
22.10.99 в Москве в рамках II Съезда нефрологов состоялся симпозиум

«Перитонеальный диализ: современное состояние вопроса».

Мы публикуем некоторые материалы этого симпозиума

Перитонеальный диализ в лечении хронической почечной недостаточности: достоинства, эффективность, проблемы длительного применения

Н.А. Томилина

НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, Москва

The Role Of Peritoneal Dialysis In Renal Replacement Therapy: Advantages, Effectiveness And The Problem Of Long-term Treatment

N.A. Tomilina

Ключевые слова: перитонеальный диализ, эффективность, хроническая почечная недостаточность, перитонеальный транспорт, ультрафильтрация, структура и функция перитонеальной мембраны, конечные продукты неферментативного гликозилирования.

Перитонеальный диализ (ПД) признается в настоящее время эффективным методом лечения хронической почечной недостаточности (ХПН). Технический прогресс двух последних десятилетий, как и значительное развитие представлений о биологии брюшины, способствовали широкому внедрению этого метода в повседневную клиническую практику. И с тех пор, как в 1976 г. впервые была предложена современная методика постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД), количество больных, получающих это лечение, стремительно растет. Только за последние 17–18 лет оно увеличилось более чем в 30 раз: с 2 905 человек в 1981 г. до 115 000 в 1997 г. При этом особенно значимый прирост приходится на 90-е годы, в начале которых число ПД-пациентов увеличивалось ежегодно на 13–17%. И хотя далее этот темп несколько снизился, тем не менее, и в последние 5 лет количество ПД-больных ежегодно возрастает на 7,5% [18].

Несмотря на то, что существенные достоинства ПД сделали его повсеместно популярным, распространенность этого вида диализа в мире в настоящее время весьма неравномерна. Так, в 1997 г. около двух третей от общего числа ПД-больных составляли жители Северной Америки и Западной Европы, а большинство остальных были жителями стран Азиатско-Тихоокеанского региона. В то же время, в странах Центральной и Восточной Европы, в Индии, Китае, Африке и Латинской Америке ПД все еще не получил значимого развития. При анализе географии ПД в мире обращает на себя внимание также тот факт, что его доля в общей структуре диализной терапии в отдельных странах существенно

различается. Если в США ПД-пациенты составляют лишь 12% от общего числа всех получающих диализ [14], то в Великобритании их количество достигает 45% [18]. В Канаде по данным за 1997 г. удельный вес ПД в диализной терапии равен 36%, в Австрии – 31%. Далее в порядке убывания следуют: Швеция (26%), Израиль (21%), Италия (10%), Франция (10%), Германия (9%), Испания (9%), Чехия (6%), Польша (4%) [18]. По данным национальных регистров 1995–1996 гг., в Гонконге доля ПД-больных в общей диализной популяции достигла 80%, в то же время, в Индонезии она была равна примерно 29%, в Южной Корее несколько превышала 20%, а в Индии и на Тайване составляла лишь около 5% [18].

При ближайшем рассмотрении становится очевидным, что распространение ПД в мире существенно зависит от ряда экономических факторов. Так, в Северной Америке, Западной Европе и Юго-Восточной Азии ПД особенно популярен там, где программа лечения ХПН финансируется государством. В частности, в государственном секторе здравоохранения Европы и Японии доля ПД-пациентов от общего числа диализных больных равна соответственно 23% и 18%. В то же время, в частном секторе здравоохранения тех же регионов удельный вес ПД в общей структуре диализной терапии составляет лишь 3% [18]. Эти данные становятся понятными, если принять во внимание, что затраты на ПД в год на 1 больного на 15–30% меньше стоимости гемодиализа (ГД) [14]. Такое соотношение, однако, распространяется на страны со стабильной экономикой и не может быть экстраполировано на Россию, где в силу сложившихся к настоящему времени экономических

Адрес для переписки: 123060, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ
Телефон: 196-19-51. Томилина Наталья Аркадьевна

условий различия в стоимости ГД и ПД практически стираются [2].

Однако достоинства ПД далеко не исчерпываются экономическими факторами. В частности, применительно к нашей стране с ее протяженными территориями с низкой плотностью населения серьезным достоинством метода является возможность его применения у больных, живущих на значительном отдалении от центра диализа. Тем не менее, при всеобщей популярности в мире, в России этот метод все еще не получил должного признания.

В связи с этим, представляют интерес исследования Nissenon и соавт. [38], изучивших немедицинские факторы, влияющие на выбор метода диализа в каждой конкретной стране. По заключению авторов, такими факторами являются: (1) система финансирования; (2) неправильное представление пациента о методе и предубеждение врача; (3) доступность ресурсов; (4) социальные нравы; (5) культурный уровень. Таким образом, среди причин, ограничивающих внедрение ПД в практику здравоохранения, на втором месте после экономических факторов оказался недостаток знаний об этом методе у врача и, соответственно, у пациента. Именно отсутствие четких представлений о возможностях ПД лежит в основе его психологического неприятия, преодолемого, по мнению Lameire и соавт. [28], только расширением представлений об этом виде диализа.

С точки зрения Lameire, ознакомление пациента, страдающего ХПН, с разными диализными методиками должно начинаться так рано, как это возможно [28]. И в этой связи со всей остротой встает вопрос о своевременности обращения больного к специалисту. Запоздалое, в состоянии далеко зашедшей уремии, обращение больных в нефрологическую клинику является серьезной помехой для более широкого использования ПД. По данным Lameire и соавт. [28], 20–25% из общего числа больных, принятых для лечения диализом в 13 Европейских центров за период 1993–1995 гг., нуждались при поступлении в ургентной помощи. В такой ситуации возможность выбора диализной методики была резко ограничена. Эффективным мог быть только экстренный ГД, который, как правило, продолжался и далее, и лишь в единичных центрах после нескольких сеансов он заменялся ПД.

Анализ наших собственных данных полностью согласуется с публикацией Lameire и соавт. [28], с той лишь разницей, что среди больных, поступающих в Московские нефрологические отделения, доля нуждающихся в ургентной диализной помощи достигает 70–80%. Последнее, однако, связано не только с поздним обращением пациентов к нефрологу, но и, в значительной мере, с постоянным дефицитом гемодиализных мест. Именно для решения этой проблемы особое значение приобретает создание службы

ПД. При острой нехватке гемодиализных мест, даже в экономических условиях нашей страны, экономическая целесообразность ПД становится очевидной. Это объясняется тем, что его организация, быстро и эффективно решая проблему дефицита диализных мест, не требует дорогостоящих капиталовложений. К тому же, своевременное начало диализного лечения, как показывают наши расчеты, существенно (примерно в 3 раза) сокращает расходы на первичную реабилитацию пациента, что полностью согласуется с публикацией Campbell и соавт. [3], согласно которой это соотношение еще разительнее и составляет 1: 4.

Значение ПД как эффективного подхода к сокращению дефицита диализных мест может быть проиллюстрировано на опыте работы нефрологической службы г. Москвы (рис. 1). На рис. 1. представлена динамика (верхняя кривая) количества случаев ежегодно впервые выявляемой терминальной ХПН (ТХПН). Видно, что в течение 1993–1997 гг. этот показатель постепенно повышался и с 1997 г. стабилизировался на уровне 520–560 чел./год. В то же время, число больных, ежегодно начинающих лечение ГД, возрастало лишь до 1995 г. (нижняя кривая), после чего оно обнаружило неуклонную тенденцию к снижению, что было обусловлено постоянным недостатком ГД-мест. В 1998 г. из общего числа пациентов, обратившихся в нефрологическую службу по поводу впервые выявленной ТХПН, ГД мог быть начат лишь у 53,6% больных, в то время как почти половина могла остаться без адекватной помощи. Однако в силу того, что с 1995 г. в Москве функционирует служба ПД (средняя кривая), 20% от общего числа нуждающихся в диализном лечении стали ПД-пациентами. Дефицит диализных мест, таким образом, удалось сократить в 2 раза. Поэтому очевидно, что и с экономической, и с медико-социальной точек зрения ПД играет важную роль в решении проблемы обеспеченности заместительной почечной терапией (ЗПТ), особенно в условиях, сложившихся в настоящее время в нашей стране.



Рис. 1. Значение перитонеального диализа в обеспечении диализной помощи больных с впервые выявленной ТХПН (Московский городской регистр, 1993–1999 гг.)

Верхняя кривая – число больных с ежегодно впервые выявляемой ТХПН. Нижняя кривая – число больных, которым был начат гемодиализ. Средняя кривая – число больных, которым был начат гемо- или перитонеальный диализ. Горизонтальной штриховкой обозначено число больных, не обеспеченных диализом; косой штриховкой обозначено число больных, принятых на лечение перитонеальным диализом

В этой связи весьма существенное значение приобретает вопрос эффективности ПД как метода ЗПТ. Его изучению в последние годы была посвящена серия специальных исследований, среди которых особое внимание привлекает работа Fenton и соавт. [16]. Авторы проанализировали результаты диализной терапии 10 633 больных, лечившихся в 83 центрах Канады в интервале с 01.01.1990 г. по 31.12.1994 г. ГД в качестве начального вида ЗПТ был применен у 7 792 из них, ПД – у 2 841. Существенным достоинством работы, отличающим ее от большинства других, является сравнительный анализ эффективности ПД и ГД в группах больных, сопоставимых по возрасту, исходному клиническому состоянию и характеру как основного, так и сопутствующих заболеваний. Авторы показали, что при сравнимых по клинике и демографии параметрах летальность ПД-пациентов в течение первых 2 лет лечения значимо ниже. Так, в целом во всей совокупности больных риск смерти в условиях ПД по сравнению ГД составил в среднем 0,73, то есть, летальность ПД-больных в среднем была на 27% меньше, чем ГД-пациентов. Снижение риска смерти в условиях ПД оказалось особенно разительным (в среднем примерно на 46%) в группе больных моложе 65 лет, страдающих «не-диабетическими» нефропатиями. В то же время, среди диабетиков и больных старше 65 лет отличия были хотя и значимыми, но не столь выраженными: риск смерти был ниже в среднем на 27% и 12% соответственно. Однако, как только что было упомянуто, это снижение относилось лишь к первым 2 годам лечения. На 3 году различия постепенно сглаживались и далее полностью исчезали. Более того, спустя 36 месяцев после начала лечения риск смерти в условиях ПД относительно ГД оказался даже несколько выше [16]. Выживаемость больных, которая оценивалась авторами в зависимости от начального метода лечения и без учета смены вида диализа, полностью соответствовала данным о риске смерти. Выживаемость ПД-пациентов в течение первых 2 лет диализа была примерно на 10% выше, однако их 5-летняя выживаемость оказалась приблизительно такой же, как ГД-больных, и составила 36% и 35% соответственно.

С данными Fenton и соавт. [16] в значительной мере согласуются результаты исследований Maiorka и соавт. [4, 31, 32]. По материалам наблюдений 281 ГД- и 297 ПД-пациентов, лечившихся в течение 1981–1993 г.г., эти авторы не выявили существенных преимуществ какого-либо из видов диализа. В группах больных, сопоставимых по клиническим и демографическим данным, 10-летняя выживаемость ПД-пациентов составляла около 20%. Что касается ГД-пациентов, то хотя она и была несколько выше (около 35%), но это отличие оказалось статистически незначимым [32]. Учитывая, что особенно значительный прогресс в методике ПД был достигнут в начале 90-х годов, авторы специально вы-

делили группы ПД- и ГД-больных (139 и 155 человек соответственно), лечившихся в течение 1991–1996 г.г. Новые данные подтвердили предыдущие выводы: 5-летняя выживаемость больных в условиях ГД и ПД была примерно одинаковой и в обоих случаях составляла около 36%.

По данным других авторов, риск смерти ГД- и ПД-пациентов также сопоставим, причем при любой продолжительности диализной терапии. Так, через 2 года после начала диализа выживаемость ПД-больных составляет 78–84%, а ГД-пациентов – 75–82% [5, 22, 45]. Через 4 года лечения эти показатели равны соответственно 62 и 74% [19], через 6 лет – 38 и 54% [31], через 10 лет – 30 и 36% [33]. С приведенными данными полностью согласуются и результаты наших собственных исследований. Показатели 40-месячной выживаемости, полученные по материалам наблюдений 1 095 больных (324 ПД- и 771 ГД-пациентов), начавших лечение в системе Московского городского здравоохранения в интервале с 01.01.1995 по 31.12.1998 г.г., составили соответственно 60 и 56,5% (рис. 2). При этом в наших наблюдениях выявились даже определенные преимущества ПД при диабетическом нефросклерозе. Если при так называемых недиабетических поражениях почек (924 больных) выживаемость пациентов через 3 года лечения в условиях ПД (275 человек) и ГД (648 человек) практически не различалась и была равна соответственно 66 и 60% (рис. 3), то в группе диабетиков, получавших ПД (45 больных), спустя 30 месяцев диализа она оказалась значимо выше (69%), чем у ГД-пациентов (119 человек, 50%, $p < 0,02$) (рис. 4). Следует отметить также, что и среди «не-диабетиков» выживаемость в первые 2 года ПД была выше, чем в условиях ГД. Таким образом, наши данные, казалось бы, свидетельствуют даже о более высокой эффективности ПД, по крайней мере у прослеженных больных. Однако, в отличие от Fenton и соавт. [16], мы не можем утверждать это с уверенностью, поскольку в наших исследованиях отсутствуют специально подобранные группы сравнения и, более того, среди ГД-популяции, как правило, преобладают больные с исходно более тяжелым состоянием. Тем не менее, эти данные с очевидностью демонстрируют, что своевременное начало

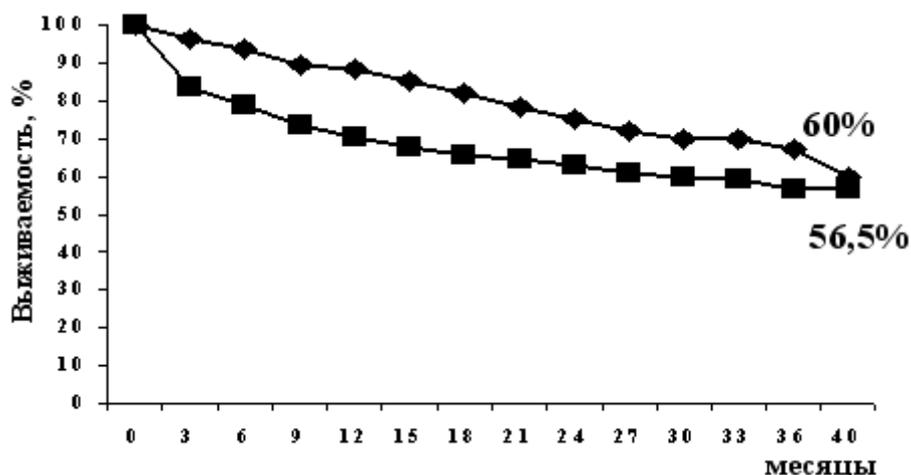


Рис. 2. Выживаемость больных в условиях программного ГД и ПД (Московский городской регистр, 01.01.95–01.01.99)

◆ ПД (n = 324) ■ ГД (n = 771)

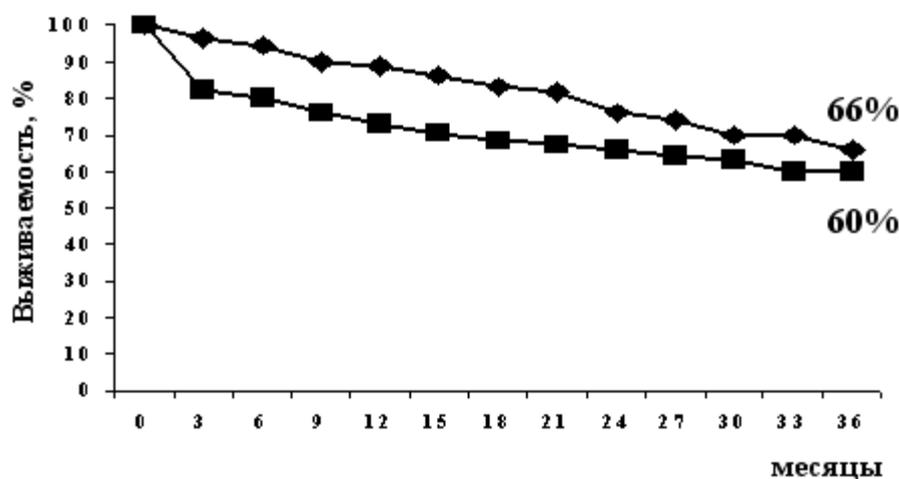


Рис. 3. Выживаемость ГД- и ПАПД-пациентов, не страдающих сахарным диабетом (Московский городской регистр, 1995–1998 гг.)

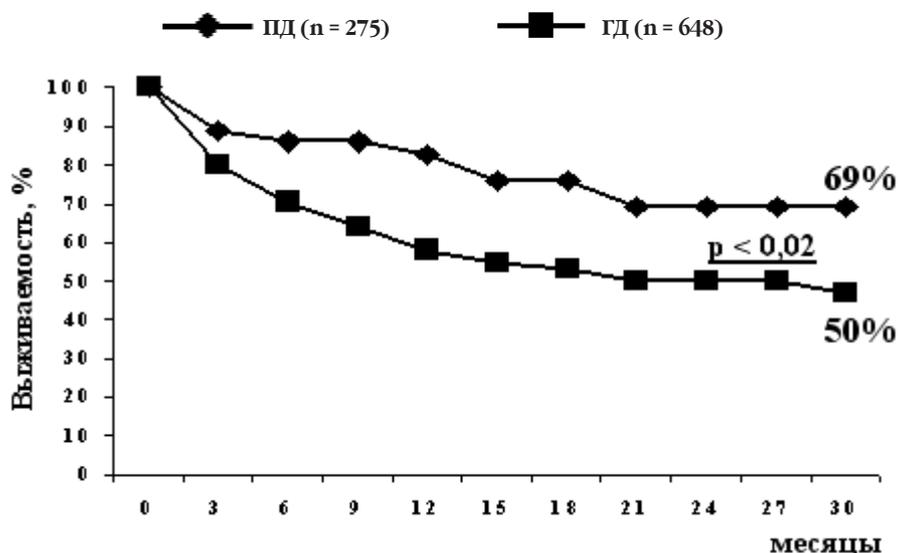


Рис. 4. Выживаемость ГД- и ПАПД-пациентов, страдающих сахарным диабетом (Московский городской регистр, 1995–1998 гг.)

диализа, оказавшееся возможным только благодаря работе службы ПД, реально снижает смертность больных, страдающих ТХПН.

Более высокая эффективность ПД в сравнении с ГД в первые 2 года лечения определяет и другое важное место этого метода в ЗПТ, а именно целесообразность его применения у пациентов, планирующих к трансплантации почки. Отношение к ПД как к методу выбора в таких случаях находит в настоящее время все более широкое признание [29]. Особое значение это приобретает в условиях дефицита ГД-мест, при котором в силу ограниченной численности «листа ожидания» существенно затруднен оптимальный подбор донорских органов. Кроме того, принимая во внимание, что годовая стоимость терапии 1 реципиента аллогенной почки, за исключением первого послеоперационного года, составляет лишь около 35% от затрат на ГД-лечение [14], понятно, что применение ПД у потенциальных реципиентов позволяет повысить обеспеченность ЗПТ наиболее целесообразным с экономической точки зрения образом. Именно так и решался этот вопрос в

Москве в течение 1998–1999 гг., когда доля ПД-пациентов среди потенциальных реципиентов аллогенной почки составила около 40%.

Очевидно, что ПД является практически единственным методом диализа в случаях, когда наложение сосудистого доступа представляет значительные трудности или даже невозможно, то есть в ситуациях, нередких в педиатрии [1], а также при лечении пациентов с тяжелыми поражениями сердечно-сосудистой системы, в частности пожилых и больных сахарным диабетом [29].

Наконец, ПД рассматривается в настоящее время как метод выбора начальной диализной терапии у пациентов, трансплантация почки которым невозможна. Существенно отдалая проблемы сосудистого доступа, неизбежные в ходе длительного ГД-лечения, ПД способствует реальному продлению жизни таких больных.

Более того, в последние годы все шире распространяется точка зрения, согласно которой практически во всех случаях ТХПН диализное лечение следует начинать с ПД, заменяя его на ГД лишь тогда, когда начинает страдать адекватность диализа. Важным преимуществом такой тактики является удлинение срока остаточной функции почек, что имеет принципиальное значение не только для элиминации уремических токсинов и

восстановления водно-электролитного гомеостаза, но и для поддержания на определенном уровне эндокринных функций почек, а следовательно, и для регуляции артериального давления, эритропоэза, а также функции паращитовидных желез [29].

Таким образом, накопленный к настоящему времени клинический опыт свидетельствует о равноценности ГД и ПД как методов ЗПТ, по крайней мере в течение первых 3 лет лечения. Важно подчеркнуть, что этот вывод относится ко всем категориям больных, как с так называемыми не-диабетическими нефропатиями, так и с диабетическим нефросклерозом. Вместе с тем, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в 90-е годы в области техники ПД, возможность его продолжительного использования все еще остается весьма проблематичной. Так, в наших наблюдениях через 3 года лечения вероятность несостоятельности методики ПД составила 53% (рис. 5), что не отличается существенно от данных других авторов. Согласно последним, так называемая выживаемость ПД-методики спустя 2 года лечения равна 67–70%, а через 4 года – 61%.

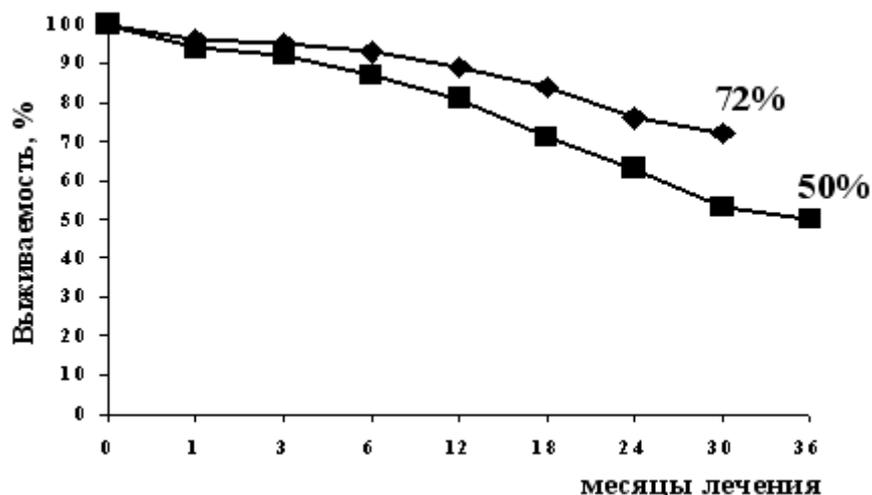


Рис. 5. Выживаемость ПД-пациентов и вероятность несостоятельности методики в течение первых трех лет перитонеального диализа (Московский городской регистр)

—●— выживаемость больных —■— выживаемость методики

В то же время, для ГД эти показатели в те же сроки равны соответственно 70–93 и 91% [5, 19, 45]. Недолговечность ПД становится еще очевиднее спустя 5–8 лет лечения, когда в большинстве центров он может быть продолжен лишь у 2–4% больных [18]. Таким образом, современная методика ПД не позволяет рассматривать его как метод долгосрочной, многолетней диализной терапии.

Вопрос о причинах ограниченной возможности многолетнего использования ПД широко обсуждается в современной литературе. В частности, Kawagushi [25] отметил, что несостоятельность методики ПД при длительном использовании не может рассматриваться как неизбежная. В ряде центров Италии, Испании, Великобритании и Японии выживаемость метода превышает 50% даже по истечении 5 лет лечения. Анализируя причины прекращения ПД, автор выделил 3 основных – психологическое неприятие лечения, перитониты и утрату способности брюшины обеспечивать ультрафильтрацию и/или адекватный диализ.

Именно эта третья причина привлекает основное внимание исследователей. По мнению большинства из них, ключевую роль в относительной недолговечности ПД играют изменения морфофункциональных характеристик брюшины как диализной мембраны и связанные с этим изменения перитонеального транспорта [11, 36, 40, 21].

В последние годы достигнут существенный прогресс в понимании биологии и патологии брюшины. По современным представлениям, с анатомической точки зрения она представляет собой структуру, разделяющую перитонеальные кровеносные сосуды и брюшную полость и образованную комплексом, который состоит из клеточных и межклеточных элементов. Каждый компонент этого комплекса выполняет определенные физиологические функции [17, 37].

Его основным элементом, играющим, как полагают, решающую роль в процессах, происходящих в брюшине, является мезотелий. В качестве защитного барьера и одновременно скользящей поверхности он способствует свободному перемещению органов в брюшной полости в связи с дыханием и перистальтикой. Наряду

с этим, мезотелий участвует в транспорте воды и растворенных в ней веществ. Благодаря присущим ему фибринолитическим свойствам, он, как полагают, играет также определенную роль в предупреждении спаечного процесса в брюшной полости. Важной функцией мезотелия является его прямое или опосредованное участие в ремоделировании перитонеального внеклеточного матрикса. В частности, доказана его способность синтезировать, с одной стороны, такие компоненты последнего как коллаген (I, III и IV типов), эластин, гликопротеины (фибронектин, ламинин) и протеогликаны (гиалуроновую кислоту, бигликан, декорин), а с другой стороны, продуцировать ферменты, участвующие в процессах деградации матрикса. Будучи

способным секретировать такие вазодилаторы как простагландины (PG E2 и простациклин) и оксид азота, а также вазоконстрикторы (эндотелин), мезотелий может влиять на перитонеальную микроциркуляцию, а продуцируя различные цитокины и про- или противовоспалительные медиаторы, он играет важную роль в развитии и течении воспалительного процесса в брюшной полости. Мезотелий участвует также в фагоцитозе бактерий и в активации Т-клеточного компонента иммунного ответа. В конечном счете он представляет собой высоко динамичную поверхность, регулирующую транспорт клеток и ремоделирование брюшины при ее хроническом воспалении [17, 24, 37].

К мезотелию прилежит и поддерживает его базальная мембрана, которая, по-видимому, формируется самими мезотелиальными клетками. Она представляет собой крайне тонкую ламинарную сеть, содержащую коллаген IV типа, протеогликаны и гликопротеиды, такие как ламинин. Субмезотелиальная базальная мембрана может функционировать как селективный клеточный барьер, препятствующий контакту мезотелия с фибробластами подлежащей соединительной ткани и проницаемый для макрофагов и лимфоцитов. Эта мембрана играет также важную роль в регенерации мезотелиального покрова брюшины [37].

Подлежащая соединительная ткань представляет собой комплекс, состоящий из волокнистых структур, основного вещества экстрацеллюлярного матрикса и клеток со специфическими функциями. Прочность брюшины обеспечивается коллагеновыми волокнами (образованными преимущественно коллагеном I и III типов). Эти волокна не только противостоят напряжению перитонеальной мембраны, но и образуют решетку, внутри которой могут мигрировать и взаимодействовать клетки. Субмезотелиальная соединительная ткань содержит также специальные адгезивные белки, которые способствуют прикреплению находящихся в ней клеток к внеклеточному матриксу. Упругость, эластичность брюшины определяется эластиновыми волокнами. Протеогликаны внеклеточного матрикса образуют гель с порами различного размера и разной

плотностью заряда. Благодаря этим физико-химическим свойствам, протеогликаны функционируют как молекулярное сито, регулирующее движение через перитонеальную мембрану макромолекул и клеток соответственно их величине и заряду. Внеклеточный матрикс может влиять также на пролиферацию, форму и функции клеток-резидентов субмезотелиальной соединительной ткани. Наконец, водная фаза интерстиция обеспечивает возможность транспорта воды, электролитов, питательных веществ, метаболитов, гормонов и газов между кровью и клетками субмезотелиальной соединительной ткани [17, 37].

Последние, в свою очередь, осуществляют ряд важных функций. Фибробласты продуцируют макромолекулы внеклеточного матрикса (преимущественно коллаген) и таким образом определяют расположение в нем коллагеновых фибрилл, их тип и величину. Полагают также, что секретируя IL-6 и IL-8, фибробласты участвуют в привлечении лейкоцитов в брюшную полость при воспалении. Тканевые макрофаги, локализуясь вблизи мезотелия и периваскулярно, при повреждении брюшины продуцируют различные цитокины, такие как трансформирующий фактор роста β (TGF β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор некроза опухоли (TNF), которые, в свою очередь, модулируют перитонеальные фибропролиферативные реакции [17, 24, 37]. Кроме того, макрофаги, индуцируя хемотаксические и митогенные стимулы, могут способствовать заживлению мезотелия. Третий клеточный компонент субмезотелиальной соединительной ткани – тучные клетки – участвуют как в перитонеальном воспалении, так и в адгезивном процессе, особенно в его начальной стадии. При дегрануляции этих клеток высвобождается большое количество различных медиаторов воспаления, таких как серотонин, гистамин, резко повышающий перитонеальную проницаемость, а также лизосомальные ферменты, хемотаксические агенты, цитокины и свободные кислородные радикалы. Показано, что свободные перитонеальные тучные клетки являются источником лейкотриенов, ответственных за нейтрофильную инфильтрацию брюшины при перитоните, индуцированном иммунными комплексами [37].

Интраперитонеальные кровеносные сосуды являются теми путями, по которым в ткани и органы брюшной полости поступают питательные вещества, а в обратном направлении транспортируются продукты метаболизма. В нормальных условиях этот обмен происходит на уровне капилляра и посткапиллярной венулы и регулируется проницаемостью эндотелия капилляров [17, 42, 53]. Последний представляет собой, главным образом, эндотелий непрерывного типа, и лишь небольшая его часть является фенестрированной [37].

В свете сказанного, барьер для перитонеального транспорта представляет собой комплексную систему, образованную эндотелием, мезотелием и соединительной тканью, их разделяющей. При этом основным препятствием на пути трансперитонеального перемещения жидкости и растворенных в ней веществ является эндотелий мезентериальных и перитонеальных капилляров [42, 53]. Как полагают в настоящее время, он содержит 3 типа пор. Малые поры (радиусом 40–50 Е) локализируются между эндотелиальными клетками и образуют тот основной путь, через который осуществ-

ляется транскапиллярный обмен жидкости с растворенными в ней низкомолекулярными веществами. Эти поры непроницаемы для крупных молекул, но некоторая диффузия через них альбумина все же возможна. Более крупные белки проникают в брюшную полость через большие поры (радиусом 200–300 Е), на долю которых приходится лишь 0,01% от общего числа пор. Как и малые поры, они локализируются межэндотелиально и отличаются от последних лишь размером, что позволяет характеризовать их как модифицированные и расширенные интерэндотелиальные промежутки. Третий тип представлен сверхмалыми порами, которые были предметом интенсивного изучения в течение последнего десятилетия. В настоящее время установлено, что они составляют лишь 2% от общего числа пор перитонеального эндотелия и представляют собой трансмембранные трансцеллюлярные водные каналы, образуемые встроенным в мембрану эндотелия белком, относящимся к семейству аквапоринов и называемым аквапорином-1, [42, 53]. Последний широко представлен в эндотелии непрерывного типа и, в отличие от аквапорина-2, не регулируется вазопрессорином. Через трансцеллюлярные водные поры осуществляется трансэндотелиальный транспорт воды без сопутствующего транспорта электролитов и кристаллоидов.

Участие каждого из этих типов пор в трансперитонеальной ультрафильтрации различна. В то время как малые поры количественно резко преобладают, тем не менее в нормальных условиях они не играют существенной роли в этом процессе. Последнее объясняется тем, что по обе стороны малых пор гидравлическое и коллоидно-осмотическое давление уравниваются в соответствии с балансом так называемых сил Старлинга. Транспорт через большие поры, по мнению большинства исследователей, определяется, главным образом, фильтрацией (конвекцией), в то время как действие на него коллоидно-осмотических сил ничтожно. Прохождение через большие поры жидкости и макромолекул направлено преимущественно лишь в одну сторону – из крови в брюшную полость, так что хотя число этих пор и составляет лишь малую часть от общего количества, фильтрация через них плазмы вносит большой вклад в транскапиллярную ультрафильтрацию [42]. Сверхмалые (водные) поры, через которые осуществляется лишь трансэндотелиальный транспорт воды (без электролитов и кристаллоидов), играют важную роль в условиях кристаллоидного осмоса, в частности, создаваемого глюкозой. Составляя только 2% от общего числа пор перитонеального эндотелия, они обеспечивают почти половину кристаллоид-индуцированного транспорта воды, то есть ультрафильтрации, создаваемой гипертоническими растворами глюкозы [42].

В настоящее время очевидно, что ПД неизбежно сопряжен с хроническим повреждением брюшины. Общеизвестно, что это обусловлено прежде всего постоянным воздействием на перитонеальную мембрану современных, все еще недостаточно физиологичных диализирующих растворов. В частности, патогенный эффект оказывают низкий рН и гипертоническая диализирующая среда, высокое содержание в нем глюкозы, продукты деградации глюкозы, возникающие при стерилизации раствора, присутствие в качестве буфера лактата [12, 21, 23, 40, 55]. Специальные экспе-

риментальные исследования показали, что действие глюкозы, низкого рН и лактата (а еще в большей степени ацетата) не только угнетает функцию мезотелиальных клеток, но может вызывать также их сморщивание, пикноз ядер и слущивание [24, 30, 48, 50]. Кроме того, высоко концентрированные растворы глюкозы обладают также диабетогенным действием, которое приводит к нарушению структуры и транспортных свойств перитонеальной мембраны [12, 23, 26, 35, 54].

Установлено, что постоянный контакт брюшины с диализирующими растворами приводит к морфологическим изменениям всех ее структурных элементов. Мезотелий частично слущивается. Он выглядит как реактивный, с уменьшенным числом микроворсин, а также с признаками дегенерации, усиления метаболической активности и активации мембранных и цитоплазматических энзимов. Распределение коллагеновых пучков в интерстиции становится неравномерным. Выявляется диффузная или очаговая экспрессия основного вещества соединительной ткани. Возможен фиброз интерстиции. В капиллярах возникают изменения, подобные наблюдаемым при сахарном диабете. В тяжелых случаях возможен гиалиноз меди венул [13, 26, 40].

По мнению большинства исследователей, следствием перечисленных хронических повреждающих воздействий является функциональная недостаточность брюшины как диализной мембраны. Суть этой недостаточности состоит в нарушении транспортных свойств брюшины и в утрате ее способности к ультрафильтрации.

Изменения перитонеального транспорта под влиянием диализирующих растворов были продемонстрированы как экспериментально, так и клинически [21, 46, 52]. Показано, что после повторного интраперитонеального введения экспериментальным животным физиологического раствора или жидкости, имитирующей диализирующий раствор, всасывание глюкозы из брюшной полости возрастает, а ультрафильтрация снижается [46, 52]. В ряде клинических исследований установлено, что через 6 месяцев после начала ПД транспорт креатинина, оцениваемый по отношению концентрации креатинина в диализате к его уровню в плазме крови (D/P_{creat}), возрастает в сравнении с его начальным показателем [8, 21, 43]. Значимого изменения ультрафильтрации, однако, при этом не отмечено. Изучение динамики транспортных свойств брюшины на протяжении более продолжительного срока показало, что через 3 года после начала ПД у части больных выявляется тенденция к усилению диффузионного транспорта мочевины, креатинина и глюкозы, что сопровождается снижением ультрафильтрации [8, 47]. Выяснилось также, что эти изменения со временем усиливаются и становятся более очевидными после 4 лет лечения [8, 15, 21, 44]. Интересно, что транспорт макромолекул, оцененный по клиренсам белков, при этом не изменяется или даже снижается, что означает стабильную или сниженную проницаемость брюшины для макромолекул.

В специальных исследованиях была продемонстрирована связь между транспортными характеристиками брюшины, определяемыми в тесте перитонеального равновесия (PET) [49], и результатами ПД [6, 9, 10, 51]. В частности было установлено, что высокая прони-

цаемость брюшины для низкомолекулярных веществ сопряжена с повышенной вероятностью отрицательных результатов лечения. Так оказалось, что если при наиболее низких показателях PET (у так называемых «низких транспортеров») 2-летняя выживаемость больных составляла 86–100%, а при «средне-низких» – была равна 87–90%, то при «средне-высоких» значениях этого теста выживаемость больных после 2 лет ПД была снижена до 72–85%, а при высоких – еще значительно и достигала лишь 58–64% ($p < 0,01$) [10]. С этими данными полностью согласуются результаты наших собственных исследований: 2-летняя выживаемость больных со средне-высокими перитонеальными транспортными характеристиками в PET-тесте у наблюдавшихся нами больных была равна 90%, в то время как у «высоких транспортеров» она оказалась сниженной до 60% ($p < 0,05$). Отрицательное прогностическое значение усиленного перитонеального транспорта низкомолекулярных веществ выступает еще демонстративнее при анализе данных 5-летней выживаемости. По данным Davies и соавт. [10], изучивших результаты 7-летнего наблюдения 303 ПД-пациентов, она составила 70% в группе «низких транспортеров», 57% – у больных, отнесенных к «средне-низким» транспортерам, и была равна только 46% при «средне-высоких» транспортных характеристиках, а при их высоких значениях достигала лишь 42% ($p = 0,03$) [10]. Результаты многоцентровых (объединенных канадско-американских, CANUSA Churchill, 1998) и одноцентровых исследований (Davies et al., 1998), охватывающих значительные материалы клинических наблюдений (680, 210 и 303 больных соответственно), привели к выводу о том, что высокая проницаемость брюшины для низкомолекулярных веществ позволяет прогнозировать повышенную вероятность несостоятельности методики ПД и летальности, причем отрицательное прогностическое значение этого фактора не зависит от клиренса этих веществ, уровня альбумина крови, возраста пациента и сопутствующих заболеваний [6, 9, 10]. В исследованиях Davies и соавт. [10] было также специально продемонстрировано, что если прогностическими факторами выживаемости больных являются не только показатели перитонеального транспорта, но также и значения Kt/V и альбумина крови, то предиктором несостоятельности методики ПД является только усиление транспорта низкомолекулярных веществ.

Очевидно, что главным отрицательным последствием такого усиления является высокая скорость абсорбции глюкозы и связанное с этим быстрое исчезновение осмотического градиента, индуцирующего ультрафильтрацию [6, 9, 10, 11, 21, 34, 42, 52]. Потеря способности к ультрафильтрации и возникающие в связи с этим проблемы контроля водного баланса и гипергидратации и являются, по общему признанию, главной причиной несостоятельности ПД как метода ЗПТ [6, 9, 10, 11, 21, 25, 52].

В настоящее время рассматриваются несколько причин этого нарушения. По мнению большинства исследователей, главной из них является рассмотренное выше усиление транспорта низкомолекулярных веществ с быстрой абсорбцией глюкозы и, соответственно, вымыванием кристаллоидного осмотического градиента, стимулирующего транспорт жидкости

из кровеносной системы в перитонеальную полость [6, 7, 8, 9, 10, 11, 21, 42, 51]. В качестве других причин обсуждаются также снижение эффективности коллоидно-осмотического градиента вследствие нарушения трансцеллюлярного транспорта воды [42], уменьшение эффективной перитонеальной поверхности в связи с фиброзирующим процессом, а также повышенное всасывание перитонеальной жидкости, обусловленное как усилением лимфатической абсорбции, так и увеличением проницаемости перитонеального интерстиция [21, 42].

Вероятность утраты способности к ультрафильтрации возрастает по мере увеличения продолжительности ПД [21]. Heimbürger и соавт. [21] констатировали этот дефект в целом в 6% случаев в группе из 365 больных, получавших ПД в течение 1978–1993 гг. Однако по данным этих авторов риск потери способности к ультрафильтрации возрастал со временем, так что если через 48 месяцев лечения он составлял только 9%, то по истечении 72 месяцев – увеличивался до 35%.

Природа этого нарушения и его связь с длительностью ПД являются предметом углубленного изучения. Исследования Krediet и соавт. [34] показали, что длительный постоянный амбулаторный ПД может приводить к гипертонии перитонеальной мембраны, а следовательно, и к увеличению ее эффективной поверхности. Очевидно, что следствием такого увеличения, даже при неизменном коэффициенте диффузионного транспорта, является результирующее повышение перитонеального транспорта через малые поры, что должно неизбежно приводить к ускоренному вымыванию осмотического градиента, индуцируемому глюкозой. Полагают также, что дополнительными, усугубляющими факторами нарушения способности к ультрафильтрации могут быть повреждение трансцеллюлярных водных пор и повышение интерстициальной проницаемости, механизм которого остается невыясненным [42, 21].

В качестве факторов, повышающих проницаемость перитонеальной мембраны, обсуждаются перитониты. Однако мнения по этому поводу противоречивы. В то время как одни авторы констатируют связь между эпизодами перитонита и повышением показателей транспортных характеристик брюшины с сопутствующей потерей способности к ультрафильтрации [8, 40], другие отрицают значение этого фактора [20]. Интересно, что в исследованиях Davies и соавт. [8] такая связь была отмечена только в течение первых 18 месяцев ПД, а далее влияние перенесенных эпизодов перитонитов становилось незначимым.

В последние годы важная роль в механизме усиления перитонеального транспорта низкомолекулярных веществ и утраты способности брюшины к ультрафильтрации придают ее диабетогенным изменениям в связи с высокой концентрацией глюкозы в диализирующем растворе. К таким изменениям относят гипертоническую гиперваскуляризацию брюшины, а также удвоение базальной мембраны мезотелия и микроциркуляторной сети субмезотелиальной соединительной ткани [34, 40]. При этом как в мезотелии, так и в субмезотелиальном пространстве выявляются конечные продукты гликозилирования (КПГ), повышенное образование которых характерно для сахарного диабета и рассматривается как важнейший фактор повышения сосудистой проницаемости

при этом заболевании [40].

К настоящему времени показано, что накопление этих продуктов даже в более значительной степени, чем при сахарном диабете, присуще уремии, причем в этом случае оно не зависит ни от их задержки в связи с резким снижением функции почек, ни от нарушений углеводного обмена, а обусловлено присущими уремии оксидативному и карбонильному стрессу, что сопровождается усилением реакций неферментативного гликозилирования и окисления и повышенным образованием КПГ [35, 54]. Установлено также, что в условиях ПД накопление КПГ в брюшине усугубляется высокой концентрацией глюкозы в диализирующем растворе [40, 54].

Специальные морфологические исследования показали, что интенсивность накопления КПГ в брюшине прямо зависит от длительности ПД [40]. Иммуногистохимически они впервые выявлялись через 3 месяца после начала лечения, давали умеренное окрашивание спустя 3 года и выраженное – через 7 лет ПД. Кроме того, была отмечена связь (хотя статистически и незначимая) между накоплением КПГ в брюшине и числом перенесенных перитонитов.

Важным аргументом в пользу патофизиологического значения накопления КПГ в брюшине является прямая корреляция между их содержанием и интенсивностью транспорта низкомолекулярных веществ [40]. Полагают также, что в механизме нарушения ультрафильтрации при длительном ПД может играть роль повреждение трансцеллюлярных водных пор в связи с гликозилированием аквапорина-1.

Углубление представлений о биологии брюшины и патофизиологии перитонеального транспорта способствовало разработке подходов, расширяющих возможности длительного использования ПД. К числу этих подходов относятся внедрение в практику таких растворов как айкодекстрин, основанный на высокомолекулярном полимере глюкозы, либо содержащих глицерол или аминокислоты. Их применение позволяет предупредить повреждение брюшины, и в частности, накопление в ней КПГ, что способствует сохранению ее транспортных свойств [23, 40]. На это же направлены специальные попытки фармакологического модулирования образования КПГ [54], использующие введение аминокислот. Кроме того, с целью ослабления присутствующего уремии оксидативного стресса рассматриваются также перспективные применения антиоксидантов [40].

В заключение следует сказать, что ПД является эффективным методом ЗПП, не уступающим по своей эффективности ГД. В сравнении с ГД он имеет ряд достоинств, к числу которых в условиях нашей страны следует отнести прежде всего возможность его применения у больных, проживающих на большом расстоянии от центра диализа. ПД является единственно возможным видом диализного лечения в случаях, когда невозможно обеспечение сосудистого доступа и методом выбора у больных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. Комбинация ПД и трансплантации почки является с экономической точки зрения наиболее целесообразной. При назначении ПД следует иметь в виду, что его эффективное применение у большинства больных может быть ограничено 4–5 годами. Начало диализного лечения с ПД позволяет реально продлить жизнь пациента, обеспечив его далее ГД. Для отдаления срока проявления несостоятельности ПД важно

минимизировать использование высоко концентрированных растворов глюкозы, внедрить в клиническую практику новые, более физиологичные диализирующие растворы, использовать эффективные меры профилактики перитонита.

Литература

1. Зверев Д.В. Роль перитонеального диализа в лечении почечной недостаточности у детей. *Нефрология и диализ* 1999; 1: 12–20.
2. Томилино Н.А., Швецов М.Ю. О состоянии заместительной терапии хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998 г. (отчет по данным Российского регистра). *Нефрология и диализ* 2000; 2: 4–39.
3. Campbell J.D., Ewigman B., Hosokawa M., VanStone J.C. The timing of referral of patients with end-stage renal disease. *Dial. Transplant.* 1989; 18:660–686.
4. Cancarini G.C., Brunori G., Zani R., Zubani R., Pola A., Sandrini M., Zein H., Maiorka R. Long-term outcomes of peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 1997; 17, Suppl 2: S115–S118.
5. Charitan C., Spinovitz B.S., Galler M.A. A comparative study of CAPD and in centre HD. *Arch Int Med.* 1986; 146: 1138–1143.
6. Churchill D.N., Thorpe K.E., Nolph K.D., Keshaviah P.R., Oreopoulos D.G., Page D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. *J. Am Soc. Nephrol.* 1998; 9: 1285–1292.
7. Davies S. How to maintain fluid balance in long-term peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S 332–S 336.
8. Davies S.J., Bryan J., Phillips L., Russel G.L. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effect of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 498–506.
9. Davies S.J., Phillips L., Russel G.L. Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 962–968.
10. Davies S.J., Phillips L., Griffiths A.M., Russel L., Naish P.F., Russel G.L. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1998; 54: 2202–2217.
11. Davies S.J., Phillips L., Griffiths A.M., Russel L.H. et al. Impact of peritoneal membrane function on long-term clinical outcome in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S 91–S 94.
12. Dobbie J.W. Advanced glycosylation end products in peritoneal tissue with different solution. *Perit. Dial. Int.* 1997; 17, Suppl 2: S27–S30.
13. Dobbie J.W. Monitoring of peritoneal histopathology in peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1989; 4: 319–335.
14. Excerpts from UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. 1999 ANNUAL DATA REPORT. *Am J. Kidney Dis.* 1999; 34, Suppl. 1: S10–S19.
15. Faller B., Lameire N. Evolution of clinical parameters and peritoneal function in a cohort of CAPD patients followed over 7 years. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994; 9: 280–286.
16. Fenton S.S., Sbaubel D.E., Desmeules M., Morrison H.I., Mao Y., Copleston P. et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: A comparison of adjusted mortality rates. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 30: 332–342.
17. Flessner M.F. Changes in the peritoneal interstitium and their effect on peritoneal transport. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S77–S82.
18. Gokal R. Peritoneal dialysis: Global Update. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, Suppl. 2: S11–S15.
19. Gokal R., Jacubowsky C., King C., Hunt L., Boyle et al. Outcome in patients on CAPD and hemodialysis: A four year analysis of a prospective multicenter study. *Lancet.* 1987; ii: 1105–1109.
20. Heimbürger O., Waniewski J., Werynski A., Tranaeus A., Lindholm B. Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int.* 1990; 38: 495–506.
21. Heimbürger O., Wang T., Lindholm B. Alteration in water and solute transport with time on peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S 83–S 90.
22. Held P.J., Port F.K., Turenne M.N., Gaylin D.S., Hamburger R.T., Wolf R.A. CAPD and hemodialysis: Comparison of patient mortality with adjustment for comorbid conditions. *Kidney Int.* 1994; 45: 1163–1169.
23. Ho-Dac-Pannekeet M.M., Weiss M.F., de Waart D.R., Erhard P., Hiralal J.K., Krediet R.T. Analysis of non enzymatic glycosylation in vivo: impact of different dialysis solutions. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S68–S74.
24. Jorres A. Effect of peritoneal dialysis on peritoneal cell biology: peritoneal fibroblasts. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S 348–S 352.
25. Kawaguchi Y. Peritoneal dialysis as long-term treatment: comparison of technique survival between Asian and Western populations. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S327–S328.
26. Krediet R.T., Ho-Dac-Pannekeet M.M., Struijk D.G. Preservation of peritoneal membrane function. *Kidney Int.* 1996; 50, Suppl. 56: S-62–S-68.
27. Krediet R.T., Boeschoten E.W., Zuyderhoudt F.M.A., Arisz L. Peritoneal transport characteristics of water, lowmolecular weight solutes and

proteins during long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Bull.* 1986; 6: 61–65.

28. Lameire N., Van Biesen W., Dombros N., Dratwa M. et al. The referral pattern of patients with ESRD is a determinant in the choice of Dialysis Modality. *Perit. Dial. Int.* 1997; 17, Suppl. 2: 161–166.

29. Lameire N. Selected topics on the state of peritoneal dialysis. *Lecture Istanbul.* 2. Международный нефрологический семинар Москва 1997 г. с. 205–222.

30. Liberek T., Topley N., Mistry C.D. et al. Cell function and viability in glucose polymer peritoneal dialysis fluids. *Perit. Dial. Int.* 1993; 13: 104–111.

31. Maiorka R., Vonesh E.F., Cavalli P.L., De Vecchi A. et al. A multicentre selection adjusted comparison of patient and technique survival on CAPD and hemodialysis. *Perit. Dial. Int.* 1991; 11: 1148–1157

32. Maiorka R., Cancarini G.C., Zubani R. et al. CAPD viability: a long-term comparison with hemodialysis. *Perit. Dial. Int.* 1996; 16: 276–287.

33. Mallick N.P., Jones E., Selwood N. The European (European Dialysis and Transplantation Association's European Renal Association) Registry. *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 25: 176–187.

34. Matejsejns M.A.M., vd Wal A.C., Hendricks P.M.E.M., Zveers M.M., Mulder J., Krediet R.T. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: A181.

35. 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: S 58–S 61.

36. Monquill M.C., Imbolz A.L., Struijk D.G., Krediet R.T. Does impaired transcellular water transport contribute to net ultrafiltration failure during CAPD? *Perit. Dial. Int.* 1995; 15: 42–48.

37. Nagy J.A. Peritoneal membrane morphology and function. *Kidney Int.* 1996; 50, Suppl. 56: S-2–S-11.

38. Nissenon A.R., Prichard S.S., Cheng I., Gokal R., Kubota M., Maiorka R. et al. Non-medical factors that impact on ESRD modality selection. *Kidney Int.* 1993; 38, Suppl. 40: S 120–127.

39. Ota K., Mineshima M., Watanabe N., Naganuma S. Functional deterioration of the peritoneum: does it occur in the absence of peritonitis? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1987; 2: 30–33.

40. Park M.S. a. Lee H.B. AGE accumulation in peritoneal membrane and cavity during peritoneal dialysis and its effect on peritoneal structure and function. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S53–S57.

41. Pollock C.A., Ibels L.S., Halett M.D., Cocksedge B. et al. Loss ultrafiltration in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit. Dial. Int.* 1989; 9: 107–110.

42. Rippe B., Carlson O. Role of transcellular water channels in peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S 95–S 101

43. Rocco M.V., Jordan J.R., Burkart J.M. Changes in peritoneal transport during the first month of peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 1995; 15: 12–17.

44. Selgas R., Fernandes-Reyes M.J., Bosque E., Bajo M-A. et al. Functional longevity of the human peritoneum: How long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23: 64–73.

45. Serkes K.D., Blagg C.R., Nolph K.D., Vonesh E., Shapiro F. Comparison of patients and techniques in CAPD and hemodialysis: A multicenter study. *Perit. Dial. Int.* 1990; 10: 15–19

46. Slater N.D., Cope G.H., Raftery A.T. Peritoneal ultrafiltration after chronic exposure to dialysis fluid. *Perit. Dial. Int.* 1992; 12: 48–50.

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

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

49. Twardowski Z.J., Nolph K.D., Khanna R., Prowant B.F. et al. Peritoneal equilibration test. *Perit. Dial. Bull.* 1987; 7: 138–147.

50. Van Bronswijk H., Verbrugh H.A., Bos H.J. et al. Cytotoxic effects of commercial continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) fluids and bacterial exoproducts on human mesothelial cells in vitro. *Perit. Dial. Int.* 1989; 9: 197–202

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

52. Wang T., Qureshi A.R., Heimbürger O., Waniewski J., Bergstrom G., Lindholm B. Daily exposure to dialysis fluid results in changes in peritoneal transport. *Perit. Dial. Int.* 1997; 17: 379–386.

53. Waniewski J. Mathematical models for peritoneal transport characteristics. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S 193–S 201

54. Weiss M.F. Pathogenic role of advanced glycation end-products (AGEs): an overview. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S47–S52

55. Wiczorowska-Tobis K., Breborowicz A., Pawlaczyk K., Kuzlan-Pawlaczyk M., Polubinska A., Oreopoulos D.G. Animal models for peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 1999; 19, suppl. 2: S 189–S 192.