# Тема: Патофизиология почек (2 лекции)

ЦЕЛЬ: способствовать формированию теоретических знаний и современных представлений об этиологии, патогенезе, лабораторных и клинических проявлениях ренальных и экстраренальных почечных симптомах и синдромах, об этиологии, патогенезе, стадиях, клинико-лабораторных проявлениях ОПН и ХПН.

Время лекции – 2 лекции по 1 астрономич. часу.

Основные вопросы:

Роль почек в поддержании гомеостаза организма.

Почечные (ренальные) симптомы и синдромы

Внепочечные (экстраренальные) симптомы и синдромы

Определение и принципы классификации почечной недостаточности

Этиология, патогенез, стадии хронической почечной недостаточности (ХПН)

Этиология, патогенез, стадии острой почечной недостаточности (ОПН)

Выделяют почечные (ренальные) и внепочечные (экстраренальные) симптомы и синдромы, характерные для нефропатий.***Изменения величины суточного диуреза*.** Здоровый взрослый человек в оптимальных условиях должен выделять за сутки около 1—1,5 л воды. Величина суточного диуреза зависит как от процесса клубочковой фильтрации, так и от процесса канальцевой реабсорбции воды. Количество профильтрованной первичной мочи находится в зависимости от числа функционирующих нефронов, то есть от площади фильтрации, и от величины эффективного фильтрационного давления (ЭФД) в капиллярах клубочков:ЭФД= = ГД — ОД — ДМП

Изменения величины суточного диуреза могут проявляться полиурией, олигурией и анурией*.*

*Полиурия —* увеличение суточного диуреза более 1,5 л в большинстве случаев не связана с нарушением функции почек. Полиурия почечного происхождения может быть обусловлена нарушением функции канальцев, их нечувствительностью к АДГ («нефрогенный несахарный диабет»), а также патологическими изменениями мозгового вещества почек, приводящими к нарушению противоточно-множительного механизма (пиелонефрит).

*Олигурия —* уменьшение суточного диуреза менее 1 л также может быть внепочечного и почечного происхождения. Олигурия почечного происхождения развивается при уменьшении площади клубочковой фильтрации, например при хронической почечной недостаточности, когда постепенно уменьшается число функционирующих нефронов, а также при снижении ЭФД. Причиной уменьшения ЭФД может быть снижение ГД в капил­лярах клубочков, обусловленное аномалией, склерозом или тромбозом почечных сосудов, повышением тонуса приносящих артериол (например, под влиянием больших доз адреналина, при избыточной секреции ренина и AT II). ЭФД может снизиться по причине увеличения ДМП, обусловленного затруднением оттока мочи по мочевыводящим путям на уровне канальцев и собирательных трубок (повреждение при острой почечной недостаточности), мочеточников (перегиб, сдавление, обтурация), мочевого пузыря и уретры (аденома предстательной железы). В ряде случаев в капиллярах клубочков может повыситься ОД за счет сгущения крови.

Следует помнить, что даже значительное уменьшение клубочковой фильтрации не всегда сопровождается олигурией, если при этом снижена реабсорбция воды в почечных канальцах и собирательных трубках почек (см. 2-ю стадию хронической почечной недостаточности).

Об *анурии* обычно говорят в том случае, когда суточный диурез больного не превышает 50-150 мл. Анурия может развиться при снижении систолического артериального давления ниже 50 мм рт.ст., когда фильтрация в клубочках практически прекращается (ЭФД= = 0), что часто наблюдается на фоне шока, коллапса, сердечной недостаточности и т.п.

С анурии или олигурии начинается острая почечная недостаточность вследствие тотального повреждения нефронов. Анурией завершается хроническая почечная недостаточность при склерозировании 80—90% нефронов.

***Изменения плотности мочи*.** Плотность первичной мочи по плотности равна плотности плазмы крови, но по мере движения по канальцам и собирательным трубкам почек происходит ее кон-центрирование и разведение. Плотность конечной мочи у здорового человека колеблется в течение суток и зависит от водно-пищевого режима. При водной нагрузке она может снижаться до 1002, а при сухоедении — повышаться до 1032 и более.

При нарушении концентрационной функции канальцев почек, например, при пиелонефрите, интерстициальном нефрите, начальных стадиях хронической почечной недостаточности у больных выявляется*гипостенурия.*При этом во всех порциях мочи, взятых у больного в течение суток через каждые 4 ч (проба Зимницкого) плотность мочи низкая, а после 18-часового сухоедения без воды (проба на концентрационную функцию) плотность мочи ниже 1020 (у здоровых людей должна быть всегда выше). Выявление у больного гипостенурии свидетельствует о наличии у него отека, воспаления или склероза мозгового вещества почек. Гипостенурия при этом может сочетаться с полиурией. Состояние, при котором плотность мочи равна 1010—1012 (соответствует плотности плазмы крови) и не меняется в течение суток (монотонная), называется*изостенурией.* Она свидетельствует о неспособности почек как концентрировать, так и разводить мочу и является признаком более тяжелого поражения нефрона, например, при острой и хронической почечной недостаточности. Если изо- или гипостенурия сочетаются с олигоурией, это свидетельствует о поражении клубочков и нарушении фильтрации.

***Изменения рН мочи*.** Нормальная реакция мочи слабо кислая, так как за сутки с мочой выделяется 30—60 ммоль Н+ 10—30 ммоль NaH2PO4 (титруемые кислоты), 11—27 г NH4C1. Благодаря фильтрации в клубочках почек сульфатов и фосфатов, а также процессам ацидо-и аммониогенеза в канальцах, их способности реабсорбировать бикарбонат, почки участвуют в регуляции кислотно-основного состояния. При респираторном или метаболическом ацидозе (кроме почечного) моча становится более кислой, так как в этом случае с мочой больше выводится *Н+ и* больше реабсорбируется НСО3-. При респираторном или метаболическом алкалозе с мочой меньше выводится Н+, но больше бикарбоната, поэтому моча становится щелочной. Следует заметить, что в кислой моче легче образуются уратные и оксалатные камни, а в щелочной — фосфатные.

При тубулопатиях или почечной недостаточности процессы ацидо- и аммониогенеза в канальцах почек нарушаются, что ведет к задержке Н+ в организме и развитию почечного негазового ацидоза. Реакция мочи у таких больных становится щелочной. В некоторых случаях для оценки способности почек выводить Н+ проводят пробу с нагрузкой аммония хлоридом (при нормальной функции канальцев моча закисляется).

**«Мочевой синдром» — сочетание у больного протеинурии, гематурии и леикоцитурии** — один из наиболее часто встречаемых синдромов, выявляемых у больных с почечной патологией.

***Протеинурия*** *—* выделение с мочой белка более 300 мг в сутки. Следует вспомнить, что через гломерулярную мембрану легко фильтруются аминокислоты, пептиды и некоторые низкомолеку­лярные белки (АДГ, инсулин, глюкагон, АКТГ, СТГ, паратгор-мон, лизоцим, фрагменты легких цепей, (3-микроглобулины и др.). Этот процесс зависит как от размера белковых молекул, так и электрического заряда клубочковой мембраны и фильтруемых белков. Белки высокой молекулярной массы (свыше 70тыс. дальтон) через клубочковую мембрану не проходят, а альбумины фильтруются только частично, так как, имея отрицательный заряд, они отталкиваются от отрицательно заряженной мембраны капилляров клубочков. Почти все содержащиеся в первичной моче белки путем пиноцитоза реабсорбируются в проксимальных и меньше в дистальных канальцах почек.

По своему происхождению *протеинурия может быть функциональная, клубочковая, канальцевая, смешанная, протеинурия переполнения, секреторная и гистурия.Функциональная протеинурия* наблюдается у людей после тяжелой физической нагрузки («маршевая» протеинурия), при стрессах, застойной сердечной недостаточности, лордозе, дегидратации, алиментарной гиперпротеинемии и т.п. Она не превышает 1 —5 г в сутки и носит кратковременный преходящий характер. При этом с мочой главным образом выводятся альбумины (40—80%), α-глобулины, ферменты, пептиды, иммуноглобулины, тканевые белки.

*Клубочковая протеинурия* обычно обусловлена повышением проницаемости гломерулярной мембраны или изменением ее заряда или заряда фильтруемых белков. При «нефропатиях с минимальными изменениями» (особенно у детей) может быть нарушена только способность гломерулярного фильтра задерживать отрицательно заряженные молекулы, например альбумин или равный ему по размеру трансферрин. В этом случае индекс соотношения в моче Ig G / трансферрин < 0,1. При нарушении барьерных свойств клубочковой мембраны по отношению к размеру фильтруемых частиц этот индекс > 0,1. С мочой теряются трансферрин, альбумины, а также Ig G и другие высокомолекулярные белки. Это наблюдается при грубом повреждении гломерул медиаторами воспаления, протеолитическими ферментами, активированными метаболитами кислорода при таких заболеваниях как гломерулонефрит, амилоидоз, диабетическая нефропатия, системная красная волчанка, хронические инфекции, опухоли и др.

*Канальцевая протеинурия* развивается по причине нарушения реабсорбции белка в поврежденных канальцах на фоне его нормальной фильтрации и обычно не превышает 3 г в сутки. О по­вреждении канальцев может свидетельствовать наличие в моче β2-микроглобулинов, которые, легко фильтруясь в клубочках, должны полностью реабсорбироваться в канальцах.

*Смешанная протеинурия* наблюдается при одновременном повреждении клубочков и каналъцев почек. Она может быть умеренной — от 1 до 3 г/л и выраженной — даже до 80 и 100 г/л.

*Протеинурия переполнения* связана с гиперпротеинемией, сопровождающейся увеличением фильтрации белка и перегрузкой транспортных тубулярных систем.

*Секреторная протеинурия* обусловлена повышенной секрецией белка эпителием канальцев, в том числе белка Тамм—Хорсфалля, которого в норме за сутки секретируется от 30 до 60 мг.

*Гистурия* возникает при распаде структур канальцев.

При выраженной протеинурии моча может быть мутной и легко вспенивается при встряхивании.

Главным следствием протеинурии является гипопротеинемия, снижение онкотического давления крови и развитие гипергидратации с отечным синдромом

***Гематурия*** *—* повышенное выделение с мочой эритроцитов. При *макрогематурии* моча больного мутная и имеет вид мясного смыва. *Микрогематурия* выявляется при микроскопическом исследовании мочи. В норме в поле зрения обнаруживается 2—3 эритроцита, а в 1 мл мочи их не более 1000 (проба Нечипоренко). Гематурия может быть *внепочечная* (пузырная, мочеточниковая) и *почечная.*

*Внепочечная гематурия* может наблюдаться при циститах, уретритах, опухолях или травмах мочевыводящих путей (например, выходящим камнем). *Почечная гематурия* характерна для таких заболеваний как гломерулонефрит, пиелонефрит, туберкулез или опухоль почки и т.п. Долгое время считалось, что наличие почечной гематурии при гломерулонефрите свидетельствует о грубом повреждении гломерулярного фильтра и значительном повыше­нии проницаемости капилляров клубочков. В последние годы появилось утверждение, что эритроциты не могут пройти через трехслойную мембрану клубочковых капилляров (даже при повышении ее проницаемости) и вероятнее всего попадают в мочу из перитубулярных капилляров. Одним из доказательств этого мо­жет быть сочетание макрогематурии с селективной слабовыраженной протеинурией у больного гломерулонефритом.

Для дифференциальной диагностики почечной и внепочечной гематурии в клинике используют «трехстаканную пробу» — забор 3-х порций мочи. При почечной гематурии наибольшее число эритроцитов обнаруживается в средней порции, кроме того, при микроскопии они имеют вид «теней» — выщелоченные, измененные. При внепочечной гематурии (у урологических больных) эритроцитов больше в 1-й и 3-й порциях мочи и под микроскопом они имеют свежий неизмененный вид.

***Лейкоцитурия*** *—* повышенное выделение с мочой лейкоцитов. Она может быть ***скрытая, явная*** и даже ***пиурия*** (гной в моче). В норме лейкоцитов в моче 2—5 в поле зрения, или не более 2000 в 1 мл (проба Нечипоренко). Лейкоцитурия свидетельствует о наличии воспалительного процесса или в паренхиме почек, или в мочевьгводящих путях.

Кроме белка, эритроцитов и лейкоцитов в моче могут встре­чаться и другие патологические компоненты.

***Цилиндрурия.* В** моче здоровых людей встречается 0—1 цилиндр в поле зрения или не более 100 в 1 мл мочи, причем только гиали-новые. Основой цилиндров является гель, образующийся из белка Тамм—Хорсфалля в кислой среде с участием электролитов. В зависимости от дополнительных включений цилиндры могут быть *лейкоцитарные, эритроцитарные, эпителиальные, зернистые, вос-ковидные.*

***Бактериурия.* В** норме моча должна содержать не более 10000 микробов в 1 мл. Патологическая бактериурия характерна для инфекционных нефропатий.

***Кристаллы солей (ураты, оксалаты, фосфаты)*** обнаруживаются в большом количестве при мочекаменной болезни.

***Аминоаццдурия*** (повышенное выделение с мочой аминокислот) может быть почечная и внепочечная. Аминокислоты легко фильтруются в клубочках почек, но 90% их должно реабсорбироваться в проксимальных канальцах. В норме с мочой должно выделяться не более 1,1 г аминокислот в сутки. При тубулопатиях (синдром Фанкони и др.), повреждениях эпителия канальцев (дегенерация, некроз) реабсорбция аминокислот нарушается и они выделяются с мочой.

***Глюкозурия*** (выделение сахара с мочой) чаще не связана с патологией почек. Глюкоза, легко прошедшая гломерулярный фильтр, полностью реабсорбируется эпителием канальцев с участием ферментов — гексокиназы, глюкозо-б-фосфатазы. При любой гипер-гликемии (алиментарной, диабетической), превышающей уровень 8,88 ммоль/л, происходит недостаточность ферментных систем из-за их перегрузки. Глюкоза полностью не реабсорбируется и выделяется с мочой.

Почечная глюкозурия развивается при наследственных тубулопатиях (например, синдроме Фанкони) и хронических заболеваниях почек; при отравлении свинцом, ртутью, флоридзином, флорэтином и других.

Глюкоза — осмотически активное вещество, поэтому присутствие ее в моче в больших количествах мешает реабсорбции воды. Глюкозурия, как правило, сопровождается полиурией и полидипсией (жаждой).

***Липидурия*** является следствием гиперлипидемий, характерна для нефротического синдрома (особенно первичного) и сопровождается появлением в моче зернистых (содержащих жир) и восковидных цилиндров.

**3. Внепочечные (экстраренальные) симптомы и синдромы**

***Азотемия*** *—* *повышение в крови остаточного азота более 30 ммоль/л, или его главных компонентов (мочевины более 6 ммоль/л, креатинина более 0,1 ммоль/л).* Под остаточным азотом понимают совокуп­ность азотсодержащих веществ плазмы крови (50% его составляет

мочевина, 25% — азот аминокислот, 8% — эрготианин, 5% — креатин, 5% — азот полипептидов и небелковьгх соединений, 4% — мочевая кислота, 2,5% — креатинин, 0,5% — аммиак и индикан). У здоровых людей уровень остаточного азота колеблется от 7 до 12 ммоль/л. При нефропатиях, сопровождающихся нарушением фильтрационной и экскреторной функций почек (например, при гломерулонефритах), он значительно повышается, а при острой и хронической почечной недостаточности (при уремии) может достигать 350 ммоль/л. *Чем выше уровень остаточного азота в крови (или мочевины и креатинина), тем больше нарушена экскреторная функция почек.*

Азотемия всегда сопровождается тяжелой интоксикацией организма и нарушением функций многих систем: нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, системы крови и других (см. «Острая и хроническая почечная недостаточность»).

***Гипергидратация, отеки.*** Нарушения водного и электролитного баланса характерны для большинства заболеваний почек. Все случаи олигурии сопровождаются задержкой жидкости в организме и выраженным отечным синдромом. При этом у больных увеличивается ОЦК (объем циркулирующей крови) и происходит перегрузка сердца с его дилатацией или гипертрофией, растет артериальное и внутричерепное давление. На фоне анурии легко развиваются отек мозга, отек легких и другие грозные осложнения.

В *патогенезе «почечных» отеков* ведущую роль могут играть следующие факторы: 1) увеличение эффективного фильтрационного давления (ЭФД) в капиллярах, обусловленное гиперволемией и ростом гидростатического давления (механический фактор); 2) снижение эффективной онкотической всасывающей силы (ЭОВС) в капиллярах вследствие протеинурии и гипопротеинемии (онко-тический фактор); 3) активация РААС и вторичный альдостеронизм, спровоцированный уменьшением почечного кровотока и повышенной секрецией ренина из ЮГА; 4) повышение проницаемости сосудов, например, при гломерулонефрите с генерализо-ваннымкапилляритомили других аутоиммунных заболеваниях (мембраногенный фактор); 5) лимфатическая недостаточность, обусловленная перегрузкой лимфооттока.

Для «почечных» отеков характерна локализация на лице (пастозность лица) и особенно в области глаз. Однако при тяжелой гипергидратации отеки могут быть генерализованными, особенно при нефротическом синдроме (см. ниже) и на фоне анурии.

*1. Нефротические отеки***.** Основной механизм их развития — онкотический (гипопротеинемический). Нарушения клубочкового фильтра при нефрозе вызывают массивную протеинурию, в результате которой развивается гипопротеинемия и падает онкотическое давление крови. Это, в свою очередь, по механизму Старлинга вызывает переход воды из сосудов в ткани — развиваются отеки.

*2. Нефритические отеки***.** Развиваются при остром и хроническом гломерулонефрите. Патогенез этих отеков сложный и включает следующие механизмы:

а) воспаление клубочков -> застой крови в сосудах почек -> гипоксия юкстагломерулярного аппарата -> активация ренин-ангиотен-зинной системы -> секреция альдостерона -> задержка натрия в организме и повышение осмотического давления крови -> секреция антидиуретического гормона -> задержка воды -> гиперволемия -> отеки;

б) воспаление клубочков **->** нарушения почечного кровообращения -> уменьшение скорости клубочковой фильтрации -> задержка натрия и воды в организме - гиперволемия -> отеки;

в) воспаление клубочков -> увеличение проницаемости почечного фильтра -> протеинурия **->** гипопротеинемия -> отеки.

***Гипогидратация*** может развиться у больных на фоне полиурии (см. выше) в тех случаях, когда потеря воды с мочой не компенсируется ее адекватным поступлением в организм. Обезвоживание не менее опасно, чем гипергидратация, так как при этом может снизиться ОЦК, АД, сердечный выброс, повыситься вязкость крови и риск тромбоза. В результате нарушения центрального и периферического кровообращения разовьется гипоксия, ацидоз.

***Дисбаланс электролитов*** характеризуется изменением содержания в крови натрия, калия, кальция, магния, ионов хлора, бикарбоната. Однако эти изменения зависят от конкретной нозологической формы нефропатии (см. ниже).

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при недостаточности почек проявляются развитием *почечной остеодистрофии (остеопатии).*

Почечная остеодистрофия— это комплекс дистрофиче­ских нарушений в костях, возникающий вследствие расстройств фосфорно-кальциевого обмена при поражениях почек. Клинически он проявляется двумя группами изменений.

I. Дистрофические изменения в костях:

а) *резорбция костной ткани* (фиброзно-кистозный остеит) — в костях образуются полости, которые заполняются фиброзной тканью. Является следствием гиперпаратиреоза;

б) *остеомаляция —* размягчение костей, их деформация, боли в костях. У детей нарушается окостенение хрящей. Является следствием гипокальциемии;

в) *остеопороз —* уменьшение плотности костной ткани без деформации костей;

г) *остеосклероз —* увеличение плотности костной ткани.

II. Обызвествление мягких тканей — кальцификация

В патогенезе почечной остеодистрофии имеют значение следующие механизмы:

а) хроническая недостаточность почек (ХНП) -> уменьшение экскреции фосфатов -> гиперфосфатемия -> гипокальциемия -> увеличение продукции паратирина -> резорбция костной ткани, ее деминерализация;

6) ХНП -> нарушение превращения 25-оксивитамина D в его гормонально активную форму — 1,25-диоксивитамин D -> уменьшение всасывания ионов Са2+ в кишках -> гипокальциемия -> см. выше;

в) ХНП -> клубочковый ацидоз -> обмен ионов Са2+ и Na+ на ионы H+ крови (буферная функция костной ткани) -> деминерализация костей.

***Нефротический синдром*** может быть *первичный* (липоидный нефроз) и *вторичный —* при гломерулонефрите, пиелонефрите и любых других заболеваниях почек, сопровождающихся протеинурией более 3,5 г в сутки. *Его патогенез складывается из сочетания резко выраженной гипергидратации и отечного синдрома с гиперлипидемией, повышенной свертываемостью крови и снижением иммунитета.* Главными в механизме «нефротических» отеков являются: снижение онкотического давления крови и ЭОВС, вторичный альдостеронизм и лимфатическая недостаточность. При этом может развиваться анасарка (отек всего тела, всех органов), асцит и другие водянки.

В патогенезе нефротического синдрома имеют значение два механизма.

*I. Иммунный механизм***.** В его основе лежат иммунокомплексные реакции (реакции III типа по Кумбсу и Джеллу), приводящие к повреждению базальной мембраны клубочков. Источниками антигенов могут быть экзогенные факторы: бактериальные, вирусные, паразитарные, лекарственные, пищевые, соединения тяжелых металлов и др. В качестве эндогенных антигенов служат ДНК, денатурированные нуклеопротеиды, белки опухолевого происхождения, тиреоглобулин. Антитела, продуцируемые в ответ на указанные антигены, принадлежат преимущественно к классу Ig М.

Поражение клубочков почечных телец связывают с отложением на поверхности или в самой мембране капиллярных сосудов амилоида, глико- и липопротеидов, фибриногена, с активацией гуморальных и клеточных звеньев воспалительной реакции. Вследствие этого утрачивается структурная целостность базальной мембраны, изменяется ее состав и физико-химические свойства, резко повышается проницаемость для плазменных белков.

*II. Метаболический механизм и связанные с ним физико-химические изменения.* Повышение проницаемости клубочкового фильтра может быть связано с уменьшением постоянного электрического заряда стенки капиллярной сети, исчезновением из нее сиалопротеина, в норме тонким слоем покрывающего эндотелий и его отростки. В местах, где потеря анионов и сиалопротеинов является максимальной, скапливаются полиморфноядерные лейкоциты, лизосомальные ферменты которых оказывают непосредственное повреждающее действие на базальную мембрану капиллярных сосудов.

Гиперлипидемия характеризуется повышением в крови больных холестерина и ЛПНП на фоне снижения ЛПВП, вследствие чего повышается риск развития атеросклероза, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. У больных появляется липидурия с большим количеством зернистых цилиндров. Механизм этих нарушений имеет несколько объяснений. В целях компенсации дефицита белка печень усиливает его синтез. Параллельно повышается синтез липопротеидов и холестерина (общий метаболический путь). С мочой теряется фактор липолиза и до 1% ЛПВП, что способствует увеличению ЛПНП, которые легко откладываются в стенках сосудов, в том числе в гломерулах и в мезангии. Повреждение почек усиливается. Снижается активность ЛХАТ (лецитин-холестерин-ацетилтрансферазы) — модулятора обмена триглицеридов в плазме, катализатора эстерификации холестерина. Снижается клиренс триглицеридов, так как избыток холестерина подавляет липопротеинлипазу.

Повышенный риск ***тромбообразования*** у больных с нефротическим синдромом обусловлен увеличением в крови прокоагулянтов на фоне дефицита антикоагулянтов (антитромбин выводится с мочой) и ослабления фибринолитической системы вследствие дефицита урокиназы.

Нарушение синтеза иммуноглобулинов и их потеря с мочой приводит к ***снижению******гуморального иммунитета*** и повышает риск развития инфекционных осложнений.

***Геморрагический диатез.*** Может быть обусловлен расстройствами как сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитопения вследствие миелотоксического действия уремических токсинов), так и коагуляционного (потеря с мочой факторов свертывания крови при протеинурии).

***Почечная артериальная гипертензия*** осложняет течение большинства нефропатий. Ее патогенез связывают прежде всего с активацией РААС, так как при заболеваниях почек часто уменьшается почечный кровоток, приводящий к повышенной секреции ренина из ЮГА. При этом повышение тонуса резистивных сосудов (их спазм) обусловлен как действием на гладкие мышцы сосудистой стенки ангиотензина II, так и вазопрессина (АДГ). Секреция АДГ усиливается из-за повышения осмоляльности плазмы крови, обусловленной гипернатриемией (вторичный альдостеронизм). Кроме того, избыток в крови Na+ приводит к повышению чувствительности сосудов к катехоламинам, отеку эндотелиоцитов и увеличению ОЦК (задержка воды способствует нормализации осмоляльности плазмы, но одновременно повышает АД). Гиперволемия особенно выражена у больных с олигурией и анурией при почечной недостаточности. В ряде случаев поврежденные почки уменьшают выработку важнейших депрессорных факторов — простагландинов и кининов. Артериальную гипертензию, в патогенезе которой этот механизм является ведущим, принято называть «ренопривной». У некоторых больных важную роль в патогенезе почечной артериальной гипертензии играет наследственная предрасположенность. При выраженном склерозе почечной артерии гипертензия может носить злокачественный характер и приводить к необходимости пересадки почки.

***Анемия***часто развивается у больных с патологией почек. В ее патогенезе могут играть роль несколько факторов: уменьшение продукции эритропоэтинов; потеря с мочой эритроцитов, железа, трансферрина при хронической патологии почек, сопровождающейся гематурией и протеинурией; повреждение костного мозга, усиление неэффективного эритропоэза, нарушение включения железа в гем под влиянием уремических токсинов, ингибиторов эритропоэза (см. «Хроническая почечная недостаточность»).

**5. Хроническая почечная недостаточность (ХПН)**

***Хроническая почечная недостаточность (ХПН)*** *— это синдром, развивающийся вследствие уменьшения числа и изменения функции оставшихся нефронов, сопровождающийся нарушением всех функций почек и завершающийся развитием уремии.* ХПН в 80% случаев развивается на фоне хронического гломерулонефрита, в 18% — на фоне хронического пиелонефрита и только 2% приходится на поликистоз и другие нефропатии (при гипертонической болезни, сахарном диабете, амилоидозе, подагре, стенозе почечной артерии). При хроническом воспалении паренхимы почек (иммуноопосредованном или инфекционном) происходит тромбоз и постепенное склерозирование гломерулярных сосудов. Количество функционирующих клубочков и площадь фильтрации мочи уменьшается. Оставшиеся неповрежденными нефроны гипертрофируются и выполняют большую нагрузку. По мере склерозирования (сморщивания) почек нарастает картина почечной недостаточности с характерными ренальными и экстраренальными проявлениями.

В развитии ХПН принято выделять 3 стадии: *латентную, азотемическую и уремическую.* В некоторых клиниках каждую из этих стадий подразделяют на А и Б подстадии.

*Латентная стадия.* Несмотря на склерозирование даже половины клубочков, из-за компенсаторной гипертрофии оставшихся нефронов в течение многих месяцев и даже лет может протекать незаметно со слабо выраженными проявлениями в виде «мочевого» синдрома, или отеков, или артериальной гипертензии. Однако функциональные резервы почек уже снижены и это выявляется специальными пробами. Понижен клиренс креатинина, указывающий на уменьшение клубочковой фильтрации, но не менее 50% от должной величины (т.е. не < 50—60 мл/мин), и на снижение экскреторной функции. Концентрация креатинина в крови начинает расти, но не превышает 0,18 ммоль/л.

*Азотемическая стадия* характеризуется склерозированием более 50% нефронов и выраженными признаками почечной недостаточности. Клиренс креатинина может составлять 50—10% от должной величины, а концентрация креатинина в крови колеблется от 0,19 ммоль/л в начале стадии до 0,71 ммоль/л — в конце. Растет величина остаточного азота, концентрация мочевины и других азотсодержащих веществ, что и определило название данной стадии ХПН. У больных выявляется «мочевой» синдром, гипо-или изостенурия, почти у всех — артериальная гипертензия, анемия, компенсированный почечный ацидоз. Эти изменения свидетельствуют о нарушении всех функций почек.

Важно помнить, что каждое новое увеличение мочевины и креатинина в крови является признаком прогрессирования заболевания, которое подтверждается также результатами патоморфологического исследования пунктата почечной ткани (число склерозированных нефронов увеличивается, а функционирующих — уменьшается).

*Уремическая стадия* ХПН начинается, как правило, с появления олигурии и особенно выражена на фоне анурии. Клиренс креатинина при этом снижается до 10 мл/мин и ниже, а концентрация креатинина в крови колеблется в интервале 0,72—1,24 ммоль/л. Уремия дословно означает «мочекровие», т.е. другими словами задержка в крови тех токсических продуктов метаболизма (прежде всего азотистых), которые должны выводиться из организма с мочой. *Уремия — это синдром, характеризующийся отравлением организма уремическими токсинами, тяжелой азотемией, гипергидратацией и нарушениями электролитного баланса, а также некомпенсированным негазовым ацидозом и нарушением функции всех важнейших систем.*

При уремии нарушаются все виды обмена веществ, и, прежде всего, водный и электролитный баланс. Гипергидратация в сочетании с гиперосмоляльньм синдромом приводит к гиперволемии, еще большему повышению АД, перегрузке сердца, повышению внутричерепного давления и может повлечь за собой отек мозга, отек легких или РДСВ (респираторный дистресс - синдром взрослых). Концентрация К+ и Mg+ в крови обычно повышается из-за массивного повреждения клеток. Концентрация Са2+, Na+ и Сl- в большинстве случаев снижается, что можно объяснить нарушением их всасывания в кишечнике, потерей с рвотными массами и поносом, перемещением в клетки и костную ткань, а также гидремией.

Уремия всегда сопровождается тяжелейшим некомпенсированным ацидозом, так как через оставшиеся гломерулы не фильтруются сульфаты и фосфаты, и, задерживаясь в крови, они уменьшают щелочные резервы. Но главным в механизме ацидоза является нарушение в канальцах процессов ацидо- и аммониогенеза и реабсорбции бикарбоната. К тому же на фоне развивающейся гипоксии и нарушенного обмена вещества усилено образование Н+ (накапливаются лактат, пируват, кетоновые тела и другие кислые продукты).

У 100% больных ХПН выявляется артериальная гипертензия еще в первых стадиях, но на фоне уремии она достигает критических цифр, так как повышенный тонус артериол в результате активации РААС сочетается с тяжелой гиперволемией.

Изменения со стороны центральной нервной системы можно назвать *уремической энцефалопатией.* Она проявляется сильной головной болью, нарушениями сна, патологическими рефлексами, менингеальными симптомами, а также помрачением и утратой сознания. Ее патогенез связан прежде всего с гипергидратацией, повреждением нервных структур уремическими токсинами, ацидозом, а также с дисбалансом электролитов.

Гипертрофия миокарда, аритмии, боли в сердце, шум трения перикарда (который врачи называют «похоронным звоном уремика») и другие проявления нарушения сердечной деятельности называют *уремической кардиопатией,* механизм которой имеет аналогичные объяснения.

Гиперсаливация, тошнота, рвота, понос, желудочно-кишечные кровотечения и другие нарушения ЖКТ объединяются термином *уремическая гастро- и энтеропатия.*

Их развитие обусловлено выделением уремических токсинов через слизистые оболочки.

Из-за возникновения легочной гипертензии (гипергидратация + сердечная недостаточность) и повышения проницаемости легочных сосудов у больных развивается *уремический пневмонит* с одышкой, хрипами, кашлем и другими признаками дыхательной недостаточности. Наибольшую угрозу представляет возможное развитие отека легких или РДСВ.

Почти у всех больных с ХПН наблюдается *реналъная остеодистрофия* (остеомаляция, остеопороз, оссалгии), так как под влиянием избытка паратгормона (его также относят к уремическим токсинам) костная ткань теряет кальций. Все усугубляется гипокальциемией (см. выше).

**6. Острая почечная недостаточность (ОПН)**

***Острая почечная недостаточность (ОПН)*** *— это синдром, развивающийся в результате нарушения всех функций почек и характеризующийся азотемией, нарушением водно-электролитного и кислотно-основного баланса.*

Различают 4 формы ОПН — преренальная, ренальная, постренальная и аренальная.

*Преренальная ОПН или острая циркуляторная нефропатия* может развиться при шоке, коллапсе, острой сердечной недостаточности, тяжелой гиповолемии, т.е. в тех случаях, когда из-за резкого падения системного артериального давления ниже 80 мм рт. ст. уменьшается почечный кровоток и ГД в капиллярах клубочков. При этом ЭФД снижается и даже приближается к нулю, фильтрация первичной мочи уменьшается или прекращается совсем. Падение АД ниже 50 мм рт. ст. влечет за собой развитие анурии.

*Ренальная ОПН может быть инфекционной, токсической и сосудистой.* Она может развиться при сепсисе, холере, КРАШ-синдроме, при отравлении грибами, ртутью, хлороформом и другими ядами, а также при тромбозе или эмболии сосудов почек. У детей ОПН иногда осложняет течение острого гломерулонефрита. Во всех этих случаях происходит повреждение всех отделов нефрона и нарушение всех функций почек.

*Постренальная ОПН* является следствием нарушения оттока мочи, например, при обтурации или сдавлении мочевыводящих путей (камни, опухоли, стриктуры, перегибы мочеточника и т.п.).

*Аренальная ОПН* может развиться в тех редких случаях, когда человек по какой-то причине лишается единственной имевшейся у него почки.

Механизм развития ОПН включает в себя несколько патогенетических факторов:

1) нарушение почечного кровотока, приводящее к снижению ЭФД и уменьшению фильтрации мочи в почечных клубочках;

2) гипоксическое повреждение канальцев, сопровождающееся отеком или даже некрозом эпителия;

3) повышенный выход мочевины и воды через поврежденные канальцы и собирательные трубки в мозговое вещество почек с последующим отеком интерстиция и сдавлением канальцев снаружи;

4) обтурация мочевыводящих путей цилиндрами, слущенным эпителием, детритом, нарушающая отток мочи и приводящая к повышению ДМП и снижению ЭФД в клубочках, т.е. к еще большему уменьшению фильтрации первичной мочи (см. выше).

В патогенезе ОПН важную роль может играть включающийся часто «порочный круг» (рис.1). Уменьшенный почечный кровоток, приводящий к снижению ЭФД и клубочковой фильтрации, одновременно вызывает гипоксическое повреждение канальцев и нарушение их функции, в том числе уменьшение реабсорбции Na+ Увеличение концентрации натрия в моче, протекающей по канальцам, приводит к стимуляции ЮГА и выбросу ренина. Образующийся ангиотензин II вызывает спазм приносящих артериол клубочков, т.е. еще большее снижение ГД и ЭФД. Таким образом данный «порочный круг» усиливает развитие олигурии и анурии.

В развитии ОПН принято выделять 4 периода: *начальный, период олигоанурии, период полиурии (восстановления диуреза) и выздоровления.*

Проявления и особенности *начального периода* зависят от причины ОПН (шок, коллапс, сепсис, отравление, КРАШ-синдром, ДВС-синдром и т.д.).

Самым опасным является второй *олигоанурический* период, продолжающийся обычно 1—2 недели. Многие врачи состояние больного в этом периоде не без оснований характеризуют как уремию. И хотя 2-я стадия ОПН действительно имеет много сходства с 3-й стадией ХПН, главное отличие их в том, что уремия при ХПН завершает необратимый патологический процесс склерозирования и сморщивания почек, а длительное (годами) течение болезни приводит к серьезным нарушениям со стороны других важнейших систем организма. Во 2-й стадии ОПН величина клубочковой фильтрации (клиренс креатинина) может быть снижен до 10 мл/мин и менее. Больной за сутки выделяет очень мало (50 мл и менее) темной, мутной мочи, содержащей цилиндры, белок, эритроциты. Нарушение экскреторной и фильтрационной функции почек влечет за собой развитие тяжелой азотемии (остаточный азот растет до 300—350 ммоль/л, мочевина до 20 ммоль/л и выше, креатинин—до 0,9—1,3 ммоль/л). Задержка воды приводит к гиперволемии, перегрузке сердца и его дилатации, к повышению внутричерепного давления и появлению менингеальных симптомов, спутанности сознания. На фоне выраженного генерализованного отечного синдрома наибольшую угрозу для жизни больного представляет развитие отека мозга, отека легких и респираторного дистресс-синдрома (РДСВ), так как на фоне легочной гипертензии под влиянием эндогенных токсических веществ более чем в два раза повышается проницаемость легочных капилляров.

Из-за повреждения канальцев развивается тяжелый некомпенсированный почечный ацидоз. Мочевина и другие токсичные продукты начинают выделяться через кожу (может быть дерматит), через слизистые оболочки (возникают язвенно-некротические повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с тошнотой, рвотой, кровотечениями), в полость перикарда (сухой перикардит с шумом трения перикарда), через легкие (может развиться пневмония, РДСВ).

Дисбаланс электролитов обычно проявляется гиперкалиемией (реже гипокалиемией) и гипермагниемией из-за массивного разрушения клеток. Концентрация натрия, кальция и хлора обычно снижается. Это может быть обусловлено уменьшением их всасывания в кишечнике, потерей с рвотными массами, перемещением в клетки и гидремией. У больных может развиться анемия, геморрагический синдром (иногда и ДВС-синдром). Характерно также резкое снижение иммунитета.

При увеличении *К+ в крови более 7 ммоль/л, мочевины — до 24 ммоль/л, появлении дыхания Куссмауля (признак тяжелого ацидоза)* больному показан гемодиализ. Необходимо проводить восстановление ВЭБ и КЩС, выводить токсические метаболиты, уменьшать азотемию, проводить профилактику инфекции и других осложнений. Патологический процесс при ОПН, в отличие от ХПН, является обратимым, поэтому за то время, пока аппарат «искусственная почка» будет выполнять функции поврежденных органов, в почках начнется процесс восстановления.

*Полиурический период (восстановления диуреза)* называется так потому, что вначале происходит восстановление процесса фильтрации в клубочках и, хотя клиренс креатинина до конца периода остается сниженным, из-за нарушенной концентрационной функции канальцев развивается полиурия и гипостенурия. Если в предыдущем периоде больному угрожала гипергидратация, то в этом периоде — не менее опасное по своим последствиям обезвоживание. Сохраняется «мочевой» синдром и резкое снижение иммунитета. Только к концу периода возвращаются к норме клиренс креатинина и величина остаточного азота в крови.

Для того, чтобы нормализовались все показатели гомеостаза необходимо около двух лет *(период выздоровления).* У некоторых больных после ОПН может развиться хронический пиелонефрит, хроническая почечная недостаточность или артериальная гипертензия.