requires special approaches to therapy.

The article presents three cases of EP in children demonstrating characteristic features of this complication: in two of the three patients, EP appeared after repeated abdominal surgery, eosinophils predominated in the dialysate cell count (68-95%), and blood eosinophilia was observed. In no case, bacteria growth in repeated dialysate cultures was detected. In all patients, EP resolved with corticosteroid therapy. In one case, after stopping EP, bacterial dialysis peritonitis developed. In addition to dialysate culture, differential diagnosis between EP and bacterial peritonitis was carried out by leukocytes count in a stained dialysate smear.

The review of publications provides information on the incidence of EP according to foreign researchers, on the pathogenesis, symptoms, diagnostic methods, and therapy of this condition. Idiopathic and secondary EP are considered. Idiopathic EP is facilitated by factors directly related to peritoneal dialysis: peritoneal catheter material, dialysis solution components (including icodextrin), air entering the abdominal cavity when the peritoneal catheter is inserted and exchanges are performed, and mechanical stress of the peritoneum caused by the dialysis solution. Secondary EP may develop with the use of various drugs intraperitoneally or orally, with local or systemic infection (fungal, mycobacterial, parasitic)

Timely diagnosis of EP in PD patients prevents long-term “empirical” antibacterial therapy, associated with the risk of fungal peritonitis, unjustified removal of the peritoneal catheter, and maintains PD as the optimal dialysis method in children.

*Key words: children, peritoneal dialysis, dialysis peritonitis, eosinophilic peritonitis*

#### **Введение**

Перитонеальный диализ (ПД) – широко используемый метод заместительной почечной терапии (ЗПТ) у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии. Он имеет ряд преимуществ перед

гемодиализом (ГД): постоянный контроль волемического статуса пациента, постоянная коррекция метаболических и электролитных нарушений, возможность создания диализного доступа у детей любого возраста, безболезненность процедур, отсутствие потребности в антикоагуляции, отсутствие необ-

ходимости частых посещений диализного центра. У детей раннего возраста ПД является методом выбора, обеспечивающим адекватный клиренс и ультрафильтрацию, а также удовлетворительное качество жизни пациента и его семьи. По данным отчета Российского регистра ЗПГ Российского диализного общества, 45% диализных пациентов детского возраста находятся на ПД [1]. В Центре гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ «ДГКБ святого Владимира ДЗМ» (Центр) в 2017 г. ПД был выбран стартовым методом у 47 из 62 (75,8%) детей до 18 лет, получающих диализную терапию, в том числе у всех пациентов в возрасте до 5 лет. В США в 2016 г. у детей и подростков до 21 г. ПД явился стартовым методом ЗПГ в 25,7% случаев, а у детей весом до 9 кг – в 86,1% случаев [2].

Самым частым осложнением ПД и ведущей причиной госпитализаций таких пациентов является диализный перитонит – воспаление брюшины, связанное с проведением ПД. Данное осложнение может привести к потере транспортных свойств брюшины, спаечному процессу в брюшной полости и, как следствие, к потере возможности проведения ПД. Диализный перитонит является основной причиной смены метода ЗПГ. По данным зарубежных центров, частота диализных перитонитов у детей составляет от 0,22 до 0,71 эпизодов на пациенто-год [3-6].

подавляющее большинство случаев диализного перитонита обусловлено микробным инфицированием брюшной полости. Грамположительная флора выделяется в 44-71% случаев, грамотрицательная – в 12-25%, грибковые патогены – в 1-3%. В 14-31% случаев в Европе и США (до 67% случаев в развивающихся странах) микроорганизмы в диализате не были выявлены [3-6]. По нашему опыту, выделить микроорганизм из диализата не удается более чем в половине случаев диализного перитонита.

Симптомы диализного перитонита включают в себя боль в животе, тошноту, рвоту, лихорадку, помутнение диализного раствора. Основным критерием диагностики является выявление в диализате лейкоцитов более 100 в микролитре (100/мкл), а также обнаружение микроорганизмов. В нашем Центре диагноз перитонита устанавливается при обнаружении более 100 клеток суммарно в 3-х полях зрения (100/3) при микроскопии нативного (неокрашенного) диализата в камере Fush-Rosental.

Главным методом лечения диализных перитонитов является антибактериальная терапия, которая проводится интраперитонеально, а в тяжелых случаях парентерально. В соответствии с Рекомендациями международного общества перитонеального диализа по профилактике и лечению перитонитов (2016), эмпирическую антибактериальную терапию начинают с антибиотиков широкого спектра, воздействующих на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. После получения положительных результатов посева диализата про-

водится корректировка антибактериальной терапии в зависимости от чувствительности выделенного микроорганизма к антибиотикам. При отсутствии эффекта от антибактериальной терапии в течение 5 суток рекомендуется удаление перитонеального катетера с переводом пациента на гемодиализ, продолжением системной антибактериальной терапии. В дальнейшем, после разрешения воспалительного процесса в брюшной полости, возможна повторная имплантация перитонеального катетера и возобновление ПД [5].

Таким образом, не поддающийся антибактериальной терапии диализный перитонит представляет сложную терапевтическую проблему, приводит к необходимости удаления перитонеального катетера, к временному или постоянному переводу пациента на ГД. Однако диализный перитонит, резистентный к антибактериальной терапии, может быть связан не только с бактериальным инфицированием брюшной полости и требовать иного подхода к лечению, что демонстрируют описанные ниже случаи.

### Случай 1

Мальчик И.Д., 1 год 5 мес., поступил в Центр 01.08.2018 г. с диагнозом: врожденная аномалия развития мочевой системы (ВАРМС), гипоплазия обеих почек, ХБП 5 стадии.

Из анамнеза известно, что ребенок с рождения наблюдался по поводу ВАРМС, ХБП. На первом месяце жизни был имплантирован перитонеальный катетер, начат перитонеальный диализ, однако через неделю прекращен в связи со стабилизацией общего состояния ребенка и снижением азотемии. Выполнена пластика пахового канала справа, продолжена консервативная терапия ХБП. Учитывая риск быстрого прогрессирования ХБП, возникновения потребности в диализе, перитонеальный катетер был оставлен в брюшной полости. Однако азотемия оставалась стабильной, перитонеальный катетер не использовался и в возрасте 11 месяцев был удален. В 1 год 3 мес. при плановом осмотре по месту жительства выявлена у ребенка выявлена гиперазотемия, анемия, в связи с чем он был госпитализирован в наш Центр 01.08.2018 г.

При обследовании выявлены тяжелые метаболические нарушения – мочевины 82 ммоль/л, креатинин 978 мкмоль/л, рН 7,012,  $\text{сНСО}_3$  5,8 ммоль/л,  $\text{BE}$  -26,1 ммоль/л, сывороточная концентрация электролитов в пределах нормы. По экстренным показаниям ребенку 02.08.2018 установлен двухпросветный диализный катетер в левую яремную вену, проведено 2 процедуры продолженного вено-венозной гемодиализа (ПВВГД), затем 06.08.2018 в брюшную полость имплантирован перитонеальный катетер Tenckhoffa. Однако 08.08.2018 при попытке проведения ПД выявлен затек диализата в подкожную клетчатку передней брюшной стенки, блок перитонеального

катетера. В связи с тяжелым общим состоянием ребенка, операция ревизии катетера отложена. Продолжена ЗПТ интермиттирующим гемодиализом 3 раза в неделю. 29.08.18 г. (возраст 1 г. 4 мес.) выполнена лапароскопическая ревизия перитонеального катетера. Рассечены спайки в брюшной полости, катетер погружен в малый таз.

С 03.09.2018 начат перитонеальный диализ. С первых суток диализат мутный, при микроскопии нативного мазка диализата цитоз 5500 лейкоцитов в 3-х полях зрения (5500/3). Диагностирован диализный перитонит, начата антибактериальная терапия. В повторных посевах диализата от 03.09, 07.09, 11.09.2018 роста микроорганизмов не выявлено, однако диализат оставался мутным, цитоз 3000-6000/3. В связи с отсутствием эффекта от лечения 06.09.18, 10.09.18 проводилась смена эмпирической антибактериальной терапии. Применялись комбинации антибиотиков различных групп, действующих на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Несмотря на интенсивную антибактериальную терапию, помутнение диализата сохранялось, цитоз составлял 2000-2500/3. Учитывая длительное резистентное течение перитонита, обсуждался вопрос об удалении ПД.

Общее состояние ребенка было стабильным, самочувствие не страдало: он оставался активным, не лихорадил, аппетит был сохранен. По данным лабораторного обследования, азотемия не нарастала (мочевина 24,9 ммоль/л, креатинин 286-292 мкмоль/л), С-реактивный белок отрицательный, содержание лейкоцитов в крови в пределах нормы (9,2-13,6×10<sup>9</sup>/л). Обращала на себя внимание выраженная эозинофилия в клинических анализах крови – 27-37%.

12.09.2018 проведена окраска мазка диализата гематоксилин-эозином (по методике окраски мазка крови), выявлен эозинофильный характер цитоза (90% эозинофилы). Диагностирован эозинофильный перитонит. Антибактериальная терапия сокращена. Принимая во внимание эозинофильный характер цитоза, с 13.09.2018 начата терапия кортикостероидами: преднизолон интраперитонеально 60 мг/2 л диализного раствора в течение 3-х сут, 30 мг/2 л на 4-е сут, 15 мг/2 л на 5-е сутки, далее преднизолон интраперитонеально отменен. С 5-х суток стероидной терапии (17.09.2018) назначен преднизолон перорально 5 мг, полностью отменена антибактериальная терапия.

На 2-е сутки кортикостероидной терапии цитоз диализата снизился до 250/3, на 3-и – до 30/3 и в дальнейшем оставался стойко нормальным (единичные лейкоциты в 3-х полях зрения). Ребенок выведен на постоянный режим ПД. Выписан домой 18.09.2018 г. в стабильном состоянии.

Терапия преднизолоном в дозе 5 мг в сутки продолжена 10 дней, затем преднизолон постепенно

(по 1,25 мг в 5 дней) отменен. Общая длительность стероидной терапии составила 4 недели.

Учитывая достаточную эффективность перитонеального диализа, ГД не проводился, двухпросветный перманентный диализный катетер из яремной вены удален 11.10.2018 (в возрасте 1 г. 6 мес.).

В дальнейшем в течение 1,5 лет ребенок находился на постоянном амбулаторном ПД с коррекцией режима в соответствии с увеличением веса и роста. Эпизоды перитонита не повторялись, при исследовании 1-2 раза в месяц содержание клеток в диализате оставалось нормальным (единичные лейкоциты в 3-х полях зрения). По данным клинического анализа крови в динамике (ежемесячно), эозинофилия не превышала 7%. В возрасте 2 г. 11 мес. ребенку проведена успешная трансплантация почки.

## Случай 2

Девочка В.О., 14 лет, с диагнозом: двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс III ст, рефлюкс-нефропатия, нефросклероз, ХБП 5 ст., находящаяся на автоматизированном ПД (АПД) в течение 8 мес., поступила в Центр 25.06.19 г. для планового обследования.

При осмотре самочувствие неплохое. Жалоб не предъявляла. При физикальном обследовании – без явных патологических изменений. АПД проводился без технических трудностей.

При микроскопии нативного мазка диализата цитоз составил 835/3. Диагностирован диализный перитонит, девочка госпитализирована, переведена на ручной круглосуточный режим ПД. После 3-х часовой экспозиции диализат мутный, цитоз 7680 клеток в 3 мкл.

При лабораторном обследовании 25.06.2019 г. в общем анализе крови гемоглобин 120 г/л, лейкоциты 7,0×10<sup>9</sup>/л, сегментоядерные нейтрофилы 59%, выявлена эозинофилия – 16%; общий белок 60 г/л, мочевина 12 мм/л, креатинин 342 мкм/л, С-реактивный белок отрицательный. В окрашенном мазке диализата 85% клеток эозинофилы, 15% – нейтрофилы.

Установлен диагноз эозинофильного перитонита, на основании чего начато введение преднизолона интраперитонеально 30 мг/2 л, в сочетании с цефалоспорином I поколения. С 26.06.19 г. перорально назначен преднизолон 25 мг (0,5 мг/кг). На 3-и сутки терапии (27.06.2019 г.) содержание лейкоцитов в диализате нормализовалось: менее 100/3. Получен результат посева диализата от 25.06.2019 г.: роста микрофлоры не выявлено. Антибактериальная терапия интраперитонеально отменена с 27.06.19 г. Пероральный прием преднизолона в дозе 25 мг продолжен в течение 7 дней (по 02.07.2019 г.) с последующим снижением и полной отменой через 10 дней. Общая длительность курса преднизолона составила 17 дней.

В дальнейшем продолжен АПД в прежнем режиме. Количество клеток диализата оставался стойко нормальным (единичные клетки в 3-х полях зрения). В клиническом анализе крови от 09.07.2019 гемоглобин 111 г/л, лейкоциты  $11,6 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 2%. Через 4 мес. девочке проведена успешная трансплантация почки.

### Случай 3

Мальчик А.П., 11 лет с диагнозом: двусторонний мегауретер, нефросклероз, ХБП 5 ст, поступил в Центр 12.09.2018 г. для начала ЗПТ.

Из анамнеза известно, что ребенок с ВАРМС длительное время наблюдался по месту жительства, отмечался постепенный прирост азотемии, анемия, явления вторичного гиперпаратиреоза, в связи с чем решено было в плановом порядке начать ЗПТ.

При поступлении отмечалась вялость, снижение аппетита, пастозность лица. По внутренним органам без явных патологических изменений. По данным лабораторного обследования, мочевины 28,7 ммоль/л, креатинин 410 мкмоль/л, калий 6,1 ммоль/л, метаболический ацидоз (рН 7,36, сНСО<sub>3</sub> 18,4 ммоль/л, ВЕ -7,7 ммоль/л).

17.09.2018 г. имплантирован перитонеальный катетер. 19.09.2018 г. начат перитонеальный диализ. При сливе диализат мутный, цитоз диализата 2450/3. Начата эмпирическая антибактериальная терапия комбинацией антибиотиков, воздействующих на грамположительную и грамотрицательную микрофлору. На фоне терапии перитонит купирован (количество клеток в диализате от 21.09.2018 г. – 32/3) Однако 23.09.18 г. возник блок перитонеального катетера. Выполнена операция ревизии перитонеального катетера. С 24.09.2018 г. ПД возобновлен, в тот же день развился рецидив диализного перитонита: диализат мутный, цитоз 7680/3. Проведена смена эмпирической антибактериальной терапии. Диализат оставался мутным, цитоз без снижения. В клиническом анализе крови отмечалась эозинофилия до 19% при отсутствии выраженного лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы влево. Микроскопия окрашенного мазка диализата не проводилась. В связи с некупируемым перитонитом 03.10.2018 г. перитонеальный катетер удален, продолжена системная антибактериальная и дезинтоксикационная терапия, на фоне чего у ребенка улучшилось самочувствие, азотемия снизилась (мочевина 16,7 ммоль/л, креатинин 331 мкмоль/л), нормализовался уровень калия (4,2 ммоль/л), метаболический ацидоз компенсирован. Устранение метаболических расстройств позволило воздержаться от проведения ЗПТ. Антибактериальная терапия продолжалась в течение 2-х недель.

В связи с нарастанием азотемии через 5 недель (мочевина 26,6 ммоль/л, креатинин 618 мкмоль/л). 14.11.2018 г. повторно имплантирован перитонеаль-

ный катетер, 15.11.2018 г. начат ПД. Диализат вновь мутный, цитоз 3120/3. Возобновлена антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра.

Общее состояние и самочувствие ребенка оставалось без ухудшения, в клиническом анализе крови лейкоциты  $5,8-7,2 \times 10^{12}$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 0%, сегментоядерные 45-48%, эозинофилы 12-9%. В биохимическом анализе крови от 15.11.2018 С-реактивный белок 10,4 мг/л, от 19.11.2018 СРБ отрицательный. В посеве диализата от 15.11.2018 роста микрофлоры не выявлено. 19.11.2018 выполнена микроскопия окрашенного мазка диализата: эозинофилы 69%.

Установлен диагноз эозинофильного перитонита. С 19.11.2018 г. начато введение преднизолона интраперитонеально в дозе 60 мг/2 л. На фоне проводимой терапии количество клеток в диализате нормализовалось (8/3) к 23.11.2018 г. (на 4-е сутки от начала кортикостероидной терапии). Вышеуказанная терапия продолжена в течение 8 дней. С 27.11.18 переведен на пероральный прием преднизолона в дозе 0,5 мг/кг/сут (20 мг), который получал в течение недели, с дальнейшей постепенной отменой в течение двух недель.

01.12.18 г. (через 12 дней от начала стероидной терапии) повторно развился диализный перитонит (диализат резко мутный, цитоз 19000/3). В клиническом анализе крови лейкоциты  $7,0 \times 10^{12}$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 56%, эозинофилы 2%; в биохимическом анализе крови – СРБ 89,9 мг/л. В посеве диализата от 04.12.2018 г. роста микрофлоры не выявлено. В окрашенном мазке диализата от 04.12.2018 г. 96% нейтрофилы, 4% лимфоциты, эозинофилов не обнаружено. Данный эпизод перитонита расценен как бактериальный. Возобновлено интраперитонеальное введение антибиотиков, на фоне которого в течение 5 суток диализат санировался, цитоз снизился до уровня менее 100/3.

В дальнейшем ребенок переносил повторные эпизоды диализного перитонита через 1,5 мес., 5 мес. и 12 мес. после старта ПД. Явления перитонита (боли в животе, помутнение диализата) сопровождалась сдвигом влево в лейкоцитарной формуле, повышением уровня СРБ, подавляющим преобладанием нейтрофилов в окрашенных мазках диализата, что позволяло расценивать эти эпизоды как бактериальный перитонит. Назначение антибактериальной терапии приводило к купированию перитонита в течение 5-7 дней. Вне эпизодов перитонита у ребенка сохранялось повышение уровня эозинофилов крови (6-9%).

В настоящее время мальчику проводится АПД. Эпизодов перитонита не отмечалось в течение года.

### Обсуждение и обзор публикаций

Мы продемонстрировали три случая диализного перитонита у детей с отрицательными результатами

микробиологического исследования диализата микрофлоры из диализата и отсутствием клинико-лабораторных признаков острого бактериального воспаления, с эозинофилией в периферической крови и высоким содержанием эозинофилов в диализате. Во всех случаях антибактериальная терапия оказалась неэффективной, тогда как назначение кортикостероидов интраперитонеально и перорально привело к быстрой нормализации содержания лейкоцитов в диализате. Эти особенности характеризуют особую форму диализного перитонита – эозинофильный диализный перитонит (ЭП)

Впервые эозинофилия в перитонеальной жидкости у больных на хроническом перитонеальном диализе была описана в 1967 г. [7]. Дальнейшие публикации включают описания отдельных пациентов или небольших серий случаев.

Так, в 1982 г. B.S. Spinawitz с соавт. описали 8 взрослых пациентов на постоянном ПД, у которых помутнение диализата не сопровождалось ростом микроорганизмов в посевах диализата. У них отсутствовали клинические симптомы перитонита (боли в животе, рвота, лихорадка), а также признаки бактериального воспаления в клиническом и биохимическом анализе крови. Не было выявлено симптомов аллергии. В цитозе диализата 170-1900 кл/мкл эозинофилы составляли 10-95%, полиморфноядерные нейтрофилы 5-60%. У троих пациентов отмечалась эозинофилия в периферической крови 9-24%. ЭП развился в различные сроки (15-125 дней) после старта ПД, не сопровождался существенными изменениями клиренса мочевины и фильтрационной способности, протекал волнообразно и разрешился без терапии в течение 20-54 дней. По мнению авторов, ЭП протекает благоприятно, не оказывает негативного влияния на функцию перитонеальной мембраны и не требует лечения [8]

В проспективном исследовании, проведенном в 1988 г. в Южной Корее [9], «перитонеальная эозинофилия» – содержание эозинофилов в диализате более 100 кл/мкл – была выявлена у 14 из 23 (60,8%) пациентов 16-70 лет. У 8 из них определялась эозинофилия в периферической крови. В большинстве случаев перитонеальная эозинофилия выявлялась в течение первого месяца от начала ПД, разрешалась самостоятельно в течение месяца. При подсчете всех клеток в пробе диализата, эозинофилы составляли 15-75%. Двоим пациентам с болями в животе и выраженным помутнением диализата, с цитозом до 75000 кл/мкл был назначен преднизолон внутрь в течение 2-х недель с хорошим клиническим эффектом. Выявлено достоверное повышение IgE в этой группе пациентов по сравнению с больными без перитонеальной эозинофилии. Авторы связывают возникновение перитонеальной эозинофилии с возникновением аллергической реакции на материал перитонеального катетера, систем для ПД и на компоненты диализной жидкости, а весьма вы-

сокую ее частоту – с этнической принадлежностью пациентов (все были монголоидной расы).

В публикациях с начала 2000-х гг. представлены сведения о значительно меньшей частоте эозинофильных диализных перитонитов (2,8-4,4% пациентов на ПД) [10-12]. В исследовании C. Quinlan с соавт. (2010) у детей на ПД содержание эозинофилов в диализате >10% выявлено у 8 больных в 13 эпизодах диализного перитонита, что составило 23% всех эпизодов перитонита или 37% эпизодов перитонита с отрицательными результатами посевов. У 5 из 8 больных ЭП сопровождался повышенным содержанием эозинофилов в крови [13].

ЭП может возникнуть у пациентов любого возраста (от нескольких месяцев до 84 лет), с различным стажем и модальностью ПД [10-14]. Чаще ЭП описывают у детей, в связи с оперативными вмешательствами на брюшной полости: установкой или ревизией перитонеального катетера, в том числе лапароскопической, с нефрэктомией. ЭП может быть спровоцирован острым гастроэнтеритом или развиться без явных предшествующих факторов [13, 14]. И у детей, и у взрослых описано развитие ЭП на фоне введения ванкомицина по поводу бактериального диализного перитонита. При этом отмечались и системные проявления аллергических реакций. Так, у девочки 3-х лет развитию эозинофильного перитонита предшествовала бронхиальная гиперреактивность и папулезные высыпания на коже [15]. У пациентки 37 лет ассоциированный с введениями ванкомицина ЭП сопровождался анорексией, напряжением мышц живота, нарастающей артериальной гипотензией, потребовавшей введения кардиотоников в условиях отделения интенсивной терапии [16]. В обоих случаях симптомы полностью разрешились в течение 1-2-х дней после отмены ванкомицина и назначения антигистаминных препаратов.

ЭП может спровоцировать и замена обычно применяемого диализного раствора на раствор с более высокой концентрацией глюкозы или айкодекстрин [17, 18]

Следует отметить, что повышенное содержание эозинофилов в диализате само по себе не исключает бактериальный перитонит. Так, M.P.Fontan с соавторами (2003) в ретроспективном исследовании обнаружили эозинофилию диализата >10% у 42 из 465 (9%) взрослых больных с диализным перитонитом. При этом бактериальный перитонит был окончательным диагнозом у 22 из 42 пациентов. Авторы отмечают, что в этой подгруппе, по сравнению с пациентами с асептическим ЭП, перитонит развивался в более поздние сроки от начала диализа, характеризовался более выраженными клиническими симптомами, более высоким числом лейкоцитов и нейтрофилов в диализате. Однако у ряда больных из разных подгрупп наблюдались сходные симптомы [11]. Описан также случай упорного эози-

нофильного перитонита у пациентки 43 лет на фоне контаминации перитонеального катетера грибковыми патогенами. При этом в посевах диализата микроорганизмы не были выявлены, перитонит рассматривался как асептический, проводились повторные курсы кортикостероидной терапии. Спустя 9 месяцев катетер был удален вследствие обтурации стучками. При патоморфологическом исследовании стучки содержали гифы и споры грибов, а также большое количество эозинофилов [19].

В настоящее время в зависимости от этиологии выделяют идиопатический и вторичный диализный ЭП. Основную роль в патогенезе идиопатического ЭП играет гиперчувствительная реакция брюшины на факторы, непосредственно связанные с проведением перитонеального диализа: материал перитонеального катетера, компоненты диализного раствора (в том числе айкодекстрин), воздух, попадающий в брюшную полость при установке перитонеального катетера и проведении обменов, механический стресс от растяжения брюшины диализным раствором. Идиопатический ЭП развивается чаще в первые 3 месяца ПД у пациентов, имеющих предрасположенность к аллергическим реакциям [18, 19]. Возможно, играют роль и индивидуальные особенности неспецифического иммунитета, в том числе регуляции активности комплемента и уровня цитокинов. Так, в исследовании E. Shigemoto с соавт., 2019, повышенное ( $>10/мкл$ ) содержание эозинофилов в диализате в 1-е сутки ПД выявлено у 33,3% пациентов. Число эозинофилов в диализате положительно коррелировало с уровнем компонента комплемента C3a в 1-е и 2-е сутки ПД, с уровнем интерлейкина-5 в 1-е, 2-е и 4-е сутки ПД и с уровнем интерлейкина-6 на 1-е сутки. Повышение содержания эозинофилов в диализате было временным и разрешилось через 6 мес. после начала ПД. Авторы связывают эозинофилию диализата с активацией комплемента компонентами диализного раствора, поскольку C3a играет роль в селективной миграции эозинофилов [20].

Связь идиопатического ЭП с иммунной реакцией на инородное тело подтверждает случай сочетания гигантоклеточного гранулематозного воспаления тоннеля перитонеального катетера с перитонеальной эозинофилией у подростка 17 лет. Пациент был госпитализирован в связи с воспалением в области тоннеля перитонеального катетера. Ранее на протяжении всего периода ПД отмечалось повышенное содержание эозинофилов в крови (до 45% в лейкоцитарной формуле) и в диализате (27,6-55,4% клеток). Несмотря на антибактериальную терапию и применение антигистаминных средств, воспалительные явления в области тоннеля перитонеального катетера сохранялись, в связи с чем он был удален. При гистологическом исследовании иссеченных тканей обнаружены гигантские клетки, характерные для гранулематозной реакции тканей на инородное тело. Пациенту продолжена ЗПТ методом интер-

миттирующего гемодиализа. После прекращения ПД содержание эозинофилов в крови полностью нормализовалось [21].

Вторичный ЭП развивается в среднем в более поздние сроки от начала ПД, может возникнуть у пациента, не имеющего аллергического анамнеза. Причиной его является воздействие факторов, сопутствующих проведению ПД. Описана связь эозинофильного перитонита не только с интраперитонеальным применением лекарственных средств (ванкомицина, стрептокиназы [15, 16], но и с пероральным приемом железосодержащего фосфат-биндера – *sucroferic oxyhydroxide* [22], а также с местной или системной инфекцией (грибковой, микобактериальной, паразитарной) [18, 19]. Вероятнее всего, в случаях системной инфекции ЭП развивается вторично по отношению к активации эозинофилов в других тканях и в периферической крови.

Учитывая вышеизложенное, эозинофильный характер цитоза при перитоните не исключает необходимости повторных посевов диализата с целью выявления микроорганизмов, в том числе грибковых патогенов. Необходима также настороженность в отношении туберкулезного процесса или паразитарных инфекций у пациента с ЭП.

Течение идиопатического ЭП в основном благоприятное, без ухудшения самочувствия и снижения эффективности ПД. Он может разрешиться без терапии в сроки от нескольких недель до нескольких месяцев. [8, 9, 13, 14, 23]. Однако иногда идиопатический ЭП может сопровождаться системными аллергическими реакциями, ухудшением общего самочувствия, болями в животе, высоким содержанием лейкоцитов и фибрина в диализате, риском блока перитонеального катетера. В таких случаях целесообразно применение антигистаминных средств или кортикостероидов. Последние высоко эффективны при ЭП, как в виде интраперитонеального введения, так и в виде перорального приема в дозе 0,25-0,5 мг/кг (по преднизолону). Стандартные схемы применения кортикостероидов при эозинофильном перитоните не разработаны. По данным различных источников, курс кортикостероидной терапии в указанных дозах составлял от 7 до 20 дней, с последующей постепенной отменой от 2-3 до 8 недель [8, 9, 14, 24].

ЭП, ассоциированный со сменой вида диализного раствора или лекарственной терапией, как правило, разрешается после отмены спровоцировавшего его препарата. При выявлении микрофлоры в диализате показано назначение соответствующей антибактериальной терапии или, при грибковой инфекции, удаление перитонеального катетера [11, 19].

Представленные нами пациенты демонстрируют характерные особенности ЭП: у 2 из 3 больных явления эозинофильного перитонита возникли после повторных оперативных вмешательств на брюшной полости, у всех сопровождалась эозинофилией

в периферической крови. Ни в одном случае в повторных посевах диализата не было выявлено роста микрофлоры. У всех троих перитонит разрешился после двух-трех дней кортикостероидной терапии. Дозы и длительность применения кортикостероидов определялись индивидуально, в зависимости от динамики состояния пациента. Мы применяли преднизолон интраперитонеально в дозе 30-60 мг/2 л до нормализации цитоза с дальнейшим переходом на прием преднизолона перорально 0,5 мг/кг коротким курсом (7-10 дней с последующей постепенной отменой в течение 3-4 недель).

Случай 3 показывает, что возникновение и разрешение ЭП не исключает возможности развития бактериального перитонита. В то же время, первый перитонит у пациента, возникший сразу после операции первичной имплантации перитонеального катетера, также мог быть эозинофильным, на что указывает высокая (до 19%) эозинофилия в крови. Однако, поскольку микроскопия окрашенного мазка диализата не проводилась, перитонит расценен как бактериальный, резистентный к терапии антибиотиками, и перитонеальный катетер был удален. Данное наблюдение подчеркивает необходимость исследования не только повторных посевов диализата, но и окрашенного мазка диализата в случаях резистентности перитонита к антибактериальной терапии.

### Заключение

Согласно литературным данным и представленному нами опыту, эозинофильный диализный перитонит является не слишком редким осложнением ПД, однако редко диагностируется в клинической практике. Отсутствие настороженности в отношении ЭП и, соответственно, его своевременной диагностики приводит к неоправданно длительной антибактериальной терапии, а иногда – к удалению перитонеального катетера и переводу пациента на гемодиализ. Между тем простой и доступный лабораторный метод – микроскопия окрашенного мазка диализата – позволяет в течение нескольких часов установить правильный диагноз.

Эозинофильный характер диализного перитонита вероятен при возникновении его в ранние сроки после абдоминальных операций, при отрицательных результатах посева диализата, неплохом самочувствии пациента, при выявлении эозинофилии в клиническом анализе крови в отсутствие лабораторных маркеров бактериального воспаления.

Соответственно, проведение микроскопии окрашенного мазка диализата целесообразно во всех подобных случаях, а также при затяжном течении бактериального диализного перитонита, когда повышенное содержание лейкоцитов в диализате сохраняется на фоне применения антибиотиков при повторных стерильных посевах диализата. В случае

подтверждения эозинофильной природы перитонита (>10% эозинофилов в окрашенном мазке диализата) целесообразно применение стероидов интраперитонеально и перорально.

Своевременная диагностика ЭП у пациентов на ПД позволяет избежать длительной «эмпирической» антибактериальной терапии, сопряженной с риском развития грибкового перитонита, неоправданного удаления перитонеального катетера и сохранить ПД как оптимальный метод диализа у детей.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

*Authors declare no conflict of interest*

### Список литературы

1. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 г.г; Нефрология и диализ; 2017(4, приложение к Т.19); с 1-95
2. Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Zamestitel'naya terapiya terminal'noy khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti v Rossiyskoy Federatsii v 2010-2015 g.g; Nefrologiya i dializ; 2017(4, prilozheniye k T.19); s 1-95
3. United States Renal Data System. Annual data report, chapter 7. 2018; [https://www.usrds.org/2018/view/v2\\_07.aspx](https://www.usrds.org/2018/view/v2_07.aspx)
4. Chadha V, Franz S, Schaefer F S, Warady B A. Dialysis-associated peritonitis in children. *Pediatr Nephrol*, 2010; 25: 425-440
5. Ponce D, Proenca de Moraes T, Pecoits-Filho R, Figueiredo A E, Barretti P. Peritonitis in children on chronic peritoneal dialysis: the experience of a large national pediatric cohort. *Blood Purif*, 2018; 45:118-125
6. Li K-T F, Szeto C C, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo A E et al. ISPD peritonitis recommendation: 2016 update on prevention and treatment. *Peritoneal Dialysis International*, 2016 (36): 481-508
7. Lee K O, Park S J, Kim J H, Lee J S, Kim P K, Shin J. Outcomes of peritonitis in children on peritoneal dialysis: a 25-year experience at severance hospital. *Yonsei Med J*, 2013; 54(4):983-989
8. Lee S, Schoen I. Eosinophilia of peritoneal fluid and peripheral blood associated with chronic peritoneal dialysis. *Am J Clin Pathol*, 1967, 638-640
9. Spinowitz B S, Golden R.A, Rascoff J H, Charytan C. Eosinophilic peritonitis. *Clin. exper. dialysis and apheresis*, 1982; 6(4): 187-191
10. Chan M K, Chow L, Lam S S, Jones B. Peritoneal Eosinophilia in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a prospective study. *American journal of kidney diseases*, 1988; 11(2): 180-183
11. Oh S Y, Kim H, Kang J M, Lim S H et al. Eosinophilic peritonitis in a patient with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) *The Korean journal of internal medicine*,



2004; 19 (2): 121-123

11. Fontan M P, Rodriguez-Carmona A, Galed I et al. Incidence and significance of peritoneal eosinophilia during peritoneal dialysis-related peritonitis *Perit Dial Int.* 2003; 23(5): 460-4. -11

12. Chiao-Hsin H, Li-Chuan C, Ling-Fang J et al. Incidence and clinical presentations of eosinophilic peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: experience in a medical center. *Acta Nephrologica*, 2011; 25(1): 22-25,

13. Quinlan C, Cantwell M, Rees L. Eosinophilic peritonitis in children on chronic peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 517-522

14. Albilali A S, Rahim K A, Edrees B M, Al Shaya H O. Resolution of eosinophilic peritonitis with oral prednisolone in a child receiving peritoneal dialysis/ *Perit Dial Int*, 2011; 31 (2): doi: 10.3747/PDI.2010.00058

15. Hooman N, Jabangiry F, Asdaghi M, Gbafari L. Vancomycin induced eosinophilic peritonitis: A Case Report. *J Ped. Nephrology*, 2018; 6(1): <http://journals.sbm.ac.ir/jpn>

16. Deweese R, Slavens J, Barua A, Sutton J Vancomycin-induced eosinophilic peritonitis *Am J Health-Syst Pharm.* 2016; 73:e243-246

17. Samuel B, Dylewski J, Agarwal A et al. Eosinophilic peritonitis – a clinical decision. *Lab Medicine*, 2013; 44 (3): e79, [www.labmedicine.com](http://www.labmedicine.com)

18. Dossin T, Goffin E. When the color of peritoneal dialysis effluent can be used as a diagnostic tool. *Seminars in Dialysis.* 2018; 1-8. DOI: 10.1111/sdi.12740

19. Tian X, Jingyuan X, Weiming W, Hong R, Nan C. Asymptomatic dialysate turbidity and repeated intraductal clots in a peritoneal dialysis patient. *Biomed Hub* 2019; 4: 500944, DOI: 10.1159/000500944

20. Shigemoto E, Mizuno M, Suzuki Y. Increase of eosinophil in dialysate during induction of peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International*, 2019; 39: 90-92

21. Cetin N, Melike Sav N, Ciftci E, Yildiz B. Foreign body reaction to dialysis catheter and peritoneal fluid eosinophilia in a child on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *IJKD* 2017; 11: 319-321

22. Minato S, Miyazawa H, Taisuke Kitano T et al. Eosinophilic peritonitis induced by sucroferic oxyhydroxide. *Peritoneal Dialysis International*, 2020: doi.org/10.1177/0896860820915019

23. Asim M. Eosinophilic peritonitis in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient: inflammation and irritation without infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017; 28(2): 401-404

24. Yaowen X, Chenni G, Jing X, Nan C. Successful treatment of idiopathic eosinophilic peritonitis by oral corticosteroid therapy in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient *Case Rep Nephrol Dial*, 2015; 5: 130-134 DOI: 10.1159/000431085

Дата получения статьи: 05.07.2020

Дата принятия к печати: 20.09.2020

Submitted: 05.07.2020

Accepted: 20.09.2020