

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 17.06.2011 года)».

“Nephrology” medical journal is included in the list of russian peer-reviewed scientific journals in which the chief scientific results of doctoral dissertations should be published (17.06.2011 year)

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE MEDICAL UNIVERSITY
NORTH-WEST NEPHROLOGY AND DIALYSIS ASSOCIATION
SPC «NEPHRON»

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. A.V. SMIRNOV, MD, PhD, DSC

VICE EDITORS

Prof. V.A. Dobronravov, MD, PhD, DSC
Prof. I.G. Kayukov, MD, PhD, DSC
Prof. A.Sh. Rumyantsev, MD, PhD, DSC

EDITORIAL BOARD

Prof. S.Kh. Al-Shukri, MD, PhD, DSC
Prof. A.L. Arieu, MD, PhD, DSC
Prof. M.M. Batyushin, MD, PhD, DSC (Rostov)
Prof. V.M. Ermolenko, MD, PhD, DSC (Moscow)
Prof. A.M. Essaian, MD, PhD, DSC
Prof. Ya.F. Zverev, MD, PhD, DSC (Barnaul)
Prof. A.J. Karabaeva, MD, PhD, DSC (Alma-Ata, Kazakhstan)
Prof. V. Kliem, MD, PhD, DSC (Hanover-Muenden, Germany)
Prof. V.V. Levanovich, MD, PhD, DSC
Prof. N.A. Mukhin, MD, PhD, DSC, member of the RAMS (Moscow)
Prof. A.V. Nabokov, PhD, professor (Germany)
Prof. N.D. Savenkova, MD, PhD, DSC
Prof. E.M. Shilov, MD, PhD, DSC (Moscow)
Prof. A.N. Shishkin, MD, PhD, DSC
Prof. A.M. Shutov, MD, PhD, DSC (Ul'ianovsk)
Prof. V.L. Emanuel, MD, PhD, DSC
Prof. O.D. Yagmourov, MD, PhD, DSC

EXECUTIVE SECRETARY

I.I. Trofimenko, PhD, associate professor

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

A.V. Karunnaya

EDITORIAL ADVISORY BOARD

Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DSC (Odessa, Ukraine), Prof. K.Ya. Gurevich, MD, PhD, DSC (St. Petersburg, Russia), Prof. T.V. Zhdanova, MD, PhD, DSC (Ekaterinburg, Russia), Prof. I.V. Zimin, MD, PhD, DSC (St. Petersburg, Russia), Prof. D.D. Ivanov, MD, PhD, DSC (Kiev, Ukraine), Prof. A.J. Karabaeva, MD, PhD, DSC (Alma-Ata, Russia), Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden, Germany), Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DSC (Orenburg, Russia), Prof. S.V. Lapin, PhD, scientific staff (St. Petersburg, Russia), Prof. B.G. Lukichev, MD, PhD, DSC (St. Petersburg, Russia), Prof. O.A. Nagibovich, MD, PhD, DSC (St. Petersburg, Russia), Prof. Yu.V. Natochin, MD, PhD, DSC, member of the RAS (St. Petersburg, Russia), Prof. D.N. Pascalev, MD, PhD, DSC (Varna, Bulgaria), Prof. N.N. Smirnova, MD, PhD, DSC (St. Petersburg, Russia), Prof. A.V. Sukalo, MD, PhD, DSC (Minsk, Byelorussia), Prof. D. Tsakiris, MD, PhD, DSC (Thessaloniki, Greece), Prof. V.N. Tkachuk, MD, PhD, DSC (St. Petersburg, Russia), Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DSC (Moscow, Russia), Prof. A.F. Yampolsky, MD, PhD, DSC (Krasnodar, Russia)

Director of enlightening non-commercial independent organization "Nephrology"
A.G. KUCHER, MD, PhD, DSC

Journal "Nephrology" is published since 2005 year by independent non-profit organisation "Nephrology", which was founded in First Pavlov State Medical University by Scientific and Production Association "Nephron" and North-West Nephrology and Dialysis Association in publishing office "Levsha".

Volume 17 • № 6 • 2013

«PUBLISHER
«LEVSHA. ST. PETERSBURG»

ST. PETERSBURG • 2013

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

профессор, доктор медицинских наук А.В. СМИРНОВ

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

доктор медицинских наук, профессор В.А. Добронравов,
доктор медицинских наук, профессор И.Г. Каюков,
доктор медицинских наук, профессор А.Ш. Румянцев

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Х.Аль-Шукри – доктор медицинских наук, профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы урологии»), А.Л.Арьев – доктор медицинских наук, профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы гериатрической нефрологии»), М.М.Батюшин – доктор медицинских наук, профессор, ответственный редактор выпуска журнала работ специалистов Южного Федерального округа РФ), В.М.Ермоленко – доктор медицинских наук, профессор, А.М.Есян – доктор медицинских наук, профессор, Я.Ф.Зверев – доктор медицинских наук, профессор, В.В.Леванович – доктор медицинских наук, профессор, Н.А.Мухин – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, А.В.Набоков – доктор медицинских наук, профессор (Гановер-Мюнден, Германия), Н.Д.Савенкова – доктор медицинских наук, профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы педиатрической нефрологии»), Е.М.Шилов – доктор медицинских наук, профессор, А.Н.Шишкин – доктор медицинских наук, профессор, А.М.Шутов – доктор медицинских наук, профессор, В.Л.Эмануэль – доктор медицинских наук, профессор, О.Д.Ягмуров – доктор медицинских наук, профессор.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

И.И.Трофименко – кандидат медицинских наук, доцент

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Карунная А.В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.И.Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук, профессор; К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук, профессор; Т.В.Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук, профессор; И.В.Зимин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор исторических наук, профессор; Д.Д.Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук, профессор; А.Ж.Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук, профессор; Ф.Клим (Гановер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук, профессор; О.Б.Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук, профессор; С.В.Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник; Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук, профессор; О.А.Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук, профессор; Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор биологических наук, профессор, академик РАН; Д.Н.Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук, профессор; Н.Н.Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук, профессор; А.В.Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси; Д.Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук, профессор; В.Н.Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук, профессор; Н.А.Томилина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук, профессор; А.Ф.Ямпольский (Краснодар, Россия) – доктор медицинских наук, профессор

Директор просветительской автономной
некоммерческой организации «Нефрология»
А.Г.КУЧЕР, доктор медицинских наук, профессор

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Напоминаем Вам, что наш журнал теперь выходит 6 раз в год.

Для Вас имеется новая возможность оформления подписки на наш журнал.

Вы можете пользоваться услугами для подписки не только Агентства «Роспечатать», но и заказать журнал на почте по каталогу «Пресса России», подписной индекс **43280**, а также на сайте **www.akc.ru**.

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по каталогам «Роспечати».

Подписные индексы прежние:

- для индивидуальных подписчиков: на полугодие индекс – 45860;
- для индивидуальных подписчиков: годовой индекс – 47959;
- для организаций: на полугодие индекс – 45861;
- для организаций: годовой индекс – 80256.

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: +7-921-392-34-34 или e-mail: orishack@nephron.ru Оришак Денис Константинович

Корректор Л.Н.Агапова
Переводчик И.А.Румянцева
Художественное оформление обложки А.И.Приймак
Компьютерная верстка Н.В.Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005. Сдан в набор 27.11.2013. Подписан в печать 23.12.2013. Формат бумаги 60x90^{1/8}. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 650 экз.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»
Тел.: (812) 346-01-65; факс: (812) 234-65-30
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Оригинал-макет и печать издательства «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

© НЕФРОЛОГИЯ, 2013

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

ПЛАН на 2014 год

сертификационных циклов повышения квалификации педиатров по нефрологии «Актуальные вопросы педиатрической нефрологии» и профессиональной переподготовки педиатров по нефрологии.

Контингент слушателей: педиатры и педиатры-нефрологи поликлиник, нефрологических круглосуточных и дневных стационаров, центров.

Курсы профессиональной переподготовки педиатров по нефрологии проводятся на базе педиатрического нефрологического отделения клиники ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России.

Сроки проведения сертификационных циклов по педиатрической нефрологии
13.01 – 08.02.2014
13.01– 26. 04.2014 (профессиональная переподготовка)
17.02 – 17.03.2014
12.05 – 07.06.2014
08.09 – 04.10.2014
08.09 – 20.12.2014 (профессиональная переподготовка)
06.10 – 01.11.2014
17.11 – 13.12. 2014

**Деканат факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО СПбГПМУ
Тел.: (812) 542-94-80
194100, Санкт Петербург, Литовская ул., дом 2.**

**Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова**

Факультет последипломного образования

КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА

План циклов на 2014 год

Название цикла	Длительность	Сроки проведения
ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	144 часа	с 20.01.14. по 15.02.14.
ТУ «Клиническая нефрология и диализ»	288 часов	с 20.01.14. по 15.03.14.
ПП «Нефрология»	504 часа	с 20.01.14. по 26.04.14
ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	144 часа	с 17.03.14. по 12.04.14.
ТУ «Клиническая нефрология и диализ»	288 часов	с 17.03.14. по 10.05.14.
ПП «Нефрология»	504 часа	с 17.03.14. по 21.06.14.
ТУ «Сестринское дело в нефрологии и диализе»	144 часа	с 12.05.14. по 07.06.14.
ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	144 часа	с 22.09.14. по 18.10.14.
ТУ «Клиническая нефрология и диализ»	288 часов	с 22.09.14. по 15.11.14.
ПП «Нефрология»	504 часа	с 17.03.14. по 27.12.14.
ТУ «Сестринское дело в нефрологии и диализе»	144 часа	с 01.12.14. по 27.12.14.

Заявки на путевки просим присылать по адресу:
197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, кафедра нефрологии и диализа.

Зав. кафедрой – профессор Есаян Ашот Мовсесович
Тел/факс: (812)-234-91-91 E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Профессор кафедры – Каюков Иван Глебович
Тел.: (812)-346-39-26 E-mail: kaukov@nephrolog.ru

Зав. учебной частью – доцент Яковенко Александр Александрович
Тел.: (812)-234-57-36

Интернет-сайт: <http://www.spbmedu.ru/content/view/407/407/>

Деканат факультета последипломного обучения, тел.: (812)-499-71-09

<p>ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ</p> <p>СМИРНОВ А.В., ТРОФИМЕНКО И.И., СИПОВСКИЙ В.Г. Болезнь минимальных изменений у взрослых</p>	9	<p>LEADING ARTICLE</p> <p>SMIRNOV A.V., TROFIMENKO I.I., SIPOVSKIY V.G. Minimal change disease in adults</p>
<p>ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ</p> <p>СМИРНОВА Н.Н., КУПРИЕНКО Н.Б. Нефропатия ожирения в педиатрии</p> <p>ГРИГОРЬЕВА О.П., САВЕНКОВА Н.Д., ЛОЗОВСКАЯ М.Э. Патология почек у детей с туберкулезной инфекцией. Обзор литературы</p> <p>АЛФЁРОВ С.В., КАРПОВ С.А., ГРИНЁВ К.М., ВАСИЛЬЕВ А.Н. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: современные представления</p>	37 46 56	<p>REVIEWS AND LECTURES</p> <p>SMIRNOVA N.N., KUPRIENKO N.B. Diabetic nephropathy in pediatrics</p> <p>GRIGOREVA O.P., SAVENKOVA N.D., LOZOVSKAYA M.E. Renal pathology in children with mycobacterium tuberculosis infection (literature review)</p> <p>ALFEROV S.V., KARPOV S.A., GRINEV K.M., VASILYEV A.N. Permanent vascular access for hemodialysis: a modern view</p>
<p>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования</p> <p>АСАНИНА Ю.Ю., ШИШКИН А.Н., РУМЯНЦЕВ А.Ш. Роль ацил-грелина в развитии недостаточности питания у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом</p>	71	<p>ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations</p> <p>ASANINA Y.Y., SHISHKIN A.N., RUMYANTSEV A.Sh. The role of acyl ghrelin in progress of malnutrition in patients with end stage kidney failure receiving program hemodialysis</p>
<p>Экспериментальные исследования</p> <p>АВРУНИН А.С., ЛЕОНТЬЕВА Н.В. Расчетное моделирование и возможность неинвазивной оценки параметров минерального обмена между костными структурами и циркулирую- щими жидкостями</p>	80	<p>Experimental investigations</p> <p>AVRUNIN A.S., LEONTYEVA N.V. Computational modeling and opportunity of non- invasive assessment of parameters of mineral exchange between bone structure and the circulating fluid</p>
<p>ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ Актуальные проблемы урологии</p> <p>АЛЬ-ШУКРИ С.Х., АНТОНОВ А.В., КОТОВА Н.А. Трансперитонеальный и ретроперитонеальный доступы при пластических операциях на лоханочно-мочеточниковом сегменте</p> <p>АНИЧКОВ Н.М., БОДАРЕВА Н.В., КОМЯКОВ Б.К. Морфофункциональные особенности вариантов артифициального мочевого пузыря из сегментов желудочно-кишечного тракта при долгосрочном его функционировании</p>	90 94	<p>JOURNAL IN THE JOURNAL Actual problems of urology</p> <p>AL'-SHUKRI S.Kh., ANTONOV A.V., KOTOVA N.A. Transperitoneal and retroperitoneal approaches at plastic surgery of pelviureteral segment</p> <p>ANICHKOV N.M., BODAREVA N.V., KOMYAKOV B.K. Morphological and functional features of artificial bladder variants from segment of gastrointestinal tract at its long term performance</p>

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ПАРАСТАЕВА М.М., БЕРЕСНЕВА О.Н.
«Медицина не может упрекать меня в измене».
А.П.Чехов

ЮБИЛЕИ

Александр Николаевич Васильев
(к 60-летию со дня рождения)

УКАЗАТЕЛИ

Систематизированный порядковый указатель статей,
опубликованных в т. 17 журнала «Нефрология»
в 2013 году

Именной указатель

MEDICAL HISTORY

98 PARASTAEVA M.M., BERESNEVA O.N.
«Medicine can't blame me for betrayal»

JUBILEE

106 Alexander Vasiliev
(on his 60th birthday)

INDEXES

108 Systematized numeral index of articles published in
Vol.17 of Journal «Nephrology» in 2013

111 Index of names

© А.В.Смирнов, И.И.Трофименко, В.Г.Сиповский, 2013
УДК 616-036.1-053.32

А.В. Смирнов^{1,2}, И.И. Трофименко¹, В.Г. Сиповский²

БОЛЕЗНЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ

A.V. Smirnov, I.I. Trofimenko, V.G. Sipovskiy

MINIMAL CHANGE DISEASE IN ADULTS

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²Научно исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре представлены современные данные о патогенезе, морфологических признаках, клинической картине и подходах к лечению болезни минимальных изменений у взрослых.

Ключевые слова: болезнь минимальных изменений, нефротический синдром, лечение.

ABSTRACT

The review presents modern data about pathogenesis, morphological characteristics, clinical picture and treatment of minimal change disease in adults.

Key words: minimal change disease, nephrotic syndrome, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь минимальных изменений (БМИ), считаясь «детской» болезнью, тем не менее, составляет до 20% нефротического синдрома (НС) у взрослых и является третьей по частоте его причиной после мембранозной нефропатии и фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) [1, 2].

БМИ относят к группе непролиферативных гломерулопатий, т.е. заболеваний клубочков, обусловленных иммунопатологическими процессами, но без морфологических признаков воспаления, определяемых по наличию гиперклеточности клубочка, которая может быть обусловлена как пролиферацией собственных (резидентных) клеток клубочка – мезангиальных, эндотелиальных или, в некоторых случаях, париетальных эпителиальных, так и лейкоцитарной инфильтрацией, представленной нейтрофилами, моноцитами или, реже, лимфоцитами.

Исторически для определения этой группы болезней в 1905 году немецкий патолог Friedrich von Muller предложил термин «нефроз», применив его к патологии почек, характеризующейся отсутствием морфологических признаков воспаления, в отличие от «нефрита» – воспалительного варианта заболеваний почек. Вскоре этот, исходно морфологический, термин стал использоваться

в клинике для обозначения «генерализованных отеков с альбуминурией», прежде называемых «болезнь Брайта», однако в 1929 г. Henry Christian предложил заменить его на используемый и ныне термин «нефротический синдром» [3].

Для особого, невоспалительного, варианта болезни Брайта, макроскопически характеризующегося большими желтыми почками с гистологически обнаруживаемыми отложениями нейтрального жира с двойным лучепреломлением в клетках извитых проксимальных канальцев и интерстиция, в 1913 году F. Munk ввел термин «липоидный нефроз», связывая выявляемые отложения липидов в канальцах и липидурию с общими нарушениями жирового обмена. В 1914 году F. Volhard и T. Fahr в классической монографии о болезни Брайта [4], трактуя выявляемые при нефрозе изменения как первичную жировую дегенерацию канальцев, приписали нефрозы к дегенеративным болезням с поражением канальцев, в отличие от воспалительного и артериосклеротического поражения почечной паренхимы [5, 6].

В середине 40-х годов XX столетия E. Bell вернулся к вопросу о природе «липоидного нефроза» и определенно высказался в отношении вторичного генеза повреждения канальцев при этом заболевании, в связи с чем ввел «липоидный нефроз» в группу хронических гломерулонефритов. В 1966 г. J. Hamburger и соавт., считая липоидный нефроз», безусловно, гломерулярной болезнью, с целью

Трофименко И.И. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, тел. (812)-234-91-94, e-mail:it@nephrolog.ru

подчеркнуть факт отсутствия грубых морфологических изменений в клубочках при световой микроскопии, предложили использовать термин «минимальные изменения». В 1987 году акад. В.В. Серов предложил исключить «минимальные изменения» из группы гломерулонефритов и, наряду с мембранозной нефропатией и фокальным сегментарным гломерулярным гиалинозом/склерозом, включить их в группу первичного нефротического синдрома [7]. И вплоть до начала 2000-х годов и в отечественной, и в зарубежной научной литературе представления о БМИ, её вариантах и отношении к хроническим гломерулонефритам были весьма противоречивы [8]. В настоящее время, согласно классификации ВОЗ (ICD 10), базирующейся в основном на патоморфологической характеристике болезней, БМИ относят к гломерулярным болезням [9]. Более точная морфологическая детализация позволяет в настоящее время причислить БМИ к подоцитопатиям, т.е. болезням, обусловленным первичным повреждением или дисфункцией подоцитов [10–13].

В отечественной литературе для описания БМИ наиболее часто использовались термины «липидный нефроз», «первичный/идиопатический нефротический синдром», «гломерулонефрит с минимальными изменениями», «нефротический синдром с минимальными изменениями», «нефропатия минимальных изменений» и др. В педиатрической практике, при отсутствии морфологически подтвержденного диагноза, а иногда и при его наличии, часто в качестве синонима БМИ используется термин «стероидчувствительный нефротический синдром». Подобное разнообразие терминологии порой путает и дезориентирует врачей различного профиля. Исходя из современных представлений, наиболее верным представляется термин «болезнь минимальных изменений». Кроме того, термин «нефротический синдром с минимальными изменениями», являющийся переводом с английского «minimal change nephrotic syndrome», может быть, к примеру, недостаточно понят в аудитории, не связанной с нефрологией, и неверно истолкован как «минимально выраженный нефротический синдром». Дословным же переводом «minimal change nephrotic syndrome» является «нефротический синдром минимальных изменений», но этот термин является вульгарным английским сокращением другого, более полного термина – «nephritic syndrome in minimal change disease», т.е. «нефротический синдром при болезни минимальных изменений».

Патоморфология. Типичной морфологической

картиной БМИ является отсутствие каких-либо изменений со стороны гломерул при светооптическом исследовании (рис. 1).

В редких случаях, чаще у детей, встречается скудная мезангиальная гиперклеточность в нескольких гломерулярных сегментах [14, 15]. Мезангиальная гиперклеточность обнаруживается и у взрослых больных с БМИ, однако клинико-морфологическое значение данного феномена на настоящий момент остается пока недостаточно ясным и изученным [16]. Наличие склеротических изменений, лейкоцитарной инфильтрации, некроза или любых других существенных структурных изменений в клубочке исключает диагноз БМИ. В отличие от гломерул, в тубулоинтерстиции могут выявляться дистрофические изменения в виде интрацитоплазматического накопления протеинов и липидов, преимущественно в эпителии проксимальных канальцев. Светооптически подобные клеточные диспротеинозы документируются с помощью специальных окрасок. Реакция с Шифф-йодной кислотой (PAS-реакция) и серебрение по Джонсу используются для диагностики гиалиново-капельной дистрофии (рис. 2).

Липидные включения обнаруживаются в клетках при исследовании криостатных срезов красителями типа судан 3.4 или масляный красный-О (рис. 3).

Именно избыточное накопление в клетках белка и липидов при БМИ послужило поводом для введения в 1913 году F. Munk термина «липидный нефроз». Вместе с тем, структура интерстиция при БМИ обычно мало изменена, хотя в ряде случаев можно наблюдать очаговые дисциркуляторные расстройства [17].

Обнаружение дополнительных структурных изменений при БМИ у взрослых требует проведения дифференциальной диагностики с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом, IgM-нефропатией, C1q-нефропатией, I стадией мембранозной нефропатии вторичного генеза и др. Для этого требуется использование иммуноморфологического исследования с соответствующей панелью антител и электронной микроскопии. Следует отметить, что на патоморфологические изменения, характерные для БМИ, могут накладываться дополнительные структурные признаки, связанные, например, с наличием артериолосклероза, сахарного диабета или с осложнениями лекарственной терапии, в частности, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [18].

При иммуноморфологическом анализе для БМИ характерно отсутствие отложений иммуногло-

булинов или фракций комплемента в структурах нефрона (рис. 4).

Лишь в редких случаях обнаруживают неспецифические отложения иммуноглобулина (Ig) M и C3c-фракции комплемента в гломерулах, что, при отсутствии электронно-плотных депозитов, не противоречит диагнозу БМИ (рис. 5–6).

В ряде случаев (от 6 до 23,8% биопсий) в мезангии клубочков больных с БМИ обнаруживают отложения депозитов IgA [19, 20]. Среди нефропатологов отношение к этой находке неоднозначное. Разные авторы расценивают такую иммуноморфологическую картину, в отличие от неспецифических отложений IgM, как частный вариант БМИ, имеющий [21] или не имеющий неблагоприятный прогноз [19, 22]. В то же время, D'Agati [17] и Xin J. Zuo и соавт. [18] пишут о возможности сочетания БМИ и IgA-нефропатии, что, на наш взгляд, учитывая существующие различия в патогенезе двух патологических процессов, патогенетически маловероятно. К тому же ответ этих пациентов на терапию глюкокортикоидами с быстрым развитием ремиссии нефротического синдрома типичен для БМИ, а не для IgA-нефропатии. В цитоплазме эпителия проксимальных канальцев при БМИ, ввиду высокой селективности протеинурии, обычно выявляется альбумин, а не иммуноглобулины, редко – C3c-фракция комплемента [17].

Ультраструктурными изменениями, характерными для БМИ и выявляемыми при трансмиссионной электронной микроскопии, являются диффузное слияние ножковых отростков подоцитов (рис. 7) и их микровиллезная трансформация (появление на эпителиальной поверхности многочисленных ворсинчатых образований, направленных в мочевое пространство) (рис. 8), при отсутствии других ультраструктурных патологических изменений в клубочках.

Ранее эти изменения расценивали как вторичные по отношению к высокой протеинурии и, следовательно, неспецифичные. В настоящее время установлено, что слияние ножковых отростков подоцитов является результатом первичной деструкции их актинового цитоскелета и/или протеинов щелевидной диафрагмы, приводящей к протеинурии, а не наоборот [13, 23, 24].

Выделяют и другие ультраструктурные признаки БМИ, такие как набухание подоцитов за счет увеличения числа органелл, внутрицитоплазматических пузырьков и вакуолей, в том числе и резорбционной природы (рис. 9), а также сегментарное расширение мезангиального матрикса и накопление в эпителии проксимальных канальцев

электронно-плотных и светлых вакуолей, в том числе липидной природы [17].

Отслойка и сращивание подоцитов от поверхности базальной мембраны и уменьшение их общего числа при БМИ бывают редко, в отличие, например, от другого варианта подоцитопатий – ФСГС, характеризующегося более тяжелым структурным повреждением подоцитов с оголениями базальной мембраны [25, 26]. Кроме того, выявлены и другие ультраструктурные различия при БМИ и ФСГС. В частности, обнаружено, что толщина ножковых отростков при их слиянии не коррелирует с величиной протеинурии, а определяется типом гломерулопатии, и, значит, характером повреждения подоцитов. Различия в толщине мест слияния ножковых отростков подоцитов при БМИ и первичной и вторичных формах ФСГС используются в дифференциальной диагностике [27, 28]. Важно отметить, что БМИ может быть неправильно диагностирована у пациентов с ФСГС при недостаточном объеме нефробиопата, в связи с фокальным расположением зон сегментарного склероза, или на ранних стадиях ФСГС, когда сегментарный склероз может регистрироваться только в юкстагломерулярных клубочках [29].

Таким образом, постановка диагноза БМИ существенным образом зависит от анализа биопсийного материала посредством иммуноморфологического и ультраструктурного методов. Следует отметить, что описываемые ультраструктурные изменения при БМИ являются обратимыми и регрессируют при развитии ремиссии нефротического синдрома [10].

Патогенез. Отсутствие иммунных депозитов (отложений иммуноглобулинов и комплемента) в клубочках при патоморфологическом исследовании свидетельствует о неиммунокомплексном механизме повреждения при БМИ, что, наряду с отсутствием пролиферативных изменений в клубочке, в прежние годы позволяло считать это заболевание неиммунным. Тем не менее, ряд данных свидетельствует о вовлеченности иммунной системы в патогенез БМИ, причем, в первую очередь – клеточного иммунитета. К этим данным относятся связь обострений БМИ с атопией, инфекциями и иммунизацией, с лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями, положительный ответ на иммуносупрессивную терапию, признаки активации Т-клеточного звена иммунитета при обострении БМИ [30].

В 1974 году R.J. Shalhoub предположил существование циркулирующего в крови «фактора проницаемости», продуцируемого Т-клетками и

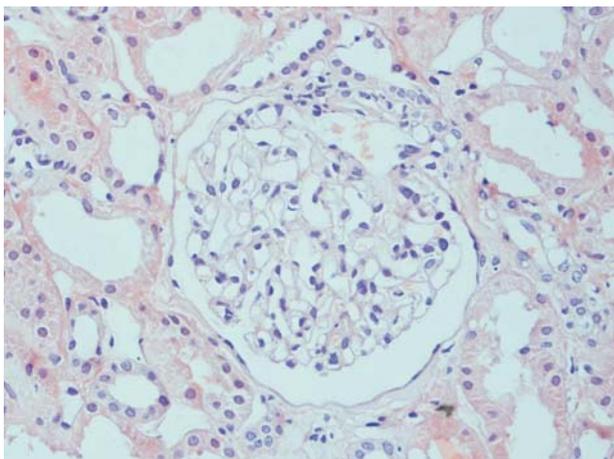


Рис. 1. Микрофотограмма больной Б. При светооптическом исследовании отсутствуют значимые патоморфологические изменения гломерул. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x40.

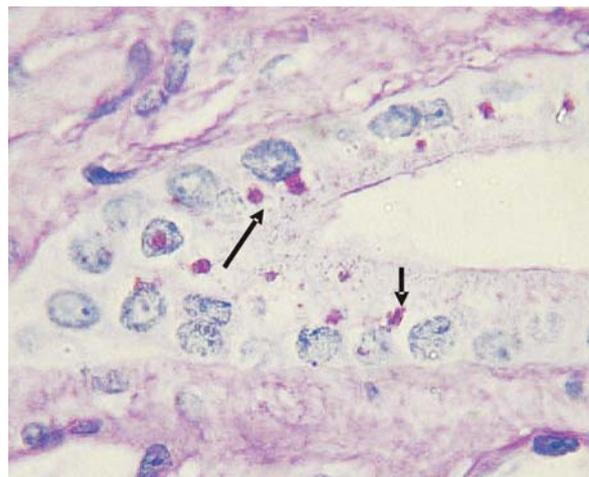


Рис. 2. Микрофотограмма больной К. Гиалиново-капельная дистрофия эпителия проксимальных канальцев почки (черные стрелки). Окраска реакция с Шифф-йодной кислотой (PAS-реакция). Ув. x 100.

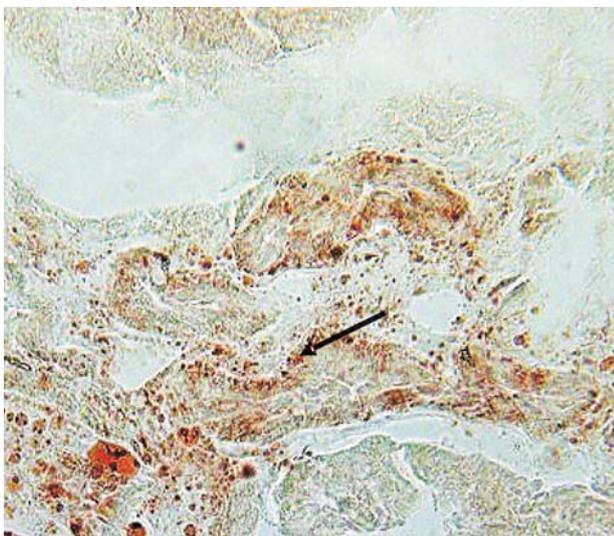


Рис. 3. Микрофотограмма больного Г. Липидные включения в цитоплазме эпителия канальцев почки (черная стрелка). Криостатные срезы. Окраска судан 3. Ув. x40.

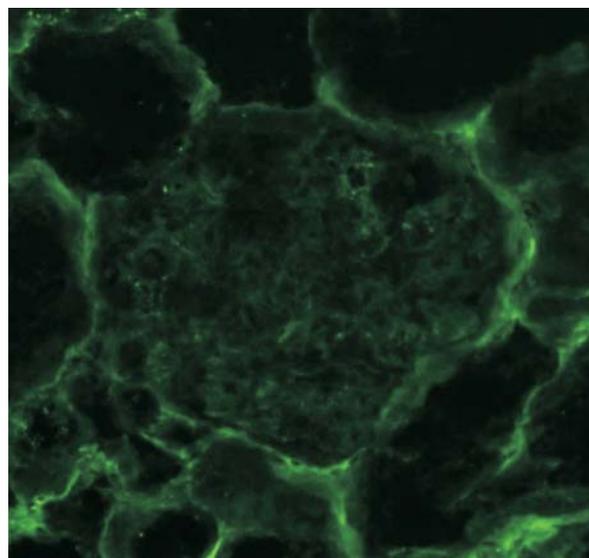


Рис. 4. Микрофотограмма криостатных срезов. Отсутствие отложений иммунных депозитов в структурах нефробиоптата больной Л. Иммунофлуоресцентное исследование антигена IgG- FITC. Ув. x 20.

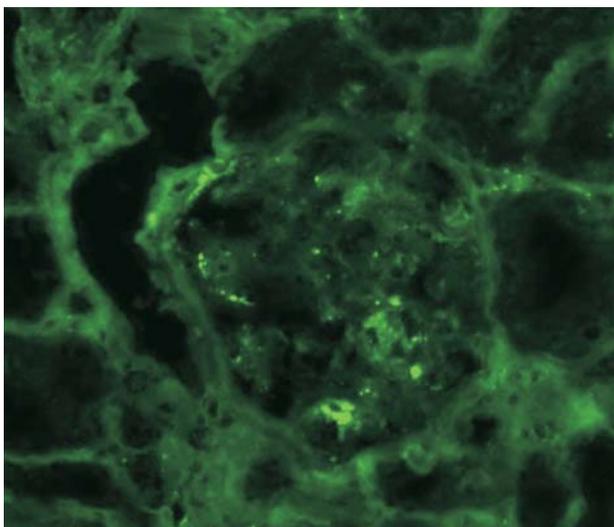


Рис. 5. Микрофотограмма криостатных срезов. Отложение иммунных депозитов в мезангии гломерул нефробиоптата больной К. Иммунофлуоресцентное исследование антигена IgM- FITC. Ув. x 20.

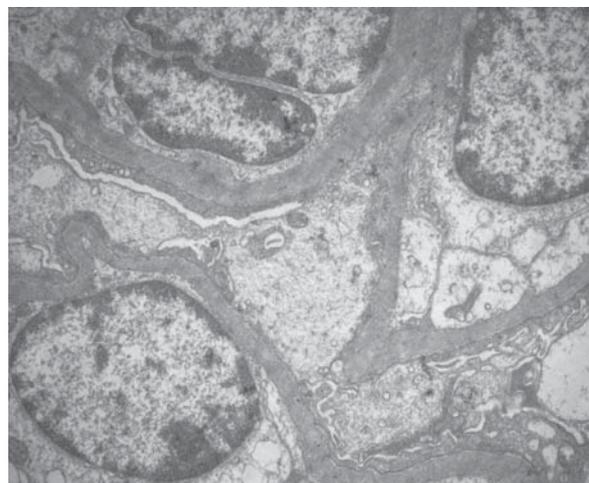


Рис. 6. Электронограмма фрагментов капиллярных петель гломерул больной К. Отсутствие электронно-плотных депозитов в структуре гломерулы. Ув. x 10000.

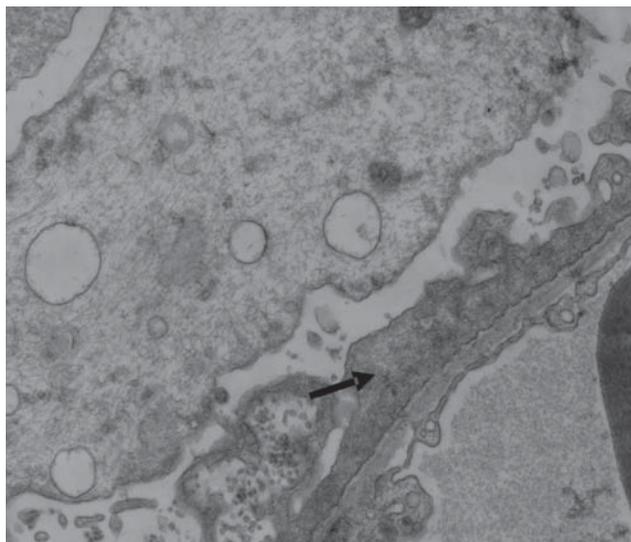


Рис. 7. Электронограмма фрагментов капиллярных петель гломерул больной Л. Диффузное слияние ножковых отростков подоцитов (черная стрелка). Ув. x 10000.

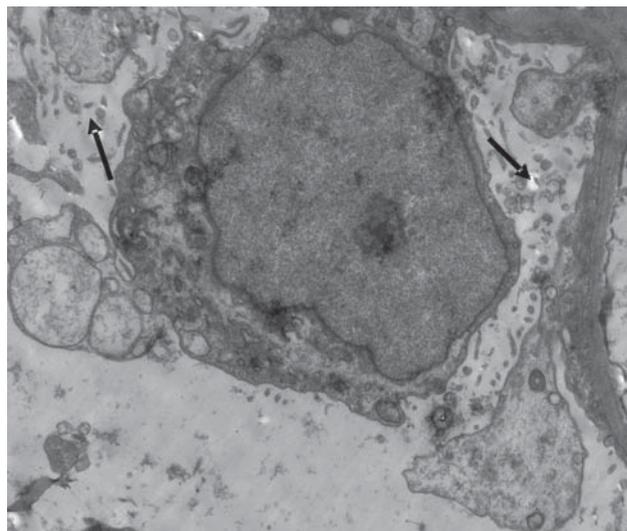


Рис. 8. Электронограмма фрагментов капиллярных петель гломерул больной Л. Тотальное слияние ножковых отростков подоцитов, микровиллезная трансформация (черная стрелки) и фрагментация цитоплазмы. Ув. x 7000.

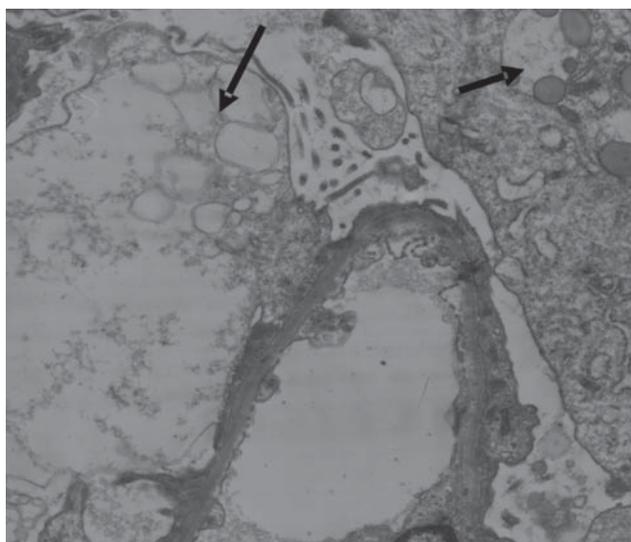


Рис. 9. Электронограмма фрагментов капиллярных петель гломерул больной И. Тотальное слияние ножковых отростков подоцитов, вакуолизация цитоплазмы подоцитов, увеличенное количество аутофагосом (черная стрелка), микровиллезная трансформация. Ув. x 6300.

вызывающего дисфункцию подоцитов и развитие протеинурии, а возможно, воздействующего и на гломерулярную базальную мембрану или активированные мезангиальные клетки. В основу своих предположений R.J. Shalhoub положил следующие факты. Во-первых, отсутствие при липоидном нефрозе в крови антител; во-вторых, случаи его ремиссии при коревой инфекции; в-третьих, частое сочетание липоидного нефроза с лимфомой Ходжкина и, наконец, эффективность при этом заболевании глюкокортикоидов (ГК).

На роль обсуждаемого «фактора проницаемости» за долгие годы изучения вопроса претендо-

вали разные цитокины и протеазы, среди которых: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), влияющий на системную капиллярную и, в том числе, гломерулярную проницаемость [31, 32], гемопексин – протеаза, вызывающая нефрин-зависимую дезорганизацию актинового цитоскелета подоцитов, уменьшающая эндотелиальный гликокаликс и увеличивающая диффузию альбумина через гломерулярную базальную мембрану (ГБМ) [33, 34], интерлейкин (ИЛ)-13, являющийся стимулятором IgE-иммунного ответа [35, 36], и многие другие. Тем не менее, механизмы активации клеточного иммунитета, а также сам «фактор проницаемости» и механизмы повреждения подоцитов по-прежнему остаются неуточненными.

Первичное повреждение подоцитов при БМИ было продемонстрировано при ультраструктурном исследовании и проявляется слиянием их ножковых отростков. Подоциты, как известно, являются терминально дифференцированными высокоспециализированными эпителиальными клетками, выстилающими наружную поверхность ГБМ, обращенную в мочевое пространство. Они играют важную роль в функционировании клубочка – стабилизируют ГБМ, противодействуя высокому фильтрационному давлению; обеспечивают селективность фильтрационного барьера за счет щелевидной диафрагмы, регулируя фильтрацию молекул по заряду и размеру; благодаря своим контрактильным структурам, ножковые отростки подоцитов вовлечены также в регуляцию скорости клубочковой фильтрации [37]. В настоящее время установлено, что феномен слияния ножковых от-

Таблица 1

Подоцитарные протеины и кодирующие их гены при нефротическом синдроме

Локализация	Протеин/ Ген
Щелевидная диафрагма	Нефрин / <i>NPHS1</i> Подоцин / <i>NPHS2</i> <i>PLCE1¹/PLCE1 (NPHS3)</i> <i>TRPC-6²/TRPC6</i> <i>NEPH1³/ NEPH1(KIRREL)</i> <i>CD2AP⁴/ CD2AP</i>
Цитозоль	
Регуляторные белки	<i>ZO – 1⁵/ ZO – 1</i> Тетраспанин / <i>CD151</i>
Белки цитоскелета	α - актинин – 4 / <i>ACTN4</i> <i>MMHC-A⁶/MYH9</i> <i>Arhgap24⁷/ARHGAP24</i> <i>Myo1E⁸/ MYO1E</i>
Транскрипционные факторы	<i>WT -1⁹/ WT-1</i> <i>LMX1B¹⁰/ LMX1B</i> <i>SMARCAL1¹¹/SMARCAL1</i> <i>INF2¹²/INF2</i>

Примечание. ¹PLCE1 – фосфалипаза С эпсилон 1; ²TRPC-6 – потенциал-зависимый временный рецептор катионов 6; ³NEPH1 – нефриноподобный белок 1; ⁴CD2AP – CD2-ассоциированный протеин; ⁵ZO – 1 (zonula occludens 1) – белок плотных контактов; ⁶NMMHC-IIA – тяжелая цепь IIA немышечного миозина; ⁷Arhgap24 – протеин 24, активирующий ро-ГТФазу; ⁸Myo1E – миозин IE; ⁹WT-1 – белок опухоли Вильмса 1; ¹⁰LMX1B – LIM гомеобокс фактор транскрипции 1бета (LIM homeobox transcription factor 1, beta); ¹¹SMARCAL1 - hHARP - SWI/SNF2 – подобный, ассоциированный с матриксом; актин-зависимый регулятор хроматина, белок 1 подсемейства альфа; ¹²INF2 – инвертированный формин 2.

ростков подоцитов обусловлен нарушениями их актинового цитоскелета и представляет собой неспецифическую реакцию эпителиальной клетки на действие патогенного фактора [13, 24, 38].

Исследования случаев семейного нефротического синдрома и нефротического синдрома у близнецов позволили идентифицировать подоцитарные белки, участвующие в формировании щелевой диафрагмы, а также регуляторные белки актинового цитоскелета подоцитов, генетические мутации которых приводят к развитию врожден-

ного и приобретенного НС. Среди этих белков – нефрин, подоцин, CD2AP, Neph1, TRPC6 и др. (табл. 1) [37, 39–41].

При генетическом анализе у детей с БМИ [42], а также у пациентов с семейным рецидивирующим НС с гистологической картиной БМИ [43] выявлены фенотипические варианты нефрина, которые, вероятно, приводят к «нестабильности» щелевидной диафрагмы и её уязвимости для иммунологических стимулов с предрасположенностью к развитию НС.

Кроме того, при обострении БМИ, в отличие от ФСГС, зарегистрировано уменьшение экспрессии в подоцитах белков, участвующих в формировании сцепления подоцитов с подлежащей ГБМ, – α - и β -дистрогликанов, с нормализацией их количества при развитии ремиссии в случае успешной терапии кортикостероидами [44, 45]. Уменьшение экспрессии значимых протеинов подоцитов – нефрина, подоцина, дистрогликана выявляют и в экспериментальных моделях БМИ [35].

Данные ряда экспериментальных исследований приписывают ключевую роль в развитии селективной протеинурии нефротического уровня с типичными ультраструктурными и светооптическими изменениями, характерными для БМИ, избыточной продукции подоцитами ANGPTL4 – белка, участвующего в регуляции гомеостаза глюкозы, метаболизма липидов и препятствующего апоптозу эндотелиальных клеток. Появление протеинурии связывают, помимо других возможных механизмов, с дефицитом в ANGPTL4 остатков сиаловых кислот [46].

В экспериментальных исследованиях обнаружено также, что при БМИ подоциты не только являются объектом повреждения, но могут и приобретать провоспалительный фенотип и экспрессировать трансмембранный белок CD80, также известный

Таблица 2

Состояния, ассоциированные с болезнью минимальных изменений

Опухоли	Инфекции	Лекарственные и токсические воздействия	Атопия	Другие болезни
Лимфопролиферативные заболевания (Ходжкинская и неходжкинская лимфомы) [56, 57], макроглобулинемия Вальденстрема [58], Солидные опухоли: карциномы ЖКТ, поджелудочной железы, простаты, легкого, почки, молочной железы, тимомы, мезотелиома яичка, саркома [50, 51, 59–65]	Вирусные (инфекционный мононуклеоз, ВИЧ, вирусный гепатит С), бактериальные (сифилис, туберкулез), микоплазмоз, эрлихиоз, паразитарные (эхинококкоз, шистосомиаз, стронгилоидоз) [50, 66, 67]	НПВП, селективные ингибиторы СОХ-2, антибиотики (рифампицин, ампициллин/пенициллин, цефалоспорины), гамма-интерферон, золото, литий, ртуть, в том числе ртуть-содержащие косметические кремы; D-пеницилламин, изониазид, бифосфонаты, сульфасалазины, противосудорожные (триметадон, параметадон), этанерсепт, тиопронин [50, 53, 68–76]	Пыльца растений, молочные продукты, домашняя пыль, укусы пчел, медуз; кошачья шерсть [50]	Реакция «трансплантат против хозяина» при трансплантации гематопозитических стволовых клеток [77, 78]; системные аутоиммунные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит), герпиформный дерматит, тиреоидит, антифосфолипидный синдром, сахарный диабет тип 1, первичный билиарный цирроз, саркоидоз, болезнь Грейвса, миастения гравис, синдром Гийена – Барре

как В7.1, являющийся ко-стимулирующей молекулой Т-клеток. Повышенная экспрессия CD80 подоцитами ассоциируется с протеинурией [47]. Возможно, что неэффективный контроль экспрессии CD80 на подоцитах под воздействием либо циркулирующих цитокинов [48], либо микробных продуктов, либо аллергенов, при наличии функциональной недостаточности Т-регуляторных клеток, выявляемой при БМИ [49], может быть одним из патогенетических механизмов развития БМИ. В большинстве случаев идиопатической формы БМИ, по-видимому, не имеет единой этиологии и возникает при взаимодействии генетических и иммунологических факторов, причем вероятный дефект подоцитов и щелевидной диафрагмы вызывает предрасположенность к повреждающему действию иммунологических стимулов (рис. 10).

Важным в клинической диагностике БМИ является понимание существования не только первичной, но вторичных форм заболевания. Большинство случаев БМИ являются идиопатическими, однако у 10–20% пациентов заболевание возникает на фоне установленных причин (табл. 2) [50, 51].

При возникновении БМИ на фоне вирусных инфекций или при приеме лекарственных препаратов элиминация провоцирующего агента может привести к самостоятельному регрессу нефротического синдрома. Развитие ремиссии описано также при удалении солидных злокачественных опухолей [51, 52]. Среди лекарств самой частой причиной вторичной БМИ являются НПВП [53].

Данных о каких-то принципиальных патоморфологических отличительных признаках вторичных форм БМИ по сравнению с первичной формой болезни не имеется. Помимо перечисленных выше вторичных вариантов, описывают развитие БМИ также при ряде других гломерулярных и негломерулярных болезней. Причем, когда речь идет о возникновении БМИ при уже имеющейся аутоиммунной патологии, например БМИ при активности СКВ, вероятно, имеется не просто сочетание двух болезней. Появление БМИ в этих случаях, очевидно, является следствием уже имеющейся дисфункции



Рис. 10. Схема возможных патогенетических механизмов развития БМИ.

Т-клеточного иммунитета и, значит, представляет собой вторичную форму БМИ [54, 55].

Клиническая картина и осложнения БМИ. Дебют БМИ характеризуется быстрым развитием картины развернутого НС, проявляющегося протеинурией более 3,5 г/сут, гипоальбуминемией, подчас непропорциональной степени протеинурии, выраженной гиперхолестеринемией, а также массивными генерализованными отеками. Почти внезапное развитие НС отличает БМИ от других причин НС, в частности, от мембранозной нефропатии, при которой развернутая картина НС развивается постепенно. Типичной чертой БМИ также является ответ на терапию глюкокортикоидами (ГК) с развитием полной ремиссии у большинства пациентов, поэтому в педиатрической практике, при отсутствии морфологической верификации, пользуются термином «стероид-чувствительный нефротический синдром».

В связи с высокой эффективностью ГК при БМИ и их широким применением данные о естественном течении заболевания крайне ограничены. До применения ГК спонтанные ремиссии, особенно ранние, были нехарактерны и чаще наблюдались лишь через несколько лет от манифестации нефротического синдрома [29, 79]. У части пациентов развитию клинической картины БМИ предшествуют инфекции верхних дыхательных путей, вакцинации, аллергические реакции, в том числе на пищевые продукты, но в большинстве случаев провоцирующего фактора выявить не



Рис. 11. Схема патогенеза отеков при нефротическом синдроме.

андидиуретического гормона (АДГ), активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы и стимулирующий задержку натрия и воды в почках. Это приводит к восстановлению внутрисосудистого объема, но, в тоже время, к усилению гипоальбуминемии (гипоальбуминемия разведения), что поддерживает образование отеков (рис. 11).

Однако этот ставший уже классическим механизм не является ведущим при развитии нефротических отеков. Известно, что не всякая гипоальбуминемия сопровождается отеками и значимым для их появления является

удается. Протеинурия при БМИ у детей характеризуется высокой селективностью, т.е. представлена в основном альбумином, а изменения мочевого осадка и артериальная гипертензия не характерны. У взрослых клиническая картина БМИ имеет ряд особенностей по сравнению с детьми. К примеру, реже развивается анасарка [80], протеинурия носит менее селективный характер [81], нередко встречаются артериальная гипертензия (9–55%) и микроскопическая гематурия (21–33%), однако появление макроскопической гематурии исключено [80, 82].

Генерализованные отеки являются самой частой и наиболее яркой манифестацией БМИ, особенно у детей, с развитием также и полостных отеков, в том числе асцита, гидроторакса и гидроперикарда. По утрам отеки наиболее выражены в местах с низким интерстициальным давлением (периорбитальные области) и в течение дня перемещаются в область ног у ходячих больных или крестец и поясницу у лежащих. Отеки рыхлые, подвижные, при надавливании оставляют ямку, кожа над отеками обычно бледная.

Пусковым механизмом развития отеков при НС в целом и при БМИ в частности считаются потеря альбумина с мочой и снижение онкотического давления плазмы крови, что приводит, согласно уравнению Старлинга, к движению жидкости из сосудистого в интерстициальное пространство и развитию внутрисосудистой гиповолемии [83, 84]. Сниженный объем плазмы запускает компенсаторный механизм, включающий высвобождение

уровень альбумина в плазме менее 15–20 г/л, а у пациентов с генетически обусловленной альбуминемией задержки натрия и отеков нет или они лишь умеренные, несмотря на низкое онкотическое давление плазмы крови [85, 86]. Обнаружено также, что задержка натрия при развитии обострения БМИ и появлении нефротической протеинурии выявляется ещё при нормальном содержании альбумина крови, в то время как при развитии ремиссии натрийурез появляется одновременно со снижением протеинурии, ещё при сохраняющейся выраженной гипоальбуминемии [86]. Согласно современным представлениям, «первичный дефект», приводящий к задержке натрия, находится не только в клубочке, но и в канальцах, и обусловлен, наряду с активацией РААС, также и активацией транспортеров натрия в канальцах патологически фильтруемым белком. Обнаружено нарушение транспорта натрия в различных участках нефрона, в том числе Na/K-АТФазы эпителия дистального нефрона [87], Na-H-котранспортера (NHE3) проксимального канальца [88] и активация эпителиального натриевого транспортера (ENaC), расположенного в кортикальных собирательных трубочках, рассматриваемого в настоящее время как основной фактор задержки натрия при НС [86, 89–91]. Показано, что патологическая фильтрация плазминогена и его превращение в мочевом пространстве в плазмин могут протеолитически активировать γ ENaC и, таким образом, приводить к задержке натрия и развитию отеков [89].

Помимо задержки натрия, важная роль в развитии отеков при НС придается также повышению гидравлической проводимости капилляров и капиллярной проницаемости для альбумина, что, вероятно, обусловлено как увеличением концентрации внутриклеточного кальция вследствие гипоальбуминемии, так и повышением уровня цитокинов [85, 86, 92].

Особенностью отеков при НС является также то, что при нефротическом синдроме, наряду со снижением онкотического давления плазмы, параллельно снижается интерстициальное онкотическое давление. Это объясняется как разведением интерстициального белка жидкостью, фильтрующейся из внутрисосудистого пространства вследствие снижения внутрисосудистого онкотического давления, так и увеличением лимфатического оттока, повышающего возврат белков в сосудистое русло [93].

Вероятно, именно повышенной капиллярной проницаемостью и критическим снижением градиента капиллярно-интерстициального онкотического давления объясняется особенность нефротических отеков, заключающаяся в преимущественной локализации избыточной внеклеточной жидкости в интерстициальном пространстве, без увеличения внутрисосудистого объема, что, как правило, предотвращает развитие при нефротическом синдроме тяжелой гипертензии и застоя в легких. Это, с одной стороны, объясняет гораздо лучшую переносимость отеков при НС по сравнению с сердечной недостаточностью [93, 94], а с другой стороны – лежит в основе развития тяжелой гиповолемии при неконтролируемом назначении диуретиков. Тем не менее, при НС у пациентов может быть как сниженный, так и увеличенный или нормальный внутрисосудистый объем. Снижение внутрисосудистого объема характерно в основном именно для пациентов с БМИ [93].

Таким образом, в настоящее время считается, что, наряду с повреждением гломерулярного барьера с развитием протеинурии и гипоальбуминемии, к появлению отеков при НС приводят также повышенная реабсорбция в канальцах натрия и увеличение проницаемости капилляров, способствующие трансудации жидкости в ткани (см. рис. 11).

Осложнения нефротического синдрома при БМИ. Развитие НС может сопровождаться развитием ряда жизненно опасных осложнений. К наиболее серьезным из них при БМИ относятся спонтанные венозные и артериальные тромбозы и эмболии, инфекции, острое повреждение почек и развитие выраженной гиповолемии с ортостати-

ческой гипотензией и гиповолемическим шоком (табл. 3).

Гиповолемический шок наиболее характерен именно для БМИ по сравнению с НС при других гломерулопатиях. Это осложнение развивается, как правило, у детей в дебюте развития НС и связано с характерным для этой болезни быстрым значительным уменьшением объема циркулирующей крови вследствие резкого снижения онкотического давления плазмы крови, что приводит к активации РААС [93]. Гиповолемический шок проявляется гипотонией, тахикардией, в том числе в ортостазе, признаками нарушения периферической перфузии (бледность, холодные конечности), сухостью слизистых и аксиллярных ямок, увеличением скорости наполнения капилляров (более 3 с), снижением тургора кожи, уменьшением количества мочи. Лабораторными проявлениями являются повышение уровня гематокрита, увеличение осмоляльности мочи (≥ 450 мОсм/кг) и снижение концентрации натрия мочи (≤ 10 мЭкв/л) или уменьшение фракционной экскреции натрия $< 1\%$. Кроме того, гиповолемический шок может сопровождаться абдоминальными болями и рвотой, связанными с гипоперфузией желудочно-кишечного тракта [95, 96]. Развитие гиповолемического шока при НС в отечественной литературе, как правило, обозначают термином «нефротический криз». Термин, имеющий исторические корни, представляется, однако, неудачным, так как не отражает патофизиологические механизмы описываемого явления. Непонимание же патофизиологии не позволяет грамотно подходить к профилактике, диагностике и лечению этого серьезного, угрожающего жизни осложнения, вследствие чего пользоваться им в повседневной клинической практике не рекомендуется.

Симптомы гиповолемического шока при развитии НС *de novo* или при обострении болезни, как правило, возникают рано, еще до появления клини-

Таблица 3

Основные осложнения нефротического синдрома

Осложнения нефротического синдрома

- **Гиповолемический шок**
- **Острое повреждение почек**
- **Тромбоземболизм.** Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, почечных вен, тромбоземболия легочной артерии, другие артериальные тромбозы (редко)
- **Инфекции.** Бактериальные инфекции (пневмония, целлюлит, бактериальный перитонит, сепсис). Вирусные инфекции, в том числе характерные для иммунокомпрометированного состояния.
- **Белково-энергетическая недостаточность**

чески выраженных отеков [95]. Риск его развития увеличивается при тяжелой степени гипоальбуминемии (альбумин < 10 г/л) и сопутствующих состояниях, усугубляющих гиповолемию, таких как диарея и рвота, а также при применении высоких доз диуретиков. Гиповолемический шок при БМИ при отсутствии своевременного лечения может приводить к развитию острого повреждения почек в виде преренального острого повреждения почек и острого ишемического тубулярного некроза.

Острое повреждение почек (ОПП) разной степени тяжести встречается у четверти взрослых пациентов с БМИ, что гораздо чаще, чем при других заболеваниях почек с развитием нефротического синдрома [82, 97–100]. Более высокий риск развития ОПП имеют пациенты пожилого возраста с более низким уровнем альбумина и артериальной гипертензией [101–103]. При нефробиопсии пациентов с ОПП при НС в ряде случаев обнаруживают признаки канальцевого повреждения, вплоть до острого канальцевого некроза – потеря щеточной каймы, уплощение и атрофия клеток проксимальных канальцев и фокальная отслойка и/или слияние клеток от базальной мембраны; но иногда описывают лишь умеренный отек интерстиция. Интересно, что в некоторых биоптатах почки у пациентов с ОПП морфологических изменений в канальцах и интерстиции не обнаруживают вовсе [102, 104–106]. Патогенез почечной дисфункции, очевидно, является сложным. По всей видимости, главным механизмом развития ОПП является почечная гипоперфузия вследствие гиповолемии из-за снижения эффективного циркулирующего объема плазмы. Возможно также участие дополнительных механизмов, таких как коллапс канальцев вследствие выраженного отека интерстиция, так называемая «нефросарка», повышение внутрканальцевого давления за счет обструкции канальцев белковыми цилиндрами [107] и токсического повреждения проксимальных канальцев реабсорбируемым альбумином, конъюгированным с жирными кислотами [108, 109]. Существует точка зрения, основанная на исследованиях гломерулярной гемодинамики, что главную роль в снижении СКФ при БМИ играют изменение гломерулярной проницаемости и снижение коэффициента ультрафильтрации в отдельно взятом нефроне, возникающие вследствие потери фильтрующей поверхности при слиянии ножковых отростков поврежденных подоцитов. Подоциты, как известно, обеспечивают структурную стабильность гломерулярных капилляров и, таким образом, участвуют в регуляции гидростатического ка-

пиллярного давления [104, 110–112]. Кроме того, описанные выше изменения могут усугубляться предсуществующим у пожилых людей снижением перфузии почек вследствие артериолосклероза и артериальной гипертензии, что повышает риск развития ОПП [82]. К усугублению ишемии интерстиция и развитию почечного повреждения приводят также передозировка диуретиков, применение нефротоксичных препаратов, в том числе НПВП и йод-содержащих контрастов [113]. Не следует забывать, что, помимо вышперечисленного, причиной острого повреждения почек может быть двусторонний тромбоз почечных вен, осложненный развитием инфаркта почек.

У большинства пациентов острое повреждение почек, ассоциированное с НС при БМИ, при лечении преднизолоном и развитии ремиссии нефротического синдрома является обратимым. Возможно и неполное выздоровление, чаще встречающееся у пациентов старше 60 лет и при предсуществующем нефросклерозе [21, 82, 102]. Однако развитие необратимой почечной дисфункции нетипично для БМИ и, как правило, характеризует наличие ФСГС.

Тромбоэмболизм является одним из наиболее частых угрожающих жизни осложнений НС и развивается примерно у 25% пациентов с НС [114]. Точные патофизиологические механизмы тромботических осложнений при НС остаются неясными, однако, вероятно, имеют значение повышенная вязкость крови, низкий уровень в плазме плазминогена, антитромбина III, протеинов С и S за счет их потери с мочой, в сочетании с гиперфибриногенемией, ингибированием активации плазминогена, повышенной агрегацией тромбоцитов; а также лечение диуретиками и ГК [115–117]. Риск венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений при НС в 8 раз превышает таковой в общей популяции, зависит от тяжести НС и его длительности, будучи значительно выше в первые 6 мес существования НС. Чаще встречаются венозные (глубокие вены нижних конечностей, почечные, церебральные, мезентериальные вены) и реже – артериальные тромбозы [117, 118]. Встречаемость тромбоза почечных вен при НС составляет от 5 до 62% [115]. Следует подчеркнуть, что НС является причиной тромбоза почечных вен, а не его результатом, как считалось ранее. Хронический тромбоз почечных вен, как правило, протекает бессимптомно, в то время как острый тромбоз может сопровождаться болевым синдромом в области фланков живота и микро- или макроскопической гематурией, повышением лактатдегидрогеназы сыворотки крови и увеличением размеров почки

при УЗ-исследовании. Двусторонний тромбоз почечных вен может проявиться картиной ОПП, основным механизмом которого является снижение перфузионного давления и вследствие этого снижение СКФ. Методами диагностики этого осложнения служат мультиспиральная компьютерная ангиография, магнитно-резонансная томография и доплерография почечных сосудов. Однако «золотым стандартом» диагностики тромбоза почечных вен являются контрастное исследование нижней полой вены или селективная почечная венография [116]. Частота венозных тромбозов у взрослых достигает 42%, среди них – 12–30% бессимптомных, причем ТЭЛА может протекать без тромбоза глубоких вен нижних конечностей или почечных вен [117].

Инфекционные осложнения. Другим серьезным осложнением НС при БМИ является развитие тяжелых и оппортунистических инфекций, что при БМИ обусловлено не только имеющейся дисфункцией Т-клеточного иммунитета, нарушением образования иммуноглобулинов и дисфункцией комплемента, но и потерей с мочой иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента, что усугубляется приемом кортикостероидов и/или цитостатиков [82, 119].

Взрослые пациенты, несмотря на применение антибиотиков, склонны преимущественно к инфекциям, вызванным грамотрицательными бактериями с развитием инфекционных осложнений легких, кожи, брюшной полости и даже сепсиса [120, 121]. Кроме того, иммуносупрессия увеличивает риск оппортунистических инфекций (ЦМВ-инфекция, пневмоцистная пневмония) [122]. Причем госпитализация, в связи с использованием сосудистого доступа и наличием контакта с резистентными штаммами, сама по себе представляет повышенный риск инфекционных осложнений.

Вероятно также, что причиной инфекционных осложнений и/или синдрома системного воспалительного ответа при НС является транслокация микробной флоры (и липополисахаридов микробной стенки) кишечника в кровь вследствие увеличения проницаемости стенки кишки из-за её отека [123].

Частота **артериальной гипертензии** у взрослых пациентов с БМИ, в отличие от детей, по данным разных авторов составляет от 9 до 55%, что характеризует её независимый от болезни характер [80, 82].

НС характеризуется вторичной **дислипидемией** с повышением концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и промежуточной плотности,

липопротеина(а), триглицеридов и снижением уровня липопротеидов высокой плотности [124]. Основным в развитии гиперлипидемии считается повышенный синтез липопротеидов низкой плотности в связи со снижением онкотического давления плазмы, которое ведет к повышенной регуляции 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктазы. Наряду с этим, важную роль, по-видимому, имеют потеря с мочой липорегуляторных субстанций и снижение катаболизма липидов, вероятно, за счет снижения эндотелий-связанной липопротеинлипазы и нарушения связывающей способности ЛПОНП [124, 125]. При БМИ нефротический синдром, как правило, транзиторный, и при его ремиссии дислипидемия регрессирует или выраженность её уменьшается. При длительном, резистентном к лечению НС дислипидемия представляет риск атерогенеза, сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП.

Помимо перечисленных выше, подчас угрожающих жизни осложнений, имеющаяся при НС гипоальбуминемия НС приводит к развитию **белково-энергетической недостаточности**. Причем потеря альбумина с мочой не является единственной причиной гипоальбуминемии. Хотя синтез альбумина печенью при НС сохранен, повышение синтеза оказывается неадекватным имеющейся гипоальбуминемии, кроме того, происходят повышение канальцевого катаболизма альбумина, а также нарушение распределения альбумина между внутри- и внесосудистым пространствами. Снижение синтеза альбумина связывают с наличием воспаления, а также с повышенным уровнем цитокинов, таких как тумор некротизирующий фактор альфа (ТНФа) [126].

Лечение.

Лечение пациентов с нефротическим синдромом начинается с момента его диагностики, еще до уточнения морфологии заболевания и направлено на ликвидацию отеков и лечение других проявлений и осложнений НС.

Лечение нефротического синдрома и его осложнений

Отеки. Так как образование нефротических отеков так или иначе связано с задержкой натрия, их лечение требует, в первую очередь, ограничения натрия с пищей. Натрий необходимо ограничивать даже при использовании диуретиков, так как их эффект обратно пропорционален потреблению соли. Обычное потребление натрия составляет около 4–6 г/сут. Потребление Na^+ с пищей при НС должно быть ограничено до 2,5 – 3 г/сут, что соответствует 6–7 г NaCl в сутки [127]. Рекомендуются

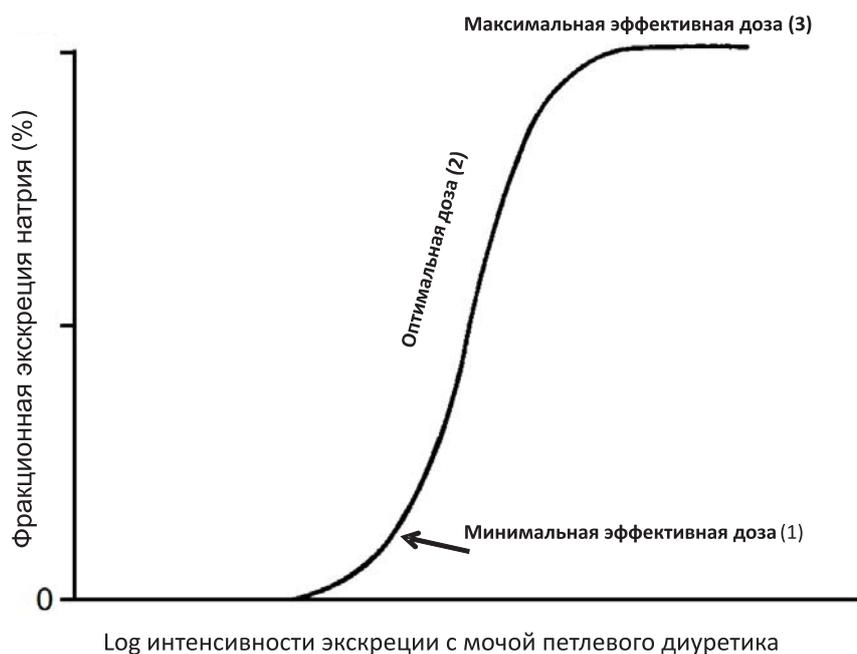


Рис. 12. Фармакодинамика петлевых диуретиков. Объяснения в тексте.

употребление натуральных продуктов, таких как овощи, фрукты, рыба, птица и мясо, в которых содержится мало соли. Подсаливание пищи и употребление соленых продуктов должно быть исключено. К продуктам с высоким содержанием поваренной соли относятся хлеб, кукурузные хлопья, плавленый сыр, соусы, соленые продукты: масло, картофельные чипсы, бисквиты, орехи, попкорн, маринады; консервированные продукты: овощи, супы, засоленные мясо и рыба [128]. Жидкость рекомендуется ограничивать до 1,5 л/сут. Резкое ограничение жидкости необходимо только при рефрактерных отеках и снижении диуреза. В этом случае объем потребляемой жидкости должен определяться объемом диуреза с учетом внепочечных потерь, которые составляют около 500 мл/сут. Однако без ограничения потребления соли, вызывающей раздражение центра жажды, рекомендации по ограничению потребления жидкости могут так и остаться «на бумаге».

Оценить потребление поваренной соли можно по суточной экскреции NaCl. При стабильном состоянии пациента, что оценивается по стабильности массы тела, экскреция NaCl соответствует его потреблению. Экскреция натрия, как уже упоминалось, не должна превышать 2,5–3 г/сут (6–7 г NaCl), при рефрактерных отеках она может быть снижена до 1,5–2 г/сут (4–5 г NaCl) [127]. Более высокие цифры экскреции натрия хлорида характеризуют избыток его поступления с пищей.

Для лечения генерализованных нефротических отеков при БМИ традиционно используют наибо-

лее мощные – петлевые диуретики (фуросемид, буметанид, торасемид), ингибирующие реабсорбцию NaCl в толстом восходящем колоне петли Генле.

По нашему многолетнему опыту, при отсутствии экстренных показаний целевое снижение массы тела при назначении мочегонных не должно быть больше 1 кг/сут во избежание развития нарушений гемодинамики вследствие электролитных расстройств и гиповолемии и связанных с ними осложнений, о чем будет сказано ниже.

Однако при НС может отмечаться разная степень резистентности к диуретикам, так

как их фармакодинамика и фармакокинетика часто изменены и, несмотря на высокие дозы петлевых диуретиков, не удается добиться отрицательного баланса натрия и уменьшения отеков. Это может иметь несколько объяснений и определяет существующие подходы к преодолению имеющейся резистентности.

Фармакодинамика всех диуретиков, действующих со стороны люминальной мембраны канальцев, описывается кривой доза–эффект, имеющей, как правило, S-образный вид (рис. 12).

Оптимальный уровень препарата в крови, оказывающий диуретический эффект (определяемый по уровню экскреции натрия) (цифра 2 на рис. 12) соответствует круто восходящему сегменту кривой, расположенному между пороговым уровнем, соответствующей минимально эффективной дозе (цифра 1 на рис. 12), и конечным плато, соответствующим максимальной экскреции натрия, т.е. максимальной дозе, выше которой не происходит нарастания диуретического эффекта (цифра 3 на рис. 12). Для достижения терапевтического эффекта необходимо, чтобы концентрация диуретика в месте оказания эффекта (просвет канальца) достигла «порогового» уровня для данного диуретика [129]. Превышение порогового уровня не дает дополнительно мочегонного эффекта, но существенно повышает вероятность появления побочных реакций, в том числе со стороны интерстиция ткани почки (интерстициальный нефрит).

При НС предпочтительнее внутривенное введение диуретиков. При пероральном приеме био-

доступность мочегонных препаратов как между разными классами, так и внутри одного класса, а также для одного и того же препарата может значительно различаться. К примеру, при энтеральном приеме абсорбция фуросемида варьирует от 10 до 90%, в то время как абсорбция буметанида и торасемида гораздо стабильнее и выше и составляет 80–100% [127]. Кроме того, отек тканей кишки при НС может замедлять всасывание диуретика [130].

Важным фактором снижения эффективности диуретиков при НС являются гипоальбуминемия и высокая протеинурия. Вследствие низкого содержания альбумина в крови уменьшается связывание фуросемида с белками плазмы крови, что необходимо для его доставки к перитубулярным капиллярам. В результате увеличивается метаболический клиренс фуросемида в печени и снижается секреция его активной формы в просвет проксимального канальца, где он должен оказывать свое действие. В просвете канальца, вследствие высокого содержания белка при НС, происходит частичная инактивация диуретика альбумином, степень которой может при НС достигать 1/2–2/3 концентрации диуретика в просвете канальца [127, 130].

Для коррекции сниженной эффективности фуросемида при НС доза препарата может быть увеличена. Рекомендации по используемым дозам диуретиков носят эмпирический характер и изменяются в зависимости от имеющейся степени резистентности к мочегонным. При нормальных значениях СКФ (>75 мл/мин) разовая доза фуросемида при НС при приеме внутрь не должна превышать 240 мг, суточная – 480 мг [29], а предельной болюсной дозой при внутривенном (в/в) введении считается 80–120 мг для фуросемида или эквивалент этой дозы для других петлевых диуретиков (2–3 мг буметанида и 20–50 мг торасемида). Для уменьшения риска токсичности максимальные болюсные дозы диуретиков обычно вводятся на протяжении 20–30 мин. Более высокие дозы не оказывают дополнительного действия, а вероятность побочных эффектов, к которым относятся ототоксичность, электролитные расстройства и вегетативные нарушения – слабость, головокружение, тошнота и рвота, значительно увеличивается [29, 129, 130].

Кроме того, петлевые диуретики имеют очень короткий период полувыведения (1,5–4 ч), что означает, что при однократном введении препарата в течение длительного периода времени после окончания его действия диуретик не оказывает эффекта, а вызванное им в период действия снижение объема циркулирующей жидкости вызывает

активную компенсаторную реабсорбцию натрия в дистальном канальце. Этот так называемый «адаптивный ответ дистального нефрона» в периоды отсутствия действия диуретика может привести к нейтрализации его эффекта и даже к развитию положительного баланса натрия. В связи с этим, для преодоления реабсорбции натрия в дистальном канальце в период после окончания действия петлевых диуретиков, они могут назначаться чаще одного раза в сутки. Суточная доза, разделенная на два-три приема, при условии, что каждая доза превышает терапевтический порог, дает лучший эффект, чем однократный прием суточной дозы [127]. Как правило, интервал между болюсными введениями адекватных доз должен соответствовать 1–2 периодам полувыведения диуретика [129]. Для фуросемида период полувыведения составляет 1,5 ч, для буметанида – 1 ч, для торасемида – 3–4 ч. При почечной дисфункции он может увеличиваться до 2,6, 1,6 и 4–5 ч соответственно [130].

Другим эффективным методом борьбы с резистентностью к диуретикам является их продолжительная инфузия, что позволяет избежать пиков и падений концентрации и постдиуретической ретенции натрия, а также позволяет создать длительную эффективную концентрацию диуретика в месте его действия, что приводит к увеличению суммарной экскреции натрия. Кроме того, при этом способе введения реже встречаются побочные эффекты больших доз диуретиков, о которых упоминалось выше. После начальной болюсной дозы диуретика (фуросемид – 40 мг, буметанид – 0,5 мг, торасемид – 5 мг) рекомендуется при сохранной СКФ (> 75 мл/мин) начать инфузию с дозы 10 мг/ч для фуросемида, 0,5 мг/ч – для буметанида, 5 мг/ч – для торасемида. При отсутствии адекватного диуреза скорость инфузии может быть увеличена с предварительным повторным введением болюсной дозы мочегонного. При снижении СКФ до 25–75 мл/мин рекомендуемая скорость инфузии 10–20, 0,5–1 и 5–10 мг/ч для фуросемида, буметанида и торасемида соответственно. При СКФ <25 мл/мин – 20–40, 1–2 и 10–20 мг/ч соответственно. При сохранной СКФ (> 75 мл/мин) рекомендуется в/в введение начальной болюсной дозы фуросемида – 40 мг (буметанида – 1 мг, торасемид 20 мг), затем инфузия фуросемида 10–20 мг/ч (буметанида и торасемида – 1–2 мг/ч и 10–20 мг/ч соответственно). При постоянной инфузии без введения болюсной дозы требуется длительный период, соответствующий четырем периодам полувыведения данного диуретика для достижения его стабильной концентрации [130, 131].

Другой способ преодоления «адаптивного ответа дистального нефрона» заключается в сочетании назначения петлевых диуретиков и диуретиков, действующих в дистальном канальце, в частности, тиазидных (гипотиазид – 25–100 мг/сут или метолазон 100 мг/сут). Тиазидные диуретики имеют более длительный период полувыведения и предотвращают или уменьшают задержку натрия после окончания действия петлевого диуретика, увеличивая в эти периоды натрийурез. При длительном применении петлевых диуретиков не реабсорбированный в петле Генле натрий в больших количествах достигает дистальный нефрон и со временем вызывает гипертрофию клеток дистального канальца и усиленную реабсорбцию натрия в этом сегменте. При сочетании назначения петлевого и тиазидного диуретика тиазидный диуретик назначается за 1 ч до петлевого для полной блокады дистального канальца к началу действия петлевого диуретика [127, 129].

Еще одной причиной резистентности к диуретикам может быть прием НПВП, которые за счет снижения ими синтеза простагландинов вызывают вазоконстрикцию, приводят к снижению почечной перфузии, натрийуреза и диуреза [127]. Кроме того, НПВП могут конкурентно ингибировать секрецию диуретиков в проксимальном канальце и, таким образом, концентрация диуретика в канальце не достигает пороговой, необходимой для реализации его эффекта [130].

При тяжелом резистентном НС, при уровне альбумина сыворотки крови менее 20 г/л, для временного повышения внутрисосудистого объема и увеличения связывания диуретиков с альбумином возможно в/в введение 20% обессоленного альбумина (25–50 мг), обязательно в сочетании с максимальными дозами фуросемида (120 мг). Фуросемид может вводиться болюсом в середине или в конце инфузии альбумина, но для лучшего эффекта при использовании этой комбинации рекомендуется оба препарата смешивать перед их внутривенным введением. Скорость инфузии 20% раствора альбумина не должна превышать 2–3 мл/мин [30, 129]. Однако эффект альбумина будет лишь временным, в связи с быстрым его выведением, а кроме того, введение 20% альбумина у пациентов с отсутствием снижения внутрисосудистого объема может спровоцировать развитие гипертензии и отека легких. Из-за риска этих осложнений и недоказанной эффективности метода его рутинное введение для лечения нефротического синдрома не рекомендуется и должно быть зарезервировано лишь для крайне тяжелых

случаев НС, осложненного тяжелой гиповолемией вследствие выраженной гипоальбуминемии [127, 130, 132].

Особое внимание должно быть уделено сочетанному назначению диуретиков с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БАР). Так как у пациентов с БМИ в связи со сниженным внутрисосудистым объемом сочетанное использование мочегонных и иАПФ/БАР может легко привести к развитию клинически выраженной гипотонии и/или азотемии, назначение иАПФ/БАР с антипротеинурической целью не рекомендуется, тем более, что протеинурия при БМИ чувствительна к стероидам [97].

При неэффективности диуретиков показано проведение медленной (низкопоточной) продолженной вено-венозной ультрафильтрации с использованием высоко проницаемых мембран или гемофильтрации [30, 131, 133]. Данные методы являются гораздо более эффективными и безопасными по сравнению с продолжением наращивания дозы диуретиков. При отсутствии этих методов в терапевтическом арсенале нефрологического отделения возможно применение интермиттирующего гемодиализа в режиме сухой ультрафильтрации.

Гиповолемический шок. При лечении гиповолемического шока используется введение физиологического раствора (20 мл/кг в течение 1–2 ч) и альбумина в максимальной дозе 1 г/кг в течение 3–5 ч под контролем артериального давления [95].

Острое повреждение почек. Лечение острого повреждения почек начинается с устранения повреждающего фактора, таких как нефротоксичные препараты (например НПВП), гиповолемия. При развитии острого тромбоза почечных вен рекомендуется тромболитическая терапия, в том числе местная, возможно, в сочетании с катетерной тромбэктомией [116]. В случае отсутствия явной причины для ОПП почечная дисфункция оказывается чувствительной к стероидам и регрессирует при их назначении. В редких случаях тяжесть почечного повреждения требует проведения диализа, но с обязательным одновременным назначением стероидов, что, как правило, также приводит к восстановлению функции почек [97].

Тромбоэмболизм. Тактика в отношении гиперкоагуляционных нарушений при НС может быть рассмотрена с двух позиций – терапия уже произошедших и профилактика возможных тромбозов/тромбоэмболий. Скрининг для поиска бессимптомных тромбозов не рекомендуется, однако при их даже случайном выявлении терапия

назначается такая же, как и при явных тромбозах/тромбоэмболиях, независимо от их локализации, и направлена на растворение или удаление тромба путем антикоагулянтной терапии и/или тромбэктомии, особенно при остром тромбозе почечных вен.

Начинают лечение тромбозов/тромбоэмболий при НС с назначения нефракционированного или низкомолекулярного гепарина с последующим переводом на варфарин. Целевой уровень МНО составляет 2,0–3,0. В связи с наличием выраженного дефицита антитромбина III, из-за потери его с мочой, ряд пациентов оказываются частично резистентными к терапии гепарином [97]. При отсутствии других факторов риска тромбозов, длительность лечения может определяться длительностью НС, но, как правило, составляет не менее 6–12 мес. При назначении профилактической антикоагулянтной терапии при НС должны приниматься во внимание как риск тромбозов, так и риск осложнений антикоагуляции. Всем больным с НС рутинно профилактическая антикоагулянтная терапия не проводится. Показанием для её назначения может являться высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, к которому относятся тяжелый НС с массивной протеинурией и альбумином < 20 г/л, а также наличие дополнительных факторов риска тромбозов (идиопатические тромбозы в анамнезе, застойная сердечная недостаточность, длительная иммобилизация, тяжелое ожирение, абдоминальные, ортопедические или гинекологические хирургические вмешательства). При назначении профилактической антикоагулянтной терапии целевой уровень МНО составляет 1,8–2,0 [116].

Инфекционные осложнения. В настоящее время данные проспективных исследований о лечении и профилактике инфекций при НС отсутствуют. Учитывая неопределенный риск инфекций у взрослых пациентов с НС, профилактическая антибактериальная терапия при НС не рекомендуется. Однако при появлении первых симптомов любого инфекционного процесса, в том числе вирусной природы, в связи с высоким риском бактериальных осложнений, антибиотики должны быть назначены.

Детям при развитии НС, при отсутствии предшествующей иммунизации, рекомендуется назначение 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (Пневмо23, PPSV23) [134, 135]. Подобная тактика может обсуждаться и у взрослых пациентов при длительно существующем НС [136].

Артериальная гипертензия. Лечение артериальной гипертензии, включающее как модифика-

цию стиля жизни, так и лекарственную терапию, проводится согласно рекомендациям по лечению артериальной гипертензии при ХБП [137], однако при нефротическом синдроме при БМИ оно имеет свои особенности. В частности, иАПФ и БАР применяются с крайней осторожностью в связи с частой встречаемостью при БМИ внутрисосудистой гиповолемии и большим риском развития преренального повреждения почек, особенно при сочетании препаратов этих групп с диуретиками.

Дислипидемия. При БМИ нефротический синдром, как правило, транзиторный, и при его ремиссии дислипидемия регрессирует или выраженность её уменьшается, поэтому гиполипидемические препараты, как правило, не назначаются [97]. При длительном резистентном к лечению НС дислипидемия представляет риск атерогенеза, сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП. В настоящее время наиболее эффективным и достаточно безопасным методом лечения гиперлипидемии при НС считаются ингибиторы HMG-CoA-редуктазы – статины, лечение которыми должно проводиться в сочетании с гиполипидемической диетой и модификацией ассоциируемых факторов риска, таких как курение и артериальная гипертензия [124].

Белково-энергетическая недостаточность. Высокобелковая диета не позволяет компенсировать потери белка с мочой, а ведет к увеличению нагрузки на клубочек, гломерулярной гиперfiltrации и, таким образом, к дополнительной перегрузке клубочка. Известно, что низкобелковая диета (< 0,8 г/кг/сут) дает антипротеинурический эффект и приводит к умеренному повышению альбумина сыворотки [138, 139]. Однако использование низкобелковой диеты может усугублять развивающуюся при гипоальбуминемии белково-энергетическую недостаточность, что нежелательно. Поэтому у пациентов с НС при отсутствии почечной дисфункции рекомендуется умеренное ограничение потребления белка (0,8–1 г/кг/сут), плюс количество белка, теряемое за сутки с мочой, с предпочтительным использованием растительных белков и рыбы [128, 140]. Внутривенное введение альбумина с целью коррекции белкового метаболизма не эффективно и не рекомендуется. Инфузионная терапия альбумином резервируется для лечения пациентов с тяжелой гиповолемией и резистентным отеком синдромом [128].

Лечение БМИ

Глюкокортикоиды. После морфологической верификации БМИ основной схемой лечения как у детей, так и у взрослых, считается назначение

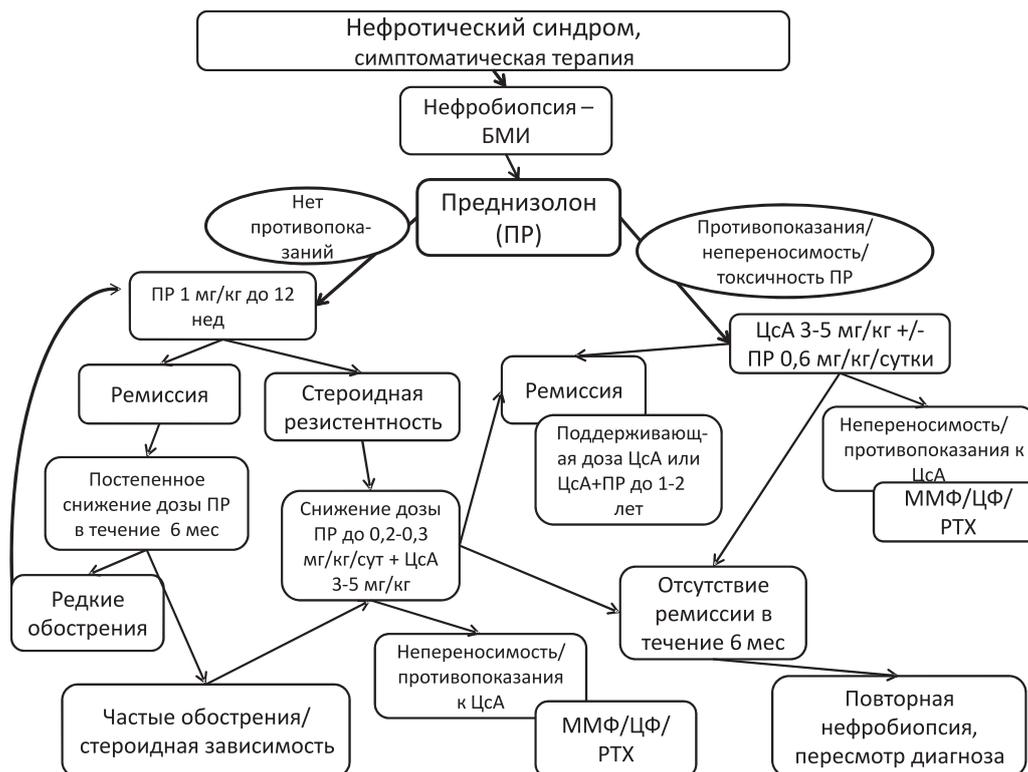


Рис. 13. Тактика лечения болезни минимальных изменений. ПР – преднизолон; ЦсА – циклоспорин А; ММФ – микофенолат-мофетил; ЦФ – циклофосфамид; РТХ – ритуксимаб.

преднизолона в высоких дозах. Большинство пациентов отвечают на терапию стероидами развитием полной ремиссии, определяемой как снижение протеинурии до < 300 мг/сут или соотношение белок/креатинин мочи $< 0,3$ в течение не менее 3 дней [97, 141]. У 50% детей нефротический синдром регрессирует в течение 2 нед. Ответ взрослых на терапию более медленный и у 60% достигается в течение 8 нед лечения, а в течение 16 нед – у 73 – 77% [82, 101], но также обычно проявляется развитием полной ремиссии. Более медленный ответ взрослых на терапию, возможно, связан с меньшей чувствительностью взрослых к ГК или меньшей дозой преднизолона в расчете на массу тела пациентов по сравнению с детьми (2 мг/кг/сут). Развитие неполной ремиссии – снижения протеинурии на 50% от исходной с уровнем 0,3 – 3,5 г/сут, не характерно для БМИ и требует исключения ФСГС [82, 141].

У взрослых преднизолон назначается в дозе 1 мг/кг/сут, но не выше 80 мг/сут или через день в дозе 2 мг/кг/сут, но не выше 120 мг (рис. 13) [97].

Дозу желательно принимать утром, после еды, между 7 и 10 ч утра, во избежание подавления функции надпочечников. Эффективность ГК при БМИ, по-видимому, обеспечивается как за счет их иммуносупрессивного/противовоспалительного

эффектов, так и за счет прямого действия на подоциты. В культуре подоцитов человека обнаружено наличие ГК рецепторов и компоненты сигнальных путей для ГК рецепторов [142]. Показано, что ГК повышают стабильность актиновых филаментов, увеличивают внутриклеточное содержание полимеризованного актина и вызывают значительное повышение активности внутриклеточного энзима RhoA-гуанинтрифосфатазы (RhoA-GTPase) [143]. Подробнее значение и строение элементов цитоскелета подоцитов описано далее в разделе, посвященном циклоспорину.

Согласно рекомендациям KDIGO, длительность приема начальной дозы преднизолона должна быть не менее 4 нед, несмотря на то, что протеинурия может снизиться значительно, вплоть до полного исчезновения, в течение первых 1–2 нед лечения [97]. При развитии ответа на терапию после 4 нед, со стабильным исчезновением протеинурии в течение 1–2 нед дозу преднизолона снижают до 0,8 мг/кг/сут. Одновременно со снижением дозы мы рекомендуем перевести пациента на альтернирующую схему приема, когда пациент получает двойную суточную дозу преднизолона через день, что составит 1,6 мг/кг/48 ч [29]. Преимуществом в отношении достижения ремиссии и профилактики рецидивов альтернирующая схема приема

не имеет, но позволяет уменьшить негативные эффекты длительной терапии кортикостероидами [82]. Указанная доза оставляется на один месяц и затем постепенно, во избежание синдрома «отмены», снижается, с общей длительностью лечения после достижения ремиссии не менее 6 мес [97]. Следует помнить, что у взрослых, как и у детей, риск возникновения обострения снижается при увеличении общей длительности лечения. Снижение дозы преднизолона возможно по следующей схеме: 0,2–0,4 мг/кг /48 ч один раз в 2 нед до дозы 60 мг/48 ч, после чего снижают медленнее – 0,1 мг/кг/48 ч. После достижения дозы 20 мг/48 ч продолжают постепенное снижение дозы по 2,5 мг 1 раз в 2 нед до полной отмены [29].

У пациентов старше 65 лет из-за высокого риска токсичности и, возможно, большей эффективности преднизолона в пожилом возрасте [144] начальную терапию начинают в той же дозе, но уже через 4 нед лечения, независимо от результата, дозу снижают. Одновременно рекомендуется перевод на альтернирующий прием в дозе 1,6 мг/кг/48 ч (не более 120 мг через день) еще на 4 нед. В связи с меньшей вероятностью рецидива и, как упоминалось, большим риском токсичности, у пожилых людей снижение дозы преднизолона может происходить в более быстром темпе – по 0,4 мг/кг/48 ч каждые 2 нед до дозы 1,2 мг/кг/48 ч. При отсутствии ремиссии эта доза оставляется еще на 4 нед и затем продолжается снижение по общей схеме до минимальной поддерживающей (5–10 мг/сут) с общей длительностью лечения до 6 мес [29].

При отсутствии эффекта лечение в максимальной дозе преднизолона, согласно рекомендациям KDIGO, рекомендовано продолжить до 16 нед [97]. Отсутствие эффекта на протяжении, по крайней мере, 16 нед лечения принято расценивать как *стероидная резистентность* [82, 97, 145]. Ряд авторов оценивают взрослого пациента как «стероид-резистентного» при отсутствии эффекта терапии в течение 6–8 мес лечения [30, 145]. Однако, с нашей точки зрения, подобная длительность лечения преднизолоном в высоких дозах, учитывая риск осложнений терапии ГК, неоправданна.

При отсутствии эффекта в течение 16 нед лечения дозу преднизолона постепенно, по указанной выше схеме, снижают до поддерживающей (0,2–0,3 мг/кг/сут) и присоединяют иммуносупрессивную терапию (см. рис. 13). Препаратом выбора в лечении подоцитопатий является циклоспорин А, учитывая, что этот препарат обладает не только иммуносупрессивным свойством, но непосредственно действует на уровне цитоскелета подоцитов [13].

Наличие стероидной резистентности не характерно для БМИ и позволяет обсуждать проведение повторной нефробиопсии и/или пересмотра диагноза в пользу ФСГС.

После наступления ремиссии в последующем у пациентов с БМИ возможно развитие рецидива, что определяется как возврат протеинурии более 3,5 г/сут при достигнутой ранее ремиссии. Риск рецидива у взрослых меньше, чем у детей, хотя и составляет по разным данным от 30 до 80% [101, 141, 146]. Обострения могут быть спонтанными, однако чаще провоцируются инфекционным процессом. В последнем случае купирование воспалительного/инфекционного процесса может привести к спонтанной ремиссии БМИ. При редких обострениях, как правило, сохраняется такая же чувствительность к преднизолону, как и в дебюте. Поэтому при редких обострениях преднизолон назначают по той же схеме, что и в дебюте заболевания [97, 141].

Частым рецидивированием считается наличие 2 или более обострений за 6 мес или 4 или более за 12 мес. Если рецидив протеинурии развивается при снижении дозы кортикостероидов или в течение 2 нед после их отмены, используют термин *стероидная зависимость* [29, 82]. При частых обострениях и стероидной зависимости, как правило, сохраняется чувствительность к преднизолону, однако частое длительное назначение его в больших дозах приводит к развитию серьезных побочных эффектов, включая ятрогенный синдром Кушинга, стероидный диабет, задержку жидкости, артериальную гипертензию, инфекции, миопатию, остеопороз с патологическими переломами, стероидные язвы желудка, катаракту, кожные изменения, психические расстройства и пр. [147]. В случаях стероидной зависимости, частых обострений, развития стероидной токсичности, а также при наличии относительных противопоказаний для назначения преднизолона (выраженное ожирение, декомпенсированный сахарный диабет, выраженный остеопороз, психические расстройства) и при стероидной резистентности терапия БМИ проводится с использованием иммуносупрессивной терапии (цитостатики и/или биологические препараты).

Хотя при БМИ у взрослых можно рассчитывать на развитие ремиссии в течение 4–8 нед, по крайней мере, у 60% пациентов [29], прием преднизолона в высокой дозе в течение 4–16 нед и последующее его постепенное снижение на протяжении, по крайней мере, 6 мес могут приводить к развитию серьезных побочных эффектов. Поэтому, помимо назначения преднизолона и/или цитостатиков и биологических препаратов для лечения обострения, лечение БМИ

включает не только терапию, направленную на лечение и профилактику осложнений нефротического синдрома, но и на профилактику осложнений самой терапии ГК.

Стероидный остеопороз. Одним из наиболее частых и серьезных инвалидирующих осложнений приема ГК является потеря костной ткани с развитием остеопороза и костных переломов. Риск развития переломов зависит от суточной и кумулятивной дозы ГК [148], при этом отрицательное влияние на костную ткань оказывают не только высокие, но и низкие (2,5–7,5 мг/сут) дозы преднизолона [149, 150].

Потеря костной ткани при гиперкортицизме носит диффузный характер, поражая как трубчатые, так и губчатые кости, с предрасположенностью к поражению осевого скелета с развитием спонтанных переломов позвонков или ребер. Кроме того, при длительном приеме ГК у 9–40% пациентов развивается асептический некроз головки бедренной кости [150].

Основной механизм развития стероидного остеопороза заключается в прямом действии ГК на остеобласты и остеокласты со снижением продукции и тех, и других, активизации апоптоза остеобластов, что приводит к увеличению продолжительности жизни остеокластов [151–153]. В начале терапии ГК резорбция кости повышается. Именно на первых стадиях стероидного остеопороза потеря костной ткани наиболее значительна и переломы костей возникают, как правило, в течение первых 3–6 мес от начала терапии. В целом, риск переломов зависит от длительности лечения и дозы преднизолона [148, 154]. При длительном приеме ГК резорбция кости с повышенной сменяется на пониженную из-за супрессии остеокластов, и, таким образом, подавленными оказываются как процесс образования кости, так и резорбция кости, но подавление образования кости преобладает [155].

Профилактика остеопороза начинается с коррекции стиля жизни, включая прекращение курения и избыточного потребления алкоголя, умеренные физические нагрузки, адекватную по калорийности и содержанию белков и соли диету. Важно знать, что ограничение в диете соли уменьшает экскрецию кальция, что объясняют натриево-кальциевыми взаимодействиями как в проксимальном, так и в дистальном канальцах [156, 157].

Для профилактики стероидного остеопороза всем пациентам, получающим ГК, рекомендуется назначение кальция (1000–1500 мг/сут) и витамина D (холекальцеферола) (800–1000 МЕ/сут) [54]. ГК снижают абсорбцию кальция в кишечнике и

увеличивают его почечную экскрецию. Витамин D, напротив, увеличивает кишечную абсорбцию кальция. Однако только кальций и витамин D, как правило, недостаточны для предотвращения потери костной массы и уменьшения риска переломов и должны рассматриваться как дополнительная терапия в лечении и профилактике стероидного остеопороза.

Гораздо более высокой биологической активностью по сравнению с холекальцеферолом при приеме ГК обладают активные формы витамина D – кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D) и альфакальцидол. Хотя кальцитриол и альфакальцидол более эффективны для защиты костной ткани, однако из-за риска развития гиперкальциемии и гиперкальциурии, и при отсутствии других показаний для их назначения, в частности, почечной дисфункции, они используются реже.

Кальцитриол, образующийся в почках при гидроксилировании кальцидиола (1,25-гидроксивитамин D), является самым активным метаболитом, считающимся гормоном. Альфакальцидол – это пролекарство, предшественник кальцитриола, он превращается в кальцитриол, метаболизируясь в печени. После приема внутрь альфакальцидол (в отличие от кальцитриола) действует более медленно, что снижает риск гиперкальциемии. При остеопорозе средняя терапевтическая доза кальцитриола составляет 0,5 мкг/сут, альфакальцидола – 1,0 мкг/сут. В связи с риском развития гиперкальциурии при приеме этих препаратов рекомендуется измерение суточной экскреции кальция [158–160]. При появлении выраженной гиперкальциурии (> 400 мг/сут) к терапии могут быть присоединены тиазиды, имеющие гипокальциурическое действие и оказывающие защитный эффект в отношении образования камней и возможной потери костной ткани. Петлевые диуретики, в отличие от тиазидов, увеличивают экскрецию кальция [161], что также необходимо принимать во внимание у пациентов с отечным синдромом.

Тем не менее, эффект активных форм витамина D в отношении увеличения плотности костной ткани при терапии ГК оказывается довольно умеренным по сравнению с эффектом бифосфонатов, которые в настоящее время считаются терапией первой линии стероидного остеопороза и эффективность которых при стероидном остеопорозе продемонстрирована в клинических исследованиях [150, 162]. Бифосфонаты ингибируют распад гидроксиапатита и, таким образом, эффективно подавляют резорбцию кости [163]. Их назначение рекомендуется при длительности лечения ГК более

3 мес при наличии дополнительных факторов риска остеопороза и костных переломов (женщины в менопаузе, пожилые люди, указания на ранее перенесенные переломы). Более того, в группе высокого риска их применение является экономически эффективным [164]. Прием бифосфонатов рекомендуется на протяжении всего периода приема ГК. При этом пациенты должны продолжать прием кальция и витамина D в адекватных дозах.

Осторожно назначают бифосфонаты женщинам детородного периода, в связи возможным риском для плода. Данные об эффективности и безопасности бифосфонатов у пациентов с СКФ < 30–35 мл/мин недостаточны в связи с отсутствием проспективных исследований у этой группы пациентов. Есть данные о нефротоксичности бифосфонатов, с развитием при их применении, в частности, золедроната и памидроната, острого тубулоинтерстициального нефрита и, вследствие прямого токсического действия на подоциты, коллапсирующего варианта ФСГС [165, 166]. Наиболее безопасным в плане нефротоксичности представляется в настоящее время ибандронат [167]. Среди потенциальных побочных эффектов при длительном приеме бифосфонатов очень важным является остеонекроз челюсти, риск которого ассоциируется с плохой гигиеной полости рта, проведением инвазивных зубоортопедических процедур, в том числе экстракции и протезирования зубов, и длительным внутривенным введением бифосфонатов в больших дозах. Оказывает ли негативное влияние на развитие остеонекроза проводимая этим пациентам химиотерапия или прием ГК, окончательно не ясно [163]. Описаны также атипичные переломы других локализаций и их плохое заживление, в частности, диафиза бедренной кости, но их риск достаточно низкий (≈ 2 случая на 10000 пациентов/год) [168–170].

При наличии противопоказаний для бифосфонатов или при их непереносимости, при необходимости усиления терапии назначают кальцитонин, который, однако, не является терапией первой линии при лечении стероидного остеопороза. Кальцитонин уменьшает потерю костной ткани, ингибируя резорбцию кости остеокластами [171]. Кроме того, при приеме кальцитонина отмечено, что он может уменьшать боли при переломах позвоночника [172].

Анаболическим эффектом на образование костной ткани обладает рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон [rhPTH(1–34)] терипаратид. Его ежедневное назначение предупреждает индуцируемое ГК усиление апоптоза остеобластов и остеоцитов, снижение числа остеобластов, уменьшение

остеогенеза и прочности кости [150]. Показана эффективность терипаратида в отношении увеличения плотности костной ткани у пациентов, получающих терапию ГК [173]. Однако при остеопорозе, индуцируемом ГК, эффект терипаратида менее выражен по сравнению с другими формами остеопороза. При этом имеют значение большая доза ГК, наличие почечной дисфункции, сопутствующая терапия, уровень инсулиноподобного фактора роста-1 и др. [150]. Наибольший эффект при применении терипаратида ожидается при исходно очень низкой плотности костной ткани и у пациентов с переломами, несмотря на лечение бифосфонатами [173].

Иммunosupрессивная терапия

Иммunosupрессия может назначаться в качестве самостоятельного лечения или в сочетании с малыми дозами преднизолона (10–15 мг/сут). Особое место в лечении БМИ занимает циклоспорин А, который, с учетом современных знаний о механизмах его действия, мы в своей практике относим к иммуносупрессивной терапии первой линии.

Циклоспорин А (ЦсА). Согласно классическим представлениям, ЦсА является ингибитором кальциневрина и обратимо ингибирует пролиферацию лимфоцитов, в первую очередь Т-клеток. Главной мишенью действия циклоспорина являются CD4+Т-клетки (Т-хелперы), в которых он блокирует синтез ИЛ-2, необходимого для генерации и пролиферации Т-цитотоксических клеток из их предшественников. Активация транскрипции гена ИЛ-2 в ядре Т-хелпера зависит от действия транскрипционного фактора, носящего название NFAT (нуклеарный фактор активированных Т-клеток). NFAT в покоящемся Т-лимфоците располагается в цитозоле и может переместиться в ядро клетки (к месту транскрипции гена ИЛ-2) только в случае своей дефосфорилизации (потери 3 остатков фосфорной кислоты). Дефосфорилизация NFAT осуществляется под действием внутриклеточного энзима – кальциневрина. Кальциневрин, с биохимической точки зрения, представляет собой серин-треонин-фосфатазу и состоит из двух субъединиц кальмодулина (59kDa) и регуляторной субъединицы (19kDa), активируемой ионами Ca⁺⁺ (запускающими процесс активации NFAT). Циклоспорин, проникая через клеточную мембрану лимфоцита, попадает в цитозоль клетки, где соединяется с циклофиллином. Внутриклеточный белок циклофиллин (18kDa) отвечает за процесс β -складывания протеинов и приобретение ими третичной структуры. Он также способствует их транспорту внутри клетки. В настоящее время установлено, что циклофиллины участвуют в про-

цессах репликации РНК и протеинов вируса гепатита С (важный механизм плейотропного эффекта циклоспорина при вирусном гепатите С) [174]. Нативный циклофиллин и свободный циклоспорин не оказывают какого-либо действия на кальциневрин. Однако комплекс циклоспорина с циклофиллином обладает выраженным ингибирующим эффектом на серин-треонин-фосфатазу, в результате чего нарушается процесс дефосфорилизации NFAT, а следовательно его транслокация в ядро. Кроме транскрипции гена ИЛ-2, NFAT также отвечает за транскрипцию генов интерферона γ и тумор-некротизирующего фактора- α (ТНФ- α) [13].

Но эффекты ЦсА не ограничиваются иммуносупрессией [14]. ЦсА действует непосредственно на уровне подоцита, оказывая прямой антипротеинурический эффект за счет стабилизации его актинового цитоскелета посредством блокады дефосфорилирования синаптоподина [175–77].

Основная функция внутриклеточного белка синаптоподина заключается в стабилизации α -актинового цитоскелета. Синаптоподин препятствует деградации внутриклеточного энзима RhoA-GTPase, который, в свою очередь, принимает участие в образовании пучковых волокон из более тонких α -актиновых нитей. Пучковые волокна, называемые также стресс-волоконками, не просто стабилизируют цитоскелет, а делают его динамичным, что обеспечивает ножковым отросткам подоцитов подвижность [38, 178, 179]. Одновременно синаптоподин препятствует образованию клеткой мелких, цитоплазматических выростов – филоподий, называемых так из-за того, что они имеют сродство друг к другу (наподобие «капель ртути»), в результате чего облегчается процесс слияния ножковых отростков подоцитов [180]. Выполнять вышеописанные функции синаптоподин может только при двух условиях: во-первых, находясь в фосфорилированной форме, а, во-вторых, будучи связанным с другим белком, носящим условное название 14-3-3. Фосфорилирование синаптоподина обуславливает прочность его связи с протеином 14-3-3, а следовательно, обеспечивает выполнение синаптоподином своих функций по стабилизации цитоскелета.

В цитоплазме подоцита находится энзим кальциневрин (серин-треонин-фосфатаза), подобный такому же энзиму в Т-лимфоцитах. Кальциневрин дефосфорилирует синаптоподин, который из-за этого теряет свою связь с протеином 14-3-3 и моментально подвергается протеолизу под действием катепсина-L. Полагают, что активность подоцитарного кальциневрина резко возрастает при

воздействии на эпителиальную клетку патогенных факторов. Понятно, что циклоспорин, блокируя кальциневрин по уже известному механизму, обеспечивает стабилизацию синаптоподина и тем самым его связь с протеином 14-3-3 [38, 175–177].

Таким образом, ЦсА, помимо воздействия на иммунное (Т- и В-лимфоциты) звено патогенеза первичных и вторичных гломерулопатий, обладает уникальными свойствами восстанавливать структуру и функцию подоцитов, что определяет его выраженный антипротеинурический эффект при НС.

ЦсА успешно применяется при лечении подоцитопатий и, в частности, БМИ. ЦсА (в виде микроэмульсии) назначается в дозе 3–5 мг/кг/день в 2 приема. Начальная доза может быть 2–3 мг/кг/день с увеличением дозы каждые 2 нед до достижения ремиссии, максимальной дозы или токсичности [29, 97, 145, 181].

ЦсА имеет большую межиндивидуальную биодоступность при пероральном приеме. При этом он является лекарством с низким терапевтическим индексом, что означает узкий диапазон между терапевтической и токсической концентрациями. Это требует индивидуализации и постоянного контроля дозы на основе определения концентрации препарата в крови для обеспечения терапевтического эффекта и предотвращения токсических реакций. Наилучшим методом определения профиля препарата в крови является 12-часовая серийная оценка концентрации препарата в крови с построением кривой «концентрация – время» и оценкой площади под кривой (AUC_{0-12}). Традиционно используется нулевая точка C_0 (минимальный уровень), которая определяет уровень ЦсА в крови через 12 ч после приема препарата. Оптимальным значением по нулевой точке (C_0) может считаться уровень 100–200 нг/мл. Существует мнение, что точка C_2 (через 2 ч после приема) лучше коррелирует с площадью под кривой и, следовательно, тоже может быть использована для подбора дозы [182–185]. Однако целевые концентрации ЦсА в точке C_2 для пациентов с гломерулярными болезнями, в отличие от реципиентов трансплантатов, пока еще однозначно не определены [145, 146, 186, 187].

Побочные эффекты при применении ЦсА являются дозозависимыми и при применяемых в нефрологической практике дозах они, как правило, выражены умеренно и являются обратимыми. К наиболее частым относятся артериальная гипертензия, нефротоксичность, гирсутизм, гиперплазия десен, тремор, гиперлипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, кроме того, частые, но обычно мягкие и транзиторные расстройства ЖКТ в виде

анорексии, тошноты, рвоты, диареи, абдоминального дискомфорта, а также гиперкалиемия и, как для любой иммуносупрессии, инфекции [147, 181].

При лечении ЦСА ремиссия достигается, как правило, в течение 12 нед лечения. В связи с высоким риском рецидива при резкой отмене ЦСА общим правилом при лечении ЦА является длительное лечение и постепенное снижение дозы. При этом возможно два подхода. При первом, после 3 мес стабильной ремиссии дозу постепенно очень медленно снижают до минимальной, поддерживающей ремиссию (обычно меньше 1–2 мг/кг/сут) с общей длительностью лечения 12–24 мес [145]. Наш опыт ведения таких больных позволяет рекомендовать второй подход, при котором, несмотря на достижение ремиссии, первоначальная доза ЦСА назначается в течение 12 мес, затем её постепенно (0,5 мг/кг/сут с 4–8-недельными интервалами) уменьшают до минимальной поддерживающей (не более 2 мг/кг/сут) и сохраняют её до общей продолжительности курса терапии до 24 мес. Такая длительность лечения, с постепенной отменой ЦСА, увеличивает вероятность устойчивой ремиссии [181, 188].

При применении ЦСА в качестве базовой терапии обострения он назначается в указанных выше дозах в сочетании с преднизолоном в дозе 0,6 мг/кг/сут в течение месяца, желателно в альтернирующем режиме. Далее дозу преднизолона постепенно снижают до 0,15 мг/кг/сут (не более 15 мг/сутки) и сохраняют её до 12 мес. По истечении первых 12 мес дозу преднизолона снижают далее, до поддерживающей – 0,10 мг/кг с общей длительностью лечения до 24 мес. Для поддержания ремиссии возможно применение одного ЦСА. Однако представляется патогенетически целесообразным сочетанное назначение ЦСА с низкими дозами преднизолона до окончания приема ЦСА с общей длительностью лечения до 24 мес [13, 189]. При рецидиве протеинурии не-нефротического уровня доза ЦСА может быть временно увеличена на 1–2 мес и затем вновь постепенно снижена.

Для предотвращения развития нефротоксичности при применении ЦСА необходимо контролировать уровень креатинина крови каждые 2 нед в течение первых 2 мес, затем один раз в месяц в течение 6 мес и затем, по крайней мере, раз в 2 мес. При увеличении концентрации креатинина в крови более чем на 30% по сравнению с его базальным уровнем (даже в пределах нормального диапазона) требуется снижение дозы ЦСА – обычно на 1 мг/кг/сут. Если доза снижена на 1 мг/кг/сут и через 1–2 нед уровень креатинина остается >30% от началь-

ного, ЦСА временно отменяется. Когда креатинин снижается до уровня, не превышающего начальный на 15%, можно возобновить ЦСА в более низких дозах [147, 190]. Несмотря на потенциальную нефротоксичность ЦСА, наблюдения за пациентами, получавшими ЦСА до 4–7 лет, показывают, что длительный прием препарата в низких дозах может быть безопасным [188, 191]. Тем не менее, при длительности лечения до 2 лет и более для выявления морфологических признаков циклоспориновой токсичности может обсуждаться проведение повторной нефробиопсии [181].

Стоит еще раз подчеркнуть, что отмена ЦСА, как и преднизолона, должна проводиться постепенно из-за риска рецидива при внезапном прекращении приема этих препаратов. При неэффективности ЦСА в течение 6 мес при БМИ лечение должно быть прекращено, а диагноз пересмотрен, возможно, с повторной нефробиопсией.

Широкое применение ЦСА может быть ограничено из-за его высокой стоимости. Для уменьшения дозы, а значит и стоимости препарата (до 37–80%), возможно его совместное применение с ингибиторами СУР3А4, фермента, метаболизирующего ЦСА, в частности, с противогрибковым препаратом кетоконазолом [97, 192, 193]. Данная тактика нашла применение в трансплантационной нефрологии, однако при лечении гломерулопатий используется редко.

Другим препаратом, относящимся к группе ингибиторов кальцинейрина, является **Такролимус – FK-506 (TAC)**, относящийся к макролидам. Комплекс такролимуса, внутриклеточного связывающего белка FKBP-12, кальция, кальмодулина и кальцинейрина ингибирует фосфатазную активность кальцинейрина и подавляет транскрипции ИЛ-2 и интерферона- γ , а также ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, гранулоцит-макрофаг колоний стимулирующего фактора (GM-CSF) и TNF α . Все это приводит к подавлению ранних этапов активации Т-лимфоцитов [194]. По сравнению с ЦСА, TAC вызывает более мощное подавление цитокинов, а его профиль побочных эффектов несколько отличен от ЦСА. И все же к наиболее частым побочным эффектам, являющимся дозозависимыми, относятся нефротоксичность, артериальная гипертензия, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипергликемия, тремор, желудочно-кишечные расстройства, алоpecia. TAC, по сравнению с ЦСА, не вызывает гипертрихоза и гиперплазии десен, характеризуется меньшей нефротоксичностью [194, 195], но чаще возникает гипергликемия. При приеме TAC необходимы постоянный контроль функции почек

и мониторинг других побочных эффектов, желательна определение уровня препарата в крови, что значительно увеличивает стоимость лечения. Такролимус назначают в дозе 0,1–0,2 мг/кг/сут, с постепенным снижением дозы до поддерживающей при получении клинического эффекта.

Информация о применении ТАС при БМИ ограничена. Известно о хороших результатах назначения ТАС при стероидзависимом и стероидрезистентном нефротическом синдроме у детей [196, 197] и у взрослых [198–201]. Для оценки места ТАС в лечении БМИ необходимы длительные рандомизированные контролируемые исследования.

Еще одним препаратом, широко применяемым при БМИ при стероидной резистентности, стероидной зависимости, при частом рецидивировании, а также при противопоказаниях к преднизолону и до сих пор, несмотря на высокую токсичность, считающийся стандартом в этих ситуациях [97], является **циклофосфамид** (ЦФ), являющийся цитостатиком алкилирующего действия. Однако, несмотря на экономические преимущества (невысокая цена), назначение ЦФ нежелательно из-за его токсичности, включающей миелотоксичность, развитие тяжелых и оппортунистических инфекций, геморрагический цистит, риск злокачественных новообразований, гонадотоксичность, а также желудочно-кишечные расстройства, облысение. Кроме того, при назначении ЦФ его эффективность при частых обострениях и стероидной зависимости гораздо выше, чем при стероидной резистентности. А те пациенты, кто при стероидной резистентности чувствителен к ЦФ, как правило, чувствителен и к ЦсА [101]. ЦФ может назначаться перорально в дозе 2–2,5 мг/кг/сут в течение 8–12 нед или внутривенно 500–750 мг/м²/мес в течение 6 мес [82, 202]. ЦФ при стероидной зависимости и при частых обострениях обычно назначается в сочетании с малыми дозами преднизолона, но считается, что при частых обострениях он высокоэффективен и при самостоятельном назначении. Суммарная доза ЦФ не должна превышать 200 мг/кг [29]. Кроме того, из-за кумулятивного характера токсических эффектов повторные курсы терапии ЦФ назначаться не должны [145].

Препараты **микофеноловой кислоты** (МФК) (микофенолата мофетил – ММФ, кишечнорастворимый микофенолат натрия – КР-МН) также используются при БМИ. МФК – ингибитор ключевого фермента синтеза *de novo* гуанозинового нуклеотида – инозин 5-монофосфат дегидрогеназы, преимущественно изоформы II типа, вследствие чего происходит селективное ингибирование акти-

вированных Т- и В-лимфоцитов, не имеющих других путей синтеза нуклеотидов. МФК не оказывает существенного влияния на другие ткани с высокой пролиферативной активностью (нейтрофилы, кожа, кишечник, костный мозг), которые имеют запасной путь ресинтеза нуклеотидов [203]. Это объясняет меньшую токсичность МФК по сравнению с ЦФ. К побочным эффектам МФК относятся желудочно-кишечные расстройства, инфекции, лейкопения, лимфопения, гепатотоксичность, при длительном применении увеличивается риск развития злокачественных новообразований [147].

Препараты МФК вызывают ремиссию БМИ при стероидной чувствительности, частых обострениях и стероидной зависимости, а также при неэффективности ЦФ [204–207].

Однако данные о применении препаратов МФК при БМИ не подтверждены большими контролируемыми исследованиями. Существует мнение, что МФК оказывает лучший эффект при пролиферативных формах гломерулонефритов [208]. Вероятно, препараты МФК могут быть назначены пациентам с БМИ с частыми обострениями и с осложнениями стероидной терапии при наличии возможных противопоказаний для ЦсА. Начальная доза для взрослых может быть 2 г/сут для ММФ (1440 мг для КР-МН), которая назначается до развития полной ремиссии с последующим снижением дозы до 1,5 г/сут (1080 мг для КР-МН) на 2 мес, а затем и до 1 г/сут (720 мг для КР-МН). В такой дозе при хорошей переносимости возможно продолжение лечения до 2 лет. Однако при отмене препарата после лечения в течение 1–2 лет описаны рецидивы в 68% случаев [29].

Ритуксимаб (РТХ) – представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20, расположенным на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах и вызывает лизис этих клеток по комплемент-зависимому и комплемент-независимому механизмам. При широком использовании в клинической практике РТХ характеризуется безопасностью и хорошей переносимостью у большинства пациентов. Тем не менее, могут встречаться инфузионные реакции (лихорадка, озноб, сыпь, бронхоспазм, гипотензия) и тяжелые инфекции вследствие лейкопении и гипогаммаглобулинемии.

Области применения РТХ при иммунной патологии почек в настоящее время быстро расширяются, в частности с 2013 года в показания к его применению включены АНЦА-ассоциированные васкулиты. Имеются сообщения об успешных

однократных и повторных назначениях этого препарата при БМИ при стероидной зависимости и стероидной резистентности. Единых схем назначения РТХ при БМИ нет. Вводимые дозы варьируют между 375 мг/м² раз в неделю в течение 4–6 нед и однократным введением той же дозы. Длительность ремиссии, как правило, соответствовала длительности супрессии В-клеток, возможно развитие рецидивов [209–215]. Предлагается использование препарата в качестве стероидсберегающего препарата при стероидной резистентности и стероидной зависимости [216–218].

Учитывая, что в патогенезе БМИ основное значение придается гипотетическому циркулирующему фактору, выделяемому Т-лимфоцитами, эффект РТХ при этой болезни оказался неожиданным. В качестве теоретического обоснования эффекта РТХ при БМИ обсуждаются возможные механизмы влияния В-лимфоцитов на активацию и регуляцию Т-лимфоцитов как за счет секреции цитокинов (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста бета, ИЛ-6), так и посредством прямого их контакта за счет экспрессии на поверхности клеток молекул, обеспечивающих костимулирующие сигналы (CD80/86, МНСН, CD40, ОХ40). Одна интересная теория предполагает, что эффект РТХ осуществляется не только за счет истощения В-клеток, но и за счет, по крайней мере, частично, индукции Т-регуляторных клеток [219, 220]. Кроме того, Fornoni и соавт. [221] показали, что РТХ, помимо действия на В-лимфоциты, оказывает непосредственный эффект на подоциты, стабилизируя их цитоскелет, и предупреждает их апоптоз за счет взаимодействия с продуцируемым подоцитами протеином SMPDL-3b (подобная кислотой сфингомиелиназе фосфодиэстераза 3b) и регулирования активности кислотой сфингомиелиназы (ASM-азы).

Для принятия обоснованного решения о назначении РТХ необходима информация, полученная в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях.

Азатиоприн (АЗА) – дериват меркаптопурина-6, включаясь в метаболические реакции, нарушает синтез нуклеиновых кислот, ингибируя пролиферацию клеток, особенно лимфоцитов. В высоких дозах (10 мг/кг) угнетает функцию костного мозга, подавляет пролиферацию гранулоцитов, вызывает лейкопению. Опыт применения АЗА при БМИ небольшой и неопределенный, но есть данные об эффективности АЗА при БМИ, резистентной к кортикостероидам [222].

В целом, при БМИ при наличии чувствительности к кортикостероидам отдаленный прогноз,

как правило, благоприятный, и у большинства взрослых пациентов развивается стойкая ремиссия. Прогноз в отношении почечной функции также благоприятный. Алгоритм лечения БМИ у взрослых представлен на рис. 13.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Coggis CH. Minimal change nephrosis in adults. In: Zurukzogl W, ed. *Treatable and Preventable Glomerular Disease*, Karger, Basel, Switzerland, 1981. 336-344. Proceedings of the 8th International Congress of Nephrology
2. Lewis EJ. Management of the nephrotic syndrome in adults. In: Caeron JS, Glassock RJ, eds. *The Nephrotic Syndrome*. Dekker, New York, 1988. 461-521
3. Cameron, JS Hick J. The origins and development of the concept of a 'nephrotic syndrome' *Am J Nephrol* 2002; 22: 240-247
4. Volhard F, Fahr T. *Die Brighsche Nierenkrankheit, Klinik, Pathologie und Atlas*. J.Springer, Berlin, 1914
5. Fogazzi GB, E Ritz Novel classification of glomerulonephritis in the monograph of Franz Volhard and Theodor Fahr. *Nephrol Dia Transplant* 1998; 13(11): 2965-2967
6. Luft FC, Dietz R Franz. Volhard in historical perspective. *Hypertension* 1993; 22(2):m253-256
7. Серов ВВ, Варшавский ВА Что называть гломеруло-нефритом: спорные вопросы классификации. *Арх пат* 1987; (1): 67-75
8. Варшавский ВА, Проскурнева ЕП, Гасанов АБ, и др. Об уточнении клинико-морфологической классификации хронического гломеруло-нефрита. *Нефрология и диализ* 1999; 1:(2-3) : 100–106
9. <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/N00-N99>,
10. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3): 529-542
11. Wang SX, Zhang YK, Zhao MH, Zou WZ. Ultrastructural features and expression of cytoskeleton proteins of podocyte from patients with minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Shi SF Ren Fail* 2008; 30(5): 477-483
12. Kavoura E, Gakiopoulou H, Paraskevaki H, et al. Immunohistochemical evaluation of podocalyxin expression in glomerulopathies associated with nephrotic syndrome. *Hum Pathol* 2011; 42(2): 227-235
13. Смирнов АВ. Лечение гломерулопатий циклоспорином. Правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология* 2010; 14(4): 9-22
14. Primary nephritic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A report of the International Study of kidney Disease in children. *Kidney Int* 1981;20:765-71. [No authors listed]-
15. Begum A, Rahman H, Hossain MM, et al. Histological variant of nephrotic syndrome with atypical presentation in children. *Mymensingh Med J* 2009; 18(1) 42-46
16. Maruyama M, Toyoda M, Umezono T, et al Clinical significance of IgM deposition in the mesangium and mesangial hypercellularity in adult minimal change nephrotic syndrome. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2006; 48(1): 14-21
17. D'Agati VD, Jannette JCh, Silva FG. *Non-Neoplastic kidney Diseases*. Chapter 5: Minimal Change Disease ARP Press, Wasington, 2005; 105-125
18. Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, D'Agati V, Silva FG et al. *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. Chapter 4: Glomerular Disease associated with nephrotic syndrome and proteinuria. Cambridge University Press 2009; 79-127
19. Tsukada M, Honda K, Nitta K, et al. [Incidental mesangial IgA deposition in minimal change nephrotic syndrome(MCNS)]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2003; 45(7): 681-688
20. Choi J, Jeong HJ, Lee HY, et al. Significance of mesangial

- IgA deposition in minimal change nephrotic syndrome: a study of 60 cases. *Yonsei Med J* 1990; 31(3): 258-263
21. Westhoff TH, Waldherr R, Loddenkemper C, et al. Mesangial IgA deposition in minimal change nephrotic syndrome: coincide in different entities or variant of minimal change disease. *Clin. Nephrol* 2006; 65(3): 203-207
 22. Soma J, Saito T, Sato H, et al. [Minimal change nephrotic syndrome with predominant mesangial IgA deposits: clinicopathological study]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1991; 33(2): 153-159
 23. Kerjaschki D. Dysfunctions of cell biological mechanisms of visceral epithelial cell (podocytes) in glomerular diseases. *Kidney Int* 1994; 45: 300-313
 24. Chuang PY, He JC. Signaling in regulation of podocyte phenotypes. *Nephron Physiol* 2009; 111 (2): 9-15
 25. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. The urinary podocyte as a marker for the differential diagnosis of idiopathic focal glomerulosclerosis and minimal-change nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2000; 20(3): 175-179
 26. Shi SF, Wang SX, Zhang YK, et al. Ultrastructural features and expression of cytoskeleton proteins of podocyte from patients with minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Ren Fail* 2008; 30(5): 477-483
 27. Van den Berg JG, van den Bergh Weerman MA, Assmann KJ, et al. Podocyte foot process effacement is not correlated with the level of proteinuria in human glomerulopathies. *Kidney Int* 2004; 66(5): 1901-1906
 28. Deegens JK, Dijkman HB, Borm GF, et al. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2008; 74(12): 1568-1576
 29. Coppo R, Ponticelli C. Minimal change nephropathy. In: Ponticelli C, Glassock R.F., eds. *Treatment of primary glomerulonephritis*. 2-nd ed. Oxford university press, N-Y, 2009, 179-213
 30. Audard V, Lang P, Sahali D. [Minimal change nephrotic syndrome: new insights into disease pathogenesis]. *Med Sci (Paris)*. 2008; 24(10): 853-858
 31. Morales-Ruiz M, Fulton D, Sowa G, et al. Vascular endothelial growth factor-stimulated actin reorganization and migration of endothelial cells is regulated via the serine/threonine kinase Akt. *Circ Res* 2000; 86(8): 892-896
 32. Sung, SH, Ziyadeh FN, Wang A, et al. Blockade of vascular endothelial growth factor signaling ameliorates diabetic albuminuria in mice. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(11): 3093-3104
 33. McCarthy E T, Sharma M, Savin VJ. Circulating Permeability Factors in Idiopathic Nephrotic Syndrome and Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(11): 2115-2121
 34. Bakker WW, Borghuis T, Harmsen MC, et al. Protease activity of plasma hemopexin. *Kidney Int* 2005; 68(2), 603-610
 35. Lai KW, Wei CL, Tan LK, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(5): 1476-1485
 36. Abdel-Hafez M, Shimada M, Lee PY, et al. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy: is there a common link? *Am J Kidney Dis* 2009; 54(5): 945-953
 37. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell Biology of the Glomerular Podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83:253-307
 38. Faul C, Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, et al. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. *Trends cell biol* 2007; 17 (9): 428-437
 39. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 2006; 354(13): 1387-1401
 40. Piscione TD, Licht C. Genetics of proteinuria: an overview of gene mutations associated with nonsyndromic proteinuric glomerulopathies. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18(4): 273-289
 41. Saleem MA. New developments in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(5): 699-709
 42. Lahdenkari AT, Kestilä M, Holmberg C, et al. Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *Kidney Int* 2004; 65(5): 1856-1863
 43. Shono A, Tsukaguchi H, Kitamura A, et al. Predisposition to relapsing nephrotic syndrome by a nephrin mutation that interferes with assembly of functioning microdomains. *Hum Mol Genet* 2009; 18(16): 2943-2956
 44. Regele HM, Filipovic E, Langer B et al. Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 403-404
 45. Giannico G, Yang H, Neilson EG, Fogo AB. Dystroglycan in the diagnosis of FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(11): 1747-1753
 46. Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med*. 2011; 17(1): 117-122
 47. Reiser J, von Gersdorff G, Loos M, et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 113(10): 1390-1397
 48. Garin EH, Mu W, Arthur JM, et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2010; 78(3): 296-302
 49. Araya C, Diaz L, Wasserfall C et al. T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1691-1698
 50. Glassock, R.J. Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 6):vi52 - vi58
 51. Lien YH, Lai LW. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(2): 85-95
 52. Auguet, T, Lorenzo, A, Colomer, E, et al. Recovery of minimal change nephrotic syndrome and acute renal failure in a patient with Renal cell carcinoma. *Am J Nephrol* 1998; 18: 433-435
 53. Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47(2): 203-210
 54. Hertig A, Droz D, Lesavre P, et al. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: coincidence or not? *Am J Kidney Dis* 2002; 40(6): 1179-1184
 55. Lewis EJ, Schwartz MM, Korbet SM, Chan TM, eds. *Lupus Nephritis*, 2nd ed. Oxford University Press, N-Y, 2011, p.325
 56. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 1986; 30(4): 465-473
 57. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006; 69(12): 2251-2260
 58. Sayegh J, Boisliveau V, Boyer F, et al. Steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome in Waldenström macroglobulinemia. *Ann Hematol* 2013; 92(3): 425-426.
 59. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70(1): 39-58
 60. Whelan TV, Hirszel P. Minimal-change nephropathy associated with pancreatic carcinoma. *Arch Intern Med* 1988; 148(4): 975-976
 61. Meyrier A, Delahousse M, Callard P, Rainfray M. Minimal change nephrotic syndrome revealing solid tumors. *Nephron* 1992; 61(2): 220-223
 62. Miyajima S, Taguchi Y, Tanaka E, et al. [A case of pulmonary adenocarcinoma accompanied by minimal change nephrotic syndrome, antiphospholipid syndrome and warm-type autoimmune hemolytic anemia]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2006; 44(9): 631-635. [Article in Japanese]
 63. Macanovic M, Peat D. Minimal change nephropathy with adenocarcinoma of breast. *J R Soc Med* 2000; 93(10): 539
 64. Chan PC, Lau CC, Cheng IK, et al. Minimal change glomerulopathy in two patients after thymectomy. *Singapore Med J* 1990; 31(1): 46-47
 65. Bacchetta J, Ranchère D, Dijoud F, Droz JP. Mesothelioma of the testis and nephrotic syndrome: a case report. *J Med Case Rep* 2009; 3: 7248
 66. Aoyama, M, Sugimoto, T, Yokono, T, et al. Minimal-change nephropathy and chronic hepatitis C infection: coincidental or associated? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1479-1480
 67. Stubanus M, Göbel H, Rieg S, et al. Quiz page. Minimal change glomerulonephritis associated with secondary syphilis.

Am J Kidney Dis 2007; 49(6): A49-50

68. Almansori, M, Kovithavongs, T, Qarni, MU. Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated minimal-change disease. *Clin Nephrol* 2005; 63:381-384

69. Alper AB Jr, Meleg-Smith S, Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(5): 1086-1890.

70. Sakarcan A, Thomas DB, O'Reilly KP, Richards RW. Lithium-induced nephrotic syndrome in a young pediatric patient. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(4): 290-292

71. Belghiti D, Patey O, Berry JP, et al. [Lipoid nephrosis of toxic origin. 2 cases]. *Presse Med* 1986; 15(39): 1953-1955. [Article in French]

72. Tang HL, Chu KH, Mak YF, et al. Minimal change disease following exposure to mercury-containing skin lightening cream. *Hong Kong Med J* 2006; 12(4): 316-318

73. Tang HL, Mak YF, Chu KH, et al. Minimal change disease caused by exposure to mercury-containing skin lightening cream: a report of 4 cases. *Clin Nephrol*. 2013;79(4): 326-334

74. Mori S, Matsushita Y, Arizono K. Minimal-change nephrotic syndrome associated with isoniazid in anti-tuberculosis chemoprophylaxis for a patient with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2011; 50(3): 253-257

75. Takeuchi T, Takegawa M, Ito Y, et al. [Minimal change nephrotic syndrome developing in a rheumatoid arthritis patient under etanercept treatment]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2008; 31(3): 178-182. [Article in Japanese]

76. Tasic V, Lozanovski VJ, Ristoska-Bojkovska N, et al. Nephrotic syndrome occurring during tiopronin treatment for cystinuria. *Eur J Pediatr* 2011;170(2):v247-249

77. Silva S, Maximino J, Henrique R, et al. Minimal change nephrotic syndrome after stem cell transplantation: a case report and literature review. *Journal of Medical Case Reports* 2007, 1:121

78. Troxell ML, Pilapil M, Miklos DB, et al. Renal pathology in hematopoietic cell transplantation recipients. *Mod Pathol* 2008; 21(4): 396-406

79. Raml A, Sedlak M, Schmekal B, et al. Spontaneous remission of therapy-resistant minimal change nephritis in an adult woman 12 years after onset of the disease. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156(13-14): 421-425

80. Colattur SN, Korbet SM. Long-term Outcome of Adult Onset Idiopathic Minimal Change Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2000; 11(3): 334-344

81. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, et al. The nephrotic syndrome in adults with minimal change glomerular lesions. *Q J Med* 1974;43: 461-488

82. Waldman, M, Crew, RJ, Valeri, A, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 445-453

83. Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1065-1076

84. Schrier RW, Fassett RG. A critique of the overflow hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998; 53:1111-1117

85. Zacchia M, Trepiccione F, Morelli F, et al. Nephrotic syndrome: new concepts in the pathophysiology of sodium retention. *J Nephrol* 2008; 21(6): 836-842

86. Doucet A, Favre G, Deschênes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(12):1983-1990

87. Deschenes G, Gonin S, Zolty E, et al. Increased synthesis and avp unresponsiveness of Na,K-ATPase in collecting duct from nephritic rats. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2241-2252

88. Besse-Eschmann V, Klisic J, Nief V, et al. Regulation of the proximal tubular sodium/proton exchanger NHE3 in rats with puromycin aminonucleoside (PAN)-induced nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2199-2206

89. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:299-310

90. Passero CJ, Hughey RP, Kleyman TR. New role for plasmin in sodium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(1): 13-19

91. Svenningsen P, Friis UG, Versland JB, et al. Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiol (Oxf)* 2013; 207(3):536-545

92. Lewis DM, Tooke JE, Beaman M, et al. Peripheral microvascular parameters in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998;54(4):1261-1266

93. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2012; 82(6): 635-642

94. Koomans HA. Pathophysiology of oedema in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 Suppl 6: vi30-vi32

95. Theuns-Valks SD, van Wijk JA, van Heerde M, et al. Abdominal Pain and Vomiting in a Boy With Nephrotic Syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 2011; 50(5): 470-473

96. Wang SJ, Tsau YK, Lu FL, Chen CH. Hypovolemia and hypovolemic shock in children with nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Taiwan* 2000; 41(4): 179-183

97. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (2), 156-180

98. Sakarcan A, Timmons C, Seikaly M. Reversible idiopathic acute renal failure in children with primary nephritic syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 723-727

99. Tavares MB, Chagas de Almeida Mda C, Martins RT, et al. Acute tubular necrosis and renal failure in patients with glomerular disease. *Ren Fail* 2012; 34(10): 1252-1257

100. Lowenstein J, Schacht RG, Baldwin DS. Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Med* 1981; 70(2): 227-233

101. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF et al. Adult onset minimal change nephrotic syndrome; a long term follow-up. *Kidney Int* 1986; 29: 1215-1223

102. Stellato T, Cappelleri A, Farina M, et al. Severe reversible acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2010; 23(6): 717-724

103. Morita A, Ishimura E, Tabata T, Shoji et al. Acute renal failure associated with minimal change nephrotic syndrome in an elderly adult. *Osaka City Med J* 1994; 40(1): 37-42

104. Cameron MA, Peri U, Rogers TE, Moe OW. Minimal change disease with acute renal failure: a case against the nephrosarcoma hypothesis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2642-2646

105. Tinawi M, Salinas-Madrigal L, Domoto D Minimal change disease presenting with acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(4): 648-650

106. Agarwal N, Phadke KD, Garg I, Alexander P Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(12): 1289-1292

107. Koomans HA Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(2):221-224

108. Baek JE, Yang WS, Chang JW, et al. Fatty acid-bearing albumin induces VCAM-1 expression through c-Src kinase-AP-1/NF- κ B pathways: effect of L-carnitine. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33(1): 72-84

109. Ishola DA Jr, Post JA, van Timmeren MM, et al. Albumin-bound fatty acids induce mitochondrial oxidant stress and impair antioxidant responses in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2006; 70(4): 724-731

110. Guash A, Myers B. Determinants of glomerular hypofiltration in nephrotic patients with minimal changes nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1571-1581

111. Drummond MC, Kristal B, Myers BD, Deen WM. Structural basis for reduced filtration capacity in nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1994; 4: 187-1195

112. Vande Walle JG, Mael R, Raes A, et al. ARF in children with minimal changes nephritic syndrome may be related to functional changes of the glomerular basal membrane. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 399-404

113. Yalavarthy R, Smith ML, Edelstein C. Acute kidney injury

- complicating minimal change disease: the case for careful use of diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nephrology* (Carlton) 2007; 12(5): 529-531
114. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(3): 513-552
115. Llach, F, Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985, 28: 429-439
116. Glasscock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(8): 2221-2225
117. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008; 117(2): 224-230
118. Lee JK, Baek MS, Mok YM, et al. Successfully treated femoral artery thrombosis in a patient with minimal change nephrotic syndrome. *Chonnam Med J* 2013 Apr; 49(1): 50-53
119. Palmer SC, Nand K, Strippoli GF. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD001537
120. Chen MC, Lam KK, Hsu KT. Spontaneous bacterial peritonitis in adult patients with primary nephrotic syndrome. *Changcheng Yi Xue Za Zhi* 1999; 22(2): 227-233
121. Chen WC, Huang JW, Chen KY, et al. Spontaneous bilateral bacterial empyema in a patient with nephrotic syndrome. *J Infect* 2006; 53(3): e131-134
122. Lin TY, Ni YH, Chang FY, Wang NC. Cytomegalovirus pneumonitis in a patient with nephrotic syndrome receiving low-dose prednisolone and pulmonary tuberculosis. *Am J Med Sci* 2007; 334(5): 393-395
123. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013, 83(6): 1010-1016
124. Lacquaniti A, Bolignano D, Donato V, et al. Alterations of lipid metabolism in chronic nephropathies: mechanisms, diagnosis and treatment. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33(2): 100-110
125. Смирнов АВ. Факторы, определяющие уровни показателей липидного обмена у больных гломерулонефритом без нарушения функции почек и при хронической почечной недостаточности на фоне консервативной терапии. Сообщение 1. Клинические факторы, определяющие уровень липидов и апопротеина-В в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов у больных гломерулонефритом. *Нефрология* 2000, 4(1) : 34-43
126. Anderson Sh, Komers R, Brenner BM. Chapter 26. Renal and systemic manifestations of glomerular diseases In: *Brenner: Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed. Saunders – 2007, p 2448
127. Ellison DH, Wilcox ChS. Chapter 46. Diuretics In: *Brenner: Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed. Saunders – 2007, p. 1646
128. Смирнов АВ, Кучер АГ, Каюков ИГ, Есяян АМ. *Руководство по лечебному питанию для больных хронической болезнью почек*. СПб. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009, 240 с
129. Levine JS, Iglesias J. Diuretic use and fluid management. In: Murray PT, Hall JB, Brady HR, eds: *Intensive Care in Nephrology* London: Taylor & Francis, 2006, 315–333
130. Brater DC. Update in diuretic therapy: clinical pharmacology. *Semin Nephrol* 2011; 31(6): 483-494
131. Lerma E, Berns J, Nissensohn A. *Current Diagnosis and Treatment Nephrology and Hypertension*: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2009, 7-21
132. Dorhout Mees EJ. Does it make sense to administer albumin to the patient with nephrotic oedema? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7): 1224-1226
133. Davenport A. Ultrafiltration in diuretic-resistant volume overload in nephrotic syndrome and patients with ascites due to chronic liver disease. *Cardiology* 2001; 96(3-4): 190-195
134. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Pneumovax), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106 (2 Pt 1): 362-366. [No authors listed]
135. Nuorti JP, Whitney CG; Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-11): 1-18
136. Robinson J. Efficacy of pneumococcal immunization in patients with renal disease-what is the data? *Am J Nephrol* 2004 24(4): 402-409
137. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Бобкова ИН, Швецов МЮ, Цыгин АН, Шутов АМ. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012, 16(1): 89-115
138. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, et al. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986; 29(2): 572-577
139. Giordano M, De FP, Lucidi P, et al. Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. *Kidney Int* 2001; 60(1): 235–242
140. Maroni BJ, Staffeld C, Young VR, et al. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein-restricted diet. *J Clin Invest* 1997, 99(10): 2479-2487
141. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(11): 2192-2201
142. Guess A, Agrawal S, Wei CC. Dose- and time-dependent glucocorticoid receptor signaling in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(4): F845-853
143. Ransom RF, Lam NG, Hallett MA, et al. Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization. *Kidney Int* 2005; 68(6): 2473-2483
144. Tornatore, KM, Logue, G, Venuto, RC, Davis, PJ. Pharmacokinetics of methylprednisolone in elderly and young healthy males. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 1118-1122
145. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72(12): 1429-1447
146. Eguchi A, Takei T, Yoshida T, et al. Combined cyclosporine and prednisolone therapy in adult patients with the first relapse of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(1): 124-129
147. Firestein GS, Budd RC, Harris ED et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 9th ed., Saunders, 894-916, 941-953
148. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* (Oxford) 2000; 39(12): 1383-1389
149. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000; 93(2): 105-111
150. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011; 365(1): 62-70
151. Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids. *Clin Sci* (Lond) 2004; 107(2): 111-123
152. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102(2): 274–282
153. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2907–2912
154. Kanis, JA, Johansson, H, Oden, A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19(6): 893-899
155. Pranić-Kragić A, Radić M, Martinović-Kaliterna D, Radić J. Glucocorticoid induced osteoporosis. *Acta Clin Croat* 2011; 50(4): 563-566

156. Massey LK, Whiting SJ. Dietary salt, urinary calcium, and bone loss. *J Bone Miner Res* 1996; 11(6): 731-736
157. Lee CT, Lien YH, Lai LW, et al. Variations of dietary salt and fluid modulate calcium and magnesium transport in the renal distal tubule. *Nephron Physiol* 2012; 122(3-4): 19-27
158. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9: 75-81
159. Ringe JD, Coster A, Meng T, et al. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 337-340
160. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328:1747-1752
161. Grieff M, Bushinsky DA. Diuretics and disorders of calcium homeostasis. *Semin Nephrol* 2011; 31(6): 535-541
162. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2156-2157
163. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(9): 1032-1045
164. van Staa TP, Geusens P, Zhang B, et al. Individual fracture risk and the cost-effectiveness of bisphosphonates in patients using oral glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(3): 460-466
165. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(6): 1164-1172
166. ten Dam MA, Hilbrands LB, Wetzels JF. Nephrotic syndrome induced by pamidronate. *Med Oncol* 2011; 28(4): 1196-1200
167. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; 74(11): 1385-1393
168. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008; 358(12): 1304-1306
169. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362: 1761-1771
170. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, et al. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res* 2011; 26(5): 993-1001
171. Kuo YJ, Tsuang FY, Sun JS, et al. Calcitonin Inhibits SDCP-Induced Osteoclast Apoptosis and Increases Its Efficacy in a Rat Model of Osteoporosis. *PLoS One* 2012; 7(7): e40272
172. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. Drugs for the management of osteoporosis: a review. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(4): 365-371, 379-382
173. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346-3355
174. Gallay PA. Cyclophilin inhibitors. *Clin Liver Dis* 2009; 13(3): 403-417
175. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the anti-proteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008; 14: 931-938
176. Mathieson PW. Proteinuria and immunity – an overstated relationship? *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2492-2494
177. Mathieson PW. Podocyte actin in health, disease and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (6): 1772-1773
178. Yanagida-Asanuma E, Asanuma K, Kim K, et al. Synaptopodin protects against proteinuria by disrupting Cdc42: IRSp53: Mena signaling complexes in kidney podocytes. *Am J Pathol* 2007; 171 (2): 415-427
179. Asanuma K, Kim K, Oh J, et al. Synaptopodin regulates the actin-bundling activity of alpha-actinin in an isoform-specific manner. *J Clin Invest* 2005; 115 (5): 1188-1198
180. Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Faul C et al. Synaptopodin orchestrates actin organization and cell motility via regulation of RhoA signalling. *Nat Cell Biol* 2006; 8 (5): 485-491
181. Смирнов АВ, Трофименко ИИ. Практические вопросы применения циклоспорина в лечении гломерулопатий. *Нефрология* 2010; 14(4): 96-102
182. Nashan B, Cole E, Levy G, Thervet E. Clinical validation studies of neoral C2 monitoring: a review. *Transplantation* 2002; 73 [Suppl. 9]: S3—S11
183. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K. Patient management by Neoral C2 monitoring: An international consensus statement. *Transplantation* 2002; 73 [Suppl.9]: S12—S18
184. Cole E, Midtvedt K, Johnston A, et al. Recommendations for the Implementation of Neoral C2 Monitoring in Transplantation. *Clinical Practice* 2002; 73 [Suppl.9], S19—S22
185. Вознесенская Т С Эффективность и токсичность циклоспорина А. Мониторинг концентрации. Обзор литературы. *Нефрология и диализ* 2005; 7(2): 135-149
186. Nakamura T, Nozu K, Iijima K, et al. Association of cumulative cyclosporine dose with its irreversible nephrotoxicity in Japanese patients with pediatric-onset autoimmune diseases. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(12): 2371-2375
187. Naito M, Takei T, Eguchi A, et al. Monitoring of blood cyclosporine concentration in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Intern Med* 2008; 47(18): 1567-1572
188. Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18[Suppl 6]:vi79- vi 86
189. Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. *Kidney Int* 1994; 45: 1446 -1456
190. Alexopoulos E, Papagianni A, Tselamashvili M et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (11): 3127-3132
191. Ponticelli C. Cyclosporine: from renal transplantation to autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005 1051: 551–558
192. Moroni G, Doria A, Ponticelli C. Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(1): 15-20
193. El-Husseini A, El-Basuony F, Donia A, et al. Concomitant administration of cyclosporine and ketoconazole in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ;19(9): 2266-2271
194. Shannon MW, Borron SW, Burns M. *Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, Chapter 57 – Transplant Agents and Other Immunosuppressives 4th ed. Saunders; 2007; 943-948
195. Клим Ф. Такролимус при трансплантации почки. Сообщение I. *Нефрология* 2007; 11 (2): 7-25
196. Sinha MD, Macleod R, Rigby E, et al. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1848-1854
197. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, et al. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ;23(3): 910-913
198. Li X, Li H, Ye H, et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(1): 51-58
199. Li X, Li H, Chen J, et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(6): 1919-1925
200. Li X, Xu N, Li H, et al. Tacrolimus as rescue therapy for adult-onset refractory minimal change nephrotic syndrome with reversible acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(9):2306-2312
201. Fan L, Liu Q, Liao Y, et al. Tacrolimus is an alternative therapy option for the treatment of adult steroid-resistant nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial. *Int Urol Nephrol* 2012; 45(2): 459-468
202. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326-1332

203. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2005; 14 [Suppl 1]: s2-8
204. Siu YP, Tong MK, Leung K, et al. The use of enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of relapsing and steroid-dependent minimal change disease. *J Nephrol* 2008; 21: 127 – 131
205. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular disease. *Kidney Int* 2002; 61: 1098–1114
206. Pesavento TE, Bay WH, Agarwal G, et al. Mycophenolate therapy in frequently relapsing minimal change disease that has failed cyclophosphamide therapy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(3): e3-6
207. Segarra A, Amoedo ML, Martinez Garcia JM, et al. Efficacy and safety of 'rescue therapy' with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis- a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1351-1360
208. Yi ZW, Dang XQ, He QN, et al. Assessment of mycophenolate mofetil for treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007; 32(6): 938-940
209. François H, Daugas E, Bensman A, Ronco P. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(1): 158-161
210. Kurosu N, Sugiura H, Iwasaki C, et al. Successful use of single-dose rituximab for the maintenance of remission in a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Intern Med* 2009; 48(21): 1901-1904
211. Hoxha E, Stahl RA, Harendza S. Rituximab in adult patients with immunosuppressive-dependent minimal change disease. *Clin Nephrol* 2011; 76(2): 151-158
212. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(12): 2207-2212
213. Peters HP, van de Kar NC, Wetzels JF. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of four cases and review of the literature. *Neth J Med* 2008; 66(10): 408-415
214. Ravani P, Ponticelli A, Siciliano C, et al. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2013; 84(5): 1025-1033
215. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(6): 1117-1124
216. Bruchfeld A, Benedek S, Hilderman M, et al. Rituximab for minimal change disease in adults: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* first published online October 11, 2013
217. Kronbichler A, König P, Busch M, et al. Rituximab in adult patients with multi-relapsing/steroid-dependent minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a report of 5 cases. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125(11-12): 328-333
218. Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int* 2013; 83(3): 511-516
219. Cara-Fuentes G, Kairalla JA, Ishimoto T, et al. Rituximab in idiopathic nephrotic syndrome: does it make sense? *Pediatr Nephrol* 2013 Jun 23. [Epub ahead of print].
220. Bruneau S, Dantal J. New insights into the pathophysiology of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Immunol* 2009; 133(1): 13-21
221. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011; 3(85): 85ra46
222. Cade R, Mars D, Privette M, et al. Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 1986; 146: 737–741

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 07.10.2013 г.
Принята в печать 28.11.2013 г.

© Н.Н.Смирнова, Н.Б.Куприенко, 2013
УДК [616.39-06:616.6]-053.32

Н.Н. Смирнова, Н.Б. Куприенко

НЕФРОПАТИЯ ОЖИРЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ

N.N. Smirnova, N.B. Kuprienko

DIABETIC NEPHROPATHY IN PEDIATRICS

Кафедра педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре приводятся сведения о морфологии и функции почек у детей при ожирении. Обсуждается влияние и взаимосвязь многочисленных патогенетических факторов, действующих на работу почки. Отмечено своеобразие нефропатии ожирения у детей по сравнению с взрослым организмом.

Ключевые слова: ожирение, дети, нефропатия.

ABSTRACT

The review provides information on morphology and function of kidneys in children in obesity. Participation and interrelationship of numerous pathogens, affecting kidney function are discussed. Originality of diabetic nephropathy in children in contrast with adults is mentioned.

Key words: obesity, children, nephropathy.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение – это избыточное накопление в организме жировой ткани, нарушающее обмен веществ [1]. Ожирение выявляется у 1/4 населения Западной Европы и у 1/3 населения Северной Америки. Термин «эпидемия ожирения» прочно вошел в специальную литературу. Наблюдательный совет по национальному здоровью и питанию [The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)] указывает, что распространенность ожирения увеличивается во всех возрастных группах, касается обоих полов, прослеживается в разных этнических и расовых группах. В развитии ожирения принимают участие много факторов, включая генетические и экологические изменения, нарушения обмена веществ, особенности стиля жизни и пищевые привычки. Тем не менее, более 90% случаев ожирения относятся к идиопатическим; менее 10% связаны с гормональными или генетическими нарушениями [2].

Почки одними из первых берут на себя функцию коррекции метаболизма при нарастающем избытке жира в организме. Почки, наряду с сердечно-сосудистой системой, – один из первых и главных органов-мишеней, наиболее уязвимых при ожирении. По данным Фрамингемского исследования,

с 1988 по 2004 годы прирост пациентов с поражением почек вследствие ожирения увеличился в среднем на 50% в каждой стадии хронической болезни почек (ХБП) параллельно с ростом ожирения [3]. Ожирение – один из основных симптомов метаболического синдрома, однако характерные изменения в ткани почек при ожирении выявляются и при отсутствии сопутствующей артериальной гипертензии и сахарного диабета типа 2 или при компенсации этих состояний. Гломерулопатия, связанная с ожирением (ГПО) [obesity-related nephropathy], – нозологическая единица, признанная не только в терапевтической, но и в педиатрической нефрологии [4].

В настоящее время нет общепризнанного определения ожирения у детей. Диагностика ожирения у детей, как патологического состояния, вызывает определенные трудности. Для оценки трофического статуса ребенка педиатры сопоставляют массу тела пациента с его ростом. Оценка проводится по центильным таблицам, составленным с учетом возраста и пола. Степень отклонения массы тела от средней величины при данной длине тела в сторону уменьшения (дефицит массы тела) или увеличения (избыток массы тела) выражают в процентах. При этом за 100% принимают величину массы тела, соответствующую медиане 4-го коридора (средней между величинами левого и правого интервального края 4-го коридора) [5].

Смирнова Н.Н. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6/8. ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, кафедра педиатрии. E-mail:nephro-uro-kids@mail.ru

Некоторые педиатры используют термины «избыточный вес» («overweight»), «ожирение» («obesity») и «патологическое ожирение» («morbidly obesity») для характеристики состояния детей и подростков, чья масса тела превосходит идеальный для данного роста, возраста и пола на 20, 50 и 80–100% соответственно [2]. Широко распространенный в терапии индекс массы тела (ИМТ), или индекс Quetelet, слабо коррелирует с ростом, но имеет сильную положительную связь с количеством жировой ткани у взрослых [6]. ИМТ не применим для оценки состояния детей до двух лет и слабо соответствует количеству жировой ткани у более старших детей. Тем не менее, ИМТ используется в педиатрии как наиболее простой и доступный метод оценки трофики ребенка. Предложены целый ряд других индексов, требующих большого количества измерений и довольно сложных вычислений; однако общепризнано, что идеального метода диагностики ожирения у детей не существует. Кроме того, осложнения, вызываемые ожирением, у детей и подростков менее часты и не столь выражены, как у взрослых; долгосрочную связь между массой тела в детстве и патологией и смертностью у взрослого трудно проследить [2].

К настоящему времени накоплено большое число данных о фетальном программировании патологии, проявляющейся во взрослом и пожилом возрасте. Около 20 лет назад Баркер с коллегами (университет в Саутгемптон) обнаружили, что географические ареалы с высокой натальной, постнатальной и младенческой смертностью те же самые, что ареалы со сравнительно высоким уровнем смертности от коронарной болезни сердца у лиц среднего возраста. С тех пор проведено много исследований, доказывающих обратную зависимость между массой тела при рождении и такими патологическими состояниями взрослого, как инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, включая инсульт, ожирение и, возможно, рак молочной железы и атопию [7]. Предложена так называемая «пренатальная программа» – совокупность факторов, отрицательно действующих на плод. Изучение последствий нарушения питания на ранних этапах развития позволило сформулировать концепцию «программирование питанием».

Нарушение внутриутробного питания снижает пролиферацию клеток и их количество практически во всех органах, в том числе – число нефронов в почках. Малое число нефронов ассоциировано с феноменом гиперфилтрации и гломеруломегалии. Считается, что основной механизм, приводящий к изменениям в нефроне, – гиперфилтрация из-за

несоответствия увеличивающейся массы тела и относительного дефицита действующих нефронов. Это универсальный механизм, не зависящий от его происхождения. Врожденное малое число нефронов – одна из его причин. У атлетов высокого роста с увеличенным индексом массы тела, связанным с большой мышечной массой, также выявлялось поражение почек с гломеруломегалией и вторичным фокально-сегментарным гломеруло-склерозом (ФСГС) [8]. В другой серии наблюдений через определенный промежуток времени после односторонней нефрэктомии у лиц с ожирением развивались протеинурия и прогрессирующее снижение функции почек. Это состояние обозначено авторами как «нефропатия гиперфилтрации»; термин считается синонимом «гломерулопатии ожирения» [9].

Морфологические изменения в нефроне при ожирении аналогичны таковым при олигомеганефронии. В далеко зашедших случаях возможно развитие вторичного ФСГС [10]. Эта форма отличается тем, что для неё не характерна массивная протеинурия, соответствующая нефротическому синдрому, и практически не бывает отеков. У лиц с выраженным ожирением при сохранной функции почек в биоптатах обнаруживают морфологические изменения, включающие гломеруломегалию, гипертрофию и слияние подоцитов, расширение мезангиального матрикса и пролиферацию мезангиальных клеток [11]. Гломеруломегалия – первичный гистопатологический признак, отличающий ГПО от первичного ФСГС [12]. Утолщение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), которое прежде считалось ранним проявлением гипергликемии и диабетической нефропатии, может быть дополнительной патологической находкой и при ожирении. Утолщение ГБМ находят при биопсии у пациентов с нефросклерозом, связанным с эссенциальной артериальной гипертензией, и у пациентов с ГПО при нормальной гликемии. Толщина ГБМ прямо коррелирует с уровнем холестерина и триглицеридов [13]. По данным американских патоморфологов, изучивших 6818 биоптатов почек в течение 15 лет, частота ГНО выросла в 10 раз: с 0,2% от всех изученных биоптатов в 1986 году до 2% – в 2000 году [14].

Хорошо известно, что жировая ткань является источником большого числа биологически активных веществ, существенно влияющих на работу почки. Она в основном состоит из адипоцитов, включает в себя преадипоциты (клетки, еще не нагруженные липидами), эндотелиальные клетки, фибробласты и лейкоциты. В белой жировой ткани

преимущественно абдоминальной локализации вырабатываются адипоцитокينات (адипокины) – фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ингибитор-1 активатора плазминогена, адипсин и адипонектин, относящиеся к системе комплемента. Существенное влияние на почечную гемодинамику оказывают гормоны системы регуляции артериального давления – ангиотензиноген, ангиотензин I и II [15]. Среди адипоцитокитов, являющихся связующими звеньями между ожирением, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью, воспалительными реакциями и поражением почек, важнейшая роль отводится лептину, резистину, висфатину и адипонектину.

Лептин – адипокин, принадлежащий к 1-му классу цитокинов. Он вырабатывается преимущественно висцеральной жировой тканью, а также подкожным жиром, жировыми отложениями в перикарде, плаценте и желудке [16]. Рецепторы лептина обнаружены на эндотелиальных [17] и гладкомышечных клетках [18]. Лептин индуцирует оксидативный стресс в эндотелиальных клетках [19]. Доказано, что хроническая гиперлептинемия приводит к артериальной гипертензии. Предполагается, что это связано со стимуляцией симпатической нервной системы, подавлением натрийуреза и ингибированием выработки оксида азота (NO) клетками эндотелия [20]. Лептин индуцирует рост гломерулярных эндотелиальных клеток и увеличивает продукцию трансформирующего фактора роста (TGF- α_1). 72-часовая инфузия рекомбинантного лептина стимулировала экспрессию TGF- α_1 и увеличивала общее число пролиферирующих клеток; длительная трёхнедельная инфузия вызвала увеличение содержания коллагена IV типа в клубочках [21]. В мезангиальных клетках лептин стимулирует выработку коллагена I типа, способствуя развитию гломерулосклероза и протеинурии [22]. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа гиперлептинемия положительно коррелировала со степенью протеинурии и отрицательно – со скоростью клубочковой фильтрации [23].

Резистин вызывает инсулинорезистентность и интолерантность к глюкозе, однако молекулярные механизмы этого явления нуждаются в уточнении. Доказано, что резистин способствует активации клеток к ангиогенезу, что делает этот адипокин важным звеном в патогенезе вазопатий. Резистин ингибирует основные функции полиморфноядерных лейкоцитов, тем самым влияя на иммунный ответ [24].

Висфатин – один из самых «молодых» по времени открытия гормон жировой ткани. К настоя-

щему времени доказано его участие в стимуляции клеточной пролиферации; висфатин оказывает провоспалительный эффект. Наиболее значимая роль отводится висфатину как участнику углеводного обмена. В исследованиях *in vitro* показано, что введение висфатина увеличивает потребление глюкозы адипоцитами и остеобластами, напоминая действие инсулина и подменяя инсулин в процессе фосфорилирования инсулиновых рецепторов. Клинические наблюдения подтверждают связь между висфатином и функцией β -клеток. Концентрация висфатина в крови увеличивается при гипергликемии. Многочисленные исследования не дают однозначного ответа о физиологических эффектах этого адипокина, но все исследователи придают ему одну из ключевых ролей в развитии инсулинорезистентности [24]. Адипонектин – белок с массой 30 кДа, секретируется в основном адипоцитами. Ожирение ассоциируется с гипoadипонектинемией. Уровень адипонектина плазмы значительно ниже у пациентов с эссенциальной гипертензией, чем у лиц с нормальным артериальным давлением [25]. Признано, что эндотелиальная дисфункция – один из главных факторов, предрасполагающих к вазопатиям, к инсулинорезистентности и артериальной гипертензии. Нормальный уровень адипонектина обеспечивает физиологическое функционирование эндотелия; плазменная концентрация адипонектина тесно коррелирует со способностью к вазодилатации [26]. Предполагаемый механизм этого феномена – стимуляция адипонектином каскада ферментов, ответственных за выработку оксида азота (NO). Клинические наблюдения доказывают связь между гипoadипонектинемией и микроальбуминемией у пациентов с артериальной гипертензией [27] и ускоренное прогрессирование диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне низкого уровня адипонектина [28]. Новейшие исследования доказали совместную роль инсулина и адипонектина в переносе глюкозы через мембрану клетки подоцита. Адипонектин кооперируется с инсулином, активируя аденозин-монофосфат-киназу – ключевой фермент для получения энергии от окисления глюкозы и жирных кислот. В этом процессе важная роль отводится нефрину – одному из «барьерных» белков в составе подоцитов [29].

Жировая ткань вырабатывает ряд пептидов системы регуляции артериального давления: ангиотензиноген, ангиотензин I и II, ренин. Эти пептиды непосредственно влияют на почечный кровоток и функцию нефрона. Патогенетическая связь артериальной гипертензии (АГ) и ожирения

до конца не ясна. АГ, связанная с ожирением, очевидно, результат комбинации многих факторов. Ожирение увеличивает риск развития АГ на 65–75% [30]. Выдвинута гипотеза о том, что повышенная концентрация инсулина и лептина может активировать АГ, связанную с ожирением, путем стимуляции центров симпатической нервной системы (гипоталамуса или *nucleus tractus solitarius* в среднем мозге). Связующее звено между лептином и симпатическими центрами среднего мозга включает два трансмиттера, известные как нейропептид Y и меланокортин. Мутация рецептора меланокортина обнаружена в семьях с рано возникавшим ожирением [31].

Ключевым звеном, связывающим ожирение и АГ, называют увеличение тубулярной реабсорбции натрия. Важной детерминантой тубулярной реабсорбции является гломерулярная гиперфилтрация. Очевидно, пациенты с ожирением не однородны по характеру изменений внутривисцеральной гемодинамики. Так, при обследовании взрослых мужчин с ожирением (ИМТ > 36) израильскими нефрологами (Медицинский центр Рабин) выявлено две группы пациентов, отличавшихся по уровню фильтрационной фракции натрия (ФФNa). В обеих группах СКФ достоверно превышала таковую в группе лиц с нормальной массой тела. В группе пациентов с высоким показателем ФФNa постгломерулярное онкотическое давление было на 13% выше, а фракционная экскреция лития (маркера проксимальной реабсорбции натрия) – на 33% ниже, чем в контрольной группе. Во второй группе с нормальным уровнем ФФNa постгломерулярное онкотическое давление и фракционная экскреция лития оставались нормальными. Авторы полагают, что механизм гиперфилтрации при выраженном ожирении гетерогенен [32]. Предыдущие наблюдения этих авторов за пациентами с выраженным ожирением показали, что ренальный плазмоток (РПТ) изменяется в меньшей степени по сравнению с СКФ. Значения РПТ у разных индивидуумов колеблются от нормальных до увеличенных в той же степени, что и СКФ.

Это приводит к двум вариантам значений ФФNa – от отсутствия изменений ФФNa, когда РПТ возрастает параллельно СКФ, до максимальных значений ФФNa, когда СКФ увеличивается, а РПТ – нет [33, 34]. Для объяснения этого феномена авторы анализируют известные факторы, определяющие гломерулярную фильтрацию (ГФ) и проксимальную реабсорбцию натрия при ожирении. Высокая ГФ увеличивает концентрацию белка в постгломерулярных сосудах, что влечет повышение

онкотического давления плазмы в перитубулярных капиллярах по сравнению с онкотическим давлением в системной циркуляции. Поскольку гидравлическое давление падает в отводящих артериолах, высокое онкотическое давление в перитубулярных капиллярах в нормальной почке создает транскапиллярный градиент давления, способствуя захвату реабсорбированного вещества из межклеточного пространства в перитубулярные капилляры. Это обеспечивает поступление жидкости через люминальную мембрану канальцевого эпителия в межклеточное пространство, предотвращая её обратный ток в клетку. В почке индивидуумов с ожирением с высокой ФФNa увеличение онкотического давления в постгломерулярных капиллярах более выражено, чем у лиц с нормальной массой тела. Это предполагает более интенсивную реабсорбцию воды в проксимальных канальцах по сравнению с нормой. Влияние гломерулярной ультрафилтрации на постгломерулярное онкотическое давление и проксимальную реабсорбцию натрия продемонстрировано ранее на экспериментальных животных [35]. Предполагается, что при сахарном диабете [36] и при ожирении [32] в почках проксимальная реабсорбция натрия увеличивается под действием неизвестного фактора, активирующего тубулогломерулярную обратную связь, и таким образом вызывает гломерулярную гиперфилтрацию. Авторы полагают, что создается порочный круг: увеличение реабсорбции натрия увеличивает СКФ, что, в свою очередь, ведет к увеличению ФФ, возрастанию постгломерулярного онкотического давления, стимуляции проксимальной реабсорбции натрия и вновь – к увеличению СКФ. Это действие гиперфилтрации на реабсорбцию натрия уменьшает его экскрецию, связанную с высоким уровнем СКФ, и поддерживает оба феномена – задержку соли и гиперфилтрацию. Существуют и иные механизмы, увеличивающие проксимальную реабсорбцию натрия у лиц с ожирением. Ожирение связано с активацией РААС, вызываемой многочисленными факторами, включая секрецию ангиотензина II адипоцитами. Повышение концентрации ангиотензина II увеличивает проксимальную реабсорбцию натрия без влияния этого гормона на уровень ФФ [36].

Еще одна детерминанта экскреции натрия – давление в интерстициальной ткани почек. Предполагается, что увеличение давления в интерстиции может быть вызвано субкапсулярной жировой инфильтрацией и абдоминальными жировыми отложениями. При этом сдавливаются канальцы, замедляется ток мочи и увеличивается реабсорбция натрия в петле Генле [37] и проксимальном отделе

нефрона [36]. Стоит отметить, что потребление поваренной соли субъектами с ожирением обычно значительно выше по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Увеличение потребления поваренной соли у здоровых людей сопровождается снижением проксимальной реабсорбции натрия [38]. В исследовании израильских нефрологов [32] проксимальная реабсорбция натрия была выше у лиц с ожирением по сравнению с людьми с нормальной массой тела. Увеличенное потребление поваренной соли при ожирении не влияло на реабсорбцию натрия. Авторы не исключают, что высокое потребление соли субъектами с ожирением способствует гиперфильтрации. Предполагается, что диета с высоким содержанием соли способствует увеличению ФФНа и таким образом замыкается еще один порочный круг: гиперфильтрация – задержка натрия – артериальная гипертензия. Увеличенная реабсорбция натрия в проксимальном сегменте нефрона при ожирении суммируется с такой же реакцией дистального нефрона [37]. Сочетанная аномалия обработки натрия в проксимальном и дистальном нефроне препятствует развитию компенсаторных механизмов, направленных на восстановление баланса натрия. Возрастающая задержка натрия объясняет увеличение объема плазмы, повышение АД и нарушение натрийуреза, что характерно для ожирения [32].

Использование новых биомаркеров, идентифицирующих повреждение отдельных участков нефрона, позволило доказать вовлеченность канальцев в ГПО. Авторы использовали биомаркер поражения проксимальных канальцев – α GST, дистальных канальцев – Pi GST и маркер гломерулярного фиброза – коллаген IV типа. У лиц с ожирением и нормальным уровнем креатинина сыворотки в большей степени отмечалось повышение α GST [39].

Отношение между РААС и жировой тканью – дорога с двусторонним движением. В 1998 году С. Karlsson и соавт. показали, что ангиотензин II стимулирует дифференцировку преадипоцитов и, следовательно, стимулирует адипогенез [40]. Таким образом, РААС может быть вовлечена в регуляцию массы тела и развитие ожирения. РААС играет важную роль в развитии кардиомиопатии, характерной для ожирения. Открытие этих механизмов имеет огромное практическое значение. Препараты, блокирующие РААС, сейчас являются основой коррекции гиперфильтрации и протеинурии, используются для лечения эндотелиальной дисфункции, нефропатии ожирения, диабетической нефропатии, кардиомиопатии. Применение блокаторов РААС

значительно снижает уровень маркеров воспаления, включая интерлейкин-6, С-реактивный белок и фактор некроза опухоли-альфа [41].

Надо признать, что высокие значения СКФ нельзя считать универсальным признаком ожирения. Индийские педиатры, сравнив этот показатель у детей школьного возраста (средний возраст – 9 лет, т.е. до пубертатного периода) с избыточной массой тела с контрольной группой детей, не отличавшихся по возрасту и полу, но с нормальной массой тела, не нашли достоверных различий ни по значениям СКФ, ни по величине АД, ни по экскреции альбумина [42].

У некоторых взрослых пациентов с клинически значимым ожирением отмечается снижение СКФ, увеличение сопротивления почечных сосудов и уменьшение эффективного почечного кровотока [43]. Увеличенное внутрибрюшное давление – обычное явление у лиц с высокими значениями индекса «талия–бедро». Оно может вызвать сдавление ренальной вены и таким образом поднять венозное давление и уменьшить ренальную перфузию. Помимо этого, подъем внутрибрюшного давления может повысить давление в нижней полой вене, что еще больше ухудшит отток из ренальных вен. В подтверждение этой гипотезы при измерении илеофemorального венозного давления были выявлены высокие его значения при выраженных степенях ожирения и обнаружена положительная корреляция этого показателя с внутрибрюшным давлением [44]. Повышенное внутрибрюшное давление может иметь и другие гемодинамические последствия: повышение внутригрудного давления, увеличение нагрузки на правые отделы сердца, легочную гипертензию и снижение сердечного выброса. Все эти состояния также могут снижать ренальную перфузию [45].

В последние годы установлена непосредственная связь между витамином D и ренином, независимая от уровня кальция в сыворотке крови и инкреции паратиреоидного гормона [46]. В эксперименте на мышцах показано ингибирование секреции ренина юкстагломерулярными клетками при воздействии на них 1,25-дигидроксихолекальциферолом [47]. Авторы предполагают, что дефицит витамина D в организме может играть определенную роль в поддержании АД и ожирения.

Перегрузка клеток липидами, или «липотоксичность», – хорошо доказанный феномен, относящийся к атеросклерозу. Липотоксичность связана с ожирением и метаболическим синдромом и вносит свой вклад в дисфункцию разных органов, включая почки. В клетках накапливаются неэсте-

рифицированные жирные кислоты и триглицериды [43]. Абдоминальная жировая ткань продуцирует большое количество циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК). Низкий уровень адипонектина, резистентность тканей к лептину, цитокины, секретируемые адипоцитами и клетками воспаления (макрофагами), инфильтрирующими жировую ткань, препятствуют захвату СЖК митохондриями, ингибируют их окисление и способствуют накоплению СЖК в клетках. Доказана токсичность избытка внутриклеточных СЖК и их метаболитов для β -клеток поджелудочной железы, печени, сердца, эндотелия. Биохимические механизмы, вовлеченные в этот процесс, включают активацию протеинкиназы С, окислительный стресс, активацию ядерного фактора каппа-В (NF- κ B). Все эти реакции вызывают воспаление, апоптоз и некроз клеток [44, 45]. Избыток циркулирующих СЖК стимулирует синтез в печени триглицеридов (ТГ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), превращающиеся в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и окисленные ЛПНП. Эти липопротеиды могут быть токсичны [44, 46].

Взаимосвязь между липидами и патологией почек впервые заметил R. Virchow в 1858 году; он описал жировую дегенерацию почечного эпителия при болезни Брайта [цит. по 48]. Липотоксическое действие на почки подтверждено многочисленными исследованиями. Доказано, что липиды могут вызывать повреждение мезангия и эпителиальных клеток и способствуют прогрессированию почечной недостаточности [48]. Эксперименты на животных выявили важную роль особой группы белков-регуляторов липидного обмена в повреждении почек избытком СЖК. К таким белкам относятся белки, связывающие стеролы – sterol regulatory element-binding protein (SREBP-1 & SREBP-2) и активированные рецепторы пероксисом-пролифераторов (Peroxisome proliferator-activated receptors – PPAR), регулирующие обмен жирных кислот и холестерина и играющие важную роль в адипогенезе, регуляции чувствительности к инсулину и метаболизме липидов [49]. Еще одно следствие перегрузки свободными жирными кислотами – эндотелиальная дисфункция из-за форсированного образования активных форм кислорода [50]. СЖК могут увеличивать тонус сосудов через стимуляцию симпатической нервной системы или через другие – неизвестные – механизмы [51].

«Сосудистая липотоксичность» может быть еще одним механизмом, провоцирующим артериальную гипертензию, микроальбуминурию и гломерулосклероз у пациентов с висцеральным

ожирением [47]. При патологии почек, сопровождающейся протеинурией и нефротическим синдромом, СЖК, связанные с альбумином (albumin-saturated fatty acids), фильтруются в клубочках и реабсорбируются в проксимальных канальцах путем эндоцитоза. Многочисленные эксперименты показали, что это вызывает воспаление и фиброз тубулоинтерстициальной ткани [52]. Значимость СЖК для возникновения воспаления в канальцах подтверждается тем, что альбумин, свободный от липидов, менее токсичен для изолированных клеток канальца, чем альбумин, нагруженный свободными жирными кислотами. Предполагается, что подоциты могут быть мишенью токсического действия СЖК *per se* либо СЖК, насыщенных альбумином. Таким образом, протеинурия может вызывать воспаление в тубулоинтерстициальной ткани, в клубочках и фиброз почечной ткани [46, 52]. Полиненасыщенные жирные кислоты способствуют уменьшению экскреции альбумина с мочой за счет подавления медиатора воспаления моноцит-хемоаттрактантного протеина [54].

Воспаление – один из важнейших компонентов патогенеза нефропатии ожирения, однако роль адипоцитов как иммуномодуляторов изучена значительно хуже, чем их влияние на метаболические процессы. В плазме индивидуумов с ожирением выявлена высокая концентрация провоспалительных адипокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), С-реактивный белок (СРБ), резистин. Доказано, что адипоциты обладают способностью активировать систему комплемента и стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов. Предшественники адипоцитов (преадипоциты) обладают потенциальной способностью к фагоцитозу [55]. Помимо секреции большого количества провоспалительных цитокинов висцеральной жировой тканью, уже на ранних стадиях ожирения в неё поступают макрофаги из костного мозга [56]. Уровень противовоспалительных цитокинов, таких как адипокин, снижен. Такая диспропорция тесно связана с развитием инсулинорезистентности. Доказано, в частности, что ФНО- α способствует инсулинорезистентности [57, 58]. С другой стороны – сама инсулинорезистентность провоцирует хроническое воспаление, образует порочный круг, в котором невозможно выделить первичное и вторичное звено [47].

Доказана повышенная экспрессия кластера генов, регулирующих липидный обмен (рецептор ЛПНП, группа белков-регуляторов, связывающие жирные кислоты – SREBP-1), интенсивность секреции провоспалительных цитокинов (ФНО- α

и его рецептор, ИЛ-6) и инсулинорезистентность (транспортер глюкозы-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста) в клубочках пациентов с нефропатией ожирения по сравнению с состоянием клубочков в контрольной группе здоровых доноров соответствующего пола и возраста [59]. Предполагается, что источником провоспалительных клеток при ожирении могут быть не только преадипоциты, но и ретикулоэндотелиальные клетки [60]. Эти данные подтверждают, что провоспалительные цитокины и продукты метаболизма липидов вызывают повреждение почек при ожирении [47].

Гиперурикемия (ГУЕ) – общепризнанный компонент метаболических нарушений, характерных для артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, ожирения. По результатам популяционных исследований, во многих высокоразвитых странах мира прослеживаются тенденции к увеличению частоты ГУЕ и рост числа заболеваний, связанных с патологией пуринового обмена. Если в 80-е годы в литературе приводились данные об 1–5% случаев ГУЕ в детской популяции, то в последующие десятилетия её частота возросла до 18–28%. Так, среди обследованных 569 школьников Архангельска в возрасте 7–17 лет бессимптомная ГУЕ выявлена в 28%. Хроническая бессимптомная ГУЕ в детском возрасте может рассматриваться как индикатор атерогенного риска, поскольку повышенный уровень мочевой кислоты ассоциируется с разнообразными отклонениями – атерогенным фенотипом липидограммы, гипергликемией натощак, тенденцией к АГ [61]. Американские педиатры, обследовав большую когорту, включавшую 6036 подростков 12–17 лет, в 34% выявили ГУЕ [62]. Среди подростков с высокой концентрацией мочевой кислоты (МК) в крови в 2,03 раза чаще встречались индивидуумы с повышенным АД. МК в крови в высокой концентрации ведет себя как нейромедиатор, сдвигая соотношение между активностью симпатической и парасимпатической НС в сторону симпатикотонии. Предполагается, что ГУЕ снижает почечную перфузию; мочевая кислота стимулирует пролиферацию клеток гладкомышечного слоя афферентных артериол [63].

Уровень МК в сыворотке положительно коррелирует с индикаторами ожирения – индексом массы тела (ИМТ) и процентом избытка массы (ПИМ) у подростков обоего пола. По данным японских педиатров, уровень МК у подростков с ПИМ 20% и более был значимо выше, чем у лиц с ПИМ менее 20%. Это дает право считать МК сыворотки одним из индикаторов ожирения даже у подростков в начале пубертатного периода [64].

Гиперурикемия – результат повышенного образования МК, пониженной её экскреции либо комбинации обоих этих механизмов. Гиперпродукция имеет место у небольшого числа пациентов с ГУЕ. Она может быть экзогенной (диета, богатая пуринами) или эндогенной (усиленный распад пуриновых нуклеотидов). Небольшой процент случаев гиперпродукции МК связан с дефектом ферментов. Это относится к таким орфанным заболеваниям, как синдром Lesch-Nyhan и синдром Kelley-Seegmiller, которые связаны с полным или частичным отсутствием фермента гипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазы. 90% случаев ГУЕ связано со снижением её экскреции почками. Обработка уратов в нефроне включает 4 компонента. МК фильтруется в клубочке, реабсорбируется в проксимальном канальце, секретируется и затем подвергается постсекреторной реабсорбции. Несмотря на то, что какая-то её доля может реабсорбироваться и в восходящем колоне петли Генле, и в собирательном протоке, эти два участка с количественной точки зрения считаются менее важными. Попытки точнее выяснить локализацию и природу этих последних участков и количественно оценить их роль в транспорте МК у здорового или больного человека пока безуспешны [65]. ГУЕ, связанная со сниженной фильтрацией, характерна только для тяжелых стадий хронической почечной недостаточности (ХПН). Снижение тубулярной секреции уратов происходит в условиях метаболического ацидоза (диабетический кетоацидоз, интоксикация этанолом или салицилатами, кетоз при голодании). Органические кислоты, накапливающиеся при этих состояниях, конкурируют с МК за секрецию в канальцах. Наконец, постсекреторная реабсорбция МК, происходящая дистальнее сайта секреции, может быть подавлена диуретиками и диагностируется при несахарном диабете [65].

У детей с нарушением пуринового обмена можно обнаружить основные маркеры наследственных нефропатий. К ним относятся наличие в родословной лиц с заболеваниями почек, часто повторяющийся абдоминальный синдром, большое количество малых стигм дисэмбриогенеза. Круг заболеваний в родословной пробанда с дисметаболической нефропатией по типу нарушения пуринового обмена широк: патология пищеварительного тракта, суставов, эндокринные нарушения. Клинические проявления неосложненной формы нарушения пуринового обмена неспецифичны. У младших детей (1–8 лет) наиболее часто встречаются боли в животе, запоры, дизурия, миалгии и артралгии, повышенная потливость, ночной энурез,

тики, логоневроз. Наиболее частые проявления у старших детей и подростков – это избыточная масса тела, зуд в мочеиспускательном канале, дискинезия желчевыводящих путей и боли в пояснице. В 90% случаев диагностируется хроническая патология пищеварительного тракта. Признаки нарушения метаболизма в миокарде встречаются почти также часто – в 80–82%. Большинство детей мало пьют и имеют низкий диурез («опсиурия»). Мочевой синдром типичен для тубулоинтерстициальных нарушений: кристаллурия, гематурия, реже – лейкоцитурия (преимущественно лимфоцитурия) и цилиндрурия; возможна непостоянная протеинурия. Очевидно, существует тесная связь пуринового обмена и метаболизма оксалатов. Кристаллурия может быть смешанного состава – уратно-фосфатно-оксалатно-кальциевая. В 80% можно обнаружить нарушения циркадного ритма мочеотделения – преобладание ночного диуреза над дневным [66].

Ожирение – наиболее ранний и заметный признак нарушения обмена веществ у ребенка. Оно появляется значительно раньше, чем артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и сахарный диабет. Предпосылки всех этих состояний закладываются во внутриутробном периоде. Уже на ранних стадиях избыточного накопления жировой ткани в организме происходят значимые изменения в органах-мишенях. Почки – один из первых органов, берущих на себя компенсаторную функцию при нарастающей массе тела и одновременно подвергающийся патологическим изменениям. Основные звенья патогенеза нефропатии ожирения – гемодинамические нарушения, эндотелиальная дисфункция, воздействие биологические активных веществ, секретируемых адипоцитами, липотоксичность, латентное воспаление, гиперурикемия. Патологические факторы, действующие на почку, тесно связаны между собой, дополняют и активируют друг друга, образуя сложное переплетение. В педиатрии практически важно выделять группу риска формирования нефропатии ожирения, метаболического синдрома и кардиоренального синдрома. В группу риска должны быть отнесены дети, рожденные с малой массой тела к сроку гестации, дети с признаками раннего ожирения, дети из семей с ожирением, нарушением углеводного обмена и артериальной гипертензией. Дальнейшие исследования позволят индивидуализировать подход к каждому ребенку с избыточной массой тела, диагностировать и корректировать ведущее звено нарушенного метаболизма.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. World Health Organization. Childhood overweight and obesity. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/> 2013
2. Steven MS, Jatinder B (ed). Obesity in children. *MBBS//emedicine medscape.com/article/985333-overview* 2012
3. Overweight, obesity and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(1): 39-48
4. Freemark M. *Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis, and Treatment*. Humana Press, New York, 2010; 27-30
5. Шабалов НП (ред). *Педиатрия. Учебник для медицинских вузов*. Спец Лит, СПб., 2010; Приложения, 880
6. Lahti-Koski M, Gill T. Defining Childhood Obesity. *Pediatr Adolesc Med Basel Karger* 2004; 9: 1-19
7. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 270-283
8. Schwimmer JA, Markowitz GS, Valeri AM et al. Secondary focal segmental glomerulosclerosis in non-obese patients with increased muscle mass. *Clin Nephrol* 2003; 60(4): 233-241
9. Praga M, Hernandez E, Herrero JC et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58: 2111-2118
10. Carolin LA, Rodriguez MM. Obesity-related Nephropathy in Children. *Pediatr Health* 2009; 3(2): 141-153
11. Serra A, Romero R, Lopez D et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int* 2008; 73: 947-955
12. Rea DJ, Heimbach JK, Grande JP et al. Glomerular volume and renal histology in obese and non-obese living kidney donors. *Kidney Int* 2006; 70: 1636-1641
13. Kato S, Nazneen A, Nakashima Y et al. Pathological influence of obesity on renal structural changes in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 332-340
14. Neeraja KH, Markowitz GS, Anthony MV et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509
15. Nesauro M, Franzese O. Review Article «Chronic Kidney Disease, Obesity, and Hypertension: The Role of Leptin and Adiponectin». *Hindawi Publishing Corporation Int J Hypertension* 2012; Article ID 943606, 7 pages doi: 10.1155/2012/943605
16. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Medical Sci* 2001; 47(3): 141-159
17. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL et al. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem* 2001; 276(27): 25096-25100
18. Werner N, Nickenig G. From fat fighter to risk factor: the zigzag trek of leptin. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2004; 24(1): 7-9
19. Wolf G, Hamann A, Han D.C. et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56(3): 860-872
20. Ballerman BJ A role for leptin in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56(3): 1154-1155
21. Chagnac A, Weinstein T, Korzerts A, et al. Glomerular hemodynamic in severe obesity. *Am J Physiol* 2000; 278: F817-F822
22. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi J et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertension* 2003; 16(1): 72-73
23. Yan KCB, Xu A, Chow WS et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Endocrin Metab* 2004; 89(2): 765-769
24. Kostis V, Stabouli S, Papakatsika S et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Review. Hypertension Res* 2010; 33: 386-393
25. Yano Y, Hoshida S, Ishikawa J et al. Differential impacts of adiponectin on low-grade albuminuria between obese and nonobese persons without diabetes. *J Clin Hypertension* 2007; 9(10): 775-782

26. Kacso IM, Bondor CI, Kacso G. Plasma adiponectin is related to the progression of kidney disease in type 2 diabetes patients. *Scand J Clin Lab Investigation* 2012; 72 (4): 333-339
27. Onyango BS. The effects of the adipocyte-secreted proteins resistin and visfatin on the pancreatic beta-cell. *A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements of the University of Wolverhampton for degree of Doctor of Philosophy* 2009
28. Hall JE, Brands MW, Henegar JR, Shek EW Abnormal kidney function as a cause and a consequence of obesity hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 58-64
29. Coward RJM, Welsh GI, Kopziell A et al. Nephron is critical for the action of insulin on human glomerular podocytes. *Diabetes* 2007; 56: 1127-1135
30. Naumnik B, Mysliwiec M. Renal consequences of obesity. *Med Sci Monit* 2010; 16(8): RA163-170
31. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM et al. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. *NEJM* 2009; 360: 44-52
32. Chagnac A, Herman M, Zingerman B et al. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3946-3952
33. Bosma RJ, Van Der Heide JJ Oosterop EJ et al. Body mass index is associated with altered renal hemodynamics in non-obese healthy subjects. *Kidney Int* 2004; 65: 259-265
34. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol renal Physiol* 2000; 278: F817-F822
35. Ichikawa I, Hoyer JR, Seiler MW et al. mechanism of glomerulotubular balance in the setting of heterogeneous glomerular injury. Preservation of a close functional linkage between individual nephrons and surrounding microvasculature. *J Clin Invest* 1982; 69: 185-198
36. Vallon V, Blantz RC, Thomson S. Glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early type 1 diabetes mellitus: a tubulocentric view. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:530-537
37. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625-633
38. Chioloro A, Maillard M, nussberger J et al. Proximal sodium reabsorption: an independent determinant of blood pressure response to salt. *Hypertension* 2000; 36: 631-637
39. Arfvidsson B, Eklof b, Balfour J. Iliofemoral venous pressure correlates with intraabdominal pressure in morbidity obese patients. *Vasc Endovascular Surg* 2005; 39:505-509
40. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M et al. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):3925-3929
40. Sugrue M. Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:333-338
41. D'Elia JA, Roshan B, Maski M, Larry A. Manifestation of Renal disease in obesity: pathophysiology of obesity-related dysfunction. *Int J Nephrology and Renovascular Disease Dovepress* 2009; 2:39-49
42. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int* 2006; 70: 1560-1566
43. Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: A recipe for Chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2775-2791
44. Weinberg JM «Lipotoxicity.» *Kidney Int* 2006; 70: 1560-1566
45. Avramoglu RK, Qiu W, Adeli K. «Mechanisms of metabolic dyslipidemia in insulin resistant states: Deregulation of hepatic and intestinal lipoprotein secretion. *Front Biosci* 2003; 8: d464-d476
46. Wahba IM, Mak RH. Obesity and Obesity-Initiated Metabolic Syndrome: Mechanistic Links to Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:550-562
47. Ruan XZ, Moorhead JF, Fernando R. Regulation of inflammatory mediators and transcription factors. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 88-91
48. Proctor G, Jiang T, Iwahashi M, Wang Z, Li J, Levi M. Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 2502-2509
49. Shankar SS, Steinberg HO. FFAs: Do they play a role in vascular disease in the insulin resistance syndrome? *Curr Diab Rep* 2005; 5: 30-35
50. Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: From the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes relat metab Disord* 2002; 26 (Suppl 20: S28-S38)
51. Thomas ME, Morrison AR, Schreiner GF Metabolic effects of fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in protein-overloaded proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F640-F647
52. Arici M, Chana R, Lewington A, Brown J, Brunskill NJ Stimulation of proximal tubular cell apoptosis by albumin-bound fatty acids mediated by peroxisome proliferator activated receptor-gamma. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 17-27
53. Hajiwara S, Makita Y, Gu I et al. Eicosapentanoic acid ameliorates diabetic nephropathy of type 2 diabetic KKay/TA mice: involvement of MCP1 suppression and decreased ERK1/2 and p38 phosphorylation. *Nephrol Dial transplant* 2006; 21: 605-615
54. Hirosumi J et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420: 333-336
55. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808
56. Wisse BE. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-2800
57. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-1454
58. Wu Y, Liu Z, Xiang Z, Zeng C, Chen Z, Ma X, Li L. Obesity-related glomerulopathy: Insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology* 2006; 147: 44-50
59. Way JM et al. Comprehensive messenger ribonucleic acid profiling reveals that peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation has coordinate effects on gene expression in multiple insulin-sensitive tissues. *Endocrinology* 2001; 142: 1269-1277
60. Малявская СВ, Лебедев АВ, Терновская ВА. Значение хронической бессимптомной гиперурикемии как маркера атерогенного риска у детей. *Кардиология* 2007; 3: 62-67
61. Lauren F L, Navas-Acien A, Tammy M, Brady et al. Uric Acid Level and Elevated Blood pressure in US Adolescents. *prehyper. ahajournals.org/content/early/2012/02/21/HYPERTENSIO-NAHA.111.183244.abstract*
62. Veeraiash Chauhan et al. The Obesity Epidemic and Kidney disease: a Literature Review. In: Manisha S, ed. *Diseases of Renal parenchyma*. Published on line 16 March, 2012; 5-17
63. Chikako Oyama, Nsutomu Takahashi, Mika Oyamada et al. «Serum Uric Acid as an Obesity-Related Indicator in Early Adolescence. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 257-262
64. Wright AF, I. Rudan ND, Hastie H, Campbell A. 'Complexity' of Urate transporters. *Kidney Int* 2010; 78:446-452
65. Миняйлова НН, Казакова ЛМ. Диагностические аспекты гипоталамического и метаболического синдромов у детей. *Педиатрия* 2002; 4: 98-101

Поступила в редакцию 04.11.2013 г.

Принята в печать 28.11.2013 г.

*О.П. Григорьева¹, Н.Д. Савенкова¹, М.Э. Лозовская²*ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)*O.P. Grigoreva, N.D. Savenkova, M.E. Lozovskaya*RENAL PATHOLOGY IN CHILDREN WITH MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS INFECTION (LITERATURE REVIEW)¹Кафедра факультетской педиатрии, ²кафедра фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

Обзор литературы обобщает сведения о патологии почек у детей с туберкулезной инфекцией. Подробно освещены вопросы развития тубулоинтерстициального нефрита, гломерулонефрита, острого повреждения почек, вторичного АА-амилоидоза у детей с туберкулезной инфекцией. Изложены современные представления о нефротоксичности противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: дети, поражение почек, туберкулезная инфекция.

ABSTRACT

The review of literature summarizes information about kidney pathology in children with Mycobacterium tuberculosis infection. Issues of progress of tubulointerstitial nephropathy, glomerulonephritis, acute kidney injury, AA-amyloidosis in children with tuberculosis infection are discussed. Modern concepts on the antitubercular drugs nephrotoxicity are presented.

Key words: children, kidney injury, Mycobacterium tuberculosis infection.

Патология почек при туберкулезной инфекции у детей является общей проблемой педиатрической нефрологии и фтизиатрии.

Определение. Туберкулез – заболевание, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis*, характеризующиеся образованием гранулем в пораженных тканях, выраженной клеточно-опосредованной гиперчувствительностью, преимущественным поражением легких, в ряде случаев других органов, склонное к прогрессированию и хроническому течению при отсутствии лечения [1].

В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ, X пересмотр), туберкулез рассматривают в классе I – некоторые инфекционные и паразитарные болезни, шифр A15 – A19; туберкулез мочеполовых органов – A18.1; инфицированность микобактериями туберкулеза, выраж туберкулиновых проб – R76.1 [2].

Инфицированность микобактериями туберкулеза – это отношение числа лиц, положительно реаги-

рующих на туберкулин, к числу обследованных, за исключением лиц с поствакцинальной аллергией, выраженное в процентах [1].

В соответствии с приказом №109 МЗ РФ от 21 марта 2003 г. инфицированными МБТ следует считать лиц, у которых при наличии достоверных данных о динамике чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л отмечают: впервые положительную реакцию (папула 5 мм и более), не связанную с иммунизацией вакциной БЦЖ («вираж»); стойко (на протяжении 4–5 лет) сохраняющуюся реакцию с инфильтратом 12 мм и более; резкое усиление чувствительности к туберкулину (на 6 мм и более) в течение одного года (у туберкулиноположительных детей и подростков); постепенное, в течение нескольких лет, усиление чувствительности к туберкулину с образованием инфильтрата размерами 12 мм и более [3].

Первая положительная реакция на туберкулин у ранее привитого ребенка в возрасте 2–3 лет может быть проявлением поствакцинальной аллергии. За такими детьми устанавливается динамическое наблюдение с проведением повторной туберкулинодиагностики через 3 мес [3].

Григорьева О.П. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел. 821-44-20, E-mail: grigoreva.83@mail.ru

У детей и подростков с туберкулезной инфекцией установлены дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета [4, 5].

Патология почек у детей с туберкулезной инфекцией

В последние годы редко предметом специального исследования являлось изучение особенностей поражения почек у детей с туберкулезной инфекцией [6–8].

По результатам клинико-эпидемиологического исследования среди инфицированных и больных туберкулезом детей, Т.К. Рогацевич (2005) выявлен в 9% случаев мочевого синдром, характеризующийся абактериальной лейкоцитурией или ее сочетанием с микрогематурией и протеинурией, что свидетельствует о развитии интерстициального нефрита [9]. Доказано, что одной из причин развития хронического абактериального тубулоинтерстициального нефрита является инфицирование микобактериями туберкулеза [9, 10].

В классификации тубулоинтерстициального нефрита (ТИН), обусловленного инфекцией, U.S. Alon (2009) выделил ТИН, ассоциированный с *M. tuberculosis*, обусловленный токсическим воздействием на тубулоинтерстициальную ткань почек (табл. 1) [11].

В возникновении тубулоинтерстициального нефрита у детей, инфицированных МБТ, имеет значение воздействие на эпителий канальцев токсинов или самого возбудителя. Опасность развития ТИН появляется у детей со сроком инфицирования МБТ от 3 лет и более [8, 11–13].

У инфицированных МБТ детей наблюдается скрытая нефропатия в форме изолированного мочевого синдрома [8]. Частота мочевого синдрома зависит от активности туберкулезного процесса, объема и длительности проведения терапии противотуберкулезными препаратами. У детей с активной формой туберкулезного процесса мочевого синдром встречается в 2 раза чаще, чем среди всех больных и инфицированных МБТ детей. В 45% случаев мочевого синдрома у детей выявляется еще до начала проведения курса противотуберкулезного лечения [8].

Морфологические изменения, развивающиеся в почках, являются неспецифическими, но этиологически связаны с туберкулезом. Они представлены диффузными и узелковыми лимфогистиоцитарными инфильтратами, скоплениями лимфоцитов, что укладывается в понятие интерстициального нефрита как иммуноклеточного процесса, протекающего по типу ГЗТ [12]. Изолированный мочевой синдром у инфицированных туберкулезом детей является

выражением тубулоинтерстициального процесса [7, 13].

В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции у 33% детей возникают изменения в моче в виде альбуминурии, эритроцитурii, лейкоцитурii [13]. У детей, инфицированных МБТ, нефропатия сопровождается симптомами хронической интоксикации, микрополиаденией (80%), артериальной гипотензией (58%), формированием микросоматического дисгармоничного типа физического развития (73%), абактериальной лимфомоноци-

Таблица 1

Классификация тубулоинтерстициального нефрита, ассоциированного с инфекцией (U.S. Alon, 2009)

<i>Инфекции почечной паренхимы (возбудитель определяется в интерстиции)</i>	
Бактерии	
Leptospira spp.	
Mycobacteria	
Различные виды, обычно связанные с пиелонефритом	
Вирусы	
Adenovirus	
Cytomegalovirus	
Hantaviruses	
Polyoma virus (BK type)	
Грибы	
Histoplasma	
Риккетсии	
Rickettsia diaporica (Q fever)	
Rickettsia rickettsii	
<i>Реактивный (абактериальный) интерстициальный нефрит (возбудитель в интерстиции отсутствует)</i>	
Бактерии	
Brucella spp.	
Corynebacterium diphtheria	
Francisella tularensis	
Гемолитический стрептококк группы А	
Legionella pneumophila	
Mycoplasma hominis	
Salmonella typhi	
Streptococcus pneumoniae	
Treponema pallidum	
Yersinia pseudotuberculosis	
Вирусы	
Вирус Эпштейн-Барра	
Вирус гепатита В	
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	
Вирус эпидемического паротита	
Rubella virus (toxa virus)	
Rubeola virus (paramyxovirus)	
Паразиты	
Аскарида	
Leishmania donovani	
Toxoplasma gondii	
Другое	
Болезнь Кавасаки	

тарной лейкоцитурией и микроэритроцитурией [8]. Течение тубулоинтерстициальной нефропатии сопровождается никтурией и изменением клиренса мочевой кислоты, степень которой зависит от длительности инфицирования МБТ. При длительности инфицирования 2–3,5 года регистрируется повышение клиренса мочевой кислоты. Максимальных величин он достигает к 4,5 годам, минимальных – к 6 годам инфицирования МБТ [8].

Отличительной чертой изменений, возникающих в почках при туберкулезной инфекции, является быстрое обратное их развитие под влиянием противотуберкулезной терапии. Для нефропатий туберкулезной этиологии характерно постепенное развитие, совпадающее с появлением чувствительности к туберкулину, лимфомоноцитарная или смешанная лейкоцитурия, с гематурией и/или протеинурией, положительные результаты провокационных и иммунологических проб. Диагностическими критериями интерстициального нефрита, обусловленного туберкулезной инфекцией, являются развитие мочевого синдрома на фоне инфицированности микобактериями туберкулеза, абактериальный характер лейкоцитурии в сочетании с протеинурией и / или микроэритроцитурией, нарушение концентрационной способности почек при нормальной клубочковой фильтрации, отсутствие микобактерий в моче при бактериоскопии и посеве на среду Левенштейна–Йенсена [6–8, 13, 14].

У инфицированных МБТ детей с интерстициальным нефритом присоединение вторичной инфекции вызывает развитие клинической картины пиелонефрита [6, 9, 13].

При туберкулезной инфекции у детей описано развитие *гломерулонефрита с НС* с различными морфологическими вариантами. На ассоциацию туберкулеза легких и НС, обусловленного мембранозной нефропатией, указывают J.L. Rodriguez-Garcia и соавт. [15]. А. Meugier и соавт. [16] отмечали подобное сочетание при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите. У инфицированных МБТ детей, имеющих дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета, могут развиваться вирус-ассоциированные гломерулонефриты [17, 18].

При отсутствии своевременной диагностики или лечения инфицирования микобактериями туберкулеза у детей и взрослых возможно развитие *нефротуберкулеза*. В настоящее время удельный вес туберкулеза почек у детей и подростков составляет около 3–5% среди всех внелегочных форм туберкулеза [19]. В соответствии с принятой клинической классификацией туберкулеза почек различают:

1. туберкулез паренхимы почек (паренхиматозный туберкулез почек) – инфильтративная (недеструктивная) форма;
2. туберкулез почечного сосочка (папиллит) – ограниченно-деструктивная форма;
3. кавернозный туберкулез почек – деструктивная форма;
4. туберкулезный пионефроз;
5. посттуберкулезные изменения: пиелонефрит, гидрокаликоз, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, микроцистис [6, 14, 19–22].

Нефротуберкулез у детей в последние годы имеет следующие особенности: проявляется мало выраженной клинической картиной, порой только функциональными нарушениями, принимает хроническое течение с увеличением удельного веса параспецифических поражений, проходит в виде «малых» форм или вовсе не распознается, туберкулиновая чувствительность имеет тенденцию к понижению [6, 7, 12, 22–24]. По данным J.B. Eastwood, С.М. Corbishley, J.M. Grange (2001) типичная клиническая картина нефротуберкулеза встречается менее чем у 10% пациентов.

У подростков 15–17 лет деструктивные формы нефротуберкулеза составляют около 35–40% случаев. У детей до 14 лет, наоборот, благодаря согласованной работе педиатрической, нефрологической и фтизиатрической служб в 86% наблюдаются ранние формы заболевания – туберкулез паренхимы почек, реже туберкулезный папиллит (9%), очень редко – кавернозный туберкулез почек (6%) [19]. При ранних недеструктивных формах нефротуберкулеза излечение наступает в 100% у больных, функция почек не нарушается [6].

Амилоидоз – системный патологический процесс, связанный с накоплением и отложением в межклеточной ткани и стенках сосудов сложного фибриллярного белка – АА-амилоида с преимущественным поражением почек. В патогенезе АА-амилоидоза ведущую роль имеют амилоидогенные свойства сывороточного предшественника амилоида – SAA – острофазового белка, продуцируемого в ответ на воспаление под влиянием стимулов антигенной и неантигенной природы [25, 26]. Хронический воспалительный процесс способствует усиленному синтезу SAA и поддержанию его высокой концентрации в крови длительное время, что инициирует процесс образования фибрилл АА-амилоида в тканях и может привести к развитию вторичного АА-амилоидоза с поражением почек [27–29].

У пациентов с нефропатическим амилоидозом различают 4 стадии: латентную, протеинуриче-

скую, нефротическую и азотемическую [30, 31]. Амилоид откладывается в клубочках почек вначале в мезангии, затем вдоль базальной мембраны. Отложение амилоида в клубочке приводит к появлению протеинурии, уровень которой зависит не столько от величины отложения амилоида, сколько от деструкции ножек и самих клеток подоцитов. Вовлечение интерстиция приводит к ранней почечной недостаточности [30].

Л.Н. Кочубей (1993) у больных туберкулезом выявлено развитие вторичного амилоидоза почек, протекающего с нефротическим синдромом (НС) [32]. Имеется описание развития вторичного амилоидоза с клиникой НС у ребенка с комбинированным врожденным иммунодефицитом с сочетанием туберкулезной, микотической (кандидоз, аспергиллез), вирусной инфекцией [33].

В XIX веке и первой половине XX века частой причиной амилоидоза являлись ревматоидный артрит, туберкулез. В настоящее время во фтизиатрической практике амилоидоз почек встречается редко, только как осложнение нелеченных деструктивных форм туберкулеза легких у подростков и взрослых [30,34].

К. Sampathkumar, Y.S. Sooraj, A.R. Mahaldar и соавт. (2009) описывают ассоциацию редкой формы ТИН – гранулематозного интерстициального нефрита с острым повреждением почек (ОПП) у 17-летнего пациента с нефротуберкулезом. При гистологическом исследовании подтверждено наличие гранулематозного интерстициального нефрита, а также выявлена ДНК микобактерий туберкулеза. В результате заместительной почечной терапии (11 сеансов гемодиализа), противотуберкулезной и стероидной терапии у пациента достигнута ремиссия заболевания, восстановление функции почек [35].

P.J. Nourse, M.F. Cotton, W.D. Bates (2010) указывают на ассоциацию туберкулеза легких, патологии почек и ВИЧ-инфекции у детей. Авторами проведено 12 биопсий почки и посмертных исследований у ВИЧ-инфицированных детей. В 4 случаях по данным клинической картины, гистологического исследования подтверждена роль туберкулезной инфекции в возникновении нефрологической патологии. Все четверо пациентов имели нелеченный диссеминированный туберкулез (МБТ+), протеинурию, достигающую уровня нефротического синдрома и гипоальбуминемию. У троих из пациентов развилась почечная недостаточность. Характерной особенностью почечных биоптатов являлось наличие тяжелых интерстициальных воспалительных инфильтратов и мезангиальной пролиферации. Интерстициальные гранулемы выявлены у одного

пациента. Авторы отметили положительную динамику в результате противотуберкулезной терапии (протеинурия исчезла, функция почек восстановилась) у всех пациентов [36].

Нефротоксичность противотуберкулезных препаратов

С целью активного выявления туберкулеза в Российской Федерации проводится ежегодное массовое обследование взрослых методом флюорографии, детей – с помощью туберкулинодиагностики [3, 37–39]. Для оценки активности туберкулезной инфекции у детей возможно использование современных диагностических препаратов отечественного производства – Диаскинтест® или зарубежного аналога, тест *in vitro* – IGRA (Interferon-gamma release assay), в 2 коммерческих версиях: QuantiFERON и ELISPOT (Enzyme-linked immunosorbent spot) [40–44].

Превентивная терапия, применяющаяся в России с 1962 года, является одним из наиболее эффективных методов предупреждения развития туберкулеза у детей и подростков [3]. Применение противотуберкулезных препаратов с профилактической целью снижает вероятность заболевания туберкулезом в 5–7 раз [45]. Противотуберкулезные препараты подразделяются на основные и резервные. К основной группе препаратов (препараты первого ряда) относят изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин. Их назначают в виде отдельных или комбинированных лекарственных форм [3, 46].

Препаратами второго ряда являются: циклосерин, офлоксацин, ципрофлоксацин, амикацин, канамицин, капреомицин, протионамид, этионамид, ПАСК (парааминосалициловая кислота). В группу резервных препаратов входят рифабутин, клоfazимин, кларитромицин, амоксициллин, фтивазид, флуренизид, флоримицин, тиаоацетазон [3, 46].

Детям и подросткам, инфицированным туберкулезом, при лечении большими дозами стероидных гормонов в связи с различными неспецифическими заболеваниями химиопрофилактика осуществляется одним курсом. При необходимости продолжения терапии неспецифического заболевания поддерживающими дозами стероидных гормонов химиопрофилактика не проводится [6, 39, 47].

Эффективность химиопрофилактики определяют с помощью клинико-лабораторных показателей и результатов туберкулиновых проб. Снижение чувствительности к туберкулину, удовлетворительные клинико-лабораторные показатели и отсутствие заболевания свидетельствуют об эффективности проводимых профилактических мероприятий [48].

По степени токсичности противотуберкулезные препараты варьируют между собой, но все они относятся к категории лекарств с умеренным влиянием на организм больного. При проведении превентивного лечения возможно развитие побочных реакций. Вследствие нефротоксичности наиболее часто развиваются аллергические дерматозы, эозинофилия, диспепсические расстройства, увеличение печени, поражение почек [49–52].

Повреждение почек может возникать в результате прямого токсического действия нефротоксического препарата и/или его метаболитов. Токсическое поражение почек развивается преимущественно в канальцевой и интерстициальной системе (острый канальцевый некроз, интерстициальный отек) [11, 53]. Отрицательное влияние противотуберкулезных препаратов на почки связано с рядом факторов.

1. Во-первых, многие из них выводятся через почки и в канальцевой системе создают очень высокие концентрации.

2. В почках происходят метаболизм и биотрансформация некоторых препаратов. Чаще при этом образуются нетоксичные продукты, но иногда – более токсичные, чем исходные.

3. Возникающие при применении любого противотуберкулезного препарата аллергические реакции могут стать причиной поражения почек [50–55]. Развитие аллергической реакции сопровождается сосудистой реакцией, ферментативными и биохимическими сдвигами, усугубляющими субтоксическое и токсическое действие противотуберкулезных препаратов. В этих случаях лекарственно индуцированная патология квалифицируется как токсико-аллергическая реакция [1, 51]. Одним из вариантов токсико-аллергической реакции с пора-

Таблица 2

Лекарственные препараты, способные вызвать острый тубулоинтерстициальный нефрит (U.S. Alon, 2009) [11]

<i>Противосудорожные препараты</i>	Цефатаксим	Норфлоксацин	Клофибрат
Карбамазепин	Цефокситин	p - Аминсалициловая кислота	Клозапин
Фенобарбитал	Цефтриаксон	Пиромидиновая кислота	Коумадин
Ламотригин	Цефалексин	Полимиксина сульфат	Кокаин
Фенутоин	Цефалоридин	Рифампин	Креатин
Вольпраат натрия	Цефалотин	Спирамицин	Циклоспорин
<i>Противовоспалительные препараты и анальгетики</i>	Цефрадин	Сульфонамиды	Цитозин – Арабинозид
Беноксапрофен	<i>Пенициллины и производные</i>	Сульфадиазин	Диазепам
Диклофенак	Амоксициллин	Триметапим – сульфаметоксазол	Доксепин
Дифлунизал	Ампициллин	Тетрациклины	Этанерцепт
Фенопрофен	Карбенициллин	Миноциклин	Этамбутол
Флоктафенин	Клоксациллин	Ванкомицин	Галоперидол
Глафенин	Флоксациллин	Диуретики	Героин
Ибупрофен	Метициллин	Хлорталидон	Фитопрепараты
Индометацин	Мезлоциллин	Этакриновая кислота	Имипрамин
Кетопрофен	Нафциллин	Фуросемид	Интерлейкин 2
Мефенаминовая кислота	Оксациллин	Тиазиды	Месалазин
Напроксен	Пенициллин G	Тикрипафен	Омепразол
Нифлуминовая кислота	<i>Другие антибиотики</i>	Тиениливая кислота	Памидронат
Феназон	p - Ацикловир	Триамтерен	Пантопразол
Фенилбутазон	Азитромицин	Другие препараты	Феназон
Пироксикам	Азтреонам	Алдомет	Фениндион
Рофекоксиб	Хлорамфеникол	Аллопуринол	Фенилпропаноламин
Сульфасалазин	Ципрофлоксацин	Амлодипин	Пропрололол
Сульфипиразон	Кларитромицин	Амфетамины	Пропилтиурацил
Сулиндак	Клотримазол	Анти - CD ₄ антитела	Хинин
Супрофен	Эритромицин	Аспирин	Рентгенконтрастные препараты
Толметин	Гентамицин	Азитиоприн	Ранитидин
Зомепирак	Индинавир	Бевацизумаб	Рекомбинантный интерферон
Лактамные антибиотики	Изониазид	Каптоприл	Стрептокиназа
<i>Цефалоспорины</i>	Линкомицин	Хлорпротиксен	
Цефаклор	Лоракарбеф	Циметидин	

жением почек является развитие тубулоинтерстициального нефрита [8, 10, 56–58]. В зависимости от дозы и длительности воздействия противотуберкулезного препарата развивается острый или хронический ТИН (табл. 2) [59].

Лекарственно-индуцированный острый ТИН характеризуется отеком, эозинофильной инфильтрацией, образованием гранулем в интерстиции, отложением иммунных комплексов на базальной мембране канальцев [11, 57, 60]. ТИН протекает с полиурией, умеренно выраженной протеинурией тубулярного или смешанного типа, абактериальной лейкоцитурией, микрогематурией. Характерно быстрое присоединение к раннему нарушению концентрационной способности почек, азотемии без олигурии с развитием клинической картины острого повреждения почек [11]. Фактором риска развития хронического ТИН лекарственной этиологии является аллергическая предрасположенность организма [60].

Выделяют четыре механизма развития аллергических реакций при тубулоинтерстициальном нефрите лекарственной этиологии:

1. цитотоксический;
2. иммунокомплексный;
3. реактивный,
4. клеточный [56].

При цитотоксическом механизме происходит повреждение базальной мембраны канальцев, приводящее к высвобождению аутоантигенов, попаданию их в кровь с дальнейшей выработкой аутоантител (аутоиммунный механизм). Кроме того, лекарственные препараты могут играть роль гаптенон и, фиксируясь на базальной мембране канальцев, придавать ей новые антигенные свойства, вызывая выработку и отложение антител (иммунологически опосредованная цитотоксичность). Образованные антитела (IgG) откладываются линейно вдоль базальной мембраны канальцев и в интерстиции, вызывая активацию системы комплемента и повреждение клеток, с развитием клеточной инфильтрации и отека интерстиция.

Иммунокомплексный механизм: формирование иммунных комплексов может происходить как в циркуляторном русле, так и *in situ*. Соответственно отложение иммунных комплексов может происходить не только вдоль базальной мембраны канальца, но периваскулярно и в интерстиции. Отложение иммунных комплексов приводит к активации системы комплемента, клеточной деструкции канальцев и эндотелия сосудов, лимфогистиоцитарной инфильтрации, изменению базальной мембраны канальцев, развитию фиброза [61].

Развитие воспаления при реакции гиперчувствительности немедленного типа обусловлено повышенной выработкой IgE, при этом почка выступает в качестве «шокового органа». Как правило, при этом механизме имеют место другие проявления атопии (сыпь, эозинофилия), инфильтрация интерстиция развивается в основном за счет эозинофилов [62].

В основе клеточного механизма лежит накопление пула сенсibilизированных к антигенам канальцев Т-лимфоцитов-киллеров, инфильтрация ими интерстиция и развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа [63].

Возможно развитие мембранозной нефропатии с неполным НС (без отеков), ассоциированной с нефротоксичностью лекарственных препаратов [53, 64]. Развитие нефротоксичности зависит от дозы и длительности применения противотуберкулезных препаратов, от функционального состояния почек. Развитие НС возможно как после однократного приема лекарств, так и в результате продолжительного лечения. НС, вызванный ксенобиотиками, либо проявляется изолированной протеинурией с постепенно развивающейся полной клинической картиной, либо развивается бурно – с выраженными отеками, протеинурией, гипоальбуминемией. Лекарственная нефропатия может протекать с сохранением функции почек или с развитием ОПП [53, 54, 64, 65].

Степень тяжести ОПП у детей оценивают по классификации p-RIFLE [66].

Высокий риск ОПП имеют дети и подростки с предшествующей патологией почек, получающие большие дозы противотуберкулезных препаратов, длительно или неоднократно находящиеся на противотуберкулезной терапии, с высокой индивидуальной чувствительностью организма к лекарственным средствам (табл. 3) [51, 53]. Как видно из классификации, представленной G.A. Porter, B.F. Palmer, W.L. Henrich (2003), аминогликозиды, рифампицин индуцируют развитие острого канальцевого некроза, цiproфлоксацин, рифампицин – острого интерстициального нефрита [53].

При проведении терапии с использованием антибиотиков из группы аминогликозидов поражение почек возникает у больных в 8–26% [69].

Аминогликозиды выделяются почками в неизменном виде, их нефротоксичность связана с прямым клеточным тубулотоксическим действием [67]. Кроме того, аминогликозиды накапливаются в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, вызывая разрушение лизосом, нарушение функции ферментных систем (Na^+ - K^+ -

Классификация лекарственных препаратов, вызывающих ОПП, по патофизиологическим механизмам (G.A. Porter, B.F. Palmer, W.L. Henrich, 2003) [53]

Вид почечного повреждения	Лекарства, вызывающие ОПП
Преренальное ОПП	НПВП, ингибиторы АПФ, циклоспорин А, норэпинефрин, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, диуретики, интерлейкины, кокаин, митомицин-С, такролимус, эстроген, хинин
Острый канальцевый некроз	Антибиотики: аминогликозиды , цефалоспорины, амфотерицин В, рифампицин , ванкомицин, фоскарнет, пентамидин НПВП, глафенин, рентгенконтрастные препараты, ацетаминофен, циклоспорин А, цисплатин, иммуноглобулины, декстран, мальтоза, маннитол, сахароза, тяжелые металлы
Острый интерстициальный нефрит	Антибиотики: ципрофлоксацин , метициллин, бензилпенициллин, ампициллин, цефалоспорины, оксациллин, рифампицин НПВП, в том числе глафенин, ацетилсалициловая кислота, напроксен, фенпрофен, фенилбутазон, пироксикам, толметин, зомепирак, рентгенконтрастные препараты, сульфаниламиды, тиазиды, фенитоин, фуросемид, аллопуринол, циметидин, омепразол, фениндион
Канальцевая обструкция	Сульфаниламиды, метотрексат, метоксифлуран, глафенин. триамтерен, ацикловир, этиленгликоль, ингибиторы протеаз
Гиперчувствительные ангииты	Бензилпенициллин, ампициллин, сульфаниламиды
Тромботическая микроангиопатия	Митомицин С, циклоспорин А, оральные контрацептивы

АТФазы, простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов), перестройку в базальной мембране и митохондриях, увеличивают количество свободных радикалов и способствуют перекисному окислению липидов в почечной коре. Они также могут снизить клубочковую фильтрацию и стимулировать пролиферацию мезангиальных клеток и апоптоз, уменьшая тотальное количество клеток [59, 65, 68]. Возникает клиническая картина, которая в одних случаях характеризуется высокой лихорадкой, аллергической сыпью, крапивницей, артралгией. В других случаях развиваются только ренальные дисфункции, без аллергических проявлений. Возможно развитие неполного синдрома Фанкони при лекарственном ГИН [11, 53, 64]. Осложнение носит обратимый характер, если не наслаивается на уже имеющуюся патологию почек. Острый канальцевый некроз формируется у 5–25% больных и является одним из характерных осложнений терапии аминогликозидами. Характерно отсутствие ярких клинических проявлений, чаще наблюдаются умеренная олигурия, гипостенурия с потерей натрия с мочой, минимально выражен мочевого синдром (следовая протеинурия, микрогематурия), нередко встречается сочетанное поражение внутреннего уха с потерей слуха [69, 70]. ОПП развивается чаще на 5-е сутки лечения аминогликозидами [65]. При длительном лечении аминогликозидами у 25% пациентов развивается токсическое нарушение функции почек, обычно быстро обратимое и связанное с выраженным накоплением этих препаратов в проксимальных почечных канальцах. У ряда больных после лечения появляется ферментурия за счет выделения

ферментов почечных канальцев, особенно дистальной части нефрона, затем снижается концентрационная функция с появлением протеинурии и цилиндрурии. Нефротоксичность аминогликозидов дозозависима и уменьшается при однократном применении. Наиболее опасны в плане развития нефротоксичности канамицин, амикацин, капреомицин, рифампицин [53, 65, 71].

При приеме канамицина и амикацина нефротоксичность возникает в 5–20% случаев [51]. Характерны микрогематурия, микроальбуминемия, снижение скорости клубочковой фильтрации, концентрационной способности почек. В ряде случаев может быть тубулярный некроз с развитием ОПП [60]. Капреомицин вызывает снижение клиренса креатинина, изменения в мочевом осадке. Редко в результате токсического поражения развивается некроз почечных канальцев с возникновением клинической картины ОПП. При приеме рифампицина побочные эффекты возникают, как правило, в течение первых двух месяцев лечения. В литературе имеются сообщения о развитии интерстициального нефрита, некроза почечных канальцев при терапии рифампицином [60, 72–74].

Лекарственные препараты, которые применяют у детей с туберкулезной инфекцией, могут провоцировать другие повреждения почек. Препараты первого ряда пиразинамид в редких случаях может вызывать развитие миоглобинурической почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза [55]. В 25% у пациентов, принимающих пиразинамид, развивается гиперурикемия, вследствие того, что основной метаболит пиразинамида – пиразиноевая кислота ингибирует почечную экскрецию мочевой

кислоты, что ведет к ее накоплению в организме [54, 75, 76].

При длительной противотуберкулезной химиотерапии возможно развитие кандидомикоза почек и мочевыводящих путей [51]. Высокий риск поражения почек имеют пациенты, получающие комбинированную химиотерапию несколькими противотуберкулезными препаратами [75, 76]. Частота отрицательного действия основных противотуберкулезных препаратов составляет от 7,7 до 61,3% [50].

Сообщается о развитии первичного туберкулезного гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита в трансплантированной почке [77], посттрансплантного туберкулеза [77, 78]. В педиатрической почечной трансплантации среди инфекционных осложнений туберкулезной этиологии чаще описывается туберкулезная инфекция с поражением легких и лимфатических узлов [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные обзора литературы свидетельствуют о этиопатогенетических, клинико-морфологических особенностях нефропатий у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза. Проявлениями поражения почек у детей с туберкулезной инфекцией являются тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефрит, острое повреждение почек, вторичный нефропатический АА-амилоидоз, прогрессирующий с течением времени в терминальную уремию. В редких случаях формируется нефротуберкулез.

Прогностическое значение имеет ранняя диагностика специфической туберкулезной инфекции и патологии почек у детей. Стратегия терапии определяется характером патологии почек и состоянием функции почек у детей, контактных с больным туберкулезом или с ранней туберкулезной интоксикацией, хронической туберкулезной интоксикацией, с легочными или внелегочными формами туберкулеза и осуществляется совместно фтизиоурологом, педиатром-нефрологом, фтизиатром.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Перельман МИ, Богадельникова ИВ. *Фтизиатрия: учебник* / – 4-е изд. перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа, М., 2010; 448
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (X пересмотр ВОЗ, 1995, Женева). Класс XIV. Раздел болезней мочеполовой системы. (N00- N99).
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» № 109
4. Тюлькова ТЕ, Корначёв АС, Чугаев ЮП и др. Клинико-иммунологические особенности у детей с выражением туберку-

линовых проб в зависимости от установленного контакта с бактериовыделителем. *Туб и бол легких* 2010; 1: 25 – 30

5. Мордовская ЛИ, Владимирский МА, Аксенова ВА. Иммунологические показатели как критерии оценки активности туберкулезного процесса у инфицированных микобактериями туберкулеза и больных туберкулезом легких детей и подростков. *Бюллетень ВЦНЦ СО РАМН* 2011; 2(78): 206 – 208

6. Абрамцева ЕП, Ариэль БМ, Баринов ВС и др. *Внелегочный туберкулез: Руководство для врачей*. Фолиант, СПб., 2000; 560

7. Абрамцева ЕП, Долина ЕП. Особенности туберкулеза мочевой системы у детей на современном этапе. Тезисы докладов научно-практической конференции «Туберкулез у детей и подростков в современных условиях» (Санкт-Петербург, 2001). СПб., 2001; 45 – 46

8. Рогацевич ТК. Морфологические изменения в почках при нефропатиях в зависимости от длительности инфицирования детей микобактериями туберкулеза. *Нефрология и диализ* 2005; 4(7): 474 – 477

9. Коровина НА, Захарова ИН. Лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей. *Педиатрия* 2008; 3: 86 – 90

10. Коровина Н.А. Тубулоинтерстициальный нефрит. В: Игнатова МС, ред. *Детская нефрология: Руководство для врачей*, 3-е изд. ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2011; 480-501

11. Alon US. Tubulointerstitial nephritis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*, 6th ed. Heidelberg: Springer, Berlin, 2009; 2(7):1081-1098

12. Рогацевич ТК. Характер нарушений почечных функций при нефропатиях, ассоциированных с латентной туберкулезной инфекцией, у детей. *Педиатрия* 2004; 3: 48 – 55

13. Езерский РФ, Белых ИН, Боженков ЮА. Токсико-аллергический (интерстициальный) нефрит у инфицированных туберкулезом детей и его отличия от нефротуберкулеза и пиелонефрита. *Педиатрия* 1981;10: 31-34

14. Зубань ОН. Особенности клинического течения и диагностики туберкулеза почки и мочеточника. *Туб и бол легких* 2013; 4: 33 – 36

15. Rodriguez – Garcia JL, Fraile G, Mampaso F, Teruel JL. Pulmonary tuberculosis associated with membranous nephropathy. *J. Nephrol* 1990; 55: 218-219

16. Meyrier A, Valensi P, Sebaoun J. Mesangio – capillary glomerulonephritis and the nephrotic syndrome in the course of disseminated tuberculosis. *J. Nephron* 1988; 49: 341-342

17. Нечепоренко НВ, Калинина НМ, Савенкова НД. Гломерулонефриты, ассоциированные с вирусной инфекцией у детей и подростков. *Нефрология* 2010; 2(14): 35 - 45

18. Григорьева ОП, Савенкова НД, Лозовская МЭ. Клинико-морфологические и иммунологические особенности хронического гломерулонефрита у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза. *Материалы межрегиональной научно-практической конференции врачей – педиатров с международным участием «Проблемы питания, диагностики и лечения детей с соматической патологией»* (Харьков, 28 марта 2013). Харьков, 2013; 25

19. Васильев АВ. *Внелегочный туберкулез*. Фолиант, СПб., 2000; 320 – 332

20. Попкова ГТ, Аксенова ВА. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза почек у детей и подростков. *Проб туб и бол легких* 2003;1: 39 – 42

21. Сигаев АТ, Батыров ФА, Рахматуллин РР, Нерсисян АА. Функциональное состояние почек у больных с туберкулезом мочеполовой системы по данным радиоизотопного исследования. *Туб и бол легких* 2009;11: 36 – 39

22. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1307-1314

23. Хакимов МА. Организация раннего выявления нефротуберкулеза в группах риска. *Проб туб и бол легких* 2007; 9: 44 – 46

24. Чеботарева АА, Чеботарева ТВ, Облогина ЛИ и др. Методы выявления и клиническая характеристика внелегоч-

- ного туберкулеза у детей из групп риска. *Проб туб и бол легких* 2008; 4: 11 – 17
25. Шишкин АН. Амилоидные болезни. *Медицина XXI век* 2008; 9(10): 44-51
26. Obici L, Raimondi S, Lavatelli F et al. Susceptibility To AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 61(10): 1435-1440
27. Verine J, Mourad N, Desseaux K. et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response. *Hum Pathol* 2007; 38(12): 1798-1809
28. Nakamura T. Clinical strategies for amyloid AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18(2): 109-118
29. Rumjon A, Coats T, Javaid MM. Review of eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *Int J of Nephrol and Renovascular disease* 2012; 5: 37-43
30. Саркисова ИА. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза (обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2006; 1(8): 15-24
31. Potysova Z, Merta M, Tesar V. et al. Renal AA amyloidosis: survey of epidemiologic and laboratory data from one nephrology centre. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 941-945
32. Кочубей ЛН, Виноградова ОМ, Серов ВВ, Васильева НА. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). *Тер. арх.* 1993; 6:48-54
33. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра: Руководство для врачей.* Эскулап, СПб., 1999; 183-184
34. Коколина ВФ, Румянцева АГ. *Практическое руководство по детским болезням.* 2-е издание исп. и доп. Медпрактика, М., 2010; 6: 736
35. Sampathkumar K, SoorajYS, Mahaldar AR. et al. Granulomatous interstitial nephritis due to tuberculosis-a rare presentation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(5): 842-845
36. Nourse JP, Cotton MF, Bates WD. Renal manifestations in children co-infected with HIV and disseminated tuberculosis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(9): 1759-1763
37. Федеральный закон «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18 июня 2001г. № 77
38. Бородулина ЕА, Бородулин БЕ и др. Туберкулиновые пробы и их сравнительная оценка. *Туб и бол легких* 2010; 8: 13 – 17
39. Барышников ЛА, Каткова ЛИ, Вдовенко СА и др. Профилактика и активное выявление туберкулеза у детей и подростков в условиях общей лечебной и противотуберкулезной службы. *Педиатрия* 2010; 4(89): 54 – 58
40. Аксенова ВА. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска по заболеванию туберкулезом с использованием препарата «Диаскинтест®» (аллерген туберкулезный рекомбинантный). *Туб и бол легких* 2010; 2: 13- 19
41. Овсянкина ЕС, Губкина МФ, Ершова НГ, Кобулашвили МГ. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении. *Туб и бол легких* 2010; 1: 16 – 19
42. Кузьмина ИК, Губкина МФ. Алгоритм обследования детей с гиперергической чувствительностью к туберкулину. *Туб и бол легких* 2010; 1: 20 – 24
43. Салина ТЮ, Морозова ТИ. Иммунологические методы в дифференциальной диагностике. *Туб и бол легких* 2011; 11: 50 – 53
44. Слогодская ЛВ, Кочетков ЯА, Иванова ДА и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, и лабораторного теста QUANTIFERON. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом»* (Санкт-Петербург 2011). СПб., 2011; 379 – 381
45. Тюлькова ТЕ, Корначёв АС, Чугаев ЮП и др. Клинико-иммунологические особенности у детей с выражением туберкулиновых проб в зависимости от установленного контакта с бактериовыделителем. *Туб и бол легких* 2010; 1: 25 – 30
46. Баласанянц ГС, Суханов ДС, Айзиков ДЛ. *Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: Учебное пособие.* Тактик-Студио, СПб., 2011; 8-14
47. Кульчавеня ЕВ, Брижатюк ЕВ, Фатеев СП и др. Лечение больных туберкулезом мочеполовой системы. *Туб и бол легких* 2010; 11: 52 – 56
48. Король ОИ, Лозовская МЭ, Пак ФП. *Фтизиатрия: Справочник.* Питер, СПб., 2010; 165-188
49. Михайлов ИБ, Маркова ИВ. *Медикаментозные осложнения и пути их устранения.* ДИЛЯ, СПб., 2004; 260-268
50. Мишин ВЮ, Чуканов ВИ, Григорьев ЮГ. *Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии.* Компьютербург, М., 2004; 94 – 119
51. Мишин ВЮ. *Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких.* ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2007; 248
52. Краснова ТН, Сагинова ЕА. Лекарственные поражения почек. *Врач* 2007; 6: 27-29
53. Porter GA, Palmer BF, Henrich WL. Clinical relevance. In: DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA, eds. *Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic, 2003; 3 - 20
54. Михайлов ИБ. *Основы фармакотерапии детей и взрослых: руководство для врачей.* Сова, СПб., 2005; 661- 667
55. Фещенко ЮИ, Черенько СА, Мальцев ВИ и др. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза. *Укр мед журн* 2008; 3 (65): 117 – 125
56. Вербицкий ВИ, Малкоч АВ. Тубулоинтерстициальный нефрит. В: Таболин ВА, Бельмер СВ, Османова ИМ, ред. *Нефрология детского возраста.* ИД Медпрактика-М, М., 2005; 288-305
57. Папаян АВ, Овсянникова ЕМ, Савенкова НД, Кошелева ЛН. Тубулоинтерстициальный нефрит. В: Папаян АВ, Савенкова НД, ред. *Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей.* Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 431-440
58. Мухин НА. Острый тубулоинтерстициальный нефрит. *Клин нефрология* 2011; 3: 16-21.
59. Куценко СА. Нефротоксичность. В: Куценко СА, ред. *Основы токсикологии.* Изд. ВМА, СПб., 2002; 367 – 373
60. Гринштейн ЮИ, Петрова ММ, Кусаев ВВ. *Нефрология. Практическое руководство.* Феникс, Ростов н/Дону, 2006; 126-130
61. Sekine T, Endou H. Children's toxicology from bench to bed-drug-induced renal injury. Drug transporters and toxic nephropathy in childhood. *J Toxicol Sci* 2009; 34(2): 259-265
62. Dart RC. *Medical Toxicology*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004: 1058
63. Spanou Z, Keller M, Britschgi M et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(10): 2919-2927
64. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста.* Левша. Санкт – Петербург, СПб., 2008; 305- 306
65. Лозинский ЕЮ. *Клиническая нефрология.* изд. Дальневосточного университета, Владивосток., 2007; 172-179
66. Plotz FB, Bouma AB, van Wijk JA, Kneyber MC, Bokenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1713-1717
67. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(12): 2159-2173.
68. Рафальский ВВ. Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия при антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей. *Рус мед журн* 2000; 8(3): 110 – 116
69. Chesney RW, Jones DP. Nephrotoxins. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*, 6th

ed. Heidelberg: Springer, Berlin, 2009; 2(7):1275-1296

70. Andreoli SP. Clinical evaluation of acute kidney injury in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*, 6th ed. Heidelberg: Springer, Berlin, 2009; 2:1612-1614

71. Чемоданова МА, Савенкова НД. Особенности повреждения почек при острых отравлениях у детей. *Нефрология* 2012; 1(16): 66 - 74

72. Беннет ВМ. Лекарственные средства и почки. В: Витворт ДА, Лоренс ДР, ред. *Руководство по нефрологии* Медицина, М., 2000; 325-342

73. Сингел Н. *Детская нефрология*. Практика, М., 2006; 336

74. Verghese PS, Luckritz KE, Eddy AA. Interstitial nephritis. In Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive pediatric nephrology*, 1st ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008; 527-538

75. Чуканов ВИ, Каминская ГО, Ливчане Э. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда. *Проб туб и бол легких* 2004; 10: 6-10

76. Чучалин АГ, Авдеев СН, Архипов АА и др. Противотуберкулезные средства. В: Чучалин АГ, ред. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Руководство для практикующих врачей*. Литтера, М., 2004; 166-176

77. Al – Sulaiman MH, Dhar JM, al – Hanasi MK, Haleem A. et al. Tuberculosis interstitial nephritis after kidney transplantation. *Transplantation* 1990; 50: 162-164

78. John GT, Shankar V, Abraham AM. Risk factor for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int* 2001; 60(3): 1148-1153

79. Dharnidharka VR, Araya CE. Complications of renal transplantation. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*, 6th ed. Heidelberg: Springer, Berlin, 2009; 2(7):1275-1296

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 15.08.2013 г.

Принята в печать 28.11.2013 г.

*С.В. Алфёров¹, С.А. Карпов¹, К.М. Гринёв³, А.Н. Васильев²***ПОСТОЯННЫЙ СОСУДИСТЫЙ ДОСТУП ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА:
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ***S.V. Alferov, S.A. Karpov, K.M. Grinev, A.N. Vasilyev***PERMANENT VASCULAR ACCESS FOR HEMODIALYSIS: A MODERN VIEW**¹Кафедра факультетской хирургии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ³Ленинградская областная клиническая больница, Россия**РЕФЕРАТ**

Благодаря использованию заместительной почечной терапии на современном этапе развития медицины возможна полная медицинская и социальная реабилитация пациентов с терминальной стадией поражения почек. При этом программному гемодиализу отводится особое место, как основному методу экстракорпоральной детоксикации. Важным условием успешности лечения больных на гемодиализе является выбор оптимального постоянного сосудистого доступа и поддержание адекватно функционирующего доступа к крови на протяжении всей жизни больного. Несмотря на множество видов и модификаций, до сих пор нативная артериовенозная фистула является наиболее предпочтительным доступом к крови. Артериовенозные графты являются доступами второй линии. Хотя в некоторых случаях порядок выбора сосудистого доступа может изменяться. Правильное использование, уход и своевременная хирургическая коррекция позволяют сохранять постоянный сосудистый доступ длительное время, снижая число осложнений последнего. Это, в свою очередь, способствует повышению выживаемости данной категории больных.

Ключевые слова: гемодиализ, артериовенозный доступ, артериовенозная фистула, графт, перманентный туннельный катетер.

ABSTRACT

At the modern period of medicine using the renal replacement therapy let reach full medical and social rehabilitation of patients with end-stage renal disease. The hemodialysis is the main method of extracorporeal detoxication. The successful hemodialysis therapy depends on choosing the vascular access and maintaining it good condition while all patients life. In spite of various modification of blood accesses the native arteriovenous fistula is the most preferable type of vascular access for hemodialysis. The arteriovenous grafts are at the second line. Some different cases demand individual approach to choice the vascular access. Careful using, timely monitoring and revision keep saving the access for a long time and reducing a risk of complication. It can improve the quality of life patients with ESRD.

Key words: hemodialysis, arterio-venous access, arterio-venous fistula, graft, permanent tunneled catheter.

ВВЕДЕНИЕ

Терминальная почечная недостаточность: разговор или диагноз? В настоящее время в мире число больных с хронической болезнью почек 5 стадии насчитывает не одну сотню тысяч человек. Продление жизни пациентам благодаря экстракорпоральным методам очищения крови, трансплантации – величайшее достижение медицины XX века. Особое место среди методов эфферентной терапии по сей день занимает программный гемодиализ (ГД), на его долю приходится от 62 до 95% от всей заместительной почечной терапии (ЗПТ). Исключительно за счет ГД в течение многих лет может поддерживаться не только жизнь пациентов, но и достигаться их полная медицинская, а

нередко социальная и трудовая реабилитация [1]. Успешное долгосрочное лечение пациентов методом программного ГД в большой степени зависит от решения проблем, связанных с формированием адекватного сосудистого доступа.

В 1943 году доктор В.Й. Кольфф (рис.1) впервые столкнулся с проблемой доступа к крови при применении «искусственной почки» для лечения острой почечной недостаточности [2]. Борьба за жизнь больного продолжалась в течение 34 дней, когда же ресурс сосудов, доступных для пункции, был исчерпан и проведение диализа стало невозможным, пациент погиб.

Вплоть до начала 60-х годов долгосрочное лечение заместительной почечной терапией было ограничено несовершенством существовавших тогда методов катетеризации центральных и периферических вен, периферических артерий.

Алфёров С.В. Санкт-Петербург, 197022, ул. Л.Толстого, д. 6/8, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, кафедра факультетской хирургии. Тел. 8(905)-203-09-88, E-mail: svaram@mail.ru

Быстрое исчерпание возможностей для пункции, перевязка магистральных артерий после катетеризации, тромбозы, инфекционные осложнения, кровотечения – основные проблемы сосудистого доступа, встречаемые клиницистом того времени.

Эпоха хронического ГД началась спустя почти 20 лет, когда Вейн Квинтон и Белдинг Скрибнер в 1960 году предложили для использования артериовенозный шунт. Весной 1960 года Б. Скрибнер (рис. 2) установил шунт американцу Клайду Шилдсу (рис. 3) из города Сиэтл (США). Клайд Шилдс стал первым пациентом, которому проводился хронический ГД. Это позволило ему прожить дополнительные одиннадцать лет, после чего он умер от сердечной патологии в 1971 году.

Эти первые успехи создали благоприятную основу для первой в истории программы хронического ГД, которая была создана в Сиэтле. На протяжении многих лет Б. Скрибнер и его команда специально откладывали процесс получения патента на многие из своих изобретений, чтобы обеспечить более быстрое их распространение по миру, что помогло спасти жизни многих пациентов.

Первый внешний артериовенозный шунт был изготовлен из тефлона. Он позволял обеспечить повторные доступы к сосудистой системе [3]. Для канюлирования использовались *a.radialis* и *v.cerhalica* либо *v.basilica*. В дальнейшем большее распространение получила модификация шунта, изготовленного из силикона, канюли же оставались тефлоновыми. К сожалению, частые инфекции и тромбозы также ограничивали долгосрочное использование этого типа доступа.

Истинным прорывом в хирургии доступа стала разработка в 1966 г. операции по созданию артериовенозной фистулы (АВФ) М.Ж. Brescia, J.E. Cimino, К. Appel и В. Hurwish [4]. Сформированный ими анастомоз «бок-в-бок» между *v.cerhalica* и *a.radialis* в дистальной части предплечья обеспечил достаточный поток крови в доступной для пункции вене, что позволило использовать последнюю в качестве сосудистого доступа для ГД. Несколько позже АВФ Брешиа–Чимино претерпела модификацию по типу «конец вены-в-бок артерии», и в данном виде она по настоящее время остается «классикой жанра» сосудистого доступа. Еще позже М.Г. Dunlop [5] и Р.А. Stonebridge [6] предложили для использования фистулы на плече созданные путем формирования соустья *a.brachialis* – *v.cerhalica* и *a.brachialis* – транспонированная *v.basilica* соответственно. Минувло полвека, к настоящему моменту предложено более 100 различных модификаций АВФ, в основе которых лежит один и тот же принцип

формирования анастомоза между подкожной веной и периферической артерией и по-прежнему АВФ, благодаря стабильной и длительной функции и низкому уровню осложнений, остается сосудистым доступом выбора.

К сожалению, создание нативной АВФ не всегда возможно в силу анатомической ситуации. Несмотря на достигнутые успехи в хирургической технике, вплоть до середины 70-х годов до 18% пациентов умирали из-за невозможности сформировать постоянный сосудистый доступ (ПСД) для ГД [7]. Решить подобную проблему стало возможно благодаря разработке и внедрению в клиническую практику разного рода сосудистых протезов (АВ-графты). Сообщение W.P. Geis и J. Giacchino в 1980 году было одним из первых о необходимости имплантации сосудистых протезов как альтернативы АВФ [8].

С внедрением в практику артериовенозного доступа (АВ-доступа) в виде нативных фистул и артериовенозных графтов (АВ-графтов) клиническая нефрология сделала огромный шаг в лечении терминальной почечной недостаточности, продлении жизни ранее обреченным больным. Тем не менее, осложнения сосудистых доступов являются одной из наиболее частых причин стационарного лечения пациентов, их заболеваемости и даже смертности [9, 10]. К слову, в США проблемы сосудистого доступа являются причиной 17–30% всех госпитализаций диализных больных, а стоимость лечения осложнений сосудистого доступа оценивается около \$ 1 млрд в год [11–13].

Требования к сосудистому доступу для гемодиализа

Далее, говоря о заместительной почечной терапии, стоит отметить, что понятие «гемодиализ», широко используемое в практике неспециалистами, является универсальным, охватывая различные модификации экстракорпоральной детоксикации. Среди них следует выделить гемодиализ (ГД), гемофильтрацию (ГФ) и гемодиализацию (ГДФ).

Традиционный процесс экстракорпорального очищения крови (ГД) основан на диффузии низкомолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану и относительно небольшой ультрафильтрации. Эффективность процесса диффузии веществ зависит от проницаемости мембраны, а также от величины (скорости) потоков диализата и крови. При стандартном ГД их, как правило, устанавливают в эмпирически найденном соотношении 1:2 (чаще всего поток крови 250 мл/мин и поток диализата 500 мл/мин). На современном диализном оборудовании продолжительность диа-

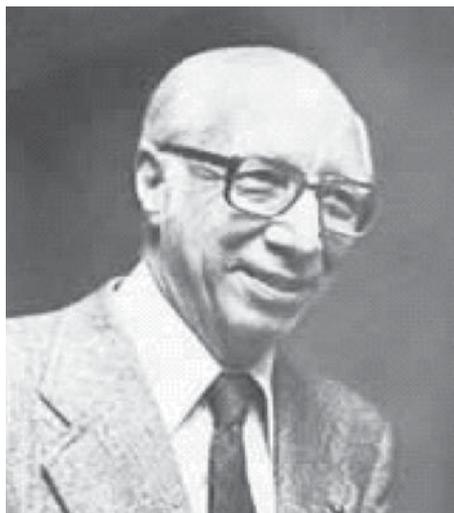


Рис. 1. Виллем Йохан Кольф (1911–2009).



Рис. 2. Белдинг Хиббард Скрибнер (1921–2003).



Рис. 3. Клайд Шилдс (1921–1971).

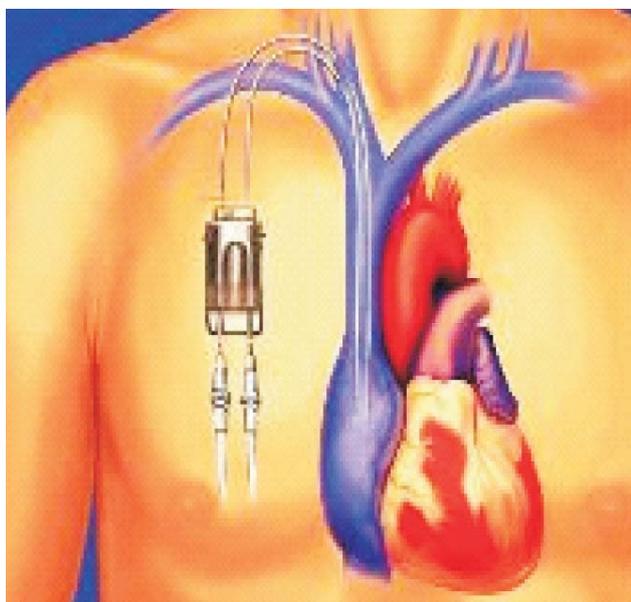


Рис. 4. Устройство Dialock® hemodialysis system (Bioline Corp.)

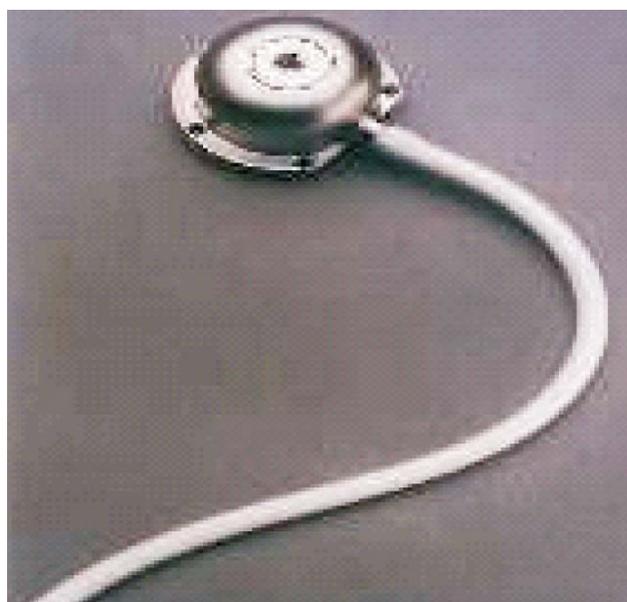


Рис. 5. Устройство LifeSite® hemodialysis access system (Vasca Inc.)

лизной процедуры в стандартном режиме обычно составляет 4–4,5 ч [14].

Другой вариант диализной процедуры осуществляется благодаря использованию высокопроницаемых (высокопоточных) мембран – высокопоточный ГД (ГФ и ГДФ). Основной целью этих процедур является интенсификация процесса диффузии низкомолекулярных веществ и, особенно, конвекционное перемещение средномолекулярных веществ за счет применения высокопроницаемых мембран (с большим размером пор) и проведения процедуры ГД с увеличенными потоками крови и диализата.

По сравнению с процедурой ГД при ГФ и ГДФ предполагаемая скорость кровотока и диализата

значимо выше, уровень кровотока устанавливается в пределах 350–400 мл/мин, а скорость потока диализирующего раствора – 600–800 мл/мин.

Одним из важных моментов при решении вопроса о начале хронического (программного) ГД при терминальной почечной недостаточности является создание сосудистого доступа, обеспечивающего забор достаточного объема крови для экстракорпорального контура диализного монитора [14]. Так, адекватным сосудистым доступом можно считать доступ, способный обеспечить кровоток через диализатор не менее 250–300 мл/мин; целевым уровнем объемной скорости кровотока по АВ-доступу, назначенному удовлетворить потребности любого вида заместительной почечной тера-

пии, следует считать 600–800 мл/мин для АВФ и 1000–1200 мл/мин для АВ-графта. Скорость в АВ-доступе ниже целевого уровня снижает эффективность проводимой процедуры, также увеличивает продолжительность последней и увеличивает риск тромбоза сосудистого доступа. Это, в свою очередь, вынуждает пациента более длительно находиться в отделении диализа; экономический аспект данного обстоятельства – снижение пропускной способности отделения.

Другой характеристикой ПСД является его безопасность. Так, риск развития застойной сердечной недостаточности у диализных больных ассоциирован с избыточным сбросом по АВ-доступу; максимально допустимое абсолютное значение скорости кровотока по АВ-доступу не является величиной константной, объемная скорость кровотока (ОСК) не должна превышать 30% от сердечного выброса [15–17], в среднем составляя не более 1500 мл/мин.

Далее говоря о сосудистом доступе, стоит упомянуть такую его характеристику, как надежность. Надежность – способность обеспечивать адекватный доступ к крови длительный промежуток времени, она находится в прямой зависимости от выживаемости сосудистого доступа. Сравнивая различные виды АВ-доступов, по данному показателю они существенно разнятся: от года до десяти и более лет, к слову, в нашей клинике мы имеем наблюдение успешного функционирования АВФ в течение 27 лет. Более подробно выживаемость сосудистого доступа будет обсуждена ниже.

Доступность для пункции, а также достаточная площадь пункционной поверхности, позволяющая обеспечивать смену точек канюляции (снижает риск аневризмобразования и стенозирующего неинтимального гиперпластического процесса), и необходимое расстояние между иглами «забора» и «возврата» (профилактика рециркуляции крови) не менее важные характеристики ПСД.

Физиологичность – еще один аспект, учитываемый клиницистами при выборе доступа к крови. Принимая во внимание тот факт, что любой сосудистый доступ является искусственно созданным, и понятие физиологичности тут весьма условно, можно обозначить данную характеристику как способность доступа не нарушать или минимизировать двигательные и чувствительные функции конечности (частей тела) у пациента.

Заканчивая разговор о требованиях к сосудистому доступу, невозможно не упомянуть о таких характеристиках, как комфортность и косметичность. Сосудистый доступ не должен акцентировать внимание больного на себе во внедиализное

время, причиняя психологический и физический дискомфорт, с другой стороны – сосудистый доступ должен обеспечить удобное нахождение (позицию) пациента во время сеанса ГД в течение длительного непрерывного промежутка времени. Что же касается косметического аспекта (наиболее актуален для женщин), то до сих пор встречаются случаи отказа от того или иного вида постоянного сосудистого доступа ввиду выраженности косметического дефекта и невозможности его скрыть. Избыточная дилатация нативных АВФ, особенно дистальных, зачастую является причиной серьезных переживаний и комплексов. Данный вопрос следует решать в том числе при помощи образовательных программ, косметический дефект не должен становиться препятствием для использования адекватно функционирующего доступа. Исходя из нашего опыта, для чрезмерно дилатированных АВФ возможно использование бандажирования компрессионным трикотажем; в случае аневризматической трансформации АВФ показано оперативное вмешательство.

Дооперационная оценка состояния больного

После того, как оговорены и учтены все требования, перед хирургом встает вопрос технической возможности формирования того или иного вида сосудистого доступа. Анатомическая ситуация вкупе с сопутствующей патологией ограничивают пределы, в которых возможны вариации хирургической техники. Вид и локализация доступа также могут определяться прогностической продолжительностью жизни больного и предполагаемой длительностью терапии терминальной почечной недостаточности (как правило, предполагаемое время ожидания трансплантации почки) [18].

Важное значение при выборе того или иного вида сосудистого доступа для ГД отдается сбору анамнеза. Сбор анамнеза у пациента с ХБП 5 ст. перед формированием ПСД начинается с выяснения основной патологии, приведшей к ХБП 5ст.

Сахарный диабет, являющийся как причиной нефропатии, так и сопутствующей патологией, характеризуется тяжелым поражением периферического артериального русла в виде атеросклероза, атерокальциноза. Данное обстоятельство может определять технические сложности формирования АВ-анастомоза. Также периферический артериосклероз и кальциноз могут быть причиной неадекватного «созревания» фистулы с развитием так называемой первичной недостаточности. К.Коппер и соавт. полагают, что патофизиология данного процесса основана на невозможности «раскрытия» анастомоза и «объемного ремоделирования» при-

носящей артерии ввиду ригидности сосудистой стенки [19, 20].

Формирование фистул у больных с сахарным диабетом с использованием артерий конечностей более крупного диаметра (более проксимальных) сопряжено с опасностью развития ишемического синдрома «обкрадывания» или появления (усугубления) сердечной недостаточности [21]. Более того, высокий риск развития инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом и ассоциированный с этим более высокий уровень смертности таких больных [22], ограничивает использование центральных венозных катетеров в качестве доступа к крови, а также имплантацию синтетических сосудистых протезов – АВ-графтов. В заключение разговора о пациентах с сахарным диабетом стоит сказать, что общесоматический статус таких больных вкуче с сопутствующими патологиями часто диктует необходимость выбора операции (а также и анестезии) с меньшей травматичностью, несмотря на «целесообразность» в смысле «идеологии» сосудистого доступа.

Пациентам с предрасположенной сердечной недостаточностью (этиология может быть различной) крайне важно учитывать риск декомпенсации гемодинамики и усугубления состояния созданным АВ-доступом. Поэтому сосудистый доступ должен обладать минимально допустимой ОСК, в крайних случаях формирование АВ-доступа противопоказано, и предпочтение отдается в пользу перманентных туннельных катетеров.

Ожирение различной степени выраженности также может стать причиной проблем, связанных с формированием сосудистого доступа. Толщина подкожной жировой клетчатки может обусловить труднодоступность фистулы для пункции даже при адекватном ее «созревании». Этот факт должен учитываться при выборе АВ-доступа и оценке его прогностической пригодности к использованию. Вкуче с этим, исходя из нашей практики, необходимо оценить пациента со стороны физической готовности к выполнению упражнений по «разработке» фистулы, так как в данном случае интенсивность «разработки» должна быть существенно выше и может стать залогом успеха.

При поликистозной болезни достаточно часто можно встретить коллатеральный (рассыпной) тип строения поверхностных вен, что делает невозможным формирование нативной АВФ.

При сборе анамнеза необходимо учитывать наличие у пациентов протезированных клапанов сердца. Такая информация обязана подтолкнуть клинициста к более решительной тактике в от-

ношении постоянного сосудистого доступа, резко ограничивая применение центральных венозных катетеров ввиду большой опасности развития ангиосепсиса.

Артериальная гипотония, коагулопатии с синдромом гиперкоагуляции, васкулиты рассматриваются как причины утраты функции ПСД вследствие раннего тромбоза при отсутствии хирургических, анатомических и гемодинамических проблем. В таком случае оправданным является выбор доступа с более проксимальным АВ-анастомозом (сосудов большего диаметра); важным компонентом курации послеоперационного периода (как раннего, так и отдаленного) является адекватная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия.

Флебиты и тромбозы поверхностных вен конечностей, как следствие многочисленных инъекций и катетеризаций, в значительной степени усложняют формирование нативной АВФ.

Упоминания в анамнезе о множественных катетеризациях центральных вен, длительном использовании центральных венозных диализных катетеров вызывают настороженность в отношении рубцового стеноза (окклюзии) брахиоцефальных вен, что, в свою очередь, может провоцировать ранние тромбозы АВ-доступов, развитие в послеоперационном периоде венозной гипертензии с явлениями разной степени выраженности хронической венозной недостаточности [18, 23–25].

Терминальные стадии различных заболеваний (злокачественные новообразования, СПИД, цирроз печени, ИБС, амилоидоз и др.) учитываются хирургом при формировании сосудистого доступа, исходя из прогноза продолжительности жизни пациента. В некоторых случаях создание постоянного АВ-доступа не является целесообразным.

Виды постоянного сосудистого доступа для гемодиализа

Цель постоянного сосудистого доступа – обеспечение повторных доступов к циркулирующей крови при минимальном количестве осложнений. Идеальным сосудистым доступом признается такой, который обеспечивает соответствие скорости кровотока назначенной дозе диализа, функционирует долго (многие годы) и не имеет осложнений. С этой целью проводится формирование ПСД. В настоящее время ни один из известных вариантов ПСД не является идеальным [18].

Выделяют три основных вида постоянных сосудистых доступов, используемых в практике:

- нативная артериовенозная фистула (АВФ);
- артериовенозный синтетический графт (АВ-графт);

– туннельный перманентный катетер.

Артериовенозная фистула – специфическая конструкция из артерии и вены с искусственно сформированным соустьем (анастомозом); типичным является формирование анастомоза вены и артерии «конец-в-бок». Наиболее часто используемой является АВ-фистула между *a.radialis* и *v.cerphalica*, так называемая радиоцефалическая фистула, нативная дистальная АВФ или фистула Чимино–Брешиа. Также в практике можно часто встретить фистулу между *a.brachialis* и *v.cerphalica* (брахиоцефалическая, нативная проксимальная или плечевая фистула).

Нативная АВФ также может быть сформирована между *a.brachialis* и *v.basilica*. Формирование брахиобазиллярной фистулы заключается в мобилизации *v.basilica* на протяжении и расположение её в туннеле латерально и поверхностно для упрощения пункции (транспонированная брахиобазиллярная фистула) [26]. Другой способ формирования нативной АВФ – это фистула между *a.brachialis* и *v.medianacubiti*, так называемая «локтевая фистула» [27].

Согласно Американским и Канадским руководствам, нативная (дистальная) радиоцефалическая фистула является сосудистым доступом первой линии [28, 29]. Нативные (проксимальные) брахиоцефалическая и брахиобазиллярная фистулы – доступы второй и третьей линии соответственно [29].

Фистулы на нижних конечностях, такие как транспозиция большой подкожной вены на бедре или голени, транспозиция поверхностной вены бедра, редки. Подобные фистулы сопряжены с большим числом осложнений ввиду высокой подверженности аневризматической трансформации; также возможно развитие ишемического синдрома обкрадывания. Тем не менее, некоторые авторы считают возможным достижение адекватных результатов (в частности, снижение послеоперационной ишемии) при тщательном подборе пациентов и частичном интраоперационном лигировании бедренной вены [30].

Другие биологические материалы в арсенале сосудистого хирурга для формирования АВФ, такие как транслоцированная *v.saphenatagna*, аутографт пупочной вены или гетерографт артерии быка, не используются также широко и успешно как синтетические графты из политетрафторэтилена (PTFE) [31]. Несмотря на известный факт включения в список облигатных канцерогенов и запрещение к использованию, существуют сообщения об использовании формальдегид-фиксированных артериальных донорских аллографтов. Исследование

68 таких аллографтов, имплантированных 43 диализным пациентам, показало отсутствие эпизодов отторжения. Объемная скорость кровотока по данным графтам в среднем составляла 700 мл/мин [32]. Средняя первичная и вторичная выживаемость подобных графтов была 28 и 141 мес, соответственно. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять роль этих аллотрансплантатов [33].

В 2006 году рабочая группа K/DOQI рекомендовала к использованию графты как из синтетических материалов, так и биологического происхождения [29].

АВ-графты – артериовенозные фистулы, сформированные путем анастомозирования синтетического сосудистого протеза (ССП) с артерией и веной. Наиболее часто используемыми в практике являются SSP из политетрафторэтилена (PTFE). SSP могут быть линейными и петлевыми, и диаметр их различается в пределах от 4 до 8 мм. В хирургии артериовенозных фистул также существуют модифицированные SSP: с конусообразной воронкой [34], тонкостенные [35], армированные SSP [36]. В последние годы широкое применение получили SSP с внутренним углеродным покрытием, цель которого – повышение атромбогенности внутренней поверхности. Также существует новое поколение сосудистых протезов для гемодиализа пригодных к пункции в первые сутки после имплантации благодаря сложной трёхслойной стенке, где в качестве промежуточного слоя используется герметизирующий эластик.

Локализация и конфигурация АВ-графтов может быть различной. На предплечье АВ-графт может быть линейным между *a.radialis* и *v.cerphalica* (*v.basilica*, *v.medianacubiti*), используется и петлевая конфигурация АВ-графта на предплечье между *a.brachialis* и *v.cerphalica* (*v.basilica*, *v.medianacubiti*). Часто применяемое в практике линейное расположение АВ-графта на плече между *a.brachialis* и *v.axillaris* (в отечественной литературе данную позицию АВ-графта типично называют конфигурацией «чемоданной ручки») в последние годы вытесняет петлевой АВ-графт между *a.axillaris* и *v.axillaris*.

В 2006 году рабочая группа K/DOQI петлевую конфигурацию АВ-графта на предплечье назвала наиболее предпочтительной [29]. Существуют и более редкие виды АВ-графтов, необходимость формирования которых обусловлена тяжелой анатомической ситуацией: на бедре (*a.femoralissuperficialis* – *v.femoralis*), петлевой АВ-графт на передней грудной стенке (*a.subclavia* – *v.subclavia*), аксилло-аксиллярный АВ-графт по

типу «ожерелье», аксилло-предсердный АВ-графт [37, 38].

Экспериментальные АВ-графты

Современные разработки в области клеточных технологий также применимы и к хирургии артериовенозных доступов. Создание *in vitro* сосудистых графтов из культуры клеток является одним из приоритетных направлений развития ангиологии. Предполагается, что аутологичные тканеинженерные сосудистые графты смогут обладать сравнительно большей устойчивостью к интимальной гиперплазии, аневризматической трансформации, сниженной тромбогенностью. В одном исследовании сообщается о имплантации 10 пациентам в качестве сосудистого доступа для ГД сосудистые графты, созданные с помощью клеточных технологий. Первичная выживаемость таких экспериментальных графтов в первый месяц составила 78% (семь из девяти пациентов), первичная выживаемость через 6 мес была на уровне 60% (пять из восьми пациентов) [46].

Туннельный перманентный катетер – двухпросветный катетер, состоящий из силикона или полиуретановых композитов. Композиты мягче, чем полиуретан, но жестче силикона, что важно для поддержания большого размера внутреннего просвета катетера.

Катетер обычно имплантируют во внутреннюю яремную вену и проводят в подкожном туннеле на переднюю грудную стенку. Имплантации катетера следует предварять ультразвуковое исследование сосудов шеи для оценки анатомии и проходимости последних. Имплантацию катетера в большинстве центров выполняют в операционной под Rg-контролем для достижения оптимальной позиции так, чтобы конец катетера находился в центре правого предсердия. Сторона катетеризации также имеет значение. Дисфункция перманентных туннельных катетеров, имплантированных в правую внутреннюю яремную вену, встречается реже, чем левосторонних. Постановки катетеров в подключичную вену следует избегать для предотвращения развития стеноза последней в отдаленном периоде [29].

Экспериментальные устройства для подкожной имплантации

В последние годы для клинического применения предложен принципиально новый вариант сосудистого доступа с идеей сочетания преимуществ внутривенного катетера (достаточный кровоток в магистральной вене, минимальное влияние на сердечный выброс, простота установки) и подкожных пункций (профилактика инфекционных осложнений) – устройства Dialock® hemodialysis system

(Biolink Corp.) (рис.4) и LifeSite® hemodialysis access system (Vasca Inc.) (рис. 5). Эти гемодиализные системы состоят из титанового корпуса, порта для множественных пункций, имплантируемого подкожно в подключичной области и соединенного с ним одним или двумя силиконовыми катетерами, установленными через яремную вену в правое предсердие или верхнюю полую вену [41]. По мнению ряда исследователей, предлагаемые системы должны стать альтернативой перманентным туннельным катетерам и обеспечить безопасный, прежде всего в отношении инфекционных осложнений, сосудистый доступ для ГД [39, 40, 42–44]. С учетом небольшого на сегодняшний день мирового опыта применения метода не представляется возможным оценить в полной мере его эффективность и безопасность.

Из самых последних практических разработок в области сосудистого доступа для ГД представляется интересной идея имплантации порта для пункций (Circulating Port), изготовленного из биосовместимых материалов (политетрафторэтилен, нержавеющей сталь, силикон и полиоксиметилен), непосредственно в кровеносный сосуд, что в перспективе не потребует формирования АВФ и позволит избежать применения внутривенных катетеров [45].

Сравнение АВ-фистулы и АВ-графта

АВФ- и АВ-графты различаются по ряду характеристик: сроки «созревания», встречаемость первичной недостаточности, выживаемость доступа, осложнения, объем и травматичность оперативного вмешательства. АВФ традиционно считается более предпочтительным сосудистым доступом ввиду большей долгосрочной выживаемости и меньшего числа осложнений [29].

Первичная недостаточность – понятие, обозначающее неудовлетворительное «созревание» АВ-доступа, приводящее к его дисфункции в виде сниженной ОСК – более характерна для АВФ, чем для АВ-графтов. Показатель первичной недостаточности для радиоцефалических, брахицефалических и брахиобазиллярных фистул у разных авторов колеблется в пределах 24–35, 9–12 и 29–36% соответственно. Однако крупное исследование, проведенное в Бостонском университете, включающее 877 пациентов, показало, что уровень первичной недостаточности АВФ может быть существенно выше в случае отказа от применения антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии и достигать 60–62%; более того показатель первичной недостаточности АВФ колеблется в различных популяциях пациентов [47]. Первичная недостаточ-

ность 0–13 и 0–3% для АВ-графтов на предплечье и плече соответственно [48, 49].

Согласно рекомендациям К/DOQI, уровень первичной недостаточности для формируемых АВ-графтов не должен превышать следующие цифры [28]:

- 15% для линейных АВ-графтов на предплечье;
- 10% для петлевых АВ-графтов на предплечье;
- 5% для АВ-графтов на плече.

Однако, анализируя собственный опыт, мы пришли к выводу, что адекватный подбор пациентов, а также строгое исполнение принятого диагностического алгоритма на дооперационном этапе, сокращает частоту подобного осложнения. Так, по нашим данным, частота первичной недостаточности АВ-графтов составляет не более 2–3%.

Факторы, ассоциированные с первичной недостаточностью:

1. Возрастание количества пациентов, подвергшихся формированию АВ-доступа. Так, одно исследование сообщает об увеличении уровня первичной недостаточности с 14 до 36% при возрастании количества случаев формирования АВФ с 38 до 72% от общего числа поступающих больных [50]. Другое сообщение свидетельствует об уровне первичной недостаточности 66 и 41% для радиоцефалических и брахиоцефалических фистул соответственно, при возрастании числа пациентов на 54% [51]. Данное положение дискуссионно, оно свидетельствует, вероятно, о снижении качества хирургического пособия при увеличении нагрузки на клиническое подразделение.

2. Анатомические особенности. V.сephalica диаметром менее 2 мм и ригидность венозной стенки способствуют повышению риска развития первичной недостаточности, так же как и диаметр лучевой артерии менее 3 мм и ее кальциноз [26, 51, 55–61].

3. Локализация АВФ, сопутствующие заболевания, демографические характеристики. Риск развития первичной недостаточности выше в случае нативной дистальной АВФ, а также у пожилых пациентов, пациентов с избыточной массой тела, негроидной расы, женщин, страдающих сахарным диабетом и/или пациентов с заболеваниями периферических сосудов и сердечно-сосудистой патологией [52–54].

Иногда, как показывает практика, с целью предупреждения первичной недостаточности может потребоваться выполнение вмешательств (рентгеноэндоваскулярного и/или хирургического), способствующих «созреванию» АВ-доступа [5, 62–67]. Так, например, в одном исследовании сообщается о том, что 83% (99 из 119) фистул было

сохранено благодаря использованию комбинированной методики – лигирования венозных притоков и ангиопластики [67]. Согласно рекомендациям К/DOQI, выполнение контрастных визуализирующих методик с одномоментной эндоваскулярной реконструкцией и/или хирургической коррекцией показано при отсутствии адекватного «созревания» АВФ в течение шести недель [29].

Время начала использования

АВ-графты могут быть подвергнуты пункции на гемодиализе раньше нативных АВФ. АВ-графты обычно пунктируются в течение трех недель (в отдельных случаях – двух недель) от формирования. Однако некоторые центры обладают опытом пункции данного вида сосудистого доступа в течение нескольких дней после операции [68]. Наши наблюдения свидетельствуют о необходимости экспозиции АВ-графтов после формирования в течение 20–25 дней. Данный срок обусловлен длительностью инкорпорации ССП в подкожном туннеле, а также процессами неоинтимизации зон анастомозов.

Относительно сроков начала использования АВФ в качестве ПСД единого мнения нет. Некоторые фистулы «созревают» в течение нескольких недель, другим необходимо до шести и более месяцев для достижения оптимального состояния и функционирования. Эти данные существенно разнятся в различных странах. Так, средний срок «созревания» АВФ в Японии и Италии составляет около 30 дней и фактически 100 дней для США и Великобритании [69, 70].

Раннее начало использования АВФ, как предиктор развития некоторых осложнений сосудистого доступа, также подлежит дискуссии. Влияние сроков первой пункции АВФ отражено в различных исследованиях. Так, по результатам одного исследования, начало пункции АВФ на 14-е сутки от формирования не имеет достоверной связи с увеличением частоты дисфункции АВ-доступа; предполагается, что использование сосудистого доступа у некоторых пациентов возможно в более ранние сроки, чем считалось ранее [69, 71]. Другие результаты были получены итальянскими исследователями. Долгосрочное проспективное исследование влияния ранней первой пункции на развитие первичной недостаточности АВ-доступа включало 575 диализных пациентов [59]. Время первой пункции широко варьировало (от 3 дней до 28 мес), с медианой около одного месяца. По заключению исследования, ранняя пункция АВФ является значимым фактором риска развития первичной недостаточности. Продление сроков

«созревания» АВ-доступа на каждые две недели снижало уровень первичной недостаточности на 5%; при этом оптимальным сроком «созревания» АВ-доступа признавался 1 мес.

С учетом этих исследований, большинство клиницистов пришли к следующим выводам относительно сроков начала пункции АВФ [72]:

- пункции ранее двух недель от формирования сосудистого доступа следует избегать;

- пункция в сроки от двух недель до 1 мес возможна при условии адекватного «созревания» АВФ;

- пункции АВФ через четыре недели «созревания» являются безопасными.

Независимо от «возраста» АВФ, только данные физикального исследования определяют пригодность АВ-доступа к использованию. Исключительно сроки «созревания» не должны быть причиной для начала пункции АВФ при отсутствии клинического «созревания» последней [72]. Признаками готовности доступа к использованию являются доступность для пункции и адекватная объемная скорость кровотока.

Выживаемость АВ-доступов

Хотя первичная недостаточность среди нативных АВФ встречается значительно чаще, долгосрочная выживаемость данного вида сосудистого доступа в сравнении с АВ-графтами значительно превосходит. Согласно данным некоторых авторов, кумулятивная пяти- и десятилетняя выживаемость нативных дистальных АВФ составляет 53 и 45% соответственно [26, 73]. Для сравнения, в одном из исследований совокупная выживаемость АВ-графтов в течение одного, двух и четырех лет составила 67, 50 и 43% соответственно [74]. В дополнение выживаемость АВ-графтов на предплечье – ниже таковой на плече.

Осложнения

Общими осложнениями для нативных АВ-фистул и АВ-графтов являются тромбоз, кровотечение, инфекционные осложнения, ишемический синдром обкрадывания, сердечная недостаточность, легочная гипертензия, аневризмы (рис. 6), венозная гипертензия, серома. Такие осложнения, как тромбоз, инфекционная инвазия и серома, более характерны для АВ-графтов, чем для нативных АВ-фистул.

The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) сообщает о том, что АВ-графты в 3,8 раза чаще подвергаются тромбэктомии и в 3 раза чаще подвергаются вмешательствам в общем, чем нативные АВФ [75].

Риск инфицирования АВ-графтов в течение

срока их функционирования составляет 10%, в сравнении с 5% для нативной АВФ, сформированной путем транспозиции вены, и лишь 2% для остальных нативных АВФ [5, 49, 76–78].

Более того, ликвидация инфекции АВ-графта в ряде случаев требует полного иссечения ССП, в то время как инфекция АВФ чаще поддается обычной антибактериальной терапии, не требуя хирургического вмешательства.

Ишемия конечности вследствие феномена обкрадывания артериального кровотока (стил-синдром) – достаточно редкое, но потенциально опасное осложнение сосудистого доступа для гемодиализа. Стил-синдром, ассоциированный с АВ-доступом (рис. 7), встречается в среднем в 5–8% случаев, при этом риск развития ишемии дистальных отделов верхней конечности существенно выше (6%) для случаев проксимальных (брахиоцефалическая и брахиобазиллярная) нативных АВФ в сравнении с дистальными нативными АВФ (1%). Проявления ишемии могут варьировать от легкого похолодания и побледнения конечности до трофических язв или гангрены пальцев. В основе развития ишемии лежит гипоперфузия артериального русла дистальнее артериовенозного анастомоза. Функционирующая АВФ отводит часть крови из питающей артерии напрямую в венозную систему, однако не у всех пациентов с фистулами развивается ишемия. В развитии ишемических изменений играют роль следующие факторы: избыточный объемный сброс по фистуле, реверсивный ток крови в фистулы из дистальной порции артерии (собственно феномен обкрадывания), несостоятельность коллатерального кровообращения. Если ишемия не диагностирована своевременно, могут развиваться потенциально опасные осложнения, угрожающие потерей конечности.

В настоящее время всеми исследователями и клиницистами признано влияние АВ-доступа на показатели центральной гемодинамики, однако относительно выраженности влияния сброса крови по АВФ/АВ-графту на показатели кардиогемодинамики мнения авторов расходятся.

Создание артериовенозного шунта крови сопряжено со значимыми сдвигами сердечной гемодинамики, в частности, с возрастанием объема притока крови к сердцу, увеличения сердечного выброса, возрастания легочной гипертензии [98, 99]. Это было продемонстрировано Y. Iwashima и соавт. в исследовании 16 пациентов с терминальной стадией поражения почек, подвергшихся формированию АВ-фистулы, у которых были зафиксированы ряд различных изменений сердечной гемодинамики,



Рис. 6. Постпункционная «ложная» аневризма артериовенозного графта на плече.



Рис. 7. Трофические нарушения конечности при стил-синдроме, ассоциированном с артериовенозным доступом для гемодиализа.



Рис. 8. Аневризматически трансформированные артериовенозные фистулы с высокой объемной скоростью кровотока.



Рис. 9. Венозная гипертензия конечности, ассоциированная с артериовенозным доступом.

а также гормональные сдвиги немедленно после оперативного вмешательства [79]. Эхокардиографическое исследование проводилось до операции, а также в 3-, 7- и 14-е сутки послеоперационного периода. Выполнялось измерение концентраций предсердной (ANP) и мозговой (BNP) фракций натрийуретического пептида до оперативного вмешательства и в 1-, 3-, 6-, 10-е и 14-е сутки после операции.

Формирование АВ-фистулы ассоциировано со следующими изменениями:

- значимое возрастание сердечного выброса (на 15%) и конечно-диастолического объема левого желудочка (на 4%);

- диастолическая дисфункция левого желудочка;

- возрастание высвобождения ANP, которое прямо коррелирует с объемной нагрузкой;

- увеличение высвобождения BNP;

- увеличение давления в легочной артерии.

Эти изменения могут быть незаметными или не являться следствием функционирования АВ-доступа. Так, сформированная АВФ в начальном периоде своего существования, обладая ОСК не более 5–10% от минутного объема кровообращения, вызывает изменения гемодинамики в виде увеличения сердечного выброса и прогрессирование гипертрофии левого желудочка, при этом не приводя к прогрессированию сердечной недостаточности. Однако возросший сердечный выброс и уровень кровотока по сосудистому доступу временами могут становиться настолько большими, что приводят к выраженным изменениям гемодинамики. Эволюция сосудистого доступа по пути увеличения ОСК до величин более 30% сердечного выброса (рис. 8) с течением времени приводит к истощению компенсаторных возможностей миокарда, дилатации правого и левого желудочков с развитием систолической и диастолической дисфункции, как итог – прогрессирование застойной сердечной недостаточности.

Венозная гипертензия (рис. 9) встречается в 3% случаев и связана, как правило, с центральным венозным стенозом.

Анестезия

При формировании нативных АВФ обычно применяется местная инфильтрационная анестезия. АВФ, формируемая путем транспозиции вены, и АВ-графт чаще оперируются под регионарной (проводниковой) анестезией либо наркозом.

Выбор метода обезболивания осуществляется строго индивидуально. Мы придерживаемся мнения, что травматичность и риск анестезиоло-

гического пособия не должны превышать таковых характеристик собственно хирургического вмешательства. С другой стороны – попытки минимализации анестезиологического пособия не должны отражаться на качестве обезболивания.

Удобство использования

Что касается вопросов использования и ухода, пункция нативных АВФ в ряде случаев представляется значительно сложнее, чем пункция АВ-графтов, тем более в вводном периоде. Данный факт отчасти объясняет предпочтение АВ-графтов некоторыми сотрудниками отделений гемодиализа [80].

Перманентный туннельный катетер

Перманентный туннельный катетер – это промежуточный вариант сосудистого доступа между постоянным и временным, используемый в мире в течение срока «созревания» АВФ- или АВ-графта. Использование перманентного катетера также оправдано в случаях, когда прогностический срок лечения ГД не превышает один год (тяжелая сопутствующая патология, ожидание трансплантации почки в ближайший период), при наличии медицинских противопоказаний к формированию ПСД, а также при отказе пациента от АВ-доступа (АВФ/АВ-графт) при условии информированности его о рисках использования центральных венозных катетеров [81]. Основное преимущество катетеров, способность обеспечить немедленный доступ почти у всех пациентов, в то время как основными недостатками являются риск инфицирования при долгосрочном использовании, дисфункция и развитие центрального венозного стеноза в будущем.

Большая часть инфекционных осложнений у диализных пациентов ассоциирована с центральными венозными катетерами. Риск бактериальной инвазии при перманентном туннельном катетере составляет в среднем 2,3 на 1000 катетеро-дней [82, 83], что составляет примерно 20–25% на среднюю продолжительность использования.

Согласно рекомендациям K/DOQI, адекватная функция катетера определяется способностью обеспечить свободный доступ к крови больного и скоростью кровотока более 300 мл/мин [28]. Опираясь на данные критерии, примерно 87% перманентных катетеров в течение срока их использования подвержены дисфункции [84]. Первичная недостаточность доступа по K/DOQI не должна превышать 5% [28].

Альтернативным показателем дисфункции катетера является надежность доступа, определенная как доля успешных сеансов ГД при адекватной скорости потока крови. Так, в одном исследовании

показано, что скорость 350 мл/мин обеспечивается катетерами в 42–87% случаев [85]. Выраженная дисфункция перманентных катетеров, требующая реимплантации, встречается в 16% случаев [86]. Разрушение фибриновой оболочки при реимплантации катетера устраняет нарушения функции [87].

Центральный венозный стеноз может быть как связан с диализными катетерами, так и не связан.

Выживаемость пациентов

Более низкий уровень смертности среди диализных пациентов традиционно ассоциирован с нативными АВФ в сравнении с АВ-графтами и туннельными перманентными катетерами; показатели выживаемости пациентов с временными диализными катетерами значимо ниже [88–93]. Так, в одном исследовании после поправки на демографические показатели сопутствующие заболевания и лабораторные данные, больший риск смертности был отмечен у пациентов с диализными катетерами (относительный риск 1,32) или АВ-графтами (относительный риск 1,15) в сравнении с нативными АВФ [94]. Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study показало, что переход с АВ-доступа на диализный катетер имеет достоверную связь с возрастанием смертности и, наоборот, переход с катетера на АВ-доступ ассоциирован с снижением смертности в популяции диализных больных [95].

Стратегия в отношении хронического доступа для гемодиализа

Наиболее предпочтительным доступом для гемодиализа является нативная АВФ, которая при условии адекватного «созревания» обеспечивает надежный доступ к крови, наименьшее количество осложнений, наименьшую потребность в повторных хирургических вмешательствах, наилучшую долгосрочную выживаемость [96, 97]. Крайне важным является своевременность хирургических вмешательств при возникновении осложнений сосудистого доступа, что обеспечивает хорошую и долгосрочную функцию последнего, а также повышает уровень выживаемости пациентов, получающих заместительную терапию. Минимальный срок «созревания» нативных АВФ составляет три недели, но в отдельных случаях может достигать шести месяцев и более. Плановая подготовка к заместительной почечной терапии в виде заблаговременного формирования АВ-доступа достоверно снижает риск септических осложнений и смертности [88]. При этом большинство преимуществ связываются с возможностью избежать использования центральных венозных катетеров.

Важным компонентом, обеспечивающим успех

при формировании и долгосрочность адекватной функции доступа, является предоперационная подготовка, включающая сбор анамнеза, физикальное обследование, оценку сосудистого статуса, выполнение определенных диагностических тестов. Ультразвуковое дуплексное (триплексное) сканирование сосудов, а иногда и флебография могут существенно помочь при выборе вида и локализации АВ-доступа.

В ряде случаев для повышения эффективности и сокращения сроков «созревания» АВ-фистулы требуется применение различных вмешательств. Особенно актуально это у пациентов с поражением периферического сосудистого русла.

При отсутствии возможности формирования нативной радиоцефалической и брахио-цефалической фистул следующим этапом для формирования постоянного сосудистого доступа должна рассматриваться операция транспозиции *v.basilica*. Однако, по нашему мнению, до транспонированной брахиобазиллярной АВ-фистулы целесообразно формировать АВ-графт на предплечье. Это позволит «сэкономить» ресурс нативных сосудов и сегмент конечности, а также может считаться подготовкой *v.basilica* артериальным током крови к последующей суперфициализации.

Катетеры являются наименее предпочтительной формой хронического доступа [27]. Использование катетеров оправдано в случаях, когда ожидаемая продолжительность лечения ГД не превышает одного года, исчерпаны все возможности к формированию АВ-доступа, АВФ или АВ-графт противопоказаны (например, тяжелая сердечная недостаточность), риск местных и системных инфекционных осложнений невелик. Поскольку вероятность различных осложнений при использовании катетеров в качестве сосудистого доступа достаточно высока, пациенты должны быть хорошо информированы о всех рисках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент в практике применяется три принципиально различных вида ПСД: нативная АВФ, АВ-графт и туннельный перманентный катетер. Нативная АВФ и АВ-графт существенно различаются по уровню первичной недостаточности, срокам «созревания» и времени начала использования, уровню выживаемости доступа, встречаемости и видам осложнений, ассоциированным с доступом. Первичная недостаточность более характерна для нативных АВФ. Несмотря на это, АВ-графты по уровню долгосрочной выживаемости существенно уступают нативным

АВФ. Общими для нативных АВФ и АВ-графтов являются следующие осложнения: тромбоз, кровотечение, инфекция, серома, аневризмы, венозная гипертензия, синдром обкрадывания и сердечная недостаточность. Тромбоз, инфекция и серома – более частые осложнения АВ-графтов.

Главным преимуществом туннельных перманентных катетеров является обеспечение у большинства пациентов немедленного доступа к крови при малой травматичности вмешательства. Однако высокая вероятность инфекционной инвазии, частые дисфункции, а также риск возникновения стеноза центральной вены в отдаленном периоде ограничивают применение данного вида сосудистого доступа. Нативные АВФ ассоциированы с более низким уровнем смертности диализных пациентов в сравнении с АВ-графтами и перманентными катетерами; в свою очередь, туннельные перманентные катетеры по данному показателю проигрывают любому виду АВ-доступа. Нативные АВФ традиционно являются наиболее предпочтительной формой сосудистого доступа. АВ-графты относятся к доступам второго порядка. Перманентные катетеры следует рассматривать как доступ средней продолжительности функционирования и использовать в период «созревания» АВФ/АВ-графта, а также в случае наличия противопоказаний к АВ-доступу. Создание адекватного ПСД в рамках подготовки к заместительной почечной терапии является важной задачей. Не менее важной задачей является сохранение ресурса сосудов у пациентов для формирования вторичного сосудистого доступа в будущем. Анализируя преимущества и недостатки различных видов сосудистого доступа, порядок выбора доступа должен быть следующим: нативная дистальная АВФ – нативная проксимальная АВФ – АВ-графт. Хотя в ряде случаев более рациональным стоит считать предпочтение АВ-графта на предплечье транспонированной нативной брахиобазиллярной АВ-фистуле. Диализный катетер – менее желательный и вынужденный вид доступа, использование которого должно быть ограничено строгими показаниями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермоленко ВМ. Хронический гемодиализ. Медицина, М., 1982; 278с
2. Kolff WJ, Berk HTh. The artificial kidney: a dialyzer with a great area. *Acta Med Scand* 1944; 117: 121-134
3. Quinton WE, Dillard D, Scribner BH. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 104-113
4. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966; 275 (20): 1089–1092
5. Dunlop MG, Mackinlay JY, Jenkins AM. Vascular access: experience with the brachiocephalic fistula. *Ann R Coll Surg Engl* 1986; 68:203-206
6. Stonebridge PA, Edington D, Jenkins AM. 'Brachial/basilic vein' transposition for vascular access. *J R Coll Surg Edinb* 1995; 40:219-220
7. Bryan FA. Seventh Annual Progress Report Oct. 1, 1974 – Oct. 1, 1975 Report № AK-7-7-1387. Research Triangle Institute, Triangle Park, NC. The National Dialysis Registry – Artificial Kidneys – Chronic Uremia Program, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1975
8. Geis WP, Giacchino J. A game plan for vascular access for hemodialysis. *Surgical Rounds* 1980; 132(3):332-335
9. Powe NR, Jaar B, Furth SL, Hermann J, Briggs W. Septicaemia in dialysis patients: incidence, risk factors and prognosis. *Kidney Int* 1999; 55: 1081-1090
10. Schwab SJ, Beathard G. The hemodialysis catheter conundrum: hate living with them, but can't live without them. *Kidney Int* 1999; 56: 1-17
11. U.S. Renal Data System. The economic cost of ESRD, vascular access procedures, and Medicare spending for alternative modalities of treatment. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(Suppl. 1):S160-S177
12. Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A. Hemodialysis Vascular Access Morbidity. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:523-535
13. Chazan JA, London MR, Pono L. The impact of diagnosis-related groups on the cost of hospitalisation for end-stage renal disease patients at Rhode Island Hospital from 1987 to 1990. *Am J Kidney Dis* 1992; 6:523-525
14. Смирнов АВ. Заместительная почечная терапия. *Нефрология* 2011; 15(1): 33-46
15. Енькина ТН, Лукичев БГ, Енькин АА, Гринев КМ. Влияние шунтового кровотока по артериовенозной фистуле на развитие сердечной недостаточности у больных с хронической почечной недостаточностью, скорректированной программным гемодиализом. *Нефрология* 2000; 4(1):48-52
16. Rutherford RB. Rutherford's vascular surgery / Cronenwett Jack L., Johnston K. Wayne; associate editors, Cambria Richard et al. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010: 1169-1173
17. Wilson SE. Vascular Access. Principles and Practice / Samuel Eric Wilson. – 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolter Kluwer business, 2010: 173-174
18. NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. New York, National Kidney Foundation, 1997; 191p
19. Konner K. Primary vascular access in diabetic patients: an audit. *Nephrol Dial Transplant* 2000 Sep; 15(9): 1317-1325
20. Konner K, Nonnast-Daniel B, Ritz E. The Arteriovenous Fistula. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003; 14: 1669-1680
21. Wixon CL, Hughes JD, Mills JL. Understanding strategies for the treatment of ischemic steal syndrome after hemodialysis access. *J Am Coll Surg* 2000 Sept; 191(3): 301-310
22. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE et al. Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001 Oct; 60(4): 1443-1451
23. Kojecky Z, Utikal P, Sekanina Z et al., Venous hypertension following average arterio-venous fistula for haemodialysis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2002 Dec; 146(2):77-79
24. Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ et al. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 1997 Aug 15; 127(4): 275-280
25. Vergheze S, Padmaja P, Sudha P et al. Central venous catheter related infections. *J Commun Dis* 1999 Mar; 31(1): 1-4
26. Rodriguez JA, Armadans L, Ferrer E et al. The function of permanent vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(3):402-408
27. Chin AI, Chang W, Fitzgerald JT et al. Intra-access blood flow in patients with newly created upper-arm arteriovenous native fistulae for hemodialysis access. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(5):850-858

28. Hemodialysis Clinical Practice Guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(Suppl 1):S1-27
29. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Hemodialysis adequacy Peritoneal Dialysis Adequacy Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl 1):S1-158
30. Gradman WS, Laub J, Cohen W. Femoral vein transposition for arteriovenous hemodialysis access: improved patient selection and intraoperative measures reduce postoperative ischemia. *J Vasc Surg* 2005; 41(2):279-284
31. Hurt AV, Batello-Cruz M, Skipper BJ et al. Bovine carotid artery heterografts versus polytetrafluoroethylene grafts. A prospective, randomized study. *Am J Surg* 1983; 146(6):844-847
32. Liu Z, Zhu B, Wang X et al. Clinical studies of hemodialysis access through formaldehyde-fixed arterial allografts. *Kidney Int* 2007; 72(10):1249-1254
33. Canaud B. Formaldehyde-fixed arterial allograft as a novel vascular access alternative in end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2007; 72(10):1179-1181
34. Hurlbert SN, Mattos MA, Henretta JP et al. Long-term patency rates, complications and cost-effectiveness of polytetrafluoroethylene (PTFE) grafts for hemodialysis access: a prospective study that compares Impra versus Gore-tex grafts. *Cardiovasc Surg* 1998; 6:652-656
35. Lenz BJ, Veldenz HC, Dennis JW et al. A three-year follow-up on standard versus thin wall ePTFE grafts for hemodialysis. *J Vasc Surg* 1998; 28(3):464-470
36. Schuman ES, Standage BA, Ragsdale JW, Gross GF. Reinforced versus non reinforced polytetrafluoroethylene grafts for hemodialysis access. *Am J Surg* 1997; 173:407
37. Miller CD, Robbin ML, Barker J, Allon M. Comparison of arteriovenous grafts in the thigh and upper extremities in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(11):2942-2947
38. Ram SJ, Sachdeva BA, Caldito GC et al. Thigh grafts contribute significantly to patients' time on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(7):1229-1234
39. Hessinger M, Zitta S, Holzer H, Tiesenhausen K. [Dialock® – an alternative to Permcath trade mark and Access Graft] [Article in German]. *Zentralbl Chir* 2003; 128 (9): 753–756
40. Metry G, Uhlin F, Almroth G. Swedish experience of the Dialock. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41 (3): 249–253
41. Moran JE, Prosl F. Totally implantable subcutaneous devices for hemodialysis access. *Contrib Nephrol* 2004; 142: 178–192
42. Rayan SS, Terramani TT, Weiss VJ, Chaikof EL. The LifeSite Hemodialysis Access System in patients with limited access. *J Vasc Surg* 2003; 38 (4): 714–718
43. Ross JR. Successful treatment of a LifeSite Hemodialysis Access System pocket infection with large-volume kanamycin solution irrigation. *Adv Ren Replace Ther* 2003; 10 (3): 248–253
44. Szczepanska M, Szprynger K, Stoksik P et al. [Port device central venous access in children with chronic renal disease – personal experience][Article in Polish]. *Wiad Lek* 2006; 59 (11–12): 814–818
45. Richard T. Hemodialysis access without a shunt or catheter: the circulating port. *J Vasc Access* 2007; 8 (2): 86–90
46. McAllister TN, Maruszewski M, Garrido SA et al. Effectiveness of haemodialysis access with an autologous tissue-engineered vascular graft: a multicentre cohort study. *Lancet* 2009; 373:1440-1446
47. Dember LM, Beck GJ, Allon M, et al. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(18):2164-2171
48. Kaufman JL, Garb JL, Berman JA et al. A prospective comparison of two expanded polytetrafluoroethylene grafts for linear forearm hemodialysis access: does the manufacturer matter? *J Am Coll Surg* 1997; 185(1):74-79
49. Polo JR, Tejedor A, Polo J et al. Long-term follow-up of 6-8 mm brachioaxillary polytetrafluoroethylene grafts for hemodialysis. *Artif Organs* 1995; 19(11):1181-1184
50. Sands J, Miranda CL. Increasing numbers of AV fistulas for hemodialysis access. *Clin Nephrol* 1997; 48(2):114-117
51. Miller PE, Tolwani A, Luscly CP et al. Predictors of adequacy of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56(1):275-280
52. Lockhart ME, Robbin ML, McNamara MM, Allon M. Association of pelvic arterial calcification with arteriovenous thigh graft failure in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(10):2564-2569
53. Lok CE, Allon M, Moist L et al. Risk equation determining unsuccessful cannulation events and failure to maturation in arteriovenous fistulas (REDUCE FTM I). *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(11):3204-3212
54. Huijbregts HJ, Bots ML, Wittens CH et al. Hemodialysis arteriovenous fistula patency revisited: results of a prospective, multicenter initiative. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:714-719
55. Silva MB Jr, Hobson RW 2nd, Pappas PJ et al. A strategy for increasing use of autogenous hemodialysis access procedures: impact of preoperative noninvasive evaluation. *J Vasc Surg* 1998; 27(2):302-307
56. Miller CD, Robbin ML, Allon M. Gender differences in outcomes of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63:346-352
57. Obialo CI, Tagoe AT, Martin PC, Asche-Crowe PE. Adequacy and survival of autogenous arteriovenous fistula in African American hemodialysis patients. *ASAIO J* 2003; 49:435-439
58. Segal JH, Kayler LK, Henke P et al. Vascular access outcomes using the transposed basilic vein arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(1):151-157
59. Ravani P, Brunori G, Mandolfo S et al. Cardiovascular comorbidity and late referral impact arteriovenous fistula survival: a prospective multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(1):204-209
60. van der Linden J, Lameris TW, van den Meiracker AH et al. Forearm venous distensibility predicts successful arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(6):1013-1019
61. Lee T, Barker J, Allon M. Comparison of survival of upper arm arteriovenous fistulas and grafts after failed forearm fistula. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(6):1936-1941
62. Beathard GA, Settle SM, Shields MW. Salvage of the nonfunctioning arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(5):910-916
63. Konner K, Hulbert-Shearon TE, Roys EC, Port FK. Tailoring the initial vascular access for dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62(1):329-338
64. Faiyaz R, Abreo K, Zaman F et al. Salvage of poorly developed arteriovenous fistulae with percutaneous ligation of accessory veins. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:824-827
65. Falk A, Teodorescu V, Lou WY et al. Treatment of "swing point stenoses" in hemodialysis arteriovenous fistulae. *Clin Nephrol* 2003; 60(1):35-41
66. Beathard GA, Arnold P, Jackson J et al. Aggressive treatment of early fistula failure. *Kidney Int* 2003; 64(4):1487-1494
67. Nassar GM, Nguyen B, Rhee E, Achkar K. Endovascular treatment of the "failing to mature" arteriovenous fistula. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(2):275-280
68. Sottirai VS, Stephens A, Champagne L et al. Comparative results of early and delayed cannulation of arteriovenous graft in haemodialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13:139-141
69. Rayner HC, Pisoni RL, Gillespie BW et al. Creation, cannulation and survival of arteriovenous fistulae: data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2003; 63(1):323-330
70. Brunori G, Ravani P, Mandolfo S et al. Fistula maturation: doesn't time matter at all? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(4):684-687
71. Saran R, Dykstra DM, Pisoni RL et al. Timing of first cannulation and vascular access failure in haemodialysis: an analysis of practice patterns at dialysis facilities in the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(9):2334-2340
72. Saran R, Pisoni RL, Young EW. Timing of first cannulation of arteriovenous fistula: are we waiting too long? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(4):688-690
73. Bonalumi U, Civalieri D, Rovida S et al. Nine years' experience with end-to-end arteriovenous fistula at the 'anatomical snuff-

- box' for maintenance haemodialysis. *Br J Surg* 1982; 69:486-488
74. Munda R, First MR, Alexander JW et al. Polytetrafluoroethylene graft survival in hemodialysis. *JAMA* 1983; 249(2):219-222
75. Young EW, Dykstra DM, Goodkin DA et al. Hemodialysis vascular access preferences and outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2002; 61(6):2266-2271
76. Bender MH, Bruyninckx CM, Gerlag PG. The brachiocephalic elbow fistula: a useful alternative angioaccess for permanent hemodialysis. *J Vasc Surg* 1994; 20:808-813
77. Hodges TC, Fillinger MF, Zwolak RM, et al. Longitudinal comparison of dialysis access methods: risk factors for failure. *J Vasc Surg* 1997; 26(6):1009-1019
78. Coburn MC, Carney WI Jr. Comparison of basilic vein and polytetrafluoroethylene for brachial arteriovenous fistula. *J Vasc Surg* 1994; 20(6):896-902
79. Iwashima Y, Horio T, Takami Y et al. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:974-982
80. Bay WH, Van Cleef S, Owens M. The hemodialysis access: preferences and concerns of patients, dialysis nurses and technicians, and physicians. *Am J Nephrol* 1998; 18(5):379-383
81. III. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:S137-181
82. Tesio F, De Baz H, Panarello G et al. Double catheterization of the internal jugular vein for hemodialysis: indications, techniques, and clinical results. *Artif Organs* 1994; 18(4):301-304
83. Saad TF. Bacteremia associated with tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(6):1114-1124
84. Suhocki PV, Conlon PJ Jr, Knelson MH et al. Silastic cuffed catheters for hemodialysis vascular access: thrombolytic and mechanical correction of malfunction. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:379-386
85. Atherikul K, Schwab SJ, Conlon PJ. Adequacy of haemodialysis with cuffed central-vein catheters. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:745-749
86. Dunn J, Nylander W, Richie R. Central venous dialysis access: experience with a dual-lumen, silicone rubber catheter. *Surgery* 1987; 102(5):784-789
87. Oliver MJ, Mendelssohn DC, Quinn RR et al. Catheter potency and function after catheter sheath disruption: a pilot study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(6):1201-1206
88. Oliver MJ, Rothwell DM, Fung K et al. Late creation of vascular access for hemodialysis and increased risk of sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(7):1936-1942
89. Pastan S, Soucie JM, McClellan WM. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62(2):620-626
90. Xue JL, Dahl D, Ebben JP, Collins AJ. The association of initial hemodialysis access type with mortality outcomes in elderly Medicare ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(5):1013-1019
91. Polkinghorne KR, McDonald SP, Atkins RC, Kerr PG. Vascular access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2):477-486
92. Thomson PC, Stirling CM, Geddes CC, et al. Vascular access in haemodialysis patients: a modifiable risk factor for bacteremia and death. *QJM* 2007; 100(7):415-422
93. Pisoni RL, Arrington CJ, Albert JM et al. Facility hemodialysis vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: an instrumental variable analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:475-491
94. Astor BC, Eustace JA, Powe NR et al. Type of vascular access and survival among incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(5):1449-1455
95. Allon M, Daugirdas J, Depner TA et al. Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(3):469-477
96. Allon M, Robbin ML. Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions. *Kidney Int* 2002; 62(4):1109-1124
97. Lok CE, Oliver MJ. Overcoming barriers to arteriovenous fistula creation and use. *Semin Dial* 2003; 16(3):189-196
98. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest* 2003; 123:1577-1582
99. Nakhoul F, Yigla M, Gilman R et al. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arteriovenous access. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1686-1692

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 10.10.2013 г.
Принята в печать 28.11.2013 г.

© Ю.Ю. Асанина, А.Н. Шишкин, А.Ш. Румянцев, 2013
УДК [616.61-008.64-036.2-085.38:616.39-008.64]-08

Ю.Ю. Асанина¹, А.Н. Шишкин¹, А.Ш. Румянцев²

РОЛЬ АЦИЛ-ГРЕЛИНА В РАЗВИТИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Y.Y. Asanina, A.N. Shishkin, A.Sh. Rumyantsev

THE ROLE OF ACYL GHRELIN IN PROGRESS OF MALNUTRITION IN PATIENTS WITH END STAGE KIDNEY FAILURE RECEIVING PROGRAM HEMODIALYSIS

¹Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия; ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить взаимосвязь между концентрацией ацил-грелина в сыворотке крови и основными показателями недостаточности питания у больных, получающих лечение программным гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 102 пациента с хронической болезнью почек V стадии, получающих лечение гемодиализом, среди них 52 мужчины и 50 женщин, средний возраст которых составил $49,0 \pm 7,7$ года. Всем больным была выполнена фиброэзофагодуоденоскопия (ФГДС) с биопсией из антрального отдела и тела желудка. Материал был использован для выявления *Helicobacter pylori* – инфицированности, изучения цитологической и гистологической картины слизистой оболочки желудка. Состояние питания и компонентный состав тела больного оценивались с помощью метода комплексной нутриционной оценки, калиперометрии, биоимпедансометрии. Определение уровня ацил-грелина сыворотки крови проводилось посредством метода иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов («Spi-bio, Montigny le Bretonneux», Франция) **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В ходе проведенного исследования продемонстрировано достоверное снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови при нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки разных отделов желудка. Также продемонстрировано снижение концентрации ацил-грелина сыворотки крови при обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*. Выявлена достоверная положительная взаимосвязь между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и основными показателями нутриционного статуса больных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови может являться одним из патогенетических факторов, участвующих в развитии недостаточности питания у больных, получающих лечение программным гемодиализом.

Ключевые слова: почечная недостаточность, гемодиализ, недостаточность питания, грелин.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH: To study interrelation between acyl-ghrelin concentration in blood serum and general signs of malnutrition in patients receiving program hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** 102 patients with V stage chronic kidney disease receiving program hemodialysis were examined, among them 52 male and 50 female, average age $49,0 \pm 7,7$. All patients was performed fiberoptic gastroduodenoscopy (FGDS) with biopsy of antral department and gastric corpus. Material was used for detection of *Helicobacter pylori* – contamination, study of cytological and histological pattern of gastric mucosa. Patients state and compositional analysis of patients body were evaluated by method of complex nutritional evaluation, caliperometry, bioelectrical impedance analysis. Acyl-ghrelin level detection in blood serum was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercial kits (Spi-bio, Montigny le Bretonneux, France). **RESULTS.** During undertaken study authentic decrease of blood serum acyl ghrelin level was demonstrated at augmentation of intensity of different gastric departments mucous coat atrophic changes. Also demonstrated decrease of blood serum acyl ghrelin concentration if gastric mucosa is bacterized by *Helicobacter pylori*. Authentic positive correlation between blood serum acyl ghrelin level and general signs of nutritional status of patients is revealed. **CONCLUSION.** Blood serum acyl ghrelin level decrease can be one of pathogenetic factors taking part in development of malnutrition in patients on program hemodialysis.

Key words: renal failure, hemodialysis, malnutrition, ghrelin.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается рост числа пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), для реабилитации которых требуется применение заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1, 2]. Программный гемодиализ (ГД) является ведущим методом лечения хронической болезни почек (ХБП) V стадии. Однако смертность в популяции больных, получающих данный вид лечения, остается высокой (ГД) [2]. Поэтому важной целью представляются ранняя диагностика и адекватная коррекция состояний, способствующих высокой смертности среди гемодиализных больных.

Одной из насущных проблем современного гемодиализа является развитие недостаточности питания (НП) [3, 4]. После пяти лет терапии ГД доля больных с НП разной степени выраженности составляет около 50% и сохраняет тенденцию к росту в дальнейшем [5]. Показано, что состояние питания является одним из независимых прогностических факторов заболеваемости и смертности у ГД-пациентов [6]. ТПН, являясь по сути вариантом синдрома полиорганной недостаточности, сопровождается различными метаболическими нарушениями. Несмотря на значительные успехи, связанные с усовершенствованием диализной аппаратуры, а также появлением новых технологий, пока не удается полностью нивелировать такие системные эффекты, как активация белкового катаболизма, усиление окислительного стресса, а также потеря важных нутриционных субстратов (аминокислоты, водорастворимые витамины, микроэлементы).

Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует единой точки зрения на патогенез НП у больных на ГД [7]. Несомненно, что сама почечная недостаточность сопровождается нарушением всех видов обмена веществ. У больных, получающих лечение программным ГД-дополнительно отмечается недостаточное потребление основных нутриентов в связи со снижением аппетита; влияние факторов, связанных с самой процедурой ГД; а также коморбидные состояния, среди которых важную роль играют заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [8, 9].

Особого внимания заслуживает взаимосвязь морфофункционального состояния слизистой оболочки ЖКТ и степень ее обсемененности *Helicobacter pylori* с показателями нутриционного статуса больных [10–12]. Одним из механизмов, обуславливающих эти взаимосвязи, может служить нарушение обмена гастроинтестинального орексигенного гормона – грелина [13, 14].

Грелин – это гормон, состоящий из 28 аминокислот и обладающий молекулярной массой 3,3 кДа. Основным сайтом синтеза грелина является желудок. В меньшей степени он продуцируется в двенадцатиперстной кишке и совсем в небольших количествах на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, убывая в дистальном направлении [15]. Для реализации биологических эффектов грелина необходимо его ацилирование с получением активной формы гормона – ацилированного грелина (ацил-грелина) [16]. Центральные мишени для действия ацил-грелина локализованы в гипоталамусе (дугообразное ядро) и ромбовидном мозге [16]. Недавние исследования показали, что ацил-грелин усиливает аппетит не только путем прямой передачи сигналов в ромбовидный мозг, но и опосредованно, через блуждающий нерв, так как эфферентные пути блуждающего нерва стимулируют высвобождение грелина [17]. К настоящему времени описаны различные эффекты грелина, определяющие его важную роль в регуляции состояния питания: экспрессия гормона роста; увеличение жировой и мышечной массы тела, повышение уровня глюкозы в крови, блокада ингибирующего эффекта инсулина на глюконеогенез и стимуляция глюконеогенеза [18–20].

В недавних исследованиях, посвященных изучению хронической хеликобактерной инфекции и вызванного ею хронического атрофического гастрита, неоднократно отмечалась негативная корреляция между выраженностью атрофического процесса в желудке и уровнем циркулирующего ацил-грелина плазмы [21]. Выявлено, что хроническая хеликобактерная инфекция способствует уменьшению популяции желудочных грелин-иммунореактивных клеток [21]. Широкое распространение хеликобактерной инфекции и атрофических изменений в слизистой оболочке желудка у больных с ТПН, получающих лечение ГД, хорошо известно. Учитывая снижение продукции ацил-грелина, а также принимая во внимание участие этого гормона в регуляции аппетита и высокую частоту НП у таких пациентов, было высказано предположение о возможном участии ацил-грелина в развитии НП у больных на ГД [22].

Цель исследования: изучить взаимосвязь между концентрацией ацил-грелина в сыворотке крови и основными показателями НП у больных, получающих лечение программным ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 102 пациента с хронической болезнью почек V стадии, получающих лечение ГД, сре-

Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии почек, приведшей к развитию ХБП V ст.

Диагноз		Всего	Мужчины	Женщины	Возраст, лет
Всего		102	52	50	49 ± 7,7
Первичный хронический гломерулонефрит	мембранозно-пролиферативный	52	27	25	50,1 ± 1,7
	мезангиально-пролиферативный	21	9	12	57,8 ± 2,2
	мембранозный	11	6	5	61,2 ± 6,0
	без морфологической верификации	18	10	8	49,4 ± 4,5

ди них 52 мужчины и 50 женщин. Средний возраст составил $49 \pm 7,7$ года. Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии, приведшей к развитию ХБП V стадии, представлены в табл. 1.

Достоверных различий по возрасту и полу между подгруппами пациентов с различными диагнозами выявлено не было. Преобладали больные с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (50,9%) ($p < 0,001$). Число женщин оказалось несколько меньше, чем мужчин, однако различия были недостоверны.

Все пациенты в среднем в течение $6,5 \pm 2,5$ лет получали лечение программным бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» фирмы «Fresenius» с использованием капиллярных диализаторов с площадью $1,2-2,0$ м², а также воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса. Сеансы диализа проводились три раза в неделю, по $4,5-5,0$ ч. У всех пациентов было проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Для определения ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона в течение семи дней больные заполняли пищевые дневники, где указывался качественный и количественный состав пищи [23]. Для оценки нутриционного статуса использовали калиперометрию с расчетом жировой массы тела (нормальным считали содержание жира в организме $10-23\%$ от общей массы тела), окружности мышц плеча (ОМП, нормальной считали окружность в пределах $23-25,5$ см у мужчин и $21-23$ см у женщин), активной массы тела [23]. Кроме того, больным выполнялась интегральная двухчастотная импедансометрия с помощью прибора КМ-АР-01 фирмы «Диамант» (Россия) с определением мышечной (нормальным считали диапазон $23,1-27\%$ от общей массы тела) и жировой массы (нормальным считали диапазон $10-23\%$ от общей массы тела) [24]. Уточнение состояния питания больных производилось с помощью метода комплексной нутриционной оценки [25, 26]. В качестве нормативов использовали рекомендации Американской ассоциации диетологов [27].

Всем пациентам проведено фиброгастродуоденоскопическое обследование (ФГДС) желудка. Обследование выполнялось фиброгастродуоденоскопами фирмы «Pentax» (Япония) в эндоскопическом отделении Городского диагностического консультативного центра № 1. ФГДС выполнялось натощак по общепринятой методике. Эндоскопическое описание состояния слизистой оболочки желудка и характеристику гастрита проводили в соответствии с Международной классификацией гастрита (1996) [28]. С целью объективизации результатов исследования был использован способ количественной (в баллах) оценки эндоскопических характеристик слизистой оболочки желудка – от 0 (отсутствие признака) до 3 баллов (значительная выраженность). При этом учитывались следующие характеристики: гиперемия, отек, рыхлость, ранимость, атрофия, наличие петехий, геморрагий, эрозий, язв, дуоденогастральный рефлюкс. Во время исследования проводилась оценка кислотности (красителем конго-рот), а также при помощи щипцов под визуальным контролем бралась биопсия из антрального отдела и тела желудка в стандартных точках [28]. Материал был использован для определения инфицированности *Helicobacter pylori*, изучения цитологической и гистологической картины слизистой оболочки желудка. Трактовка гистологических изменений производилась согласно Сиднейской классификации гастритов [28]. Уровень ацил-грелина сыворотки крови определяли при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов («Spi-bio, Montigny le Bretonneux», Франция) в соответствии с инструкцией производителя. Диапазон нормального значения уровня ацил-грелина сыворотки крови составлял $70,7 \pm 4,06$ пг/мл.

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических методов при помощи пакета прикладных программ Statistica, ver 6,0. При анализе различий количественных переменных применяли t-критерий Стьюдента, качественных признаков – критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для анализа взаимосвязи

Таблица 2

**Лабораторные показатели
обследованных больных**

Показатель	Величина
Гемоглобин, г/дл	11,1±0,1
Общий белок, г/л	60,4±0,7
Альбумин, г/л	29,8±0,3
Холестерин, ммоль/л	4,70±0,11
Креатинин, до ГД, ммоль/л	0,921±0,021
Мочевина, до ГД, ммоль/л	21,2±0,6
Калий, до ГД, ммоль/л	5,29±0,05
Натрий, до ГД, ммоль/л	136,4±0,2
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,28±0,02
Фосфор, до ГД, ммоль/л	1,84±0,04
Kt/V, у.е.	1,34±0,03
pH	7,25±0,01
SB, ммоль/л	21,1±0,2
BE	-5,21±0,39

между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена. Достоверность статистических критериев считали значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 представлены основные лабораторные показатели обследованных больных.

В целом группа характеризовалась наличием анемии легкой степени тяжести, гипопропротеинемией, гипоальбуминемией. Показатель общего холестерина колебался в пределах вариантов нормы. Уровень азотемии и показатели электролитного обмена соответствовали ТПН. Величина показателя Kt/V свидетельствовала об адекватности дозы ГД. Показатели кислотно-основного состояния соответствовали незначимому метаболическому ацидозу.

Величины антропометрических показателей и показателей состава тела, полученные при выполнении калиперометрии и биоимпедансометрии, приведены в табл. 3.

Показатели фактической массы тела (ФМТ) и индекса массы тела (ИМТ) варьировали в пределах нормальных значений и достоверно не различались. С учетом отношения ФМТ к реальной массе тела (РМТ) женщины и мужчины характеризовались тенденцией к сохранению нормальной массы тела. По данным калиперометрии и по результатам биоимпедансометрии, у мужчин показатели жировой массы варьировали в пределах нормальных значений, а у женщин – были выше по сравнению с мужчинами (только по данным калиперометрии). Показатели мышечной массы были снижены по сравнению с нормальными значениями как у мужчин, так и у женщин, независимо от используемого метода определения. Однако, по данным калиперометрии, мышечная масса была достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,001$), по данным биоимпедансометрии эти различия были недостоверны.

При проведении оценки нутриционного статуса больных с помощью комплексного метода нутриционной оценки были получены следующие результаты, представленные в табл. 4.

У всех пациентов выявлены признаки НП разной степени тяжести. Так, НП I степени определялась у 50 больных (49%), НП II степени – у 48 больных (47%), III степень НП выявлена у 4 пациентов (4%).

Результаты адекватности потребления основных питательных веществ представлены на рис. 1.

Больные, питавшиеся адекватно, составляли более половины всех обследованных (62%). Среди вариантов неадекватного питания преобладала недостаточная энергообеспеченность рациона ($p < 0,001$).

При выполнении ФГДС каждому пациенту была проведена оценка атрофических изменений слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка (морфологически).

Таблица 3

**Основные антропометрические показатели и показатели состава тела
в зависимости от пола**

Показатель	Женщины (n=50)	Мужчины (n=52)	p
ФМТ, кг	70,1±1,9	75,3±2,1	нд
Рекомендуемая масса тела, кг	68,76±0,51	74,39±0,73	нд
ФМТ/РМТ, %	98,1±2,0	98,8±0,2	нд
ИМТ, кг/м ²	23,1±0,4	22,9±0,4	нд
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	9,63±0,20	12,4±0,19	0,0001
Жировая масса по данным калиперометрии, %	24,3±0,7	21,5±0,7	0,007
ОМП по данным калиперометрии, см	19,9±0,4	21,9±0,4	0,001
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	21,4±0,6	19,2±0,7	0,018
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	21,6±0,2	21,4±0,3	нд

Примечание. ФМТ – фактическая масса тела; РМТ – рекомендуемая масса тела; ИМТ – индекс массы тела; ОМП – объем мышц плеча.

Таблица 4
Степень тяжести недостаточности питания в зависимости от пола

	I степень n=50	II степень n=48	III степень n=4	р
Женщины, n=50	25	24	1	НД
%	50,0 %	48,0 %	2,0 %	1/3<0,01 2/3<0,01
Мужчины, n=52	25	24	3	НД
%	48,0 %	46,2 %	5,8 %	1/3<0,01 2/3<0,01
р	НД	НД	НД	

Данные об изменении слизистой оболочки тела желудка у пациентов с различной степенью НП при помощи морфологического метода представлены в табл. 5.

По данным морфологического исследования при нарастании степени тяжести НП отмечено увеличение частоты атрофии слизистой желудка: при НП I ст – у 56%, при НП II ст – у 87%, при НП III ст – у 100% больных, $p<0,05$. Вместе с тем, отчетливого нарастания выраженности атрофии с увеличением степени НП выявлено не было.

Аналогичные результаты получены и при исследовании биоптатов из антрального отдела желудка, представленные в табл. 6.

По данным морфологического исследования при нарастании степени тяжести НП отмечено увеличение частоты атрофии слизистой оболочки желудка: при НП I ст – у 58%, при НП II ст – у 65%, при НП III ст – у 100% больных, $p<0,05$. Вместе с тем, отчетливого изменения выраженности атрофии с увеличением степени НП выявлено не было.

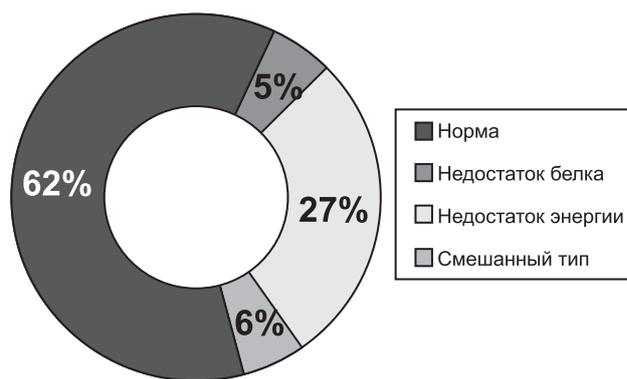


Рис. 1. Распределение больных по типам адекватности потребления основных питательных веществ. Норма – рекомендуемое содержание питательных веществ в диете, недостаток белка – недостаточное потребление белка, недостаток энергии – недостаточная калорийность пищи, смешанный тип – недостаточное потребление белка и калорий.

При выполнении ФГДС доля пациентов, у которых было выявлено наличие *Helicobacter pylori* (Hр) – 77%, более чем в 2 раза превышала долю пациентов с отрицательным результатом теста на Hр ($p<0,001$).

Снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови ниже нормальных значений выявлено у 62 больных (60,7%), у 40 пациентов (39,3%) концентрация гормона оказалась нормальной. У женщин средний уровень ацил-грелина составил $58,43 \pm 3,73$ пг/мл, у мужчин – $52,54 \pm 3,79$ пг/мл, различия недостоверны, $p>0,1$.

При оценке основных лабораторных показателей в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови были получены следующие результаты, представленные в табл. 7.

При снижении уровня ацил-грелина сыворотки

Таблица 5
Выраженность атрофии слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического исследования у пациентов с различной степенью НП

Показатели	Недостаточность питания, I ст., n= 50	Недостаточность питания II ст., n= 48	Недостаточность питания III ст., n= 4	р
	1	2	3	
Атрофия I ст.	16(64%)	9(36%)	0	НД
Атрофия II ст.	10(32,3%)	19(61,3%)	2(6,4%)	1/2=0,041
Атрофия III ст.	2(11,1%)	14(77,8%)	2(11,1%)	1/2=0,001 1/3=0,001
Нет атрофии	22(78,6%)	6(21,4%)	0	1/2=0,0008

Таблица 6
Выраженность атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка по данным морфологического исследования у пациентов с различной степенью НП

Показатели	Недостаточность питания I ст., n= 50	Недостаточность питания II ст., n= 48	Недостаточность питания III ст., n= 4	р
Атрофия I ст.	20(60,7%)	11(33,3%)	2(6%)	НД
Атрофия II ст.	8(27,6%)	20(68,9%)	1(3,5%)	1/2=0,006
Атрофия III ст.	1(8,3%)	10(83,4%)	1(8,3%)	1/2=0,020
Нет атрофии	21(75%)	7(25%)	0	1/2=0,003

Таблица 7

Лабораторные показатели в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови

Показатели	Нормальный уровень ацил-грелина, n=40	Пониженный уровень ацил-грелина, n=62	p
Гемоглобин, г/л	11,2±0,2	11,0±4,5	НД
Общий белок, г/л	67,5±0,4	55,8 ±0,6	0,0001
Альбумин, г/л	33,2 ±0,3	27,6 ±0,3	0,0001
Трансферрин, г/л	1,93 ±0,05	1,71 ±0,03	0,0001
Холестерин, ммоль/л	4,94 ±0,16	4,54 ±0,14	НД
Креатинин, до ГД, ммоль/л	0,95±0,03	0,89±0,02	НД
Мочевина, до ГД, ммоль/л	21,4±0,1, 1	21,1±0,6	НД
Калий, до ГД, ммоль/л	5,26±0,07	5,31±0,07	НД
Натрий, до ГД, ммоль/л	136,2±0,5	136,5±0,2	НД
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,27±0,02	2,93±0,03	НД
Фосфор, до ГД, ммоль/л	1,83±0,07	1,85±0,05	НД
Kt/V, у.е.	1,35±0,04	1,32±0,02	НД
pH	7,35±0,01	7,35±0,01	НД
BE	-5,29±0,42	-6,59±0,77	НД

Таблица 8

Результаты антропометрии и показатели состава тела в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови

Показатели	Нормальный уровень ацил-грелина, n=40	Пониженный уровень ацил-грелина, n=62	p
ФМТ/РМТ, %	108,6±2,4	91,8±0,9	0,0001
ИМТ, кг/м ²	25,1±0,4	21,6±0,2	0,0001
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	12,4±0,3	10,1±0,1	0,0001
Жировая масса по данным калиперометрии, %	27,3±0,5	20,0±0,5	0,0001
ОМП по данным калиперометрии, см	23,5±0,3	19,3±0,3	0,0001
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	24,5±0,5	17,5±0,4	0,0001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	22,8±0,3	20,7±0,2	0,0001

Таблица 9

Результаты корреляционного анализа уровня между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и изучаемыми показателями нутриционного статуса

Показатели	n	Rs	p
Общий белок, г/л	102	0,957	< 0,0001
Альбумин, г/л	102	0,851	< 0,0001
Трансферрин, г/л	102	0,481	< 0,0001
ИМТ, кг/м ²	102	0,645	< 0,0001
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	102	0,622	< 0,0001
ОМП по данным калиперометрии, см	102	0,616	< 0,0001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	102	0,667	< 0,0001

крови отмечалось достоверное снижение уровня общего белка, альбумина и уровня трансферрина крови. Концентрация общего холестерина, величина дозы диализа, показатели уровня азотемии, электролитного обмена, кислотно-основного состояния достоверно не различались в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови.

Характер изменений антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от уровня ацил-грелина сыворотки крови представлен в табл. 8.

При снижении уровня ацил-грелина сыворотки крови отмечалось достоверное снижение ИМТ, от-

ношения ФМТ/РМТ, жировой и мышечной массы тела (независимо от метода исследования).

Результаты корреляционного анализа между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и антропометрическими показателями, показателями состава тела, лабораторными данными представлены в табл. 9.

Выявлена высокодостоверная ($p < 0,0001$) положительная корреляция между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и уровнем общего белка, альбумина, трансферрина сыворотки крови, ИМТ, величиной кожно-жировой складки над трицепсом по данным калиперометрии, ОМП по данным калиперометрии и мышечной массы по данным биоимпедансометрии.

Таблица 10

Уровень ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от степени выраженности атрофии слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического исследования

Показатель	Нет атрофии (0 ст.), (n=28)	Атрофия I ст., (n=25)	Атрофия II ст., (n=31)	Атрофия III ст., (n=18)	p
Ацил-грелин, пг/мл	73,69±4,42	65,57±4,20	45,85±4,06	29,43±4,26	0/2=0,0001 0/3=0,0001 1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,012

Таблица 11

Уровень ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от степени выраженности атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка по данным морфологического исследования

Показатель	Нет атрофии (0 ст.), (n=28)	Атрофия I ст., (n=33)	Атрофия II ст., (n=29)	Атрофия III ст., (n=12)	p
Ацил-грелин, пг/мл	72,69±4,06	62,30±4,38	41,47±3,87	29,99±6,17	0/1=0,0001 0/2=0,0001 0/3=0,0004 1/3=0,0004

Характер изменений уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического исследования представлен в табл. 10.

При нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического исследования выявлено достоверное снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови.

Характерно, что аналогичные данные получены для гастробиоптатов из антрального отдела желудка, табл. 11.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и выраженностью атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического исследования представлены на рис. 2.

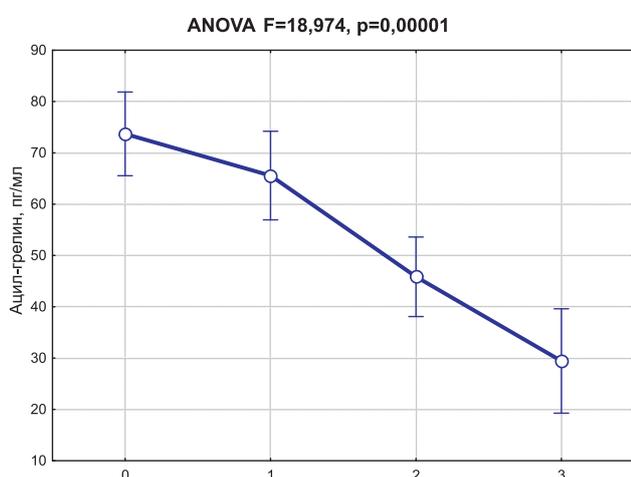


Рис. 2. Степень атрофии тела желудка.

Взаимосвязь уровня ацил-грелина сыворотки крови и выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка по данным морфологического исследования очевидна.

Наиболее выраженное снижение концентрации ацил-грелина сыворотки крови (более чем в 2 раза) выявлено при III степени атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и выраженностью атрофических изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка по данным морфологического исследования представлены на рис. 3.

Взаимосвязь уровня ацил-грелина сыворотки крови и выраженности атрофических изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка по данным морфологического исследования также очевидна.

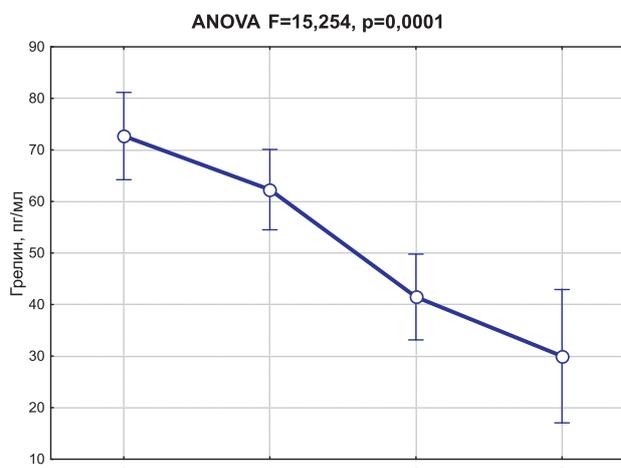


Рис. 3. Степень атрофии антрального отдела желудка.

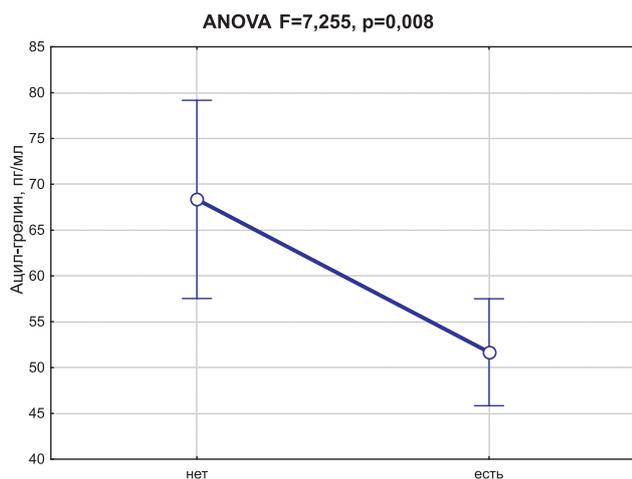


Рис. 4. Показатели уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* (Hр).

При нарастании степени атрофических изменений в антральном отделе желудка также отмечалось снижение концентрации ацил-грелина сыворотки крови. Таким образом, можно предположить, что по уровню ацил-грелина можно судить о степени атрофии слизистой оболочки желудка.

При изучении влияния обсемененности *Helicobacter pylori* (Hр) на уровень ацил-грелина сыворотки крови получены следующие результаты, представленные на рис. 4.

Выявлено достоверное снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови при обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* (Hр).

ОБСУЖДЕНИЕ

У 62% больных, получающих лечение программным ГД, выявлено снижение концентрации ацил-грелина сыворотки крови ниже нормальных значений. Достоверных различий уровня ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от пола выявлено не было. Также не было выявлено достоверных различий в уровне ацил-грелина сыворотки крови в зависимости от длительности ГД. В ходе проведенного исследования продемонстрировано достоверное снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови при нарастании степени выраженности атрофических изменений слизистой оболочки разных отделов желудка. Также продемонстрировано снижение концентрации ацил-грелина сыворотки крови при обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*. Выявлена достоверная положительная взаимосвязь между уровнем ацил-грелина сыворотки крови и показателями белкового обмена, концентрацией трансферрина сыворотки крови, ИМТ, величиной кожно-жировой складки над трицепсом (по данным калиперометрии), ОМП

(по данным калиперометрии) и мышечной массы (по данным биоимпедансометрии). Полученные данные позволяют считать низкий уровень ацил-грелина сыворотки крови одним из факторов, способствующих развитию НП у больных, получающих лечение хроническим ГД. Вероятнее всего, основными причинами снижения уровня ацил-грелина сыворотки крови у гемодиализных пациентов являются атрофические изменения слизистой оболочки желудка и обсемененность *Helicobacter pylori*, что приводит к изменению функционирования эндокринных клеток желудка, а как следствие – уменьшению продукции ацил-грелина. В свою очередь, нарушение продукции орексигенного гормона сопровождается снижением аппетита, неадекватным потреблением основных компонентов пищи и, как следствие, – развитием НП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют считать концентрацию ацил-грелина показателем, адекватно отражающим степень выраженности атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Учитывая доказанное влияние обсеменности *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка на развитие ее атрофии, теоретически представляется обоснованной разработка схемы антихеликобактерной терапии в комплексе мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию НП у гемодиализных больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Cooper L. USRDS: 2001 Annual Data Report. *Nephrol News Issues* 2001; 15 (31): 34-35
- Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem: Review. *Semin Dial (Cambridge, Ma)* 2003; 16 (3): 224-232
- Carvalho KT, Silva MI, Bregman R. Nutritional profile of patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004; 14 (2): 97-100
- Яковенко АА, Асанина ЮЮ, Кучер АГ. и др. Особенности патогенеза недостаточности питания у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12 (3): 13-17
- Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney Int* 1999; 56 (1): 353
- Beto JA, Bansal VK, Hart J. et al. Hemodialysis prognostic nutrition index as a predictor for morbidity and mortality in hemodialysis patients and its correlation to adequacy of dialysis. *J Ren Nutr* 1999; 9 (1): 2-8
- Яковенко АА, Асанина ЮЮ, Кучер АГ, Румянцев АШ. Современные представления о недостаточности питания у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2006; 10 (4): 23-30
- Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (2): 66-70
- Яковенко АА, Кучер АГ, Румянцев АШ. Значение интерлейкина-6 в патогенезе «уремической недостаточности питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточ-

ностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2010; 14 (1): 56-63

10. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B. et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (7): 953-960

11. Cano AE, Neil AK, Kang JY et al. Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis // *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (9): 1990-1997

12. Nardone G, Rocco A, Fiorillo M. Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with and without chronic renal failure // *Helicobacter* 2005; 10 (1): 53-58

13. Deboer MD, Zhu X, Levasseur PR, Inui A et al. Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile. *Endocrinology* 2008; 149 (2): 827-835

14. Barazzoni R, Zhu X, Deboer M, Datta R et al. Combined effects of ghrelin and higher food intake enhance skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity and AKT phosphorylation in rats with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77 (1): 23-28

15. Kojima M, Kangawa K. Drug Insight the function of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone // *Nature clinical practice Endocrinology and Metabolism* 2006; 2 (2): 234-237

16. van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman M, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin // *Endocr Rev* 2004; 25 (3): 426-457

17. Simonian HP, Kresge KM, Boden GH, Parkman HP. Differential effects of sham feeding and meal ingestion on ghrelin and pancreatic polypeptide levels: evidence for vagal efferents stimulation mediating ghrelin release // *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17 (3): 348-354

18. Zizzari P, Halem H, Taylor J et al. Endogenous ghrelin regulates episodic GH secretion by amplifying GH pulse amplitude evidence from antagonism of the GHS-R1a receptor // *Endocrinology* 2005; 146 (9): 3836-3842

19. Broglio F, Gottero C, Arvat E, Ghigo E. Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin // *Horm Res* 2003; 59 (3): 109-117

20. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin – a hormone with multiple functions // *Front Neuroendocrinol* 2004; 25 (1): 27-68

21. Osawa H. Ghrelin and Helicobacter pylori infection // *World J Gastroenterol* 2008; 14 (41): 6327-6333

22. Mafrá D, Jolivot A, Chauveau P, Drai J et al. Are ghrelin and leptin involved in food intake and body mass index in maintenance hemodialysis // *J Renal Nutr* 2010; 20 (3): 151-157

23. European best practice guidelines Guideline on Nutrition *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [Suppl 2]: 45-87

24. Kamimura MA, Jose Dos Santos NS, Avesani CM. et al. Comparison of three methods for the determination of body fat in patients on long-term hemodialysis therapy. *J Am Diet Assoc* 2003; 103 (2): 195-199

25. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. *Geneva, Switzerland: World Health Organization* 2003; 54-61

26. Кучер АГ, Яковенко АА, Лаврищева ЮВ, Асанина ЮЮ. Особенности недостаточности питания и ее коррекции у больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12 (1): 14-18

27. Beto JA, Bansal VK. Medical nutrition therapy in chronic kidney failure: integrating clinical practice guidelines. *J of the Am dietetic association (Chicago)* 2004; 104 (3): 404-409

28. Dixon MF, Genta RM, Yardly JF, Correa P, the participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis. The up-dated Sydney systems. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 27.12.2012 г.
Принята в печать 28.11.2013 г.

© А.С.Аврунин, Н.В.Леонтьева, 2013
УДК 612.015.31:61.001.57-092.4

А.С. Аврунин¹, Н.В. Леонтьева²

РАСЧЕТНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ВОЗМОЖНОСТЬ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА МЕЖДУ КОСТНЫМИ СТРУКТУРАМИ И ЦИРКУЛИРУЮЩИМИ ЖИДКОСТЯМИ

A.S. Avrunin, N.V. Leontyeva

COMPUTATIONAL MODELING AND OPPORTUNITY OF NON-INVASIVE ASSESSMENT OF PARAMETERS OF MINERAL EXCHANGE BETWEEN BONE STRUCTURE AND THE CIRCULATING FLUID

¹Отделение диагностики заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы Научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена; ²кафедра внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. На основании собственных данных и анализа литературы выделить основные механизмы обмена костной ткани и количественно охарактеризовать участие каждого из них в перераспределении минералов между костью и циркулирующими жидкостями. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Путем расчетного моделирования установлено, что в процессе остеокластно-остеобластного ремоделирования в состоянии постоянного обмена находится $\approx 24,6$ г кальция или 4,5% его массы в скелета. При их обмене между поверхностями скелета и циркулирующими жидкостями ≈ 6 г или 1,1% соответственно, и в процессе остеоцитарного ремоделирования – $\approx 57,9$ г или 16,5% соответственно. **ОБСУЖДЕНИЕ.** Эта огромная масса минерального матрикса, находящегося в состоянии постоянного обмена, обеспечивает «мгновенную» коррекцию уровня минеральных ионов (кальций, фосфаты) в крови, сохраняя значения их концентрации в гомеостатических пределах, контролируется синцитием костных клеток. Для оценки активности этого обмена можно использовать метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. В клинических условиях при почечной патологии подобный контроль позволит оценить эффективность и достаточность проводимого лечения, так как костные клетки являются крайне чувствительным индикатором.

Ключевые слова: минеральный обмен, хроническая болезнь почек, обмен кальция, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, минеральная плотность костной ткани.

ABSTRACT

THE PURPOSE: based on our data and literature evaluation to identify the main mechanisms of bone turnover and quantify the participation of each of them in the redistribution of minerals between the bone and the circulating fluids. **RESULTS.** Based on our model, the calculated amount of calcium in the osteoclast that exists in a constant state of remodeling exchange is $\approx 24,6$ g which equals 4.5% of its weight in the skeleton. The amount present in the exchanges between the surfaces of the skeleton and circulating liquids is ≈ 6 g or 1.1%, respectively, and in the remodeling process of the osteocyte – $\approx 57,9$ g or 16.5%, respectively. **DISCUSSION:** This huge mass of mineral matrix in a state of constant exchange, which provides “instant” correction of mineral ions (calcium, phosphate) in the blood, thus preserving the concentration levels within homeostatic limits, is controlled by syncytium bone cells. Dual-energy x-ray absorptiometry can be used as a method to assess the activity of the exchange. In the clinical setting of renal pathology, such control will assess the effectiveness and adequacy of the treatment, as the bone cells are an extremely sensitive indicator.

Key words: mineral metabolism, chronic kidney disease, calcium metabolism, dual-energy X-ray absorptiometry, bone mineral density.

ВВЕДЕНИЕ

По мере развития хронической болезни почек нарастают клинические проявления системных элементов ее патогенеза [1–3], в том числе отклонение параметров минерального обмена между костью и

циркулирующими жидкостями [2–5]. Клинически это проявляется сдвигом величины гуморальных показателей за пределы физиологических границ, формированием морфофункциональных аномалий в структуре скелета и кальцификацией сосудов [2, 6]. Для клинического описания этих сдвигов предложен термин «Хроническая болезнь почек – Минеральные и костные нарушения» [5, 7].

Аврунин А.С. 195427, Санкт-Петербург, ул. Акад. Байкова, д. 8. РосНИИТО им. Р.Р. Вредена. Тел.: (812) 550 95 21, E-mail: a_avrunin@mail.ru

Его появление подчеркивает большое внимание специалистов к проблеме [5–7]. Однако патогенетическое обоснование роли различных механизмов в формировании этих сдвигов [5–7] не в полной мере соответствует уровню наших знаний о физиологических основах минерального обмена [8–11].

За последние 20 лет существенно детализирована роль не только паратгормона [12], фактора роста фибробластов 23 [13], витамина D [14, 15] и влияния этих гормонов на развитие различных структурно-метаболических отклонений, возникающих в пространстве скелета [16–22], но и установлено, что именно остеоцит является клеткой-мишенью для системных регуляторов, так как имеет рецепторы, в том числе, к витамину D [23] и паратгормону [24, 25]. Кроме того, эта клетка обладает эндокринной функцией, синтезируя фактор роста фибробластов 23 – гормон, регулирующий обмен фосфатов на уровне всего организма [26–28].

Установлено, что на тканевом уровне остеоцит не только контролирует синтетическую функцию остеобластов и резорбтивную остеокластов, но и сам непосредственно участвует в формировании и деструкции костной ткани на границе лакунарно-канальцевой системы [8, 9]. При этом показана возможность «мгновенной» коррекции отклонений содержания кальция в крови движением Ca^{2+} в и из костей, без активации остеокластно-osteобластного ремоделирования (OOR) [11, 30–32], которому ранее отводили ведущую роль в поддержании параметров минерального гомеостаза [8, 33]. Однако в настоящее время акценты сместились, и все больше внимания уделяется роли остеоцитов [31, 34–36], что позволяет выделить следующие механизмы минерального обмена:

1. OOR [37, 38];
2. минеральный обмен между поверхностями кости и циркулирующими жидкостями [8, 9, 36];
3. остеокитарное ремоделирование [31, 39–42].

Высокая клинико-патогенетическая значимость действия этих механизмов при хронической болезни почек определяется их способностью относительно быстро (месяцы) реорганизовать архитектуру скелета [6, 23–25, 29, 36, 37, 39–42], и именно результаты этой реорганизации при поражении почек и ограничены термином «Хроническая болезнь почек – Минеральные и костные нарушения». Однако до настоящего времени количественно не оценен вклад каждого из них в поддержание параметров минерального обмена не только при патологии почек, но и в физиологических условиях. Дискуссия по этой проблеме продолжается [30, 43–46].

Цель: на основании собственных данных и анализа литературы выделить основные физиологические механизмы минерального обмена между костью и циркулирующими жидкостями и путем расчетного моделирования количественно охарактеризовать участие каждого из них.

РЕЗУЛЬТАТЫ

OOR характеризуется первоначально резорбцией костной ткани остеокластами и последующим отложением в этой зоне новой костной ткани остеобластами. Количественная оценка роли OOR в минеральном обмене проведена ниже с учетом следующих фактов [47]:

1. объем одной ремоделирующей единицы¹ составляет $0,05 \text{ мм}^3$ [37];
2. у взрослого человека в течение года формируется около 3 млн единиц OOR и 1 млн функционирует в скелете одновременно [37].

Исходя из изложенного, общий объем, занимаемый одновременно функционирующими единицами OOR, составляет: $0,05 \text{ мм}^3 \times 1000000 = 50000 \text{ мм}^3$.

Учитывая, что в костной ткани объем минеральной и органической фаз занимает по $\approx 40\%$, а остальной – вода [48], суммарный объем минерала в зоне OOR: $50000 \text{ мм}^3 \times 0,4 = 20000 \text{ мм}^3$ или 20 см^3 .

При определении массы кальция мы исходим из того, что в области OOR структура минерала ближе к гидроксипатиту ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) с удельным весом $3,16 \text{ г/см}^3$ [49]. Отсюда масса минерала: $20 \text{ см}^3 \times 3,16 \text{ г/см}^3 = 63,2 \text{ г}$, а доля кальция в ней согласно химической формуле гидроксипатита: $401/1029 \times 100 = 39\%$. Следовательно, суммарная масса кальция, находящегося в состоянии постоянного обмена в зоне OOR: $63,2 \text{ г} \times 0,39 = 24,6 \text{ г}$.

При оценке роли OOR в поддержании параметров минерального гомеостаза необходимо учитывать не только вычисленную выше значительную массу минерала, находящегося в состоянии постоянного обмена, но и тот факт, что это относительно медленный процесс. Например, в физиологических условиях в губчатом веществе подвздошной кости фаза резорбции длится ≈ 42 сут, а в компактном – ≈ 27 сут. Фаза отложения костной ткани продолжается более 25 сут в губчатом веществе и 35 сут в компактном. При этом под влиянием регуляторно-метаболических сдвигов

¹ Ремоделирующая единица или основная многоклеточная единица ремоделирования кости – морфофункциональный термин, характеризующий следующую последовательность процессов на тканевом уровне: активации клеток – резорбция ткани остеокластами – формирование ткани остеобластами; этот процесс обеспечивает замену $\approx 0,05 \text{ мм}^3$ старой костной ткани на вновь синтезированную и длится несколько месяцев [50].

длительность последней фазы может существенно увеличиваться. Например, в пременопаузальном периоде у здоровых женщин она составляет ≈ 95 сут [51–54]. Таким образом, логично утверждать, что ООР не может обеспечить требуемую поддержку параметров минерального гомеостаза путем «мгновенного» изменения обмена минералов между кровью и костными структурами. Этот механизм, по-видимому, обеспечивает фоновый медленный обмен, способствуя поддержанию физиологически необходимых трендовых изменений среднего уровня минеральных элементов в крови.

Минеральный обмен между поверхностями кости и циркулирующими жидкостями детально описан в классических исследованиях R.E Rowland [36], использовавшего автордиографические и микрорентгенографические методы. Автор в эксперименте показал, что максимальная концентрация Ca^{+2} в зоне не растущих, высоко минерализованных поверхностей Гаверсовых и Фольксмановских каналов, а также трабекул у собак достигается уже через 20 ч после введения изотопа, а у кроликов через 2 ч. Затем в процессе минерального обмена происходит вымывание изотопа. Таким образом, установлены два биологически важных факта: во-первых, полупериод быстрого обмена кальция между поверхностными структурами кости и циркулирующими жидкостями зависит от вида животного и, во-вторых, он составляет меньше суток. При расчете массы этого быстро обмениваемого кальция R.E Rowland [36] учитывал, что отмеченные выше поверхности имеют суммарную площадь $\approx 12 \text{ м}^2$ и глубину обменного слоя $\approx 2000 \text{ А}$. На этом основании вычисленная им масса обмениваемого кальция составила 5–6,5 г [36].

По нашему мнению, этот процесс контролируется клетками, выстилающими поверхности кости. Косвенным подтверждением этого является тот факт, что отложение радиоактивного кальция не происходит в зоне остеоидного слоя, расположенного между этими клетками и костным матриксом [55]. Вновь поступивший радиоактивный Ca^{2+} включается только в минеральные структуры последнего. Другими словами, с одной стороны, клетки, выстилающие поверхность кости, «не разрешают» формирование минеральных компонентов в остеоидном слое, а с другой – инициируют высокую обменную активность на поверхности расположенного под ним минерального матрикса. Это, по-видимому, связано не только с клеточным контролем состава органического матрикса [56], образующего остеоидный слой, но и вымыванием кальция, которое происходит также под контро-

лем этих клеток. Согласно «цитратной теории» У. Ньюмана и М. Ньюмана [57], костные клетки в *in vivo* условиях выделяют лимонную кислоту, которая формирует на поверхности минералов комплексы с ионами кальция, тем самым обеспечивая их перенос в циркуляцию. В развитие этой концепции G. Nichols и P. Rogers [58] показали, что костные клетки продуцируют также значительное количество молочной кислоты, выполняющей ту же функцию, причем паратгормон регулирует продукцию обеих кислот.

Остеоцитарное ремоделирование – процесс фазовой смены морфофункционального состояния остеоцитов детализирован в классических электронно-микроскопических исследованиях С.А. Вод и Е. Ауил [39–41]. Авторы выделили 4 типа состояния клеток:

- маленькие остеоциты в метаболически низкоактивном состоянии;
- увеличенные остеоциты с преимущественно остеолитической активностью; контур их лакун шероховатый и нерегулярный; остеоциты окружены оболочкой, имеющей хлопьевидную структуру и толщину до $0,67 \text{ м}$; мембрана клеток имеет глубокие складки и микроворсинки; авторы назвали клетки «*остеоцитами остеокластического типа*» (*des osteocytes ... aspect osteoclastique*);
- увеличенные остеоциты с остеосинтетической активностью, лакуны с непрерывным, гладким контуром; клетки отделены от края гомогенной или мелкозернистой оболочкой толщиной от $0,17 \text{ м}$ до $0,30 \text{ м}$; их цитоплазматическая мембрана имеет ровный или слегка волнистый контур; авторы назвали эти клетки «*остеоцитами остеобластического типа*» (*des osteocytes ... aspect osteoblastique*);
- пустые лакуны, соответствующие погибшим клеткам.

По мнению С.А. Вод и Е. Ауил [39–41] и других исследователей [8, 9, 29, 31], остеоциты осуществляют ремоделирование перинуклеарного вещества, т.е. прямо влияют на минеральный обмен костной ткани. Возникает вопрос, какая масса кальция находится в состоянии постоянного обмена при участии этого механизма.

При проведении расчетов мы исходили из того, что площадь поверхности лакунарно-канальцевой системы скелета взрослого мужчины составляет $\approx 1200 \text{ м}^2$ [59], а глубина обменного слоя, как отмечено выше, 2000 А [36] или $2 \times 10^{-5} \text{ см}$. Тогда объем костного матрикса: $1200 \times 10^4 \text{ см}^2 \times 2 \times 10^{-5} \text{ см} = 240 \text{ см}^3$, а учитывая, что минеральная фаза занимает $\approx 40\%$ костной ткани [48], рассчитываем объем минерала: $240 \text{ см}^3 \times 0,4 = 96,0 \text{ см}^3$. По наше-

Расчетная доля участия основных механизмов тканевого уровня в перераспределении минералов между костью и циркулирующими жидкостями

Наименование механизма	Масса минерала		Масса кальция	
	постоянно обменивается (г)	доля массы минерала скелета (%)	постоянно обменивается (г)	доля от массы кальция скелета (%)
ООР	63,2	3,0	24,6	4,5
Обмен между поверхностями скелета и циркулирующими жидкостями	23,1	1,1	6,0	1,1
Остеоцитарное ремоделирование	222,7	10,6	57,9	10,6
Суммарно	309,0	14,7	88,5	16,2

му мнению, в зоне постоянного обмена структура минерального компонента ближе к аморфному фосфату кальция, т.е. $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – дикальций фосфат дигидрат (брушит) с удельным весом $2,32 \text{ г/см}^3$ [49]. Отсюда масса минерала: $96 \text{ см}^3 \times 2,32 \text{ г/см}^3 = 222,7 \text{ г}$, в котором доля кальция, согласно химической формуле, составляет: $41/157 \times 100 = 26\%$ и значит масса быстро обмениваемого кальция: $222,7 \text{ г} \times 0,26 = 57,9 \text{ г}$.

Суммарная доля кальция скелета, находящегося в состоянии постоянного обмена, рассчитана исходя из того, что объем костной ткани составляет в среднем $2,27 \text{ л}$ [60] или $2,27 \times 1000 \text{ см}^3 = 2270 \text{ см}^3$, в котором объем минерала занимает: $2270 \text{ см}^3 \times 0,4 = 908 \text{ см}^3$. Отсюда масса минерала: $908 \text{ см}^3 \times 2,32 \text{ г/см}^3 = 2106,56 \text{ г}$, а масса кальция: $2106,56 \text{ г} \times 0,26 = 547,7 \text{ г}$. Согласно представленным выше данным, в процессе ООР постоянно обменивается $\approx 24,6 \text{ г}$ кальция, при

обмене между костными поверхностями и циркулирующими жидкостями – $\approx 6 \text{ г}$ и путем остеоцитарного ремоделирования – $\approx 57,9 \text{ г}$. Суммарно это составляет $88,5 \text{ г}$.

Таким образом, расчетная доля кальция скелета, находящегося в состоянии постоянного обмена: $88,5 \text{ г} : 547,7 \text{ г} \times 100 = 16,2\%$ (результаты вычислений суммированы в таблице). Эти данные существенно превышают общепринятые $5-6 \text{ г}$ [36] и поэтому требуют краткого рассмотрения субклеточных механизмов, лежащих в основе этого обмена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поступление кальция в костную ткань происходит путем энергонезависимой парацеллюлярной диффузии Ca^{2+} из кровеносных сосудов в межклеточную жидкость кости. Это вызвано высоким градиентом концентрации кальция между плазмой крови и межклеточной жидкостью – $1,5 \text{ мМ/л}$ и $0,5$

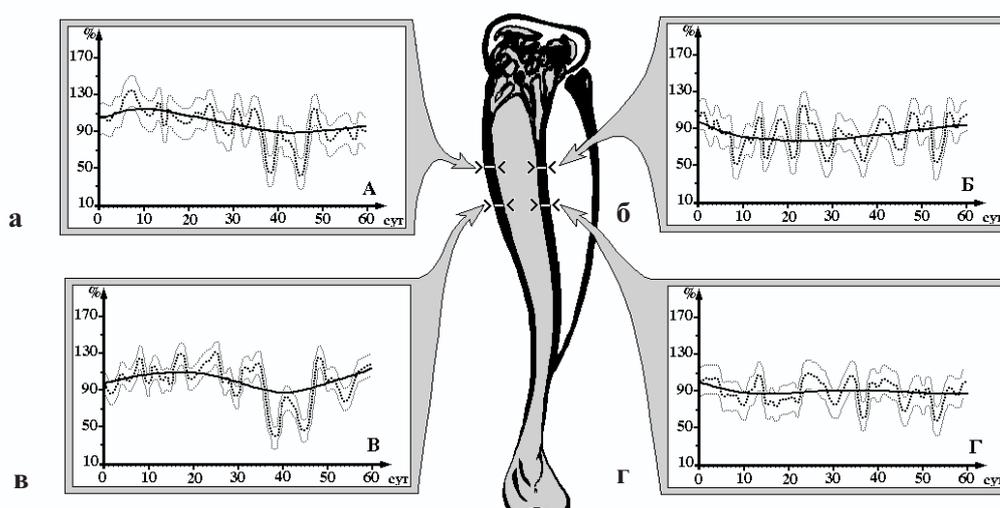


Рис. 1. Результаты статистического математического моделирования динамики минеральной плотности кортикального слоя интактной правой большеберцовой кости [79].

а – участок I (передний); б – участок I (задний); в – участок II (передний); г – участок II (задний).

По горизонтальной оси – время, прошедшее с момента травмы; по вертикальной оси – минеральная плотность участка в % к дооперационному уровню.

— — — — — тренд (параметры модели $p=0,0001$);

- - - - - сглаживание сплайнами с параметрами модели $p=0,7$;

· · · · · полуширина доверительной полосы ($1,96 \times \sigma$);

>—< — участок исследования.

мМ/л соответственно. Данная разница является движущей силой, определяющей кинетику пассивной, ненасыщаемой диффузии направленных потоков Ca^{2+} вдоль электрохимических и химических градиентов [30, 45, 57]. Ионы Ca^{2+} первоначально мигрируют из кровеносных сосудов в окружающую их соединительную ткань и достигают слоя клеток, выстилающих кость. Между последними имеются пространства шириной ≈ 2 нм. Эти заполненные микрофибриллами пространства пропускают ионы Ca^{2+} , которые затем пересекают расположенный под клетками остеонный слой толщиной 3–4 $\mu\text{м}$ и проникают через открытые каналы в межклеточную жидкость лакунарно-канальцевой системы. Средняя плотность этих открытий находится в пределах от 9,4 до 12,6 на 100 $\mu\text{м}^2$ [44, 61, 62]. По сути, эта направленная диффузия ионов Ca^{2+} из крови в кость, представляет собой постоянную фильтрацию Ca^{2+} плазмы крови через костные структуры. Ярким подтверждением данного феномена являются высокая скорость удаления радиоактивного Ca^{2+} из кровотока и инкорпорация данного остеотропного маркера в костной ткани.

Выведение радиоактивного Ca^{2+} из кровотока и его обмен с тканями организма детально изучены с использованием радиоактивных изотопов в середине XX века [63–69]. Установлено, что инкорпорация в зрелые костные структуры скелета этого остеотропного маркера, введенного парентерально

кроликам, в основном завершается через 1 ч после инъекции, а радиоактивность плазмы 10-кратно снижается в течение 24 ч. У собак большая часть изотопа фиксируется в скелете уже в течение первых 30 мин после инъекции [70].

Энергозависимое трансцеллюлярное движение Ca^{2+} из кости в кровеносные сосуды происходит против электрохимических и химических градиентов и обеспечивается синцитием костных клеток [30, 59, 62]. Остеоциты поглощают ионы Ca^{2+} из межклеточной жидкости и транспортируют их через щелевые соединения в направлении клеток, выстилающих кость [30, 71]. Последние выделяют ионы Ca^{2+} в межклеточное пространство на границе с кровеносными сосудами, создавая тем самым условия для поступления этих ионов в систему кровообращения. Другими словами – синцитий костных клеток имеет энергозависимую систему транспорта Ca^{2+} со специфической полярностью. Одним из экспериментальных доказательств правомочности данной схемы является подавление *in vitro* транспорта Ca^{2+} цианидами, а также отсутствие его в кости с мертвыми клетками [30].

Согласно результатам морфологических исследований, в основе описанной выше полярности трансцеллюлярного движения Ca^{2+} лежат особенности структурной организации синцития костных клеток. В первую очередь, это асимметричное распределение цитоплазматических отростков остеоцитов. С

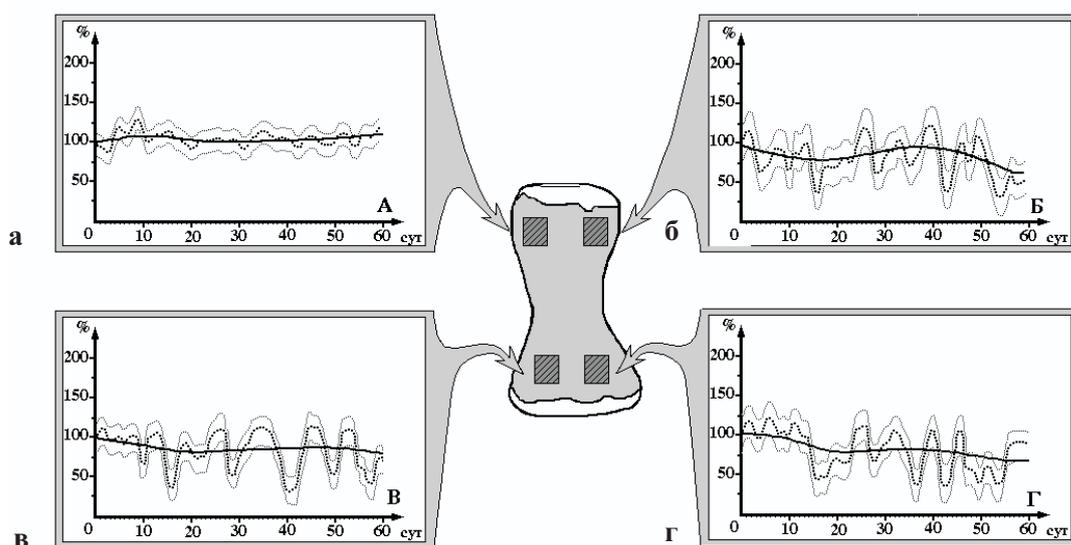


Рис. 2. Результаты статистического математического моделирования динамики минеральной плотности костной ткани XI хвостового позвонка [79].

а – участок I (правый); б – участок I (левый); в – участок II (правый); г – участок II (левый).

По горизонтальной оси – время, прошедшее с момента травмы; по вертикальной оси – минеральная плотность участка в % к дооперационному уровню.

- — — — — тренд (параметры модели $p=0,0001$);
- - - - - сглаживание сплайнами с параметрами модели $p=0,7$;
- - - - - полуширина доверительной полосы ($1,96 \times \sigma$);
- — — — — — участок исследования.

сосудистой стороны отростки, распространяющиеся к остеобlastам и контактирующие с ними, более многочисленны и намного длиннее, чем направляющиеся в противоположную сторону, к линии цемента [61, 71, 72]. Эта морфологическая асимметрия сопровождается функциональной асимметрией. Показано, что в ответ на механическую нагрузку движение Ca^{2+} от остеоцитов к остеобlastам более выражено, чем в противоположном направлении. Данный тип асимметричной коммуникации предполагает, что функциональная адаптация костных клеток хорошо скоординирована на морфологической основе [10, 43, 72, 73]. Способность перекачивать Ca^{2+} против большего градиента его концентрации обеспечивают механизмы, связанные с деятельностью Ca^{2+} АТФазы [74].

Клинико-патогенетическая роль механизмов обмена кальция между костными структурами и циркулирующими жидкостями. Согласно вышеизложенному, ООР поддерживает средний (трендовый) уровень минеральных элементов в крови. «Мгновенную» коррекцию уровня кальция

обеспечивают остеоцитарное ремоделирование и обмен этого минерала между костными поверхностями и циркулирующими жидкостями. Суммарно эти два механизма контролируют растворение и отложение около $6 \text{ г} + 57,9 \text{ г} = 63,9 \text{ г}$ кальция. Эта огромная величина подразумевает, что в процессе постоянной корректировки параметров гомеостаза минерализация скелета может существенно меняться. Следовательно, ее можно контролировать методами, используемыми в клинической и экспериментальной остеологии. Клиническая значимость подобного контроля несомненна, так как позволит оценить функциональное состояние синцития костных клеток (osteоцитов и остеобlastов) в зоне интереса. Эта гипотеза нашла свое подтверждение в результатах проведенных нами ранее хронобиологических исследований [47, 75–84].

Хронобиологические исследования минеральной плотности костной ткани в эксперименте были проведены с использованием двух методов: микроденситометрии рентгенограмм и биохимического определения уровня минеральных фосфатов

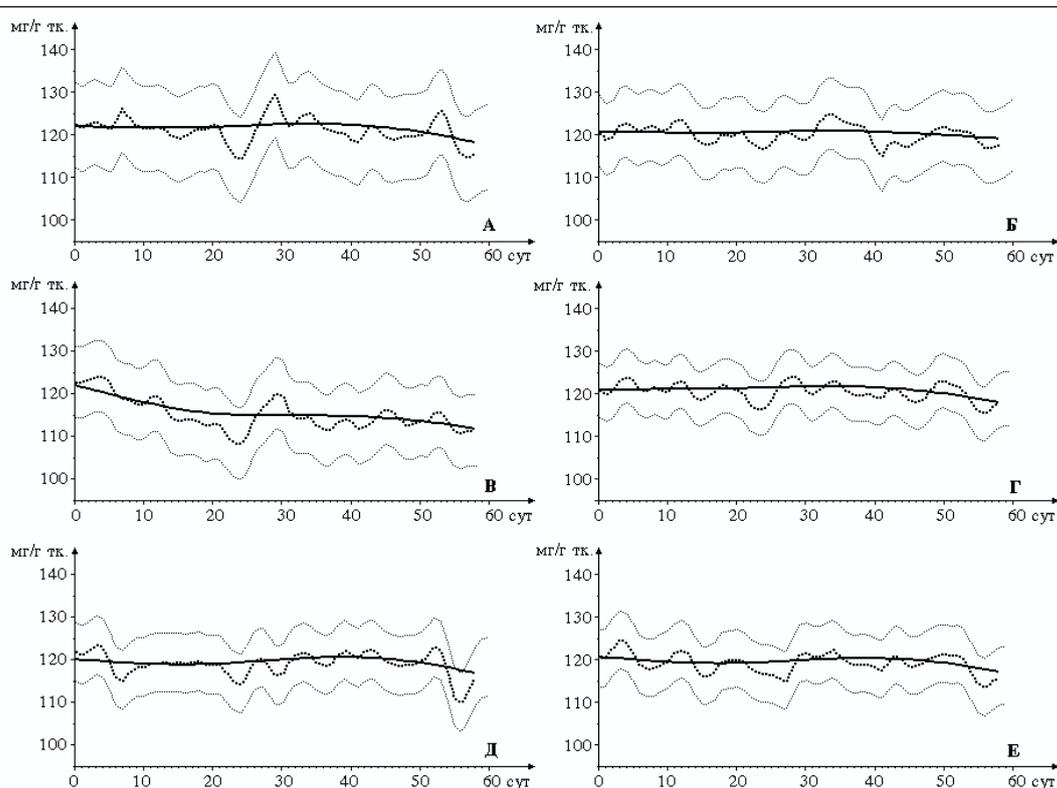


Рис. 3. Результаты статистического математического моделирования динамики уровня минеральных фосфатов после остеотомии правой бедренной кости у крыс [79].

а – правая плечевая кость; б – левая плечевая кость; в – правая бедренная кость; г – левая бедренная кость; д – правая большеберцовая кость; е – левая большеберцовая кость.

По горизонтальной оси – время, прошедшее с момента травмы; по вертикальной оси – мг фосфатов в 1 г костной ткани.

— — — — — тренд (параметры модели $p=0,0001$);

- - - - - сглаживание сплайнами с параметрами модели $p=0,5$;

- - - - - полуширина доверительной полосы ($1,96 \times \sigma$).

в костной ткани. В результате установлено, что минеральная плотность колеблется с циркаседельной (околонедельной) периодичностью [79]. Как видно из графиков (рис. 1–3) за околонедельный интервал амплитуда колебаний достигает значений доли обменного кальция, рассчитанной выше.

Представленные экспериментальные данные косвенно подтверждают высказанную гипотезу о том, что в результате быстрого обмена происходят существенные изменения минеральной плотности скелета. Однако, учитывая отмеченный выше факт, что особенности минерального обмена зависят от биологического вида и изучаемого объекта, мы исследовали добровольцев (ежедневно в течение 30 сут), используя неинвазивный широко применяемый в клинической практике метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (рис. 4) [47, 76, 80–84].

Установлено, что у практически здоровых лиц (добровольцев) минеральная плотность также меняется с околонедельной периодичностью. Этот вывод сделан по результатам исследования 10 зон интереса в области поясничного отдела позвоночника, 12 зон интереса в проксимальном отделе бедра и 18 зон интереса в дистальном отделе предплечья

у каждого добровольца [47, 76, 80–84]. Показано, что размах колебаний у одного из них в среднем составил 9,9% проекционной минеральной плотности костной ткани, а у второго – 8,7%. Эти данные согласуются с результатами расчетного моделирования обмена кальция, приведенными выше. В этой связи возникает вопрос о физиологических основах возникновения подобных колебаний.

Физиологические основы возникновения краткосрочных колебаний минеральной плотности костной ткани. Колебательные изменения минеральной плотности подразумевают, что в исследованных участках попеременно происходит то преобладание вымывания минерала, то отложения, и наоборот. По сути, эти изменения отражают действие закона перемежающейся активности, сформулированного Г.Н. Крыжановским [85, 86]. Согласно ему, во время выполнения физиологической функции происходит постоянное включение и выключение работающих структур, осуществляемое механизмами ауторегуляции по достижении какого-то критического уровня выполненной работы. Закон имеет существенное значение для сохранения нормального состояния и поддержания

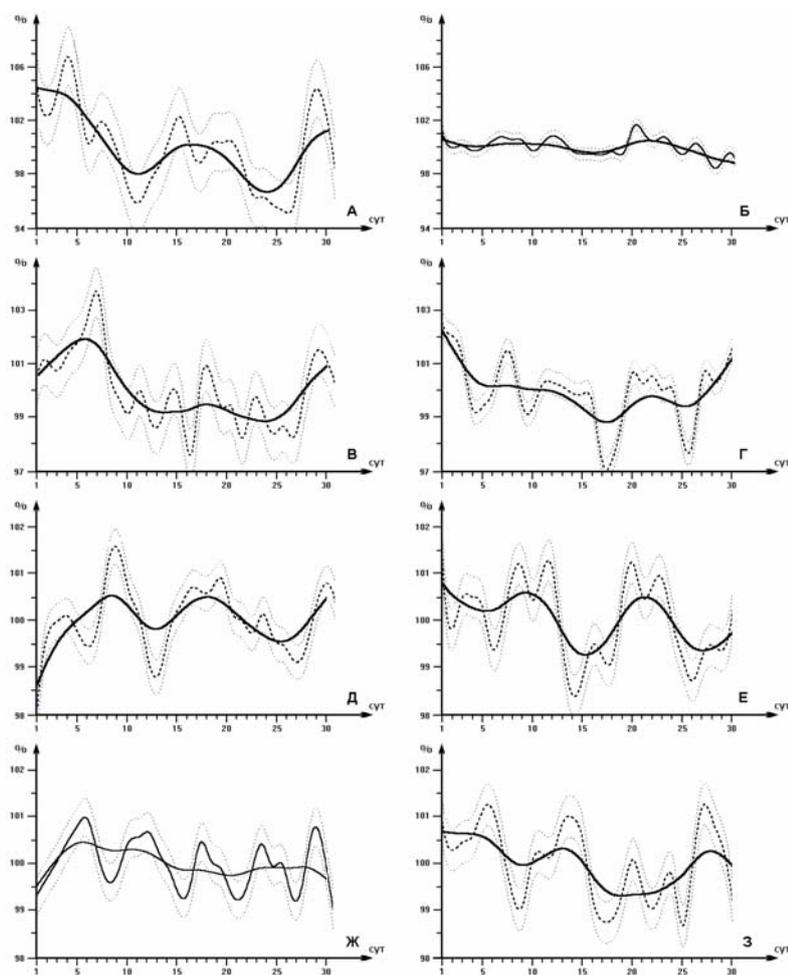


Рис. 4. Примеры графического изображения биоритмов выделенных в результате статистического математического моделирования данных динамического исследования проекционной минеральной плотности костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [83]. По вертикальной оси – значения проекционной минеральной плотности в %, по горизонтальной – срок от момента первого исследования.

--- – колебательная кривая с параметрами модели $r=0,9$;
 - - - - - – полуширина доверительной полосы ($1,96 \times \sigma$);
 ——— – трендовые изменения показателя с параметрами модели $r=0,1$.
 а, в, д, ж – доброволец 1;
 б, г, е, з – доброволец 2;
 а, б – зона левой внутренней камеры;
 в, г – зона правой внутренней камеры;
 д, е – зона левого проксимального диафиза;
 ж, з – зона правого проксимального диафиза.

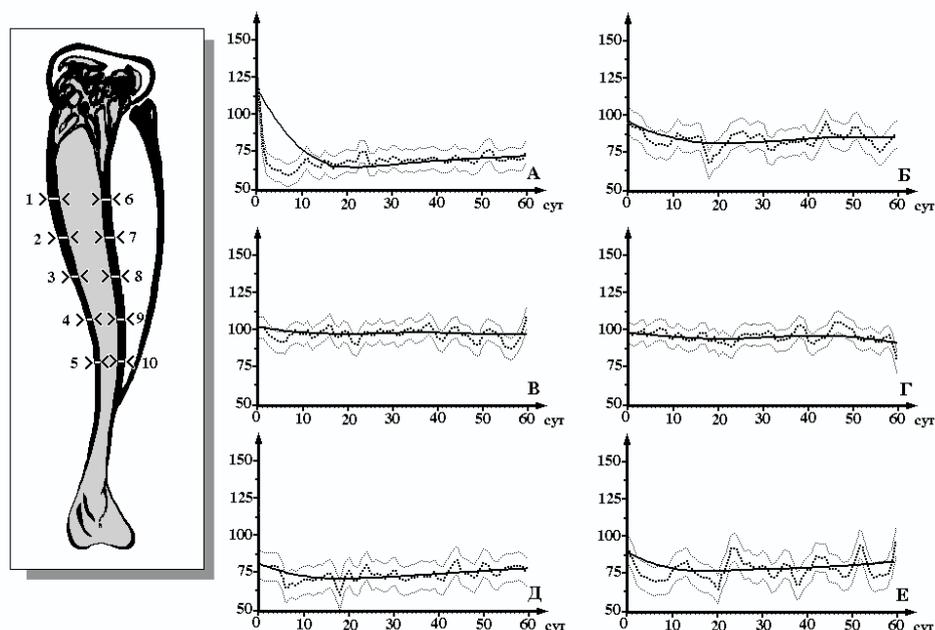


Рис. 5. Результаты математического моделирования динамики степени асимметрии минеральной плотности участков правой большеберцовой кости [79]

По горизонтальной оси – время, прошедшее с момента травмы;

по вертикальной оси – степень асимметрии (в %).

Соотношение минеральной плотности участков: а – участков 1 и 6; б – участков 4 и 9; в – участков 4 и 5; г – участков 2 и 3; д – участков 2 и 5; е – участков 3 и 7.

— — — — — тренд (параметры математической модели $p=0,0001$);

- - - - - сглаживание сплайнами (параметры математической модели $p=0,7$);

· · · · · полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$);

>—< – участок исследования.

динамического гомеостаза клеток и работающего органа в целом. Особое значение он приобретает в условиях усиленной функциональной нагрузки. Если бы структуры не функционировали в соответствии с этим законом, они не могли бы восстановить свой пластический и энергетический потенциал при длительной интенсивной нагрузке, что приводило бы к истощению резервных возможностей, энергетическому и пластическому дефициту клеточных структур и, в конечном итоге, к дистрофии и прогрессирующему снижению уровня функциональной активности ткани, органа и т.п.

Этот закон предполагает не только колебательные изменения минеральной плотности в каждой точке скелета, но и асимметрию параметров обмена между этими точками. Т.е. если в одном участке скелета происходит отложение минерала, то в другом – его вымывание. Наши исследования подтвердили данную гипотезу (рис. 5) [87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно представленным данным, доля постоянно обмениваемого минерала составляет 14,7%, а кальция – 16,2% от их массы в скелета. С клинко-патогенетических позиций крайне важно,

что, во-первых, что эта огромная масса обеспечивает в процессе тканевого обмена «мгновенную» коррекцию уровня минеральных ионов (кальций, фосфаты) в крови, сохраняя значения их концентрации в гомеостатических пределах. Во-вторых, этот обмен контролируется синцитием костных клеток. Представленные в работе хронобиологические данные позволяют утверждать, что в клинической практике контроль функционального состояния костных клеток можно оценивать неинвазивно, проводя динамические исследования минеральной плотности костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Не вызывает сомнения тот факт, что нарушения структуры костной ткани, нарастающие в процессе развития хронической болезни почек, патогенетически связаны с функционально-метаболическими сдвигами синцития костных клеток, развивающимися под влиянием различных регуляторов и метаболитов. Следовательно, при почечной патологии денситометрический контроль минеральной плотности в динамике позволит в клинических условиях неинвазивно оценивать эффективность и достаточность проводимого лечения, так как костные клетки являются крайне чувствительным

индикатором. На взгляд авторов этой работы, данное направление перспективно, однако требует дальнейших детальных исследований рассматриваемого методического подхода. Только после этого станет возможным использовать метод денситометрии для тестирования функционального состояния остецитов в клинической практике.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Williams ME. Chronic kidney disease/bone and mineral metabolism: the imperfect storm. *Seminars in Nephrology* 2009;29(2):97-104
- Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА. Значимость цинакальцета в коррекции нарушений фосфорно-кальциевого баланса у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2009;13(2):15-34
- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012;379(14):165-180
- Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE et al. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone* 2009;45(6):1161-1168
- Tanaka H, Komaba H, Koizumi M et al. Role of uremic toxins and oxidative stress in the development of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *J Renal Nutrition* 2012;22(1):98-101
- Barreto DV, de Barreto CF, de Carvalho AB et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2008;52(6):1139-1150
- Sharon MM, Roudebush VA, Tilman BD. Клинические практические рекомендации по диагностике, оценке и костных нарушений при хронической болезни почек (МКН-ХБП). *Нефрология и диализ* 2011;13(1):8-13
- Аврунин АС, Паршин ЛК, Мельников БЕ. Критический анализ теории механостата. Часть II. Стабильность механо-метаболической среды скелета и гомеостатических параметров кальция организма. *Травматол ортопед России* 2013;1(67):127-137
- Аврунин АС, Паршин ЛК. Иерархическая организация механизмов обмена кальция между костью и кровью. *Морфология* 2013;143(1):76-84
- Adachi T, Aonuma Y, Ito S et al. Osteocyte calcium signaling response to bone matrix deformation. *J Biomech* 2009;42(15):2507-2512
- Feng JQ, Ward LM, Liu S et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006;38(11):1310-1315
- Malluche HH, Koszewski N, Monier-Faugere MC, Williams JP, Mawad H. Influence of the parathyroid glands on bone metabolism. *European Journal of Clinical Investigation* 2006;36(Suppl. 2):23-33
- Damasiewicz MJ, Toussaint ND, Polkinghorne KR. Fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease: New insights and clinical implications. *Nephrology* 2011;16:261-268
- Волков ММ, Каюков ИГ, Смирнов АВ. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция. *Нефрология* 2010;14(1):91-103
- Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2010;21:375-384
- Moorthi RN, Moe SM. CKD—Mineral and Bone Disorder: Core Curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011;58(6):1022-1036
- Волков ММ, Смирнов АВ, Дегтярева ОА, Шевякова ЕВ. Дисфункции миокарда, оцениваемые методом тканевой доплерографии и фосфорно-кальциевый баланс у пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2008;12(3):18-23
- Волков ММ, Добронравов ВА, Ларионова ВИ, Глазков ПВ. Факторы, ассоциированные со снижением минеральной плотности костей различных отделов скелета у больных на гемодиализе. *Нефрология* 2007;11(2):50-54
- Волков ММ, Смирнов АВ. Рентгенологическая оценка кальцификации брюшной аорты у больных с хронической болезнью почек, получающих гемодиализ: частота выявления и ассоциированные факторы. *Нефрология* 2010;14(3):37-45
- Волков ММ. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 1-5 стадий. *Нефрология* 2009;13(3):49-51
- Добронравов ВА, Волков ММ, Мнускина ММ, Макарова ИН, Крупоткина ИГ. Фосфорно-кальциевый баланс и минеральная плотность костей различных отделов скелета у больных на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2006;10(4):31-36
- Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА. Кардиопротективные эффекты D-гормона у больных с хронической болезнью почек: обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2009;13(1):30-33
- Lieben L, Carmeliet G. Vitamin D signaling in osteocytes: Effects on bone and mineral homeostasis. *Bone* 2013;54:237-243
- Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone* 2013;54:250-257
- Rhee Y, Bivi N, Farrow E, Lezcano V, Plotkin LI, White KE, Bellido T. Parathyroid hormone receptor signaling in osteocytes increases the expression of fibroblast growth factor-23 in vitro and in vivo. *Bone* 2011;49:636-643
- Fukumoto S, Yamashita T. FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism—Unique biological characteristics of FGF23. *Bone* 2007;40:1190-1195
- Fukumoto S. The role of bone in phosphate metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009;310:63-70
- Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2009;20(5):230-236
- Bonewald LF. The Amazing osteocyte. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011;26(2):229-238
- Marenzana M, Shipley AM, Squitiero P et al. Bone as an ion exchange organ: Evidence for instantaneous cell-dependent calcium efflux from bone not due to resorption. *Bone* 2005;37(4):545-554
- Feng JQ, Ye L, Schiavi S. Do osteocytes contribute to phosphate homeostasis? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18(4):285-291
- Jowsey J, Riggs BL. Mineral metabolism in osteocytes. *Mayo Clin Proc* 1964;39(7):480-484
- Аврунин АС, Тихилов РМ, Шубняков ИИ. Медицинские и околомедицинские причины высокого внимания общества к проблеме потери костной массы. Анализ динамики и структуры публикаций по остеопорозу. *Гений ортопед* 2009;(3):59-66
- Bonewald LF. Osteocytes: A proposed multifunctional bone cell. *J Musculoskel Neuron Interact* 2002;2(3):239-241
- Staub JF, Tracqui P, Brezillon P et al. Calcium metabolism in the rat: a temporal self-organized model. *Am J Physiol* 1988;254(1 Pt2):R134-R149
- Rowland RE. Exchangeable bone calcium. *Clinical Orthopaedics Related Research* 1966;(49):233-248
- Frost HM. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (With insights from a new paradigm). *Bone* 1997;20(5):385-391
- Skerry TM. The response of bone to mechanical loading and disuse: Fundamental principles and influences on osteoblast/osteocyte homeostasis. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2008;473:117-123
- Baud CA. Morphologie et structure inframicroscopique des osteocytes. *Acta Anat* 1962;51:209-225
- Baud CA, Auil E. Osteocyte differential count in normal human alveolar bone. *Acta Anat* 1971;78(3):321-327
- Baud CA. Submicroscopic structure and functional aspects of the osteocyte. *Clin Orthop Relat Res* 1968;56:227-236
- Аврунин АС. Остеоцитарное ремоделирование. История вопроса, современные представления и возможности клинической оценки. *Травматол ортопед России* 2012;1(63):128-134
- Adachi T, Aonuma Y, Taira K et al. Asymmetric intercellular communication between bone cells: propagation of the calcium signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;389(3):495-500
- Parfitt AM. Progress in endocrinology and metabolism. The actions of parathyroid hormone on bone: relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone disease. Part I of IV Parts: mechanisms of calcium transfer between

- blood and bone and their cellular basis: morphological and kinetic approaches to bone turnover. *Metabolism* 1976;25(7):809-844
45. Rubinacci A, Covini M, Bisogni C et al. Bone as an ion exchange system: evidence for a link between mechanotransduction and metabolic needs. *AJP Endocrinol Metab* 2002;282(4):E851-E864
46. Talmage RV. A study of the effect of parathyroid hormone on bone remodeling and on calcium homeostasis. *Clin Orthop Relat Res* 1967;54:163-173
47. Аврунин АС, Тихилов РМ, Шубняков ИИ, Емельянов ВГ. Оценивает ли двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия параметры физиологического обмена минерального матрикса? *Гений ортопед* 2008;(1):41-49
48. Wang X, Puram S. The toughness of cortical bone and its relationship with age. *Annals Biomedical Engineering* 2004;32(1):123-135
49. Данильченко СН. Структура и свойства апатитов кальция с точки зрения биоминералогии и биоматериаловедения. *Вісник СумДУ. Серія Фізика, математика, механіка* 2007;(2):33-59
50. Frost HM, Jee WSS. Osteoporosis in 2000 ad: quo vadis? *J Musculoskelet Res* 2001;5(1):1-16
51. Burr DB, Martin RB. Errors in bone remodeling: toward a unified theory of metabolic bone disease. *Am J Anat* 1989;186(2):186-216
52. de Margerie E, Robin J-P, Verrier D et al. Assessing a relationship between bone microstructure and growth rate: a fluorescent labelling study in the king penguin chick (*Aptenodytes patagonicus*). *J Exp Biol* 2004;207(5):869-879
53. Martin RB. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone* 2000;26(1):1-6
54. Dempster DW. *Ремоделирование кости*. В: Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. БИНОМ, НЕВСКИЙ ДИАЛЕКТ, СПб., 2000;85-108
55. Cooper RR, Milgram JW, Robinson RA. Morphology of the osteon. *J Bone Joint Surg* 1966;48-A(7):1239-1271
56. Ingram RT, Yong-Koo Park, Clarke BL, Fitzpatrick LA. Age- and gender-related changes in the distribution of osteocalcin in the extracellular matrix of normal male and female bone. Possible involvement of osteocalcin in bone remodeling. *J Clin Invest* 1994;93(3):989-997
57. Ньюман У, Ньюман М. *Минеральный обмен кости*. Иностранная литература, М., 1961;269
58. Nichols G, Rogers P. Mechanisms for the transfer of calcium into and out of the skeleton. *Pediatrics* 1971;47(1)Part II: 211-228
59. Whitfield JF. Primary cilium – is it an osteocyte's strain-sensing flowmeter? *J Cell Biochem* 2003;89(2):233-237
60. Chairman WSSM, Cook J, Nasset ES et al. Человек. Медико-биологические данные. Доклад рабочей группы комитета МКРЗ по условному человеку. Медицина, М., 1977;423
61. Marotti G, Ferretti M, Muglia MA et al. A quantitative evaluation of osteoblast-osteocyte on growing endosteal surface of rabbit tibiae. *Bone* 1992;13(5):363-368
62. Scarpac PJ, Neuman WF. The blood: bone disequilibrium. II. Evidence against the active accumulation of calcium or phosphate into the bone extracellular fluid. *Calcif Tiss Res* 1976;20(2):151-158
63. Aubert J-P, Bronner F, Richelle LJ. Quantitation of calcium metabolism. Theory. *J Clin Invest* 1963;42(6):885-897
64. Neuman WF, Terepka AR, Canas P, Triffitt JT. The cycling concept of exchange in bone. *Calc Tiss Res* 1968;2(3), 262-270
65. Tomlinson RWS, Wall M, Osborn SB, Anderson J. Radio-calcium studies in normal subjects. *Tiss Res* 1967;1:197-203
66. Bronner F, Aubert J-P. Bone metabolism and regulation of the blood calcium level in rats. *Am J Physiol* 1965;209(5):887-890
67. Bronner F, Lemaire R. Comparison of calcium kinetics in man and the rat. *Calc Tissue Res* 1969;3(3):238-248
68. Bronner F, Harris RS, Maletskos CJ, Benda CE. Studies in calcium metabolism. The fate of intravenously injected radiocalcium in human beings. *J Clin Invest* 1956;35(1):78-88
69. Bronner F, Richelle LJ, Saville PD et al. Quantitation of calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis and in scoli-osis. *J Clin Invest* 1963;42(6):898-905
70. Arnold JS, Jee WSS, Johnson K. Observations and quantitative radioautographic studies of calcium⁴⁵ deposited in vivo in forming haversian systems and old bone of rabbit. *Am J Anat* 1956;99(2):291-313
71. Palumbo C, Palazzini S, Zaffe D, Marotti G. Osteocyte differentiation in the tibia of newborn rabbit: an ultrastructural study of the formation of cytoplasmic processes. *Acta Anat* 1990;137(4):350-358
72. Bonewald LF. Generation and function of osteocyte dendritic processes. *J Musculoskelet Neuron Interact* 2005;5(4):321-324
73. Adachi T, Aonuma Y, Tanaka M et al. Calcium response in single osteocytes to locally applied mechanical stimulus: Differences in cell process and cell body. *J Biomech* 2009;42(12):1989-1995
74. Strehler EE, Treiman M. Calcium pumps of plasma membrane and cell interior. *Curr Mol Med* 2004;4(3):323-335
75. Аврунин АС, Корнилов НВ. Обмен фосфатов минерального матрикса интактных костей после единичных и множественных переломов. *Бюл эксперим медицины* 1992;(3):322-324
76. Корнилов НВ, Аврунин АС, Синюкова ИВ, Каземирский ВЕ. Биоритмы обменных процессов в костной ткани и диагностическая ценность двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии. *Вестник травматол ортопед им НН Приорова* 1999;(4):52-56.
77. Аврунин АС, Корнилов НВ, Суханов АВ, Паршин ВА. Ремоделирование кортикального слоя большеберцовой кости после остеотомии бедренной на той же конечности. *Морфология* 1999; 116(6):48-54
78. Аврунин АС, Корнилов НВ, Иоффе ИД, Емельянов ВГ. Параметры метаболизма минерального матрикса костной ткани. *Остеопороз и остеопатии* 2000;(4):2-4
79. Корнилов НВ, Аврунин АС. *Адаптационные процессы в костных органах*. СПб., МОРСАР АВ, 2001, 296
80. Аврунин АС, Корнилов НВ. Метод двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии при динамическом контроле состояния костной ткани в процессе лечения остеопороза. *Гений ортопед* 2002;(2):123-128
81. Аврунин АС, Тихилов РМ, Шубняков ИИ, Емельянов ВГ. Неинвазивный клинический метод оценки остеоцитарного ремоделирования. Новые возможности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. *Ортопед травматол* 2008;(2):67-74
82. Аврунин АС, Тихилов РМ, Шубняков ИИ, Емельянов ВГ. Позволяет ли метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии выявить быстрые колебания проекционной минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника? *Вестник травматол ортопед им НН Приорова* 2008;(3):47-52
83. Аврунин АС, Тихилов РМ, Шубняков ИИ. Динамическая оценка остеоцитарного ремоделирования костной ткани при использовании неинвазивного метода. *Морфология* 2009; 135(2):66-73
84. Аврунин АС, Тихилов РМ, Шубняков ИИ и др. Минимально необходимое количество исследований ПМПКТ методом ДЭРА при индивидуальной диагностике остеопороза и мониторинге состояния скелета по дистальному отделу предплечья (предварительные рекомендации). *Ортопед травматол* 2009;(1):49-56
85. Крыжановский ГН. *Биологические ритмы и закон структурно-функциональной дискретности биологических процессов*. В: Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. Медицина, М., 1973;20-34
86. Крыжановский ГН. *Расстройство нервной регуляции*. В: Патология нервной регуляции функций. Медицина, М., 1987;5-42
87. Аврунин АС, Корнилов НВ. Асимметрия параметров – основа структуры пространственно-временной организации функций. *Морфология* 2000;(117)2:80-85

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 17.05.2013 г.
Принята в печать 28.11.2013 г.

© С.Х.Аль-Шукри, А.В.Антонов, Н.А.Котова, 2013
УДК [616.613+616.617]-089.844

С.Х. Аль-Шукри¹, А.В. Антонов¹, Н.А. Котова¹

ТРАНСПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ И РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДОСТУПЫ ПРИ ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ НА ЛОХАНОЧНО- МОЧЕТОЧНИКОВОМ СЕГМЕНТЕ

S.Kh. Al'-Shukri, A.V. Antonov, N.A. Kotova

TRANSPERITONEAL AND RETROPERITONEAL APPROACHES AT PLASTIC SURGERY OF PELVIURETERAL SEGMENT

¹Кафедра урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Цель работы – поиск оптимального варианта эндовидеохирургического оперативного доступа при пластических операциях на лоханочно-мочеточниковом сегменте. Проанализированы результаты 53 таких операций, выполненных трансперитонеальным (23 больных) и ретроперитонеальным (30 больных) доступами за 2011–2012 годы. На основании сравнительного статистического анализа, не выявлено статистически достоверных различий в клиническом течении послеоперационного периода.

Ключевые слова: трансперитонеальный доступ, ретроперитонеальный доступ, пластика лоханочно-мочеточникового сегмента.

ABSTRACT

Purpose – to search for the best option endovideosurgical operational approach in the cosmetic surgery for UPJ. Analyzed the results of 53 such operations performed by transperitoneal (23 patients), and retroperitoneal (30 patients) approach in 2011-2012. A comparative statistical analysis revealed no statistically significant differences in the clinical course of postoperative period.

Key words: transperitoneal approach, retroperitoneal approach, plastic surgery of pelviureteral segment.

ВВЕДЕНИЕ

Стриктура лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) является частым урологическим заболеванием и встречается у взрослых пациентов приблизительно у 3 из 100000 человек [1]. Основным радикальным методом лечения больных с данной патологией является оперативное вмешательство, направленное на нормализацию уродинамики верхних мочевых путей. Стриктура ЛМС может быть первичной (врожденной) и вторичной (приобретенной) вследствие различных заболеваний – нефролитиаз, нефроптоз и другие. Часто пластические операции при стриктуре ЛМС являются комбинированными и могут быть дополнены пиелолитотомией, резекцией добавочного нижнеполярного сосуда, нефропексией. Стриктура ЛМС, если ее не корректировать, приводит к гидронефротической трансформации, вплоть до полной потери функции почки, атакам пиелонефрита, камнеобразованию и прогрессирующую почечную недостаточности. Все

это делает актуальным поиск оптимальных методов оперативного лечения названной патологии.

В последние десятилетия, кроме классической люмботомии, разработаны эндовидеохирургические трансперитонеальный (ТП) и ретроперитонеальный (РП) доступы к этому отделу мочевыделительной системы, однако в литературе мнения о преимуществах и недостатках каждого из них противоречивы [2–5]. Мы решили составить собственное представление об оптимальном доступе при операциях на ЛМС, основываясь на собственных результатах.

Цель работы – поиск оптимального варианта эндовидеохирургического оперативного доступа при пластических операциях на лоханочно-мочеточниковом сегменте.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты реконструктивных эндовидеохирургических операций на ЛМС, выполненных трансперитонеальным и ретроперитонеальным доступами у 53 больных в клинике урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова за

Антонов А.В. 197022, Санкт-Петербург, ул.Льва Толстого, д. 6/8. ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, кафедра урологии. Тел: 8-911-988-75-65, E-mail: endour@mail.ru

Распределение больных по полу, возрасту и стороне операции

Вид операции		Возраст						Итого
		До 30 лет		31–40 лет		41–50 лет		
		М	Ж	М	Ж	М	Ж	
ТП-доступ	справа	2	4	3	3	–	1	13
	слева	1	3	2	1	2	1	10
РП-доступ	справа	4	6	3	2	1	1	17
	слева	3	5	3	1	1	–	13
Итого		10	18	11	7	4	3	53

2011–2012 годы. Средний возраст больных составлял $42,1 \pm 4,5$ лет. Больные разделены на 2 группы, первая – 23 больных прооперированны ТП- и вторая – 30 больных – РП-доступом. Очень важно, что все операции были выполнены одной операционной бригадой. Подробно распределение больных по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Сравниваемые группы близки по количеству пациентов, полу, возрасту и стороне патологии, статистически не отмечено достоверной зависимости вида операции от возраста ($\chi^2=1,96$; $p>0,10$), пола ($\chi^2=0,01$; $p>0,10$) и стороны стриктуры ($\chi^2=0,07$; $p>0,10$) ни в одной из групп, что делает сравнение групп репрезентативным. Всем больным была выполнена пластика ЛМС по Хайнсу–Андерсену.

Для оценки результатов операции выбраны следующие клинические параметры: продолжительность операции, интраоперационная кровопотеря, сроки дренирования раны, время лечения в стационаре, длительность стентирования мочеточника. Качество жизни больных в ближайшем послеоперационном периоде определяли, используя опросник «SF-36 Health Status Survey». Каждому больному были проведены исследования суммарной и отдельной функции почек, определялась степень активности пиелонефрита. Для этого использованы лабораторные исследования, УЗИ, нефросцинтиграфия, в/в урография, МСКТ. На момент проведения операции у пациентов обеих групп признаков обострения пиелонефрита не наблюдалось.

Техника выполнения доступа. Операции выполнялись под эндотрахеальным наркозом с искусственной вентиляцией легких в латеропозиции.

РП-доступ. Устанавливались 3 или 4 эндопорта в проекции разреза по Федорову: 10 мм по средней аксиллярной линии для лапароскопа, 10 мм дорсальнее задней аксиллярной линии, 5 мм по срединно-ключичной линии и один (в сложных случаях) 5 мм для ретрактора на 2 см ниже реберной дуги по срединно-ключичной линии.

Через разрез кожи в точке пересечения разреза по Федорову и средней аксиллярной линии выпол-

нялась первая пункция забрюшинного пространства 10 мм троакарном, герметизации порта при этом не требуется. Пневморетроперитонеум создавался тубусом лапароскопа на фоне постоянной инсуффляции газа с давлением 10–12 мм Hg. От мышц передней брюшной стенки отслаивалась париетальная брюшина, в образовавшуюся первичную полость под контролем зрения устанавливались инструментальные троакары. После рассечения фасции Герота обнажались поверхность почки, лоханка и верхняя треть мочеточника.

ТП-доступ. Первое введение троакара для лапароскопа по границе прямых мышц живота на уровне пупка осуществлялось путем мини-лапаротомии с герметизацией эндопорта кистетным викриловым швом. После создания пневмоперитонеума с давлением 10–12 мм Hg и выполнения лапароскопии в брюшную полость под контролем зрения вводились инструментальные троакары: 10 мм в подреберье по срединно-ключичной линии и 5 мм в подвздошной области на стороне операции, кроме того, иногда приходилось устанавливать порт по средней аксиллярной линии.

При наложении анастомоза между лоханкой и мочеточником использовался непрерывный шов с шагом 1–2 мм, отступя от края разреза 1–2 мм, шовный материал – викрил 4–0 на атравматичной колющей игле. Всем больным интраоперационно антеградно устанавливался стент 6–7 Ch. Забрюшинное пространство дренировалось одной силиконовой трубкой. В обязательном порядке устанавливался катетер Foley.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о функциональном состоянии оперированной почки, уродинамике верхних мочевых путей и активности пиелонефрита после различных вариантов операций в разные сроки после их выполнения представлены в табл. 2.

Из представленной таблицы видно, что статистически достоверных различий в результатах операций ТП- и РП-доступами по исследуемым параметрам нет ($p>0,10$), что подтверждает их оди-

Таблица 2

Ближайшие и отдаленные результаты пиелоретеральной пластики

Показатель	Сроки	ТП, n=23	РП, n=30	
Обострение пиелонефрита	6 мес	5 (21,7%)	6 (20%)	
	2-е полугодие	3 (13%)	3 (10%)	
Улучшение	6 мес	19 1 (82,6%) (4,3%)	24 0 (80%) 0	
		1 год	19 0 (82,6%) 0	25 0 (83,3%) 0
Ухудшение функции почки по данным нефросцинтиграфии	6 мес		13 10 0 (56,5%) (43,7%) 0	16 14 0 (53,3%) (46,7%) 0
		1 год	15 8 0 (65,2%) (34,7%) 0	17 13 0 (56,6%) (43,3%) 0
Уменьшение без изменений	6 мес		13 10 0 (56,5%) (43,7%) 0	16 14 0 (53,3%) (46,7%) 0
		1 год	15 8 0 (65,2%) (34,7%) 0	17 13 0 (56,6%) (43,3%) 0
			2-3 дня после удаления стента	13 (56,5%)
6 мес	0		0	
Нарушение уродинамики по данным нефросцинтиграфии	1 год	0	0	

наковую эффективность. Кровопотеря при любом из доступов – 50 ± 10 мл ($p=0$).

Поступление по дренажу мочи после операции наблюдалось максимально до 4 дней, однако усредненная продолжительность составила 1–2 дня, поэтому дренирование раны в обеих группах составляло 3–4 дня ($p>0,10$). Средняя продолжительность послеоперационного периода составила 7 койко-дней в обеих группах ($p>0,10$). Таким образом, при сравнении ТП- и РП-доступов, по перечисленным критериям статистически достоверных различий не выявлено ($p>0,10$).

Для доказательства преимуществ рассматриваемых способов операций проведен анализ их результатов по другим критериям, основными из которых явились клинические (табл. 3).

Обращает на себя внимание, что длительность

как частичной, так и полной реабилитации у больных в обеих группах равная. На следующий день после операции больные не требовали назначения анальгетиков, самостоятельно ходили после любого варианта операций.

При сравнении качества жизни пациентов на 4–5-й день после различных вариантов операций использован опросник «SF-36 Health Status Survey», который позволяет объективизировать качество жизни больного. Установлено, что физический компонент здоровья (PH) у них составил при ТП $68,64 \pm 3,85$ балла, при РП – $64,84 \pm 3,74$ балла. При сравнении психологического компонента здоровья (MH) у пациентов со стриктурами лоханочно-мочеточникового соустья после операций при ТП – $50,84 \pm 4,24$ балла, при РП-доступе – $50,79 \pm 4,56$ балла. Таким образом, статистически достоверных различий по этому показателю не выявлено ($p>0,10$).

После операций различными вариантами доступов через 3 и 6 мес после их выполнения статистически достоверных различий в функциональном состоянии оперированной почки, уродинамики верхних мочевых путей и активности пиелонефрита нет ($p>0,10$), что подтверждает одинаковую эффективность операций, выполненных трансперитонеальным и ретроперитонеальным доступами.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов исследования, можно с уверенностью утверждать, что при пластике ЛМС ретроперитонеальный и трансперитонеальный эндовидеохирургические доступы в равной степени позволяют выполнить основной этап операции в полном объеме. При сравнении клинического течения и исследований качества жизни в ближайшем послеоперационном периоде после операций описанными доступами статистически достоверных различий не выявлено.

Теоретически существенным преимуществом внебрюшинного (РП) эндовидеохирургического доступа к органам брюшинного пространства является отсутствие повреждения брюшины, что

Таблица 3

Непосредственные результаты пластики лоханочно-мочеточникового сегмента

Способ операции	Длительность (мин)	Кровопотеря (мл)	Послеоперационный койко-день	Дренирование раны (дни)	Частичная реабилитация (дни)	Полная реабилитация (дни)
ТП (n=25)	$155 \pm 6,8$	50 ± 10	$7 \pm 1,3$	$4 \pm 1,3$	$1 \pm 0,05$	$14 \pm 2,1$
РП (n=28)	$145 \pm 5,5$	50 ± 10	$7 \pm 1,2$	$3 \pm 1,4$	$1 \pm 0,02$	$14 \pm 4,3$
t	1,73	–	0,15	0,52	0,4	0,09
p	=0,089	–	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10

уменьшает инвазивность операции по сравнению с ТП-доступом, исключает попадание в брюшную полость инфицированной мочи, крови, углекислого газа, уменьшает риск развития пареза кишечника и образование спаек. Сводится к минимуму риск повреждения органов брюшной полости. Однако на практике эти преимущества себя не проявляют.

К недостаткам РП-доступа следует отнести небольшую площадь для расположения троакаров, отсутствие видимых анатомических ориентиров до обнажения поверхности почки, трудности поиска органов. Малый объем операционной полости усложняет наложение швов и формирование узлов, в условиях клетчаточного пространства затруднен гемостаз, чаще запотевают оптика.

При ТП-доступе имеется множество анатомических ориентиров, хорошо знакомых хирургу, большая операционная полость, позволяющая свободно манипулировать инструментами, за счет своего объема эта полость не так быстро спадается при работе с аспиратором, меньше потеет оптика. При ТП-доступе инструменты можно разместить таким образом, чтобы в области ЛМС они сходились под удобным для манипуляций углом (60–90°), что крайне трудно сделать при РП-доступе и приходится прибегать к специальной технике завязывания узлов.

У пациентов в случае рубцового поражения забрюшинной клетчатки (ранее подвергшихся операциям или ДУВЛ) использовать РП-доступ сложно

или невозможно, поскольку крайне затруднено создание полости в забрюшинном пространстве, однако при спаечном процессе в брюшной полости в равной степени затруднен ТП-доступ.

Все эти факторы отражаются на выполнении операции, но не влияют на конечный результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроперитонеальный и трансперитонеальный доступы в равной степени позволяют выполнить пластические операции на ЛМС и выбор доступа является прерогативой оперирующего хирурга.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ. *Гидронефроз*. Мо., 2011
2. Nakada SY, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic pyeloplasty for secondary ureteropelvic junction obstruction: preliminary experience. *Urology* 1995; 46, 2: 257-260
3. Комяков БК, Гулиев БГ, Шиблиев РГ. *Эндоскопические вмешательства при стриктурах верхних мочевыводящих путей*. Материалы I Российского конгресса по эндоурологии. М., 2008; 183–185
4. Гулиев БГ, Шиблиев РГ. *Чрескожное эндоскопическое лечение сужений пиелoureтерального сегмента и мочеточника*. Юбилейная научно-практическая конференция «Урология вчера, сегодня, завтра»: Тез докл. Томск, 2008; 25–27
5. Комяков БК, Гулиев БГ, Шиблиев РГ, Шипилов АС. *Гидронефроз. Гидроуретеронефроз. Методические рекомендации*. СПбГМА им. Мечникова, СПб., 2011; 36

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 22.05.2013 г.
Принята в печать 28.11.2013 г.

© Н.М.Аничков, Н.В.Бодарева, Б.К.Комяков, 2013
УДК 616.62-089.844:612.3

Н.М. Аничков¹, Н.В. Бодарева¹, Б.К. Комяков²

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВАРИАНТОВ АРТИФИЦИАЛЬНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ИЗ СЕГМЕНТОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ДОЛГОСРОЧНОМ ЕГО ФУНКЦИОНИРОВАНИИ

N.M. Anichkov, N.V. Bodareva, B.K. Komjakov

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF ARTIFICIAL BLADDER VARIANTS FROM SEGMENT OF GASTROINTESTINAL TRACT AT ITS LONG TERM PERFORMANCE

¹ Кафедра патологической анатомии, ²кафедра урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ – оценить особенности адаптации слизистой при илеоцистопластике, гастроцистопластике и сигмопластике. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 265 больных, среди них 207 мужчин и 61 женщина. Повторные биопсии выполнены в сроки от 1 месяца до 12 лет. Сравнение методик создания неоцистиса из желудка, тонкой кишки, толстой кишки проводилось под контролем морфофункционального и иммуногистохимического метода. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено сходство адаптационного процесса при всех трех методиках. Это проявлялось в виде сохранения органного строения сегмента, клеточного воспроизводства, лимфоидного аппарата. Отмечалось преобладание клеток лимфоидного ряда, рабочей гипертрофии мышечного слоя. Выявлен высокий уровень экспрессии Ki67, p53, Bcl2. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты позволяют говорить о достаточной функциональности резервуаров, созданных из разных отделов желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: искусственный мочевой пузырь, радикальная цистэктомия, неоцистис.

ABSTRACT

AIM – to evaluate mucous adaptation characteristics at ileocystoplasty, gastrocystoplasty and sigmoplasty. **PATIENTS AND METHODS.** 265 patients were examined (207 male and 61 female). Repeat biopsy were performed within 1 month to 12 years. Comparison of methods of neobladder creation from gaster, intestine, colon was performed with morphofunctional and immunohistochemical methods. **RESULTS.** Similarity of adaptive process at all three methods was revealed. It manifested as maintenance of segment organ structure, cellular reproduction, lymphoid apparatus. Domination of lymphocytic series, muscle layer work hypertrophy was noticed. High expression level of Ki67, p53, Bcl2 was revealed. **CONCLUSION.** Obtained results provide to talk about sufficient functionality of reservoir created from different parts of gastrointestinal tract.

Key words: artificial artificial urinary bladder, radical cystectomy, neocystis.

ВВЕДЕНИЕ

Создание искусственного мочевого пузыря (АМП) является общепризнанным достижением пластической хирургии мочевых путей, создающих оптимальную возможность и естественную деривацию мочи после радикальных цистэктомий по поводу рака и хронической декомпенсированной инкурабельной патологии мочевыделительной системы [1–4]. В качестве неоцистиса используются преимущественно подвздошная кишка, реже толстая

кишка, еще реже желудок [5–7]. Однако отсутствует ее долгосрочная клиничко-морфологическая оценка с комплексным изучением показателей направления адаптационной перестройки при многолетних сроках функционирования [8–10]. Такое положение определяет недостаточность фактического материала по изучению и оценке направления и особенностей адаптационного процесса в использованных сегментах желудочно-кишечного тракта [11, 12]. Остается актуальным вопрос о расширении и повышении оптимальности выбора сегментов для детубуляризации с учетом индивидуальных особенностей пациента и долгосрочном функцио-

Бодарева Н.В. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра патологической анатомии. Тел. (812) 543-93-24, e-mail: bodarevane@mail.ru

нированием АМП. Это определяет необходимость проведения широкого комплексного сравнительного анализа клинического, эндоскопического, морфологического, иммуногистохимического материала [13].

Цель исследования: сопоставительная клинкоморфологическая оценка тонкокишечного, толстокишечного, желудочного вариантов цистопластики на ранних и поздних сроках функционирования; установление на основе комплексных, морфологических, иммуногистохимических, морфометрических исследований биологических особенностей адаптационного процесса с индивидуальной прогностической оценкой при трех изученных вариантах цистопластики.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ортогипическая цистопластика выполнена 265 больным на базе клиники урологии ГМПБ№2 (под руководством д-ра мед. наук, проф. Б.К. Комякова с 1996–2011 г). Средний возраст больных составил $57,5 \pm 1,3$ (22–75 лет), мужчин – 207 (77%), женщин – 61 (23%). Эндоскопическое исследование с использованием холодной биопсии из разных отделов АМП проведено у 119 больных, у 61 из них – повторные, в сроки 1 мес – 12 лет; общее число биопсий 180: илеоцистопластика (ИЦП) – 99, гастроцистопластика (ГЦП) – 14, сигмопластика (СЦП) – 6. Клиническое исследование включало изучение и анализ показателей кислотно-основного состояния и электролитного баланса крови, комплекс уродинамических параметров, характер инфицирования, проявления воспалительного процесса в сроки 1–90 мес после операции (табл. 1).

Морфологическое исследование проведено на парафиновых срезах после формалиновой фиксации. Использованы следующие методы исследования:

1. гистологический – окраски гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизону;
2. гистохимический – реакция ШИК без и в комбинации с альциановым синим;
3. иммуногистохимический – оценка показателей пролиферации и апоптоза (экспрессия p53, Ki67, Bcl2), нейроэндокринных клеток (экспрес-

сия хромогранина А), клеток Кахаля (экспрессия синаптофизина), Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов (экспрессия CD8, CD20); морфометрический – подсчет и полуколичественная оценка (0–++++) структурных и клеточных элементов в 10 полях зрения при увеличении 40 с расчетом средних величин.

Статистическую обработку данных производили при помощи методов вариационной статистики с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6,0. Результаты представлены в виде средней арифметической \pm ошибка средней арифметической.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологическая перестройка изученных сегментов желудочно-кишечного тракта, использованных при цистопластике, имеет компенсаторно-приспособительную биологическую природу. Это определяет стабильность полученных нами морфофункциональных и иммуногистохимических показателей при всех вариантах неоцистиса, независимо от сроков функционирования АМП (до 12 лет). Морфофункциональные особенности адаптационного процесса характеризуются: постоянством сохранения органного строения сегмента, наличием камбиальных отделов, клеточным воспроизводством (эпителиоцитов, нейроэндокринных элементов, клеток Панета), сохранением лимфоидного аппарата слизистой оболочки, неизменным преобладанием в стромальном клеточном инфильтрате клеток лимфоидного ряда, рабочей гипертрофией мышечного слоя АМП. При иммуногистохимическом исследовании нами впервые установлена определенная устойчивость изученного комплекса показателей, независимо от варианта и сроков функционирования АМП: высокий уровень экспрессии маркеров пролиферации (Ki67), апоптоза (p53, Bcl2), направления воспроизведения эпителиоцитарной и нейроэндокринной дифференцировки (цитокератин, хромогранин А, синаптофизин), признаков кооперации иммунокомпетентных клеток стромы – Т- и В-лимфоцитов (CD8, CD20). Установленный иммуногистохимический спектр, так же как и комплекс морфологических показателей, отражают защитные биологические особен-

Таблица 1

Количество выполненных эндоскопических биопсий при различных вариантах цистопластики

Эндоскопические биопсии	АМП		
	тонкокишечный (n=99)	толстокишечный (n=6)	желудочный (n=14)
Первичные (n=119)	99	6	14
Повторные (n=61)	40	18	3
Всего (n=180)	139	24	17

Таблица 2

Количественные показатели уродинамики в ранние и поздние сроки функционирования тонкокишечного, толстокишечного и желудочного резервуаров, $X \pm m$ (n=119)

Показатель	АМП		
	тонкокишечный (n=99)	толстокишечный (n=6)	желудочный (n=14)
Ранние сроки (до 1 года)			
Максимальный объем резервуара, мл	605,0±32,5	413,0±71,2	387,0±33,5 * ⁽¹⁾
Объем остаточной мочи, мл	128,8±16,2	67,2±23,4	29,2±12,1 * ⁽²⁾
Дневная и ночная континенция, %	90 (90,9%)	5 (83,3%)	12 (85,7%)

Примечание. * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 (при сравнении групп больных с разными вариантами АМП использованы t-критерий Стьюдента и χ^2 -критерий Пирсона). ⁽¹⁾ t=2,49; p=0,014; ⁽²⁾ t=2,29; p=0,024; ⁽³⁾ t=2,18; p=0,031; ⁽⁴⁾ – $\chi^2=37,91$; p<0,001; ⁽⁵⁾ – $\chi^2=7,36$; p=0,007.

Таблица 3

Морфофункциональные морфометрические показатели биологической защиты при разных сроках функционирования вариантов ЦП, $X \pm m$

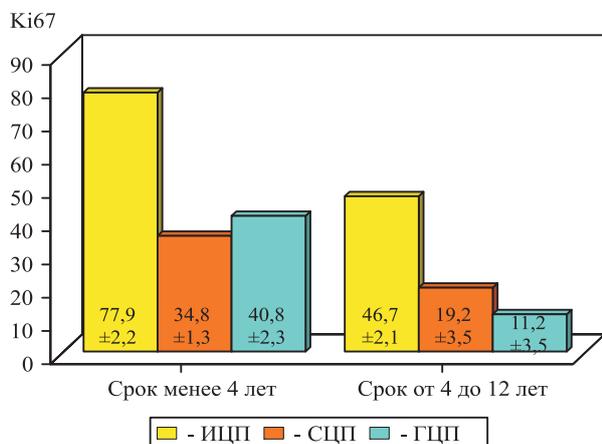
Показатели	ИЦП		СЦП		ГЦП	
	4 года (n=2)	12 лет (n=2)	4 года (n=2)	6 лет (n=2)	4 года (n=2)	9 лет (n=2)
Апоптоз – p53	68,6 ±2,1	23,5±2,5	34,8±1,3	21,5±2,1	40,8±2,3	19,3±1,1
Vcl2	++	+	++	+	++	+
Бокаловидные клетки, продуцирующие сиаломуцины	26,42±2,3	30,04±2,9	–	–/+	+++	+++
Нейроэндокринные клетки	2,1±0,1	1,4±1,3	10,4±0,2	15,2±3,2	9,6±0,3	13±0,6
Клетки Кахала	6,7±3,1	10,3±1,1	6,5±3,7	7,1±2,3	7,1±0,7	6,6±2,1
Клетки Панета	3,79±2,4	5,88±1,7	–	–	–	–
В-лимфоциты (CD20)	14,4±1,6	6,1±2,2	43,2±3,1	23,6±5,1	31,3±1,7	19,3±2,2
Т-лимфоциты (CD8)	12,5±2,1	11,9±2,7	12,4±5,1	30,1±3,5	10,4±3,9	21,3±1,5
Тучные клетки	2,1±1,1	1,4±2,4	2,1±1,5	1,9±0,9	1,3±0,5	1,8±0,2
Мышечный слой (гипертрофия)	++	+++	++	+++	++	+++
Фиброз стромы	+	++	+	++	+	++

Примечание. Достоверных различий между показателями при различных вариантах АМП на разных сроках функционирования нет (p>0,10). Клетки Панета находятся только в тонкой кишке. Полуколичественная оценка степени выраженности показателей: (–) – нет, (+) – слабо выраженный, (++) – умеренно выраженный, (+++) – резко выраженный.

ности адаптационной перестройки АМП (табл. 2).

Постоянство адаптационного направления процесса перестройки не исключает временных качественных и количественных различий морфологических и иммуногистохимических показателей, что связано с исходными морфофункциональными особенностями использованных при цистопласти-

ке сегментов ЖКТ и сроками функционирования АМП. Тонкокишечный АМП характеризует ранняя и выраженная перестройка архитектоники слизистой оболочки, связанная с прогрессирующей атрофией и редукцией ворсинчатых структур с последовательным формированием безворсинчатой поверхности: число ворсинок в срок 1–4 года снижается с $8,2 \pm 3,1$ мм² до $4,6 \pm 1,6$, в срок 7–12 лет – до $3,05 \pm 1,7$. При этом постоянным является опережающее замещение специализированных каемчатых энтероцитов бокаловидными клетками (1:10), с секрецией сиаломуцинов, имеющих защитную функцию. Характерны количественная и качественная долгосрочная устойчивость крипт: в поздние сроки их число – $15,2 \pm 2,9$, глубина – $108,4 \pm 2,5$, ширина – $49 \pm 2,3$. Клеточное воспроизводство характеризуется преобладанием бокаловидных клеток ($29,2 \pm 3,0$), постоянством клеток Панета ($8,3 \pm 3,1$), нейроэндокринных клеток ($8,2 \pm 1,9$), что коррелирует с экспрессией маркера пролиферации (Ki67) ($77,9 \pm 2,2$) и апоптоза в ранние сроки p53 – $68,6 \pm 2,1$, Vcl2 ++, в поздние (12 лет) – соответственно $14 \pm 1,8$ и +++ (рисунок).



Показатели активности пролиферации (Ki67) при трех вариантах ЦП в ранние и поздние сроки функционирования.

На рисунке представлены показатели маркера пролиферации в разные сроки функционирования трех вариантов неопистиса.

Толстокишечный и желудочный АМП, в отличие от тонкокишечного, характеризуется устойчивым сохранением типовой архитектоники слизистой оболочки и желез. Количество камбиальных отделов в сроки до 4 и 7 лет функционирования составляет соответственно для сигмовидного – $13,4 \pm 0,7$ и $5,2 \pm 0,6$; для желудочного – $40,8 \pm 1,5$ и $68,6 \pm 1,27$. Это коррелирует с постоянством направления клеточного воспроизводства (эпителиоцитарной, нейроэндокринной дифференцировкой) редкостью и очаговостью атрофического и гиперпластического процесса. Показатели экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации в сигмовидном варианте: Ki67 – $19,2 \pm 3,5$, p53 – $2,8 \pm 2,3$, Vcl2 – $20 \pm 1,3$, в желудочном: Ki67 – $20 \pm 1,3$, p53 – $32,3 \pm 0,2$, Vcl2 – $12,8 \pm 2,1$.

В табл. 3 представлены морфофункциональные морфометрические показатели биологической защиты при разных сроках функционирования вариантов ЦП.

Для всех вариантов АМП, независимо от сроков функционирования, характерно отсутствие морфологических проявлений агрессивно текущего воспаления и постоянство инфильтрации стромы клетками лимфоидного ряда, экспрессирующими маркеры CD8 и CD20 с наиболее высокими проявлениями в тонкокишечном АМП (CD8 – $23,6 \pm 5,1$, CD20 – $30,1 \pm 3,5$), менее выраженными при сигмоцистопластике (CD8 – $9 \pm 2,3$, CD20 – $10 \pm 1,8$) и очаговыми при гастростоцистопластике (CD8 – $19,3 \pm 2,2$, CD20 – $21,3 \pm 1,5$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании продемонстрирована тесная ассоциация показателей стромальной лимфоидной инфильтрации с постоянным наличием клеток Кахаля и рабочей гипертрофией мышечного слоя АМП. Подобные изменения отражают защитно-приспособительную сущность перестройки слизистой оболочки. Во все сроки исследования трех вариантов неопистиса не обнаружено признаков аденоматозной гиперплазии, дисплазии и/или морфогенеза ранних этапов опухолевой трансформации. Проведенная сравнительная оценка клинико-морфологических показателей гомеостаза, уродинамики, бактериурии коррелирует с низкой степенью риска развития ранних и поздних осложнений цистоластики, это находит клиническое подтверждение в продолжительном и качественном функционировании во всех изученных вариантах цистоластики с благоприятным долговременным прогнозом.

Установленно нашим комплексным сравнитель-

ным исследованием особенности адаптационного процесса при трех вариантах цистоластики создают реальную и рациональную возможность разрешения вариантов за счет желудочного и толстокишечного сегментов ЖКТ с улучшением показателей долгосрочного функционирования, социального прогноза, качества жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют говорить о достаточной функциональности резервуаров, созданных из разных отделов желудочно-кишечного тракта. Это расширяет возможности оперативной тактики и способствует индивидуализации лечения конкретного больного в зависимости от реальной клинической ситуации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Комяков БК, Горелов СИ, Новиков АИ и др. Ближайшие результаты радикальной операции при раке мочевого пузыря. *Урология* 2002; (2): 16-19
2. Gatti R, Ferreti S, Buzzi G, Simonazzi M, Cortellini P, Orlandini G. Histological adaptation influences functional outcome of orthotopic ileal neobladders mucosa: 4-year follow-up of 30 patients. *Eur Urol* 1999; 36:588-594
3. Аничков НМ, Дариенко РО, Сергеев АВ, Бодарева НВ. К вопросу о биологической сущности морфофункциональной перестройки кишечного и желудочного резервуаров при цистоластики. *Вест Рос ВМА* 2009; (1) приложение 25: с.678
4. Аничков НМ, Комяков БК, Бодарева НВ. Динамика адаптационных изменений в тонкокишечных эксплатантах на месте мочевого пузыря. *Арх патол* 2011; (1): 27-30
5. Комяков БК, Горелов СИ, Новиков АИ и др. Желудочно-кишечная реконструкция мочевыводящих путей. *Вест хир им. И.И. Грекова* 2002; 161 (5): 117-118
6. Шаплыгин ЛВ, Сытников НВ, Фурашов ДВ и др. Кишечная пластика при раке мочевого пузыря. *Онкоурология* 2006; (4): 25-29
7. Комяков БК, Горелов СИ, Новиков АИ и др. Ближайшие результаты радикальных цистэктомий. *Урология* 2003; (4): 15-18
8. Комяков БК, Новиков АИ, Гулиев БГ и др. Восстановление мочевыводящих путей различными отделами желудочно-кишечного тракта. *Урология* 2005; (5): 12-17
9. Сергеев АВ, Строкова ЛА, Бодарева НВ. Микробный спектр посевов мочи ортотопических резервуаров. 3-я Межрегиональная научно-практическая конференция «Доброкачественные новообразования и инфекции в урологии и гинекологии». СПб, 2008: с. 71
10. Аничков НМ, Дариенко РО, Сергеев АВ, Бодарева НВ. К вопросу о биологической сущности морфофункциональной перестройки кишечного и желудочного резервуаров при цистоластики. *Вест Рос ВМА* 2009; (1), приложение 25: с.678
11. Бодарева НВ, Аничков НМ, Комяков БК. Динамика адаптационных изменений в тонкокишечных эксплататах на месте мочевого пузыря. *Арх патол* 2011; (1): 27-30
12. Бодарева НВ. Морфофункциональные особенности ортотопического мочевого резервуара в поздние сроки функционирования. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины и биологии». Сборник научных трудов. СПбГМА, СПб., 2010: 32 с

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 16.09.2013 г.
Принята в печать 28.11.2013 г.

© М.М.Парастаева, О.Н.Береснева, 2013
УДК 616:92 Чехов

М.М. Парастаева¹, О.Н. Береснева¹

«МЕДИЦИНА НЕ МОЖЕТ УПРЕКАТЬ МЕНЯ В ИЗМЕНЕ» (А.П.Чехов)

M.M. Parastaeva, O.N. Beresneva

«MEDICINE CAN'T BLAME ME FOR BETRAYAL»

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Статья посвящена медицинским аспектам в жизни и творчестве Антона Павловича Чехова (1860–1904). А.П. Чехов был не только классиком мировой литературы, но и врачом. В своих произведениях он дал научно оправданное отображение психических и телесных страданий человека, сумел с исключительным реализмом нарисовать внутренний мир тяжелобольного, руководствуясь знаниями и опытом, полученными им в процессе врачебной деятельности.

Ключевые слова: Антон Павлович Чехов, врач и писатель, история медицины.

ABSTRACT

Article is dedicated to medical aspects of life and work of Anton Pavlovich Chekhov (1860–1904). A.P. Chekhov was not only classic of World literature but also a medical doctor. In his writings he gave scientifically acquitted reflection of mental and material sufferings of person, with exclusive realism he drew inner world of seriously ill patient being guided by knowledge and experience received in process of medical practice.

Key words: Anton Pavlovich Chekhov, medical doctor and writer, history of medicine.

Медицина подарила миру много выдающихся писателей – Ф. Рабле, Ф. Шиллера, М. Булгакова, и среди них – А.П. Чехова (рис.1).

Начало творчества Чехова весьма оригинально для русской классической литературы. В литературу он вошел пародиями и юмористическими рассказами – весело, но нельзя сказать, чтобы легко. Первые упоминания его имени в печати дошли до нас в списках отвергнутых редакциями рукописей – в «почтовых ящиках» юмористических журналов. Так, в конце 1879 года среди произведений, которые «не будут напечатаны» в журнале «Будильник», значился рассказ Антоши Чехонте «Скучающие филантропы». Содержание его осталось неизвестным; впрочем, несоответствие двух слов в заглавии выдает иронические намерения автора. Исследователи высказывают предположения, что несколько шуток юного Чехова все же было напечатано, вероятнее всего в московском юмористическом журнале «Будильник», еще в самом конце 1870-х годов, когда он учился в последних классах Таганрогской гимназии. Почему же тогда после окончания гимназии он вы-

брал медицинский факультет? Биограф писателя, А. Измайлов, пишет по этому поводу следующее: «...это решение, по-видимому, явилось не случайно, оно было обдуманно: еще в списке учеников, удостоившихся аттестата зрелости, в графе – “в какой университет и по какому факультету или в какое специальное училище желаете поступить” – против имени А.П. Чехова значится: “В Московский университет по медицинскому факультету” [1]. Однако в те годы (1870–1880 гг.) многие выпускники гимназий собирались поступать на медицинские факультеты университетов. Сам А.П. Чехов вспоминал, что «...о факультетах имел тогда слабое понятие и выбрал медицинский – не помню по каким соображениям» [2].

В литературе о Чехове иногда отмечают, что медицинская деятельность его тяготила. Однако в автобиографии, составленной по случаю 15-летия окончания Московского университета, сам он сообщал, что в выборе медицинского факультета не раскаивается. Чехову повезло: на медицинском факультете ему довелось слушать корифеев медицины: по терапии – Г.А. Захарьина и А.А. Остроумова, по хирургии – Н.В. Склифосовского, по нервным болезням – А.Я. Кожевникова, по гигиене – Ф.Ф. Эрисмана.

Некоторые биографы писателя высказывают

Береснева О.Н. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, НИИ нефрологии тел. 8(812) 346-39-26

мнение, что Чехов учился в университете посредственно, ничем не выделялся из студенческой массы. Однако этот, своего рода биографический штамп, требует пересмотра. В 1960 году И.В. Федоров опубликовал кураторские карточки Чехова-студента, которые могут служить «беспристрастными свидетелями отношения А.П. Чехова к университетской учебе».[3] «Первый скорбный листок» был заполнен Чеховым на большую крупозную пневмонию. Обращают на себя внимание кратко, но содержательно составленные анамнез и описание объективного состояния больной. Интерес представляет также история болезни молодого человека 19 лет, страдающего неврастенией. В ней отражены условия жизни пациента и его неврологическое состояние. Эту историю болезни подверг анализу проф. Г.И. Россолимо, один из основателей отечественной невропатологии. Он считал, что «история болезни», написанная в свое время крупнейшим русским писателем, «представляет значительный интерес...». Г.И. Россолимо подчеркнул: «Антон Павлович подошел к своей задаче не как заурядный студент – медик; он правда... нанизал материалы элементарного исследования удивительно гладко и аккуратно, проявив в полной мере все качества добросовестнейшего медика ученика. Но там, где надо было описать быт и условия жизни пациента, прикоснуться к обыкновенной человеческой жизни, вскрыв ее интимные стороны и дав ее картину, там, где пришлось охарактеризовать болезнь с ее сущностью, условиями развития и течения в то время или в дальнейшем, там чувствуется, что А.П. точно покатылся по гладкой дороге, по рельсам, без усилий и без напряжений, в отличие от... медиков, непривычных к живому изложению возникающих в сознании образов». Интересно предсказание, которое Чехов-студент дал больному: «Неврастеники, благодаря своей более сильной восприимчивости, более, чем здоровые, склонны к различного рода заболеваниям...» [4].

Еще в годы учебы в университете стало складываться научное мировоззрение А.П. Чехова. На протяжении всей своей жизни он выступал против лженаучных тенденций в искусстве и науке. Писатель-врач сумел с исключительным реализмом нарисовать внутренний мир тяжелобольного, вскрыть связь между мировоззрением больного и восприятием им своего болезненного состояния. Чехов неоднократно выдвигал мысль, что писатель, знающий естественные науки, имеет ряд преимуществ перед тем писателем, для которого эта отрасль человеческих знаний закрыта. Несомненное влияние на естественно-научный метод Чехова имело его

знакомство с эволюционным учением Ч. Дарвина. Именно с этим учением связаны темы некоторых ранних произведений писателя. Так, в «Письме к ученому соседу», первом печатном произведении автора, российский обыватель пишет: «Вы изволили сочинить, что человек произошел от обезьянских племен мартышек, орангуташек и т.п. Если бы человек, властитель мира, умнейшее из дыхательных существ, происходил от глупой и невежественной обезьяны, то у него был бы хвост и дикий голос» [5].

Следует отметить, что в период учебы Чехова в университете отмечался расцвет биологии и клинической медицины, что, несомненно, отразилось на развитии его мировоззрения. Микробиологи во главе с Л. Пастером, Р. Кохом и И. Мечниковым вели наступление на инфекционные болезни. Физиолог Иван Сеченов распространил понятие рефлекса на душевную жизнь человека. Чехов в унисон с Сеченовым писал: «...Психические явления поразительно похожи на физические, что не разберешь, где начинаются первые и кончаются вторые». В эти же годы в недрах научной школы, возглавляемой С.П. Боткиным, изучались физиологические механизмы, объединяющие разрозненные клетки и органы в неделимый организм. Боткин выступал за врача-естествоиспытателя, который основывает свои заключения на большом количестве научно наблюдаемых фактов. А.П. Чехов был знаком с его научными трудами и считал, что «в русской медицине он тоже самое, что Тургенев в литературе... (Захарьина я уподобляю Толстому) – по таланту». На данную точку зрения наложил отпечаток факт, что Боткин жил в Петербурге и Чехов знал его только по монографиям, а Г.А. Захарьин был непосредственным преподавателем Чехова на кафедре факультетской терапии (рис. 2).

Он постоянно сравнивал своих учителей в медицине с писателями, перед которыми преклонялся. Чехову импонировал доведенный Захарьиным до совершенства анамнестический метод исследования, заключающийся в тщательном расспросе больного о наследственности и условиях быта. Лекции Захарьина восхищали многих врачей. Однако, когда в 1889 г. вышло в свет их печатное издание, Чехов испытал разочарование: «...Нет той музыки, которую я слышал, когда был студентом». Скорее всего, именно Захарьина и его учеников имел в виду герой повести «Скучная история» университетский профессор Николай Степанович, когда говорил: «... Мои товарищи терапевты, когда учат лечить, советуют “индивидуализировать каждый отдельный случай”» [6]. Захарьин был не только колоритной фигурой во врачебном мире. Он выделил большие

суммы на организацию Музея изящных искусств при Московском университете (ныне Музей изобразительных искусств им. А.С. Пушкина).

Близкое знакомство с философскими и научными взглядами выдающихся ученых способствовало формированию у Чехова передового мировоззрения, поэтому и к вопросам медицины он подходил с прогрессивных позиций. «...Люди, которые способны осмыслить только частное, – писал Чехов Суворину в 1888 г., – потерпели крах. В медицине то же самое. Кто не умеет мыслить по-медицински, а судит по частностям, тот отрицает медицину. Боткин же, Захарьин и Пирогов, несомненно, умные и даровитые люди, веруют в медицину, как в бога, потому что доросли до понятия “медицина”» [7]. В «Скучной истории» А.П. Чехов писал: «Чувство свободы и личная инициатива в науке не меньше нужны, чем в искусстве». Главный герой этой повести профессор Николай Степанович говорит: «...испуская последний вздох, – я все-таки буду верить, что наука – самое важное, самое прекрасное и нужное в жизни человека, что она всегда была и будет высшим проявлением любви и что только ею одною человек победит природу и себя...».

После окончания медицинского факультета в июне 1884 года Чехов долгое время находился на перепутье между медициной и литературой. Изучение биографии писателя позволяет полагать, что в медицине его привлекала не только сугубо практическая сторона, но и научно-исследовательская работа. На последнем курсе университета и в первый год врачебной практики А.П. Чехов предпринял попытку научного исследования в области истории медицины. Эту работу он не афишировал, и только в 1930 г. Н.Ф. Бельчиков нашел в архивах писателя рукопись диссертации под названием «Врачебное дело в России» [8]. Чехов хотел отразить в работе историю врачевания с древнейших времен. Для этих целей он обратился к летописям, фольклорным материалам, книгам по истории России. Чехова интересовало все, что могло пролить свет на жизнь России древних и средних веков, ее нравы и обычаи, применявшиеся тогда врачебные средства. В перечне литературы – 112 названий. В этой до конца не доведенной работе Чехов показал, как с помощью медицинского диагноза можно найти ключ к решению одной из исторических загадок. Изыскания привели его к убеждению, что Лжедмитрий был действительно самозванцем и вот почему. «У настоящего царевича Дмитрия была наследственная падучая, которая была бы и в старости, если бы он остался жив. Стало быть, самозванец был и в самом деле самозванцем, так как падучей у него не было. Сию Америку открыл врач

Чехов». Хотя диссертация так и не была написана, опыт научной работы пригодился при работе над «Сахалином». Среди причин прекращения работы, очевидно, было то, что тема оказалась слишком широкой и была связана с историческими архивными изысканиями, к которым Чехов не был склонен.

Весной 1884 г., успешно выдержав выпускные государственные экзамены, А.П. Чехов устроился на работу в Чикинскую земскую больницу, возглавляемую доктором П.А. Архангельским. Одновременно с работой в Чикино А.П. Чехов принял на себя заведование земской больницей в Звенигороде. Главная проблема, волновавшая его не один год, – чему посвятить себя: врачебному делу или писательскому – на время была решена в пользу медицины. На дверях квартиры появилась дощечка с надписью: «Доктор А.П. Чехов», а литература отошла на второй план. Никто из друзей, окружавших в то время молодого врача, не разглядел в его ранних рассказах талантливого писателя. В этом смысле примечательно высказывание В.А. Гиляровского, что только «Каштанка» и «Степь» открыли ему глаза на истинное значение Чехова в русской литературе [9]. Однако, работая земским врачом, Антон Павлович оставлял литературу, хотя на протяжении двух лет уделял ей только несколько часов в день. Проницательнее многих оказался один из старейших русских писателей Д.В. Григорович, который сумел разглядеть в Чехове настоящий талант. Ободренный Григоровичем, Чехов больше времени будет уделять литературному творчеству, поняв, что оно является его истинным призванием. Однако А.П. Чехов не сменил одну профессию на другую, как это сделали, например, Франсуа Рабле и Ф. Шиллер. Он до последних дней жизни сохранил тесную связь с врачебной профессией.

Пик медицинской деятельности А.П. Чехова приходится на меликовский период его жизни (1890-е годы). В то же время, это и один из наиболее значительных и плодотворных этапов в творческой биографии писателя. Усадьба превратилась в амбулаторию, куда приходили пациенты из всех окрестных деревень. Профессия врача завоевала ему сердца крестьян, без этого мы не узнали бы ни «Моей жизни», ни «Мужиков», ни «В овраге».

Чехов дорожил званием врача: «...Когда-нибудь убедятся, что я, ей-богу, хороший медик», – заметил он в беседе с писателем В.И. Немировичем-Данченко, братом одного из основателей МХАТа [9]. Вызванное резким ухудшением здоровья в 1897 г. прекращение регулярной медицинской практики было для него, по его признанию, крупным лишением. Когда Российская академия наук



Рис. 1. А.П. Чехов (1860–1904).

избрала А.П. Чехова почетным членом, он написал жене О.Л. Книппер: «Хотел я сначала сделать тебя женою почетного академика, но потом решил, что быть женою лекаря куда приятнее...» [10].

Врач проявился во многих его рассказах и очерках, даже не имеющих никакого отношения к медицинской тематике. Так, кляксы у него на бумаге – вовсе не кляксы, а следы коховских запятых, микрококков и другой нечисти, свивших гнездо в чернильнице. В путевом очерке «Из Сибири» он сравнивает первоклассного кузнеца, осматривающего сломанный тарантас, с хорошим врачом-практиком, которому скучно лечить неинтересную болезнь. И. Эренбург был прав, считая, что не знай Чехов тревоги за жизнь больного, не испытай он сознания собственного бессилия помочь, ему труднее было бы понять и передать жизнь своих героев [11]. А.И. Куприн в статье, посвященной памяти своего старшего друга писал: «... Если бы Чехов не был таким замечательным писателем, он был бы прекрасным врачом» [12].

В канун XX в. А.П. Чехову был пожалован орден Святого Станислава III степени. Тем же «высочайшим указом» его произвели в потомственные дворяне. Однако «милость» Николая II не встретила резонанса в душе писателя, и ни в одном из писем к друзьям или родным он не считал нужным сообщить об этом факте.



Рис. 2. Г.А. Захарьин (1829–1897). Основатель московской терапевтической школы.



Рис. 3. А.П. Чехов и Л.Н. Толстой. Гаспра, 1901 год.

Ни перед чем А.П. Чехов так не преклонялся, как перед достижениями научной мысли, за которыми постоянно следил. Даже в «Палате №6», показывая чудовищную атмосферу рагинской больницы, писатель напоминает, что эта средневековщина существует в период бурного расцвета медицины. Чехов активно выступал против профанации науки, и в этом он солидарен с К.А. Тимирязевым.

Антон Павлович ценил Тимирязева не только как сторонника Дарвина и авторитетнейшего учителя – «главаря ботаников» (как он его называл), но и как блестящего популяризатора науки. Незадолго до смерти Чехов писал: «Тимирязев, человек, которого.... я очень уважаю и люблю» [13].

Писатель всю жизнь выступал против тех, кто вольно или невольно принижал науку. В этих случаях он не смотрел ни на чины, ни на ранги. Досаду Чехова вызывает пренебрежительное отношение Л.Н. Толстого к естественным наукам. Антон Павлович очень любил великого писателя: «Я боюсь смерти Толстого, – писал он. – Если бы он умер, то у меня в жизни образовалась бы большое пустое место. Я ни одного человека не любил так, как его....» (рис. 3).

Но когда речь шла об идеологии или отношении Толстого к науке, в особенности к естествознанию, Чехов был беспощаден: «Толстой трактует о том, чего не знает и чего из упрямства не хочет понять. Так, его суждения о сифилисе, воспитательных домах.... и проч. не только могут быть оспариваемы, но и прямо изобличают человека невежественного, не потрудившегося в продолжение своей долгой жизни прочесть две-три книжки, написанные специалистами» [14]. С чеховскими мыслями перекликается высказывание И.И. Мечникова: «Толстой не дал себе труда ознакомиться со многими научными вопросами, относительно которых он часто высказывает очень резкие и совершенно неверные суждения (например, о дарвинизме, о бесполезности исследований о протоплазме и о многом другом)» [4]. Писатель радовался, что естественные науки, которых не знал и не любил Толстой, делают теперь чудеса, «они могут двинуться, как Мамай, на публику и покорить ее своею массою, грандиозностью».

В 1897 году, когда А.П. Чехов с легочным кровотечением лежал в клинике Остроумова, его навещил Л.Толстой. Посещение великого классика, несомненно, было ярким эпизодом в жизни писателя. Однако, рассказывая в письмах об этой встрече, Чехов больше пишет не о самом Толстом, а о его философско-религиозной идеологии: «Говорили о бессмертии. Он признает бессмертие.... полагает, что все мы (люди и животные) будем жить в начале (разум, любовь) сущность и цель которого для нас составляет тайну. Мне же это начало или сила представляется в виде бесформенной студенистой массы, мое я – моя индивидуальность, мое сознание сольются с этой массой – такое бессмертие мне не нужно, я не понимаю его» [15]. Антон Павлович ценил в Толстом великого художника и отвергал его как философа и проповедника «нового евангелия».

Решать все текстом из евангелия, – говорил он о «Воскресении», – это совершенно произвольно: «Почему текст из евангелия, а не из Корана? – спрашивал Чехов. – Надо сначала заставить уверовать в евангелие, в то, что именно оно истина, а потом уж решать все текстом» [15]. Он не понимает, почему должны воевать анатомия и изящная словесность, которые «имеют одинаково знатное происхождение, одни и те же цели, одного и того же врага – черта...» [14]. Известно шутовское определение Чехова, что медицина – это законная жена, а литература – любовница. Но это был тот редкий случай, когда любовная связь не наносила ущерба законному союзу.

А.П. Чехов проявил поразительные для своего времени познания в причинах происхождения ряда заболеваний. В этом плане интерес представляют его высказывания о болезни друзей, страдающих заболеваниями сердца. Так, в письме к художнику И. Бразу (от 4 апреля 1897 г.), сообщая о состоянии здоровья И. Левитана, Антон Павлович пишет: «... У него расширение аорты у самого устья, при выходе из сердца, так что получилась недостаточность клапанов» [16]. Эти строки свидетельствуют, что Чехов разбирался в диагностике пороков сердца. Понимая серьезность заболевания Левитана, он советовался о его болезни с А. Остроумовым, восхищался мужеством и жизнелюбием художника. Ведь именно в последние годы жизни тяжелобольной живописец создал такие жизнеутверждающие полотна, как «Март», «Золотая осень», «Свежий ветер», «Озеро», а за несколько месяцев до смерти (в декабре 1899 г.) он навещил в Ялте Чехова и нарисовал на камине лирический этюд – лунную ночь во время сенокоса. Анализируя состояние здоровья своего друга писателя Д.В. Григоровича, Чехов отмечал: «...от волнения у него приключился жесточайший припадок грудной жабы. Он невыносимо страдал, метался, стонал...». В приведенном отрывке показана связь приступа стенокардии с эмоциональным напряжением. Чехов рассматривает стенокардию у Григоровича как проявление «атероматозного процесса». Рассказывая об этой болезни А.С. Суворину, он отмечал, что артерии теряют свою эластичность вследствие того, что их стенки делаются с течением времени жировыми или известковыми. Достаточно хорошего напряжения, чтобы такой сосуд лопнул. «Так как сосуды составляют продолжение сердца, то обыкновенно и само сердце находят перерожденным. Само сердце питается скудно, а потому и сидящие в нем нервные узлы болят, – отсюда грудная жаба». Известный терапевт Г.А. Шульцев, анализируя эти высказывания А.П. Чехова, подчеркивает, что термин «атероматозный процесс», жировое перерождение

артерий был применен Чеховым на 6–7 лет раньше, чем он вошел в широкий врачебный обиход [17]. А один из основоположников советской хирургии акад. С. Юдин среди выдающихся деятелей отечественной медицины, воспитанных в стенах Московского университета – профессоров Н.И. Пирогова, С.П. Боткина, И.М. Сеченова, назвал и доктора А.П. Чехова [9].

Свои знания в области болезней сердца писатель Чехов использовал при создании литературных произведений. В «Скучной истории» он изобразил профессора, страдающего грудной жабой, в «Расстройстве компенсации» – помещика, больного пороком сердца. Известно также, что А.П. Чехов консультировал А.И. Куприна, когда тот работал в Ялте над рассказом «В цирке». Патология сердца у героя этого рассказа описана с научной точностью.

Медицинские, естественно-научные знания, несомненно, обогатили творчество Чехова-писателя, позволили глубже проникнуть в психологию литературных героев. Хотя сам он и отмечал, что изображает больных лишь постольку, поскольку они являются характерами, в его произведениях можно встретить персонажей, страдающих самыми различными заболеваниями. Мало кто из писателей и ученых проникал так глубоко, как А.П. Чехов, в сложную сущность человеческого страдания.

К. Паустовский, оценивая влияние профессии врача на творчество А.П. Чехова, писал: «То, что Чехов был врачом, не только дало ему знание людей, но сказалось и на его стиле. Если бы Чехов не был врачом, то, возможно, он бы не создал такую острую, как скальпель, аналитическую и точную прозу» [9]. Некоторые его произведения (например, «Палата №6», «Скучная история», «Попрыгунья» и другие) написаны как образцовые психологические диагнозы. Возникает ассоциация, что рассказы Чехова написаны не на обычной бумаге, а на рецептурных бланках. Таковы в них концентрация сюжета и мощь воздействия на сердце читателя.

По воспоминаниям современников особый интерес Антон Павлович проявлял к психиатрии и, если бы не стал писателем, то, скорее всего, стал специализироваться в этом разделе медицины. В те годы, когда Чехов учился в университете, преподавание невропатологии и психиатрии не разделялось. Эти дисциплины читал А.Я. Кожевников, с деятельностью которого связано развитие психиатрической науки в России. Последователем А.Я. Кожевникова был С.С. Корсаков. Талантливый ученый, проживший всего 46 лет, стал основоположником современной психиатрии, одним из тех, кто ввел в эту науку принцип глубокого клинического подхода. Чехов, очевидно, знал С.С. Корса-

кова, который с 1887 года читал самостоятельный курс психиатрии, и был знаком с его первой книгой, составленной по лекциям, читанным в университете. Факт приобретения после выхода в свет второй книги С.С. Корсакова (1893) свидетельствует о том, что писатель следил за трудами этого ученого.

Известно, что Чехов еще в начале своей литературной деятельности уделял много внимания психиатрии, потому что из всех медицинских наук она наиболее приближала врача к вопросам психологии и философии. «Познание самого себя, – говорил Корсаков, – познание высших духовных свойств человека – было всегда одним из самых глубоких стремлений мыслящих людей, а психиатрия дает больше других отраслей медицины материал для этого. Психиатрия своей близостью к психологии и философским наукам чрезвычайно способствует повышению общего мирозерцания врача, дает более правильное понимание важнейших проявлений индивидуальной и общественной жизни, повышает просветительное влияние врача на окружающую среду» [18]. Эта точка зрения Корсакова полностью соответствует мыслям Чехова, которые он излагал в письмах. Антон Павлович неоднократно говорил о своем большом интересе ко всему, что касается психической деятельности человека. «Если бы я не сделался писателем, – говорил он, – вероятно, из меня вышел бы психиатр». Свои знания из области психиатрии Чехов черпал не только в специальных трудах, но и в наблюдении над больными. В письме к А.С. Суворину у него есть следующие строки: «Больных много, но все это материал для психиатра, а не для психолога» [14]. Эти строки отражают взгляд Чехова на то, как он преломлял свои медицинские знания в творчестве. Для того, чтобы изобразить болезнь, надо быть эрудированным в этой области человеком, однако изображение страдания, в частности психических пациентов, не может быть самоцелью писателя. Чехов считал, что больной может быть выведен в литературном произведении, только если он является характером. По его мнению, характер человека в значительной степени зависит от темперамента или, как говорил позже И.П. Павлов, – типа высшей нервной деятельности.

Посмотрим, как справился с вопросом о темпераментах и как его художественно преломил А.П. Чехов. Например, в своей работе, говоря о темпераментах, Корсаков писал: «Сангвиник – человек быстро соображающий и действующий, но слабо чувствующий». Чехов отмечал: «Сангвиник – все впечатления действуют на него легко и быстро. В молодости он малыш и плутишка. Будучи легкомыслен, либерален, или читает запоем, или же

вовсе не читает. Постоянен в своем непостоянстве». У Корсакова – «Холерик – человек, быстро сообщающийся, энергичный, сильно чувствующий» [18]. У Чехова – «Холерик – раздражителен, шуток не понимает. Все терпеть не может. Как муж и приятель – не возможен. Как начальник не выносим и весьма не желателен». Кстати, медицинский термин «психопат», появившийся в конце прошлого века и обозначающий пограничные с патологией расстройства нервной деятельности, распространился среди непрофессионалов благодаря творчеству Чехова, на что указывает в журнале «Невропатология и психиатрия» в 1958 г. О.В. Кербиков [19]. В рассказе «Психопаты» Антон Павлович дает научную характеристику этого состояния, выделяя такие свойства характера психопата, как мнительность, трусость, беспредметный страх.

В дальнейшем своем творчестве Чехов действовал еще и как скульптор. Задумав вылепить определенный человеческий характер, он выбирал соответствующий ему материал. Так, для того, чтобы создать запоминающийся образ «Душечки», писателю понадобился слабый, меланхолический, тормозной тип женщины, для которой, по словам И.П. Павлова, «...каждое явление жизни становилось тормозящим ее агентом». Образы чеховских героев не потеряют свою сатирическую силу, если мы глубже вникнем в творческую лабораторию Чехова, увидим, что лепка литературных характеров была весьма сложным процессом, в котором участвовал в равной мере художник и врач-мыслитель.

Рассказы А.П. Чехова лучше многих специальных журналов и книг показывают, какие медицинские проблемы занимали помыслы людей в начале XX века. Такая распространенная в наше время болезнь, как рак, упоминается всего в двух произведениях писателя. В «Попрыгунье» доктор Дымов вскрывает труп больного злокачественной анемией и находит у него рак поджелудочной железы. Более подробно онкологическая больная показана в повести «Три года». Это связано с тем, что в век Чехова онкология находилась в зачаточном состоянии: не рак «делал погоду» в статистике смертности населения. Значительно чаще, чем рак, в произведениях писателя упоминаются чахотка, туберкулез. Интерес к туберкулезу нельзя объяснить только тем, что сам Чехов был болен этой болезнью. Достаточно вспомнить погибшую от чахотки Марусю Приклонскую из рассказа «Цветы запоздалые», который он написал, когда был еще здоровым. Интерес Чехова к туберкулезу обусловлен, прежде всего, тем, что чахотка в то время была самым распространенным заболеванием и занимала первое место среди при-

чин смерти. Даже эпидемия холеры 1892 г., в ликвидации которой участвовал врач Чехов, унесшая в России около 300000 жизней, наделала меньше бед, чем ежегодно приносил туберкулез.

В 1890 г. А.П. Чехов, преодолевая болезнь, едет на Сахалин и продлевает там большую научно-исследовательскую работу. Он побывал почти во всех населенных пунктах и познакомился с жизнью ссыльных. Чехов говорил, что материала, собранного на Сахалине, «хватило бы на три диссертации», хотя понимал, что некоторые существенные стороны сахалинской действительности были от него скрыты. Он привез из поездки более 10 тысяч статистических карт, позволивших провести глубокое медико-социологическое исследование. Особое значение Антон Павлович придавал материалам переписи детского населения. В архиве хранится 2122 статистические карты, в которых зафиксированы малолетние обитатели острова [20]. Вернувшись домой, Чехов пытается хоть немного помочь детям Сахалина: собирает по подписке деньги, посылает на остров учебные пособия, хлопочет об открытии приютов. Полученные данные позволили ему сделать важный вывод о том, что основной причиной смерти ссыльных на острове является туберкулез легких. Лечение же в тюремном лазарете превращается в профанацию медицины: врач должен ставить диагноз, не прикоснувшись к больному, так как между ним и пациентом преграда из деревянной решетки. Над «Сахалином» Чехов работал долго. Книге он придавал серьезное значение и высказал предположение, что за нее ему могут присудить степень доктора наук. Однако в этом Чехову было отказано. Декан медицинского факультета, к которому обратился проф. Г.И. Россолимо, не пожелал разговаривать на эту тему. Дело было не в том, что на научную степень претендовал не только врач, но и автор «легкомысленных» рассказов. Присуждение ученой степени автору «Острова Сахалина» означало бы официальное признание крамольной книги, а вместе с тем – существование чудовищных условий жизни, которые в ней описаны. Книга Чехова все же сделала свое дело – потрясла читающую публику, возбудила интерес общества к Сахалину. Царское правительство вынуждено было произвести некоторые реформы в положении ссыльных.

А.П. Чехов, создавший галерею портретов врачей самых разных специальностей, редко обращался в своем творчестве к образу хирурга и ни разу не показал хирурга во время операции. Однако писатель сыграл исключительную роль в развитии научной хирургической мысли, приняв активное

участие в издании хирургического журнала. В 1896 г. из-за отсутствия кредита прекратил существование московский журнал «Хирургическая летопись». Именно Чехов дал журналу новое имя «Хирургия» – краткое, простое, выразительное, как все чеховские названия. Он также взял на себя хлопоты о поисках субсидий для спасения журнала. За 18 лет существования на страницах нового журнала было опубликовано 1605 работ по различным разделам хирургической науки и практики.

Однако болезнь делала свое дело. В 40 с небольшим лет писатель чувствовал себя на самом краю жизни, но долгие годы он не называл свою болезнь страшным словом – чахотка. Доктор Чехов понимал, что длительное лечение потребует коренной перемены образа жизни, и в то же время скептически относился к возможности полного выздоровления. «Лечиться я не буду», – категорически заявлял он, и почти 13 лет избегал врачебного осмотра, чтобы не услышать подтверждение диагноза, выставленного им самим. Подобно тому, как профессор Николай Степанович из «Скучной истории» не рискует подвергать себя осмотру врача, чтобы по выражению лица своего коллеги, даже если ему не скажут правду, не прочитать приговор и не лишиться последней надежды. Чтобы не огорчать родственников и друзей, он скрывает правду о своей болезни и остается с ней один на один на протяжении многих лет. Как врач, Чехов знал, что жизнь его будет коротка, но делал все возможное, чтобы сократить ее еще больше. Отправляясь на Сахалин, он понимал, что эта поездка угрожает его жизни. Чехов совершенно не считался с собой, со своим состоянием. Даже в последний (ялтинский) наиболее тяжелый для него период жизни Антон Павлович продолжал заботиться о приезжающих в Ялту чахоточных бедняках. Воззвание писателя «На помощь умирающим!» облетело Россию. Удалось собрать около 40 тысяч рублей. А.П. Чехов сам добавил еще 5 тысяч и купил дом, который начали перестраивать под санаторий. Словно про себя Чехов написал в «Рассказе старшего садовника»: «... У него самого была чахотка, он кашлял, но, когда его звали к больному, забывал про свою болезнь, не щадил себя и, задыхаясь, взбирался на горы, как высоки они не были...».

От чеховских времен до периода использования стрептомицина и других препаратов, совершивших перелом в судьбе туберкулезных больных, должно было пройти еще полвека. Доктор Чехов сопротивлялся болезни, понимая, что может быть упущено что-то важное. Иногда он даже шутил над своим здоровьем и подписывался под некоторыми

письмами «Ваш калека» вместо «Ваш коллега». А за несколько лет до смерти, уже тяжелобольной, послал своему издателю телеграмму, в которой написал, что вряд ли проживет более 80 лет. Этим сообщением он напугал издателя, так как по контракту раз в пять лет писатель должен был получать солидную надбавку гонорара.

Каждый из аспектов биографии Чехова мог составить целую жизнь – писателя, врача, ученого, общественного деятеля. Он уходил от болезни, от мысли о ней в труд, находя в нем оправдание своей жизни. Короткая жизнь А.П. Чехова созвучна его крылатой фразе: «В человеке все должно быть прекрасно...».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Измайлов АА. Чехов (1860-1904). Биографический набросок. М., 1916; 5-192
2. Врачи, окончившие курс в Московском университете в 1884 г. 1884-1899. М., 1900; 12
3. Федоров ИВ. Кураторские карточки студента Чехова. *Клин мед* 1960; (1): 148-153
4. Россолимо ГИ. Воспоминания о Чехове. В: *Чехов в воспоминаниях современников*. М., 1952; 496-505
5. Меве ЕБ. *Медицина в творчестве и жизни А.П. Чехова*. Мед. изд. УССР, Киев, 1961; 286
6. Меве ЕБ. Повесть А.П. Чехова «Скучная история» и прототип ее героя (К 100-летию со дня рождения А.П. Чехова). *Советское здравоохранение* 1960; (1): 58-63
7. Семенова СГ. Мир Чехова: Философский абрис. М., 2010; (4): 161-179
8. Бельчиков НФ. Неизвестный опыт научной работы Чехова. В: *Чехов и его среда*. Академия, Л., 1930; 105-133
9. Шубин БМ. *Доктор А.П. Чехов*. Знание, М., 1977; 5-128
10. Книпер-Чехова ОЛ. Последние годы. В: *Чехов в воспоминаниях современников*. М., 1952; 506-513
11. Эренбург ИГ. *Перечитывая Чехова. Собрание соч. в 9-ти томах*. М., 1965, 6: 131-194
12. Куприн АИ. Памяти Чехова. В: *Чехов в воспоминаниях современников*. М., 1952; 400-427
13. Федоров ИВ. А.П. Чехов и К.А. Тимирязев (к истории их взаимоотношений. Совместный поход за науку). *Наука и жизнь* 1944; (9): 21-22
14. Чехов М. *Биографический очерк (1890-1891). Письма А.П. Чехова*. М., 1913; III: III-XII
15. Чехов М. *Биографический очерк (1890-1891). Письма А.П. Чехова*. М., 1916; V: V-XV
16. Зильберштейн ИС. Письмо Чехова от 4 апреля 1897 г. художнику И.Э. Бразу. *Огонек* 1960; (4): 10
17. Шульцев ГП. Чехов о грудной жабе. *Клин мед* 1960; 38(1): 142-144
18. Корсаков СС. *Курс психиатрии*. М., 1901; 94
19. Кербиков ОВ. Проблема психопатий в историческом освещении (Судебные процессы 80-х годов и учение о психопатиях в отечественной медицине). *Журн невропатол и психиатр им. С.С. Корсакова* 1958; (8): 995-1006
20. Бахтиярова ЛР. О поездке А.П. Чехова на остров Сахалин. *Литература в школе: научно-метод журн* 2010; (5): 45-47

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 28.12.2012 г.
Принята в печать 28.11.2013 г.

© М.М.Парастаева, О.Н.Береснева, 2013
УДК 616:92 Васильев

АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ ВАСИЛЬЕВ (к 60-летию со дня рождения)

6 декабря 2013 г. исполнилось 60 лет заведующему отделением хронического гемодиализа ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, кандидату медицинских наук, доценту, врачу высшей категории Александру Николаевичу Васильеву.

Александр Николаевич родом из Ставрополя; в 1977 году окончил лечебный факультет 1 Ленинградского медицинского института. Далее была интернатура по внутренним болезням в ЦРБ г. Пикалево, а затем – заведование терапевтическим отделением Ефимовской районной больницы Бокситогорского района Ленинградской области. Работа «на земле», несомненно, сыграла большую роль в формировании личности Александра Николаевича. Приходилось и ассистировать во время операций, и летать на вызовы в отдаленные деревни, не говоря уже о неизбежных бытовых проблемах. Возможно, именно отсюда берут начало столь ценимые друзьями и сотрудниками черты характера Александра Николаевича: неизменное спокойствие и кажущаяся неторопливость (означающая, на самом деле, высокий профессионализм и уверенность в себе) при решении любых, даже самых важных и «острых» вопросов, способность не доводить дело до конфликта, а если таковой все же возникнет – мягко погасить его в самом начале, умение найти общий язык с любым собеседником, а также замечательное чувство юмора.

С 1981 года судьба Александра Николаевича связана с клиникой пропедевтики внутренних болезней нашего университета. По окончании клинической ординатуры (1981–1983 гг.) он работал врачом-нефрологом отделения хронического гемодиализа, а с 1984 года по настоящее время бессменно им заведует. Сейчас отделение представляет собой налаженный конвейер по оказанию высококвалифицированной помощи больным с терминальной почечной недостаточностью. В начале 80-х все было не так. Ведение диализа требовало от врачей не только медицинских знаний, но и находчивости (кто сейчас догадается попробовать диализующий раствор на вкус, чтобы определить, достаточно ли в нем соли?), а также изрядного



энтузиазма и отсутствия боязни «запачкать руки». В музее отделения хранится некое подобие деревянного весла времен позднего палеолита, которым Александр Николаевич (тогда еще просто Саша) размешивал готовящийся диализующий раствор.

В превращение полужизни лабораторной в безотказную машину Александр Николаевич, несомненно, внес огромный вклад. За время его руководства более чем в 5 раз увеличилось количество больных, ежедневно получающих диализное лечение в отделении. Следует особо подчеркнуть, что при этом в полной мере сохранился индивидуальный подход к каждому пациенту, в чем также немалая заслуга Александра Николаевича. Были внедрены в повседневную практику альтернативные методы заместительной почечной терапии (гемодиафильтрация, перитонеальный диализ). При непосредственном участии Александра Николаевича организовано гемодиализное обеспечение больных в отделениях реанимации нефрокорпуса и клиники факультетской хирургии, что, в частности, дало возможность проводить «диализным» больным кардиохирургические операции любой сложности. Организаторские способности Александра Николаевича в полной мере проявились во время двух переездов отделения в новые помещения,

каковую ситуацию, как известно, фольклор приравнивает к пожару. В обоих случаях передислокация была произведена без остановок в повседневной работе. Александр Николаевич пользуется огромным уважением и любовью сотрудников, одним из свидетельств чего является тот факт, что кадровый «костяк» отделения остался практически неизменным на протяжении тридцати лет.

Несмотря на огромный объем практической работы, Александр Николаевич находит время на активную научную и преподавательскую деятельность. В 2001 году он получил степень кандидата медицинских наук. Александр Николаевич – доцент кафедры нефрологии и диализа факультета последипломного образования ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. За последние 10 лет сотрудники отделения гемодиализа успешно защитили 5 канди-

датских диссертаций, и в каждой из них – немалая доля труда Александра Николаевича.

Дочь и сын Александра Николаевича также выбрали профессию врача. Недавно Александр Николаевич в третий раз стал дедушкой.

Мы желаем Александру Николаевичу как можно дольше сохранять душевную и физическую молодость, новых успехов и достижений.

Коллектив кафедры и клиники пропедевтики внутренних болезней, кафедры нефрологии и диализа факультета последипломного образования Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, редколлегия журнала «Нефрология».

Поступила в редакцию 05.11.2013 г.
Принята в печать 28.11.2013 г.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 17 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2013 ГОДУ**I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

1. *Галишон П., Гертиг А.* Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике? №4, с. 9.

2. *Гарсиа-Донауре Ж.А., Руилопе Л.М.* Кардиоваскулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме. №1, с. 11.

3. *Коша П., Харамба Ж., Леклерк Ал.* Рекуррентные заболевания в педиатрической почечной трансплантации. №3, с. 9.

4. *Лопес-Новойя Дж. М., Родригес-Пена А.Б., Ортис А., Мартинес-Салдаго К., Лопес Эрнандес Ф. Дж.* Этиопатология хронической тубулярной, гломерулярной и реноваскулярной нефропатий: клинические аспекты. №2, с. 9.

5. *Смирнов А.В., Трофименко И.И., Сиповский В.Г.* Болезнь минимальных изменений у взрослых. №6, с. 9.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

6. *Алфёров С.В., Карпов С.А., Гринёв К.М., Васильев А.Н.* Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: современные представления. №6, с. 56.

7. *Байко С.В., Сукало А.В.* Протокол ведения детей после родственной трансплантации почки. №3, с. 26.

8. *Ватазин А.В., Астахов П.В., Зулъкарнаев А.Б., Ветчинникова О.Н., Кантария Р.О., Синютин А.А., Артемов Д.В.* Неспецифические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения почечного аллотрансплантата и способы воздействия на них. №1, с. 42.

9. *Григорьева О.П., Савенкова Н.Д., Лозовская М.Э.* Патология почек у детей с туберкулезной инфекцией. №6, с. 46.

10. *Дударева Л.А., Батюшин М.М.* Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, индуцированный приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов: эпидемиологические особенности и возможности ранней диагностики. №5, с. 22.

11. *Зверев Я.Ф., Брюханов В.М.* Стресс эндоплазматического ретикулаума глазами нефролога (сообщение II). №2, с. 39.

12. *Золотухин П.В., Александрова А.А., Довжик А.Д., Лебедева Ю.А., Кузьминова О.Н., Гутникова Л.В.* Интерактомика – аналитический инструмент для изучения молекулярных основ нефропатий. №5, с. 9.

13. *Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г., Есаян А.М., Смирнов А.В.* Почечные тубулярные ацидозы в практике «взрослого» нефролога. Сообщение I. Роль почек в регуляции кислотно-основного гомеостаза. №1, с. 20.

14. *Литвинов А.С., Батюшин М.М., Литвинова Л.И., Поганева В.Н.* Проблемы биосовместимости диализной терапии. №5, с. 27.

15. *Новикова М.С., Леванковская Е.И., Швецов М.Ю., Зилов А.В., Шилов Е.М.* Возможности терапии хронической болезни почек: коррекция инсулинорезистентности (обзор литературы и собственные данные). №4, с. 17.

16. *Пак Л.Б., Дубиков А.И., Кабанцева Т.А., Василюк А.А., Григорян О.М.* Апоптоз и патология почек. №4, с. 36.

17. *Расин М.С., Борзых О.А., Мормоль И.А.* Роль рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, в физиологии и патологии почек. №4, с. 44.

18. *Рахматуллина Л.Н., Гуревич К.Я.* Применение биоимпедансного монитора состава тела (ВСМ) в клинической практике у диализных больных (обзор литературы). №4, с. 49.

19. *Савенкова Н.Д.* Стратегия терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. №3, с. 17.

20. *Савенкова Н.Д., Чемоданова М.А., Панков Е.А.* Острое повреждение почек у детей. №4, с. 26.

21. *Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б.* Нефропатия ожирения в педиатрии. №6, с. 37.

22. *Степанова А.А.* Патология почек при ювенильном ревматоидном артрите у детей. №3, с. 33.

23. *Чистяков В.А., Цветков Д.С., Празднова Е.В., Чистякова И.Б.* Концепция феноптоза и системный подход в нефрологии. №5, с. 16.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

24. *Агранович Н.В.* Обоснование и эффективность профилактики и лечения больных с хронической болезнью почек в амбулаторно-поликлинических условиях. №5, с. 43.

25. *Арутюнян С.С., Савенкова Н.Д.* Характеристика почечных и внепочечных проявлений аутосомнодоминантного поликистоза почек у детей. №3, с. 60.

26. *Асанина Ю.Ю., Шишкин А.Н., Румянцев А.Ш.* Роль ацил-грелина в развитии недостаточности питания у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом. №6, с. 71.

27. *Васильева И.А., Добронравов В.А., Панина И.Ю., Трофименко И.И., Смирнов А.В.* Качество жизни больных на различных стадиях хронической болезни почек. №2, с. 60.

28. *Ватазин А.В., Круглов Е.Е., Астахов П.В., Зулъкарнаев А.Б., Федулкина В.А.* Бактериальные инфекции и долгосрочные результаты трансплантации почки. №2, с. 75.

29. *Галушкин А.А., Батюшин М.М., Терентьев В.П., Горблянский Ю.Ю.* Комплексная оценка сердечно-

сосудистых факторов риска, как инструмент прогнозирования развития хронической болезни почек. №5, с. 49.

30. Дзгоева Ф.У., Гатагонова Т.М., Кочисова З.Х., Хамицаева О.В., Базаева Б.Г., Кадзаева З.К., Дзуцева А.Т., Бестаева Т.Л. Взаимосвязь типов ремоделирования левого желудочка с показателями оксидативного стресса, фосфорно-кальциевого и липидного обмена при терминальной почечной недостаточности. №5, с. 35.

31. Добронравов В.А., Владимиров Ю.Ф., Боровская Е.А., Васильев А.Н., Смирнов А.В. Ишемия миокарда у больных на программном гемодиализе: результаты 7-летнего проспективного обсервационного исследования. №1, с. 49.

32. Зайкова Н.М. Клиническое значение гидроксипролинурии у детей с рефлюкс-нефропатией. №3, с. 68.

33. Зорчева Р.И., Икономов В.Х., Паскалев Д.Н. Он-лайн гемодиализация и удаление фосфатов у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. №1, с. 70.

34. Искендеров Б.Г., Сисина О.Н. Факторы риска и исходы острого повреждения почек у пациентов с сохранной функцией почек, подвергнутых аортокоронарному шунтированию. №4, с. 63.

35. Колесников С.В., Борисов А.С. Нелинейный метод прогнозирования неблагоприятных ренальных исходов у пожилых кардиохирургических пациентов. №4, с. 77.

36. Кривоносова Е.П., Летифов Г.М. Прогностическая значимость оценки адаптационных реакций организма при пиелонефрите у детей. №5, с. 62.

37. Кудрина П.И., Арьев А.Л. Регионально-экологические аспекты церебро-ренальных взаимодействий у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в Республике Саха (Якутия), страдающих хронической ишемией мозга. №4, с. 68.

38. Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Есяян А.М., Румянцев А.Ш., Галкина О.В., Ильин Д.М., Корза С.В. NGAL – ранний биомаркер острого повреждения почек после резекции почки и нефрэктомии. №2, с. 55.

39. Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Шалягин Ю.Д., Пягай Н.Л., Иванова Е.С., Шилов Е.М. Факторы риска повышения альбуминурии как раннего маркера хронической болезни почек в разных возрастных группах. №4, с. 58.

40. Намавир М.В., Перфильева А.А. Отношение к гемодиализу у больных с терминальной стадией хронической болезни почек. №5, с. 69.

41. Осколков С.А., Жмуров В.А., Дизер С.А., Жмуров Д.В., Синяев Е.А., Яркова В.Г. Клинико-лабораторные проявления хронического пиелонефрита на фоне нефролитиаза, сочетающегося с артериальной гипертензией. №2, с. 81.

42. Пикалова Н.Н., Мовчан Е.А., Тов Н.Л., Галкина Е.В., Головкова Н.А. Качество жизни и клинико-лабораторная характеристика реципиентов почечного трансплантата. №2, с. 67.

43. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В., Зубина И.М., Богданова Е.О., Сиповский В.Г., Смирнов А.В. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера

хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями. №1, с. 60.

44. Синютин А.А., Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Кантария Р.О., Крстич М. Применение плазмафереза для коррекции функциональных нарушений и расстройств микроциркуляции почечного аллотрансплантата в раннем послеоперационном периоде. №4, с. 83.

45. Сиповский В.Г., Добронравов В.А., Корунная А., Смирнов А.В. Клинико-морфологический анализ изменений перитубулярных микрососудов интерстиция почек у больных с IgA-нефропатией (IgAN) с оценкой активности лектинового пути системы комплемента. №4, с. 89.

46. Ситникова В.П., Пашкова Ю.В., Попова И.Н. Использование нового маркера для определения скорости клубочковой фильтрации – цистатина С в педиатрической практике. №3, с. 75.

47. Скибицкий В.В., Сокаева З.Т., Фендрикова А.В. Гендерные особенности липидкорректирующего и нефропротективного действия различных вариантов гиполлипидемической терапии у пациентов с метаболическим синдромом. №5, с. 55.

48. Сукало А.В., Байко С.В. Диализ и трансплантация почки у детей в Республике Беларусь. №3, с. 46.

49. Усманова И.З., Куликова С.Н., Кальметьева Л.Р., Хайруллина Р.М. Иммуногенетические аспекты пересадки почки у детей, факторы риска и исходы в долгосрочном периоде. №3, с. 54.

IV. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Экспериментальные исследования

50. Аврунин А.С., Леонтьева Н.В. Расчетное моделирование и возможность неинвазивной оценки параметров минерального обмена между костными структурами и циркулирующими жидкостями. №6, с. 80.

51. Ветряков О.В., Быков В.Н., Юдин М.А. Изучение влияния вазопростана, лозартана и антиоксидантной рецептуры на течение острого повреждения почек при отравлении крыс этиленгликолем. №2, с. 91.

52. Гоженко А.И., Филипец Н.Д. Нефротропные эффекты при активации аденозинтрифосфатчувствительных калиевых каналов в зависимости от функционального состояния почек крыс. №2, с. 87.

53. Горшков А.Н., Марусов И.В., Ягмуров О.Д., Игнатов Ю.Д., Кузнецова Н.А., Петрова Ю.А. Морфологические аспекты нефротоксического действия нестероидных противовоспалительных средств. №1, с. 73.

V. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Актуальные проблемы урологии

54. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Курнаков А.М., Аль-Шукри А.С., Невирович Е.С. Сравнительная оценка состояния кровотока при трансректальном ультразвуковом исследовании с доплерографией у больных с доброкачественной гиперплазией и раком простаты. №1, с. 89.

55. Аль-Шукри А.С., Жарких А.В., Слесаревская М.Н. Опыт применения лазерной абляции у женщин в

постменопаузальном периоде с лейкоплакией мочевого пузыря. №1, с. 84.

56. *Аль-Шукри С.Х., Аммо Р.М., Ткачук В.Н.* Повреждающее действие ударной волны при выполнении дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных нефролитиазом. №1, с. 78.

57. *Аль-Шукри С.Х., Антонов А.В., Авазханов Ж.П.* Выбор метода лечения крупных камней верхних отделов мочеточников. №4, с. 95.

58. *Аль-Шукри С.Х., Антонов А.В., Котова Н.А.* Трансперитонеальный и ретроперитонеальный доступы при пластических операциях на лоханочно-мочеточниковом сегменте. №6, с. 90.

59. *Аль-Шукри С.Х., Горбачев М.И., Голощанов Е.Т.* Значение исследования белка Тамма-орсфалла у больных с билатеральным рецидивирующим нефролитиазом. №2, с. 101.

60. *Аничков Н.М., Бодарева Н.В., Комяков Б.К.* Морфофункциональные особенности вариантов артериального мочевого пузыря из сегментов желудочно-кишечного тракта при долгосрочном его функционировании. №6, с. 94.

61. *Гасанов М.З., Батюшин М.М., Терентьев В.П., Садовнича Н.А.* Протеомное исследование мочи у пациентов с гломерулонефритом и раком почки. №5, с. 75.

62. *Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Ильин Д.М., Ершов Е.В.* Первый опыт применения нового зажима для открытой резекции среднего сегмента почки в условиях регионарной ишемии как альтернатива классической клиновидной резекции. №2, с. 98.

63. *Коган М.И., Гусев А.А., Евсеев С.В.* Почечная функция у больных с почечно-клеточным раком до и после радикальной нефрэктомии. №5, с. 83.

VI. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Гериатрическая нефрология

64. *Арьев А.Л., Куницкая Н.А.* Возраст и патология почек у пациентов с хроническим подагрическим артритом. №1, с. 94.

VII. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

65. *Батюшин М.М., Пасечник А.В., Садовнича Н.А.* Множественный липоматоз (болезнь Маделунга) и поражение почек. Два клинических случая. №5, с. 89.

66. *Куницкая Н.А.* Поражение почек при сочетании метаболического синдрома и подагры в пожилом возрасте. №1, с. 98.

67. *Левиашивили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Левичева О.В., Снежкова Е.А.* Катамнестическое наблюдение детей с синдромом Bartter и Gitelman. №3, с. 80.

68. *Левиашивили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Смирнова М.М., Сырцова А.Р., Карпова Т.В.* Метилмалоновая ацидемия у сибсов. №3, с. 93.

69. *Полухина Е.В., Москаленко Н.В., Канин Е.С., Павлов В.И., Янчук В.П.* Случай выраженной метастатической кальцификации периартикулярных тканей у пациента на хроническом гемодиализе. №4, с. 100.

70. *Савош В.В., Сукало А.В., Летковская Т.А., Козыро И.А., Тур Н.И.* Дисгенезия проксимальных канальцев почки: случай из практики с благоприятным исходом. №3, с. 88.

71. *Сиповский В.Г., Трофименко И.И., Смирнов А.В., Титова В.А., Пирожков И.А., Сиповская Е.Б., Шумилина А.А., Иванова О.А.* Случай диагностики и лечения гигантоклеточного гранулематозного интерстициального нефрита при саркоидозе. №1, с. 102.

VIII. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

72. *Добронравов В.А.* Депозиты С1q и С1q-нефропатия. №1, с. 111.

IX. ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

73. *Батюшин М.М.* Ростовская нефрологическая школа. Историческое эссе. №5, с. 96.

74. *Парастаева М.М., Береснева О.Н.* «Медицина не может упрекать меня в измене» А.П. Чехов. №6, с. 98.

X. ЮБИЛЕИ

75. К 60-летию Ашота Мовсесовича Есяяна. №1, с. 113.

76. 65 лет Анатолию Ивановичу Гоженко. №1, с. 115.

77. Александр Николаевич Васильев (к 60-летию со дня рождения). №6, с. 106.

XI. ДРУГОЕ

78. Примечание главного редактора журнала «Нефрология». К вопросу о терминологии в нефрологии. №2, с. 104.

XII. УКАЗАТЕЛИ

79. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 17 журнала «Нефрология» в 2013 году. №6, с. 108.

80. Именной указатель. №6, с. 111.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ (ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

- Авазханов Ж.П. 57
 Аврунин А.С. 50
 Агранович Н.В. 24
 Александрова А.А. 12
 Алфёров С.В. 6
 Аль-Шукри С.Х. 38, 54, 56–59, 62
 Аль-Шукри А.С. 54, 55
 Аммо Р.М. 56
 Аничков Н.М. 60
 Антонов А.В. 57, 58
 Артемов Д.В. 8
 Арутюнян С.С. 25
 Арьев А.Л. 37, 64
 Асанина Ю.Ю.,
 Астахов П.В. 8, 28
- Базаева Б.Г.** 30
 Байко С.В. 7, 48
 Батюшин М.М. 10, 14, 29, 61, 65, 73
 Береснева О.Н. 74
 Бестаева Т.Л. 30
 Богданова Е.О. 43
 Бодарева Н.В. 60
 Борзых О.А. 17
 Борисов А.С. 35
 Боровец С.Ю. 54
 Боровская Е.А. 31
 Брюханов В.М. 11
 Быков В.Н. 51
- Васильев А.Н.** 6, 31, 77 (о нем)
 Васильева И.А. 27
 Василюк А.А. 16
 Ватазин А.В. 8, 28, 44
 Ветряков О.В. 51
 Ветчинникова О.Н. 8
 Владимиров Ю.Ф. 31
- Галишон П. 1
 Галкина Е.В. 42
 Галкина О.В. 38, 43
 Галушкин А.А. 29
 Гарсиа-Донаире Ж.А. 2
 Гасанов М.З. 61
 Гатагонова Т.М. 30
 Гертгиг А. 1
 Гоженко А.И. 52, 76 (о нем)
 Головкова Н.А. 42
 Голощапов Е.Т. 59
 Горбачев М.И. 59
 Горблянский Ю.Ю. 29
 Горшков А.Н. 53
- Григорьева О.П. 9
 Григорян О.М. 16
 Гринёв К.М. 6
 Гуревич К.Я. 18
 Гусев А.А. 63
 Гутникова Л.В. 12
- Дзгоева Ф.У. 30
 Дзуцева А.Т. 30
 Дизер С.А. 41
 Добронравов В.А. 13, 27, 31, 45, 72
 Довжик А.Д. 12
 Дубиков А.И. 16
 Дударева Л.А. 10
- Евсеев С.В.** 63
 Ершов Е.В. 62
 Есаян А.М. 13, 38, 75 (о нем)
- Жарких А.В.** 55
 Жмуров В.А. 41
 Жмуров Д.В. 41
- Зайкова Н.М. 32
 Зверев Я.Ф. 11
 Зилов А.В. 15
 Золотухин П.В. 12
 Зорчева Р.И. 33
 Зубина И.М. 43
 Зилькарнаев А.Б. 28
 Зилькарнаев А.Б. 44
 Зилькарнаев А.Б. 8
- Иванова Е.С.** 39
 Иванова О.А. 71
 Игнатов Ю.Д. 53
 Икономов В.Х. 33
 Ильин Д.М. 38, 62
 Искендеров Б.Г. 34
- Кабанцева Т.А.** 16
 Кадзаева З.К. 30
 Кальметьева Л.Р. 49
 Канин Е.С. 69
 Кантария Р.О. 8, 44
 Карпов С.А. 6
 Карпова Т.В. 68
 Каюков И.Г. 13
 Коган М.И. 63
 Козыро И.А. 70
 Колесников С.В. 35
 Комяков Б.К. 60
- Корза С.В. 38
 Корунная А. 45
 Котова Н.А. 58
 Кочисова З.Х. 30
 Коша П. 3
 Кривоносова Е.П. 36
 Крстич М. 44
 Круглов Е.Е. 28
 Кудрина П.И. 37
 Кузнецова Н.А. 53
 Кузьминова О.Н. 12
 Куликова С.Н. 49
 Куницкая Н.А. 64, 66
 Куприенко Н.Б. 21
 Курнаков А.М. 54
 Кучер А.Г. 13
- Лебедева Ю.А.** 12
 Леванковская Е.И. 15
 Левиашвили Ж.Г. 67, 68
 Левичева О.В. 67
 Леклерк Ал. 3
 Леонтьева Н.В. 50
 Летифов Г.М. 36
 Летковская Т.А. 70
 Литвинов А.С. 14
 Литвинова Л.И. 14
 Лозовская М.Э. 9
 Лопес Эрнандес Ф. Дж. 4
 Лопес-Новоий Дж. М. 4
- Мартинес-Салдаго К.** 4
 Марусов И.В. 53
 Мовчан Е.А. 42
 Мормоль И.А. 17
 Москаленко Н.В. 69
 Мосоян М.С. 38, 62
- Нагайцева С.С.** 39
 Намавир М.В. 40
 Невирович Е.С. 54
 Новикова М.С. 15
- Ортис А.** 4
 Осколков С.А. 41
- Павлов В.И.** 69
 Пак Л.Б. 16
 Панина И.Ю. 27
 Панков Е.А. 20
 Парастаева М.М. 74
 Пасечник А.В. 65

- Паскалев Д.Н. 33
Пашкова Ю.В. 46
Перфильева А.А. 40
Петрова Ю.А. 53
Пикалова Н.Н. 42
Пирожков И.А. 71
Поганева В.Н. 14
Полухина Е.В. 69
Попова И.Н. 46
Празднова Е.В. 23
Пролетов Я.Ю. 43
Пягай Н.Л. 39
- Расин М.С.** 17
Рахматуллина Л.Н. 18
Родригес-Пена А.Б. 4
Руилопе Л.М. 2
Румянцев А.Ш. 26, 38
- Савенкова Н.Д. 9, 19, 20, 25, 67, 68
Савош В.В. 70
Саганова Е.С. 43
Садовничая Н.А. 61, 65
Синютин А.А. 8, 44
Синяев Е.А. 41
Сиповская Е.Б. 71
Сиповский В.Г. 5, 43, 45, 71
- Сисина О.Н. 34
Ситникова В.П. 46
Скибицкий В.В. 47
Слесаревская М.Н. 55
Смирнов А.В. 5, 13, 27, 31, 43, 45, 71
Смирнов А.В. 71
Смирнова М.М. 68
Смирнова Н.Н. 21
Снежкова Е.А. 67
Сокаева З.Т. 47
Степанова А.А. 22
Сукало А.В. 7, 48, 70
Сырцова А.Р. 68
- Терентьев В.П. 29, 61
Титова В.А. 71
Ткачук В.Н. 56
Тов Н.Л. 42
Трофименко И.И. 5, 27, 71
Тур Н.И. 70
- Усманова И.З. 49
- Федулкина В.А.** 28
Фендрикова А.В. 47
Филипец Н.Д. 52
- Хайруллина Р.М. 49
Хамицаева О.В. 30
Харамба Ж. 3
- Цветков Д.С.** 23
- Чемоданова М.А.** 20
Чистяков В.А. 23
Чистякова И.Б. 23
- Шалягин Ю.Д.** 39
Швецов М.Ю. 15, 39
Шилов Е.М. 15, 39
Шишкин А.Н. 26
Шумилина А.А. 71
- Юдин М.А.** 51
- Ягмуров О.Д.** 53
Янчук В.П. 69
Яркова В.Г. 41

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии и гериатрической нефрологии. С 2013 г. журнал будет издаваться в шести номерах. Два номера журнала будут тематическими. В №3 будут размещены публикации нефрологов-педиатров (ответственная за выпуск д.м.н., профессор Савенкова Надежда Дмитриевна), в №5 будут размещаться публикации нефрологов Южного и Северо-Кавказского федеральных округов РФ (ответственный за выпуск д.м.н., профессор Батюшин Михаил Михайлович).

Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)
- Материалы для последипломного образования по нефрологии
- Реклама

В разделе «передовые статьи» публикуются работы, имеющие, по мнению Редакции, важное научно-практическое или теоретическое значение.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются Редакционной Коллегией.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского на-

значения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического комитета.

Средний срок публикации от момента получения рукописи составляет 6 месяцев. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология» или по индивидуальной договоренности с редакцией журнала «Нефрология» на платной основе.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена зав. Редакцией Карунной Анне Викторовне в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210x295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста, продублирована на электронном носителе или дополнительно прислана по электронной почте. Допустимо направление рукописей только по электронной почте (journal@nephrolog.ru). Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с Редакцией.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист на русском и английском языках; 2) реферат на русском и английском языках; 3) ключевые слова на русском и английском языках; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) подписи к иллюстрациям; 8) библиографический список; 9) сведения об авторах.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д. недопустимы.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать четыре обязательные рубрики:* а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. После реферата помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей составляются в произвольной форме.

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств, в скобках, необходимо указать производителя и страну.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо! Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографический список не рекомендуется включать ссылки на диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Таблицы располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. Они должны быть представлены в электронном виде в формате *PCX, *TIF, *BMP, *JPG, а фотографии – только в формате *TIF. Допустимо представление фотографий на глянцевой бумаге. В таком случае на оборотной стороне мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер фотографии, обозначение верха фотографии. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

Подписи к иллюстрациям печатаются через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Источник финансирования. Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например, «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-04-49434 и 00-04-49548)».

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL: <http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010)] конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы

повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Выражение признательности

После раздела «Заключение» автор (авторы) могут:

- выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи;
- поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера;
- раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов)

книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). Точки между и после инициалов авторов (за исключением последнего) не ставятся.

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. С 2013 г. в библиографическом списке после русскоязычного источника в квадратных скобках приводится его транслитерация. Для облегчения подобной работы можно использовать любую программу транслитерации, например Punto Switcher (скачать новую версию бесплатной программы можно по адресу <http://punto.yandex.ru/win/release>).

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

В библиографическом описании сборников трудов научных форумов приводятся фамилии и инициалы авторов, название работы, название издания (тезисы, материалы, труды и т.д. – курсивом), в скобках – место и точная дата проведения форума, место и год издания трудов форума, номера страниц.

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5-17

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8-89

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 1999; (6): 45-49

2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460

3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базаев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндоурологии* (Москва, 4-6 июня 2008). М., 2008; 265- 266

Сведения об авторах включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) *каждого автора*. Следует указать, с кем из авторов редакция и читатели могут вести переписку и по возможности указать номер его факса и, *в обязательном порядке, E-mail*. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа (его образец в электронном виде доступен на сайте журнала «Нефрология» <http://journal.nephrolog.ru>). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Ставя свою подпись, каждый автор тем самым передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Редакция может потребовать копию разрешения соответствующего Этического Комитета на проведение работы, результаты которой стали основой для статьи.

При направлении статьи только по электронной почте страницы, требующие подписей, печатей,

разрешительных виз, должны быть сканированы с оригинала и в таком виде представлены в Редакцию.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Авторские гонорары журнал не выплачивает. При соблюдении всех вышеперечисленных правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Авторское право

Редакция рецензирует, редактирует и публикует переданные авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1. Редакции передается право на оформление, издание, передачу журнала с опубликованным материалом автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и Базах данных, распространение журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение журнала с опубликованным материалом автора (авторов) по подписке.

2. Редакции передается право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющие собой их переработку, а также право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов).

3. Редакции передается право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый

экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов).

4. Редакции передается право сублицензионных соглашений в пределах тех прав и способов, которые указаны в настоящих Правилах, на весь срок действия исключительных прав без предварительного уведомления и без выплаты автору вознаграждения.

5. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

6. Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав.

7. Автор (авторы) подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет.

8. Автор (авторы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного журналу «Нефрология» материала. В случае предъявления к журналу «Нефрология» требований третьими лицами, касающиеся нарушений их личных неимущественных и имущественных прав в отношении указанного материала, автор обязуется возместить журналу «Нефрология» понесенные убытки, связанные с такими требованиями третьих лиц.

9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии.

10. При перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в журнале обязательна.

11. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

12. Допускается использование материалов всеми перечисленными способами на территории РФ, а также за ее пределами.

13. Направляя рукопись в журнал «Нефрология», автор (авторы) тем самым соглашаются на передачу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология». Права на материал считаются переданными журналу «Нефрология» с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.

14. В том случае, когда автор (авторы) выступает в качестве исключительного правообладателя, а статья носит проблемный или аналитический характер и в ней не представлены материалы конкретного лечебного учреждения, с редакцией журнала «Нефрология» должен быть заключен договор, заверенный личной подписью автора (авторов) и отправленный в редакцию журнала на почтовый адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, журнал «Нефрология». Текст договора размещен на сайте журнала «Нефрология».

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Рецензирование и редактирование

Все статьи, поступившие в Редакцию, проходят рецензирование независимыми экспертами. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции и предоставляются по запросам Экспертных советов ВАК.

Если в рецензии имеется указание на необходимость исправления статьи, то она направляется автору (авторам) на доработку. В этом случае датой поступления в Редакцию считается дата возвращения доработанной статьи.

Статья, направленная автору (авторам) на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в максимально короткие сроки по электронной почте. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания и поясняющее все изменения, сделанные в статье. Доработанная статья при необходимости повторно направляется на рецензирование. Статья, требующая доработки после рецензирования, снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 1 месяца.

При отрицательном отзыве двух независимых рецензентов статья к печати не принимается.

В случае несогласия с мнением рецензента автор статьи имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию журнала. По решению Редакционной Коллегии статья может быть направлена на повторное рецензирование другим специалистам.

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, корпус 54, журнал «Нефрология».

Телефон: (812) 234-01-65; факс (812) 234-65-30

E-mail: journal@nephrolog.ru интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.В.Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье.

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».
 Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45860**; для предприятий и организаций – **47959**.

Абонемент на газету журнал		индекс издания									
		45860									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									

Абонемент на газету журнал		индекс издания									
		45861									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									

Доставочная на газету журнал		индекс издания									
карточка		45860									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
наименование издания											
Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов									
на 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
		Телефон:									

Доставочная на газету журнал		индекс издания									
карточка		45861									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
наименование издания											
Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов									
на 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
		Телефон:									

