КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК

Кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ФПКиП

к.м.н.,доцент Николаева Н.В.

Доцент Н.В.Николаева

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

- (от греч. *pathos* - болезнь, страдание и *logos* - учение, наука) - **основная интегративная фундаментальная медикобиологическая наука, изучающая наиболее общие закономерности возникновения, развития и исхода заболеваний**

Патофизиология

часто называют наукой о жизнедеятельности больного человека и животного или физиологией и биохимией больного организма.

Основным предметом изучения патофизиологии являются:

1) причины и механизмы функциональных и биохимических нарушений, лежащих в основе болезни;
2) механизмы приспособления и восстановления нарушенных при болезни функций (механизмы выздоровления).

ОСНОВНАЯ ЗАДАЧА ПАТОФИЗИОЛОГИИ (КАК ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИКОБИОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ)

получение новых знаний

о патогенетической сущности болезни

и механизмах выздоровления (саногенеза)

СОХРАНЕНИЕ ПОСТОЯНСТВА ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ (ГОМЕОСТАЗА) ОРГАНИЗМА

- 1) поддержание на постоянном уровне объема внеклеточной жидкости и ее осмолярности путем влияния на размер экскреции воды и натрия;
- 2) регуляция содержания во внеклеточной жидкости калия, магния, кальция, фосфора, хлора и других электролитов;
- 3) участие в поддержании на нормальном уровне pH крови путем задержки в организме, удаления и продукции кислых и щелочных субстанций;
- 4) удаление из плазмы крови токсических и конечных продуктов обмена, избытка глюкозы, аминокислот, пептидов и полипептидов, в том числе различных гормонов, а также чужеродных веществ (лекарственные препараты, яды и пр.);
- 5) участие в регуляции кровяного давления и эритропоэза.

ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ РАБОТЫ ПОЧЕК

- фильтрации составных компонентов плазмы
- реабсорбции
- секреции
- синтеза ряда веществ

ПРОЦЕСС ФИЛЬТРАЦИИ

осуществляется в начальной части нефрона - почечных клубочках, где образуется первичная моча

В среднем фильтрационное давление составляет 18 мм рт.ст.

Движущей силой, обусловливающей процесс фильтрации, является фильтрационное давление, которое создается в результате разности между

1.**гидростатическим давлением в капиллярах клубочка** (50-55 мм рт.ст.), способствующим прохождению элементов плазмы крови через трехслойную мембрану в просвет капсулы Боумена

2. противоположно действующими силами, создаваемыми **онкотическим давлением плазмы крови** (20-28 мм рт.ст.) и **давлением в капсуле Боумена** (12 мм

СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

клиренса веществ, которые в почках только фильтруются, но не реабсорбируются и несекретируются в почечных канальцах (таким, например, является полисахарид инулин).

Клиренс (от англ. *clear* - очищать) соответствует объему плазмы крови, который полностью очистился от данного вещества за 1 мин.

Для определения клиренса необходимо установить концентрацию используемого вещества, например инулина, в моче (М) и плазме крови (К) и количество мочи (Д), выделившейся за 1 мин:

Клиренс = М/К х Д [мл/мин].

СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

- Установлено, что СКФ составляет
- у мужчин 120-125 мл/мин,
- у женщин - 110 мл/мин.
- Суточный объем клубочкового фильтрата равен 170-180 л.
- У человека в возрасте 70 лет и старше СКФснижается наполовину.
- В клинических условиях чаще прибегают к определению СКФ по клиренсу эндогенного креатинина. В норме его клиренс составляет
- 97-137 мл/мин для мужчин
- 88-128 мл/мин для женщин из расчета на 1,73 $м^2$ поверхности тела.

Несмотря на огромный объем клубочкового фильтрата (первичной мочи), у человека выделяется за сутки 0,8-1,5 л окончательной мочи.

Такое резкое уменьшение объема выделяемой почками жидкости объясняется тем, что в почечных канальцах происходит **процесс усиленной реабсорбции воды,** а также электролитов, глюкозы, аминокислот и других веществ.

ПОСТУПЛЕНИЕ ЭТИХ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ СТЕНКУ КАНАЛЬЦЕВ В ИНТЕРСТИЦИЙ И ЗАТЕМ В ОКОЛОКАНАЛЬЦЕВЫЕ КАПИЛЛЯРЫ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ С ПОМОЩЬЮ РАЗЛИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ

- 1) активный транспорт веществ с затратой энергии против электрохимического или концентрационного градиента специфическими переносчиками;
- 2) пассивный транспорт веществ по концентрационному, осмотическому или электрохимическому градиентам (таким образом транспортируются вода, бикарбонаты, мочевина, ионы Cl);
- 3) транспорт белков, осуществляемый главным образом путем пиноцитоза.

Различают

Пороговые вещества всасываются лишь до тех пор, пока их концентрация в крови не достигнет определенного уровня. К ним относятся глюкоза, аминокислоты, сульфаты, фосфаты и бикарбонаты.

Беспороговых вещества их всасывание не зависит от их концентрации в крови.

Особенностью функционирования проксимального канальца

- является то, что происходящая в нем реабсорбция пропорциональна клубочковой фильтрации: процент реабсорбции остается постоянным при любых изменениях СКФ, в особенности это касается Na+ и воды

Наиболее интенсивно процессы реабсорбции происходят в проксимальном канальце:

- 60-65% профильтровавшихся воды и натрия, а
- K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-}, Cl^-, HCO_3^-,
- реабсорбируются белки,
- витамины,
- аминокислоты,
- глюкоза,
- мочевина и мочевая кислота

Всасывание происходит с эквивалентным количеством воды, и поэтому содержимое канальца остается **изотоничным плазме**

- **В тонком нисходящем фрагменте петли Генле** происходит реабсорбция воды и мочевой кислоты.
- **Толстый восходящий фрагмент петли** совершенно непроницаем для воды, но здесь осуществляется активная реабсорбция электролитов (Na+, K+, Mg^{2+}, Cl^{-}).
- Процессы реабсорбции продолжаются **в дистальном канальце и собирательной трубочке.** Здесь всасываются Na^{+}, Cl^{-}, Ca^{2+}, H_2O и мочевина.

Особенностью функционирования этих отделов является то, что здесь ***процессы реабсорбции и секреции*** регулируются различными гормонами и зависят от потребностей организма. *Такой вид всасывания называется* ***факультативным*** в отличие *от* ***облигатного*** типа реабсорбции в проксимальном отделе нефрона

ПРОЦЕССЫ СЕКРЕЦИИ

Активное выделение ряда веществ в канальцевую жидкость, при этом одни из выделяемых веществ образуются в самом почечном эпителии (H^+ и NH_3), а другие извлекаются эпителием из внеклеточной жидкости с помощью специфических транспортных систем.

- **В проксимальном отделе нефрона** секретируются в канальцевую жидкость H^+, NH_3, щавелевая, мочевая и желчные кислоты, адреналин, ацетилхолин, гистамин, серотонин, тиамин, а также диодраст, парааминогиппуровая кислота, различные лекарственные вещества: пенициллин, индометацин, атропин, морфин,
- **В дистальном отделе канальцев** происходит секреция ионов H^+, K^+, аммиака хинин, салициловая кислота, фуросемид и др..

ПРОЦЕССЫ РАЗВЕДЕНИЯ И КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ

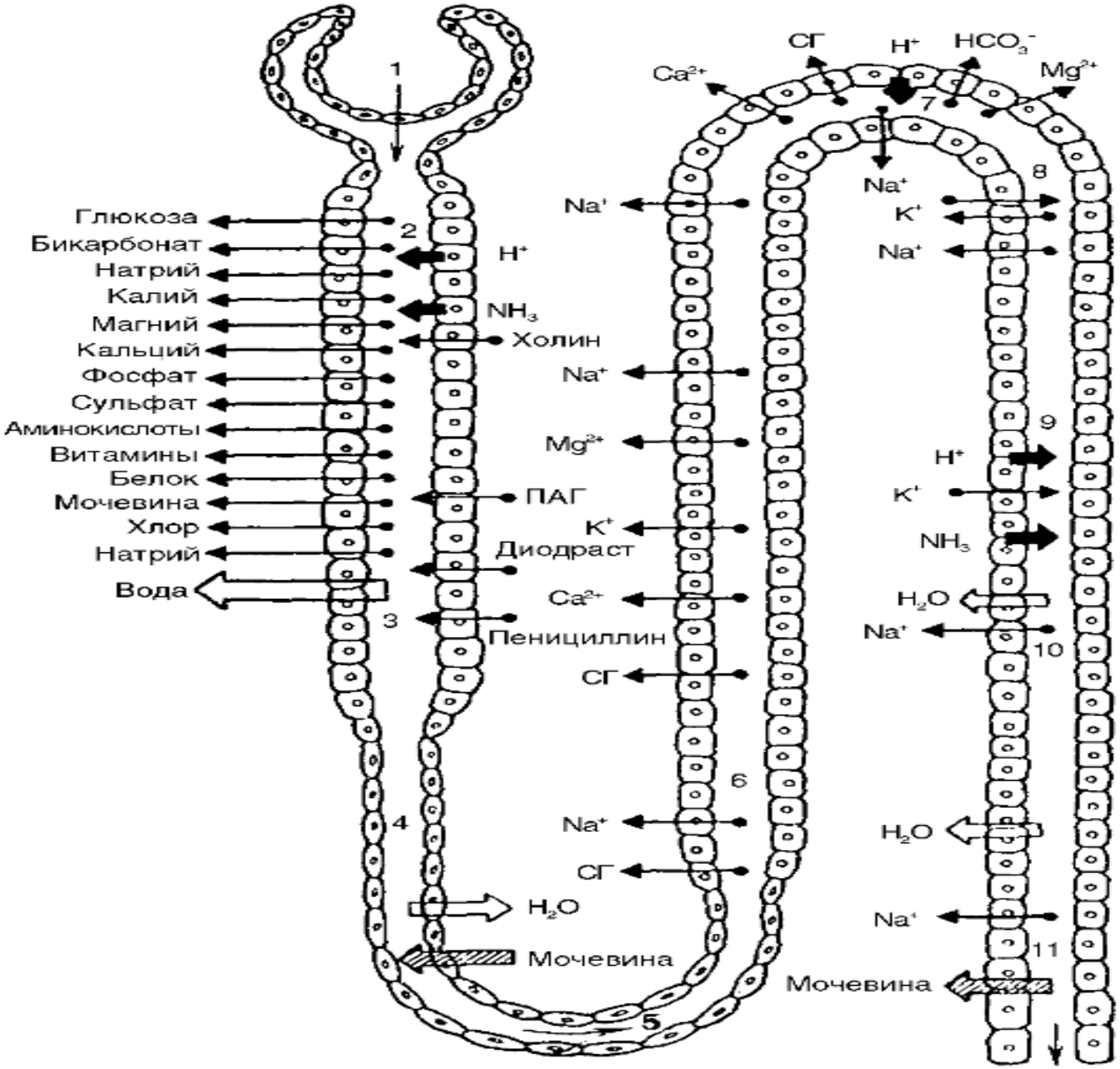
совершаются при участии

- петли Генле,
- собирательных трубочек,
- интерстиция
- сосудов мозгового слоя почек

в присутствии антидиуретического гормона (АДГ)

Объем и плотность мочи у здорового человека могут колебаться в широких пределах в зависимости от количества поступившей в организм жидкости. Способность почек к концентрированию и разведению мочи устанавливается путем:

- пробы Зимницкого
- проб с сухоядением и водной нагрузкой


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
Глюкоза
Бикарбонат
Натрий
Калий
Магний
Кальций
Фосфат
Сульфат
Аминокислоты
Витамины
Белок
Мочевина
Хлор
Натрий
Вода
H+
NH3
Холин
ПАГ
Диодраст
Пенициллин
Na+
Mg2+
K+
Ca2+
Cl-
H2O
Мочевина
HCO3-

ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК В НОРМЕ

- Суточный объем мочи при обычной водной нагрузке равен 0,8-1,5 л.
- Относительная плотность ее колеблется в зависимости от объема поступившей в организм жидкости в пределах от 1002 до 1035.
- Реакция мочи кислая, pH колеблется от 5,0 до 7,0.
- В составе мочи могут присутствовать единичные эритроциты и лейкоциты, клетки плоского эпителия, иногда гиалиновые цилиндры, кристаллы солей

НЕЭКСКРЕТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

- системного кровяного давления
- эритропоэза
- катаболизме гормонов и других биологически активных веществ

НЕЭКСКРЕТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

- в ЮГА почек образуется ренин, являющийся пусковым звеном (РААС), которая играет важнейшую роль в регуляции сосудистого тонуса.
- гормон эритропоэтин, который регулирует процессы дифференцировки, размножения и созревания клеток, участвующих в эритропоэзе.

НЕЭКСКРЕТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

В первичную мочу поступают из плазмы крови различные пептиды и полипептиды, в том числе гормоны полипептидной природы, такие, как гастрин, инсулин, глюкагон, вазопрессин, аденокортикотропный гормон (АКТГ), паратгормон, пролактин, а также ангиотензин-II и брадикинин.

В щеточной кайме эпителия проксимальных канальцев имеются пептидазы, которые расщепляют поступившие в первичную мочу пептиды и полипептиды до аминокислот.

В проксимальных канальцах синтезируется активная форма витамина D - 1,25 $(OH)_2$ D_3 (кальцитриол), которая необходима для транспорта кальция через стенку кишечника и эпителий канальцев

ПОЧЕЧНЫЙ КРОВОТОК

В ряде случаев потребление O_2 в ткани почек идет более интенсивно, чем в миокарде.

Доставка в почки требующегося количества O_2 и источников энергии, а также огромный объем клубочковой фильтрации могут осуществляться лишь при обильном кровоснабжении.

Через почки взрослого человека проходит 1,1-1,2 (л/мин); (около 20-25% минутного объема сердца).

Наибольший объем притекающей к почкам крови приходится на корковое вещество, где находятся клубочки и проксимальные канальцы.

ОБЪЕМ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА

ПК = ПП/(1-Ht),

ПК - объем почечного кровотока (мл/мин);

ПП - величина почечного плазмотока (мл/мин);

Ht - показатель гематокрита

Снижение почечного кровотока происходит при:

- ✓ уменьшении объема циркулирующей крови,
- ✓ гипотонии,
- ✓ атеросклерозе,
- ✓ тромбозе и эмболии почечных сосудов,
- ✓ уменьшении массы почечной ткани

НАРУШЕНИЕ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

К **почечным причинам** снижения фильтрации относятся:

- уменьшение числа функционирующих клубочков вследствие замещения их фиброзной тканью, деструктивных процессов в почках;
- снижение проницаемости фильтрующей мембраны в связи с прорастанием соединительной тканью, осаждением на ней иммунных комплексов, аутоантител;
- склеротические изменения в приносящих артериолах и междолевых сосудах;
- увеличение давления в полости капсулы Боумена по причине повышения внутрипочечного давления при отеке интерстиция или нарушения проходимости канальцев и мочевыводящих путей

НАРУШЕНИЕ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Внепочечными причинами уменьшения фильтрации могут быть:

- 1) снижение системного кровяного давления в связи с сердечной или сосудистой недостаточностью, кровопотерей, обезвоживанием; при падении систолического артериального давления ниже 50 мм рт.ст. фильтрация прекращается полностью;
- 2) повышение онкотического давления плазмы крови в результате увеличения концентрации белков, что может произойти при повышенном их синтезе (например, при миеломной болезни), введении белковых препаратов или сгущении крови.

ПОВЫШЕНИЕ ОБЪЕМА ФИЛЬТРАЦИИ

- 1) при снижении онкотического давления плазмы крови в результате гипопротеинемии (белково-калорийное голодание, нефротический синдром, разжижение крови при увеличенном приеме жидкости и др.);
- 2) при повышении проницаемости клубочковой мембраны под действием иммунных комплексов, аутоантител, продуктов ПОЛ, кининов, гистамина;
- 3) при рефлекторном повышении тонуса отводящей артериолы и (или) расслаблении приводящей, что имеет место при возбуждении симпатической нервной системы на начальной стадии лихорадки, при гипертонической болезни и др.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ КАНАЛЬЦЕВ

- ✓ реабсорбции
- ✓ экскреции
- ✓ секреции в канальцах
- ✓ расстройствами водноэлектролитного обмена
- ✓ кислотно-основного равновесия
- ✓ обмена глюкозы
- ✓ аминокислот
- ✓ гормонов

ТУБУЛОПАТИИ

- это заболевания, обусловленные нарушением транспортных функций эпителия почечных канальцев в связи с отсутствием или качественными изменениями белков-переносчиков, тех или иных ферментов, рецепторов для гормонов или дистрофическими процессами в стенке канальцев

По этиологии

- **первичные** (наследственные)
- **вторичные** (под действием лекарственных препаратов (например, тетрациклина с истекшим сроком годности), при отравлении солями лития, висмута, ртути, свинца, кадмия; при обширных ожогах, гиперпаратиреозе, злокачественных опухолях различных органов, миеломе, пиелонефрите, интерстициальном нефрите.

В зависимости от локализации дефекта

- Проксимальные
- Дистальные

ПРОКСИМАЛЬНЫЕ ТУБУЛОПАТИИ

- **Фосфатурия:**

Возникает вследствие нарушения реабсорбции фосфатов; она сопровождается гипофосфатемией, рахитоподобными изменениями в костях (гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит). Полагают, что в механизме развития фосфатурии играют роль отсутствие транспортного белка для фосфатов, а также недостаток рецепторов для связывания кальцитриола.

- **Почечная глюкозурия:**

Реабсорбция глюкозы в кровь происходит в проксимальном канальце с помощью специального переносчика, который одновременно присоединяет и глюкозу, и Na+-ионы. Экскреция глюкозы с мочой происходит в том случае, если количество профильтровавшейся в клубочках глюкозы превышает реабсорбционную способность канальцев. Почечная глюкозурия характеризуется понижением почечного порога для глюкозы вследствие уменьшения максимальной способности канальцев ее реабсорбировать.

Почечная глюкозурия может быть: 1. самостоятельным заболеванием наследственной природы , 2.одним из симптомов других тубулопатий, например **синдрома де Тони-Дебре-Фанкони.**

В отличие от сахарного диабета при **почечной глюкозурии** содержание глюкозы в крови нормально или понижено.

Проксимальные тубулопатии

- **Почечная гипераминоацидурия:**

Обусловлена отсутствием одного или нескольких транспортных белков-переносчиков, участвующих в реабсорбции аминокислот.

Цистинурия

при изолированном выпадении специфической транспортной системы, необходимой для реабсорбции цистина.
Заболевание наследуется по аутосомнорецессивному типу.
Иногда нарушается реабсорбция не только цистина, но и лизина, аргинина, орнитина.
Цистин плохо растворим в кислой моче и может выпадать в осадок, из которого образуются цистиновые камни.
Щелочная реакция мочи способствует растворению цистина.

- **проксимальный почечный ацидоз**

ДИСТАЛЬНЫЕ ТУБУЛОПАТИИ

- **почечный водный диабет**, который чаще является наследственным рецессивным, сцепленным с полом заболеванием:

основа-отсутствие реакции почек на АДГ, что ведет к нарушению реабсорбции воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках.

В результате развивается:

- ✓ полиурия (до 30 л/сутки)
- ✓ полидипсией
- ✓ гипостенурия 1005
- ✓ АДГ в крови нормально.

- **псевдогипоальдостеронизм**
- **дистальный почечный канальцевый ацидоз**

ОБМЕН НАТРИЯ

В норме в почечных клубочках фильтруется

550-600 г Na за сутки, а выделяется с мочой только 3-6 г. Поступивший в клубочковый фильтрат Na последовательно реабсорбируется во всех отделах почечных канальцев:

65% профильтровавшегося натрия реабсорбируется в проксимальном извитом канальце,

35% - в толстом восходящем фрагменте петли Генле, дистальном извитом канальце и собирательной трубочке.

Основное количество натрия поступает в клетки канальцевого эпителия за счет Na+-H+-обмена

К факторам, стимулирующим задержку натрия:

- сердечная недостаточность
- цирроз печени
- нефротический синдром
- обезвоживание
- острый гломерулонефрит

Повышение экскреции натрия с мочой происходит под действием :

- предсердного натрийуретического фактора,
- прогестерона,
- паратгормона и глюкагона.

К внутрипочечным факторам, усиливающим натрийурез и диурез, относятся:

- кинины (в клетках дистальных канальцев)
- простагландины Е (мозговое вещество почек)

В РЕГУЛЯЦИИ РЕАБСОРБЦИИ НАТРИЯ В ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦАХ ИГРАЕТ РОЛЬ ТАКЖЕ ВЕЛИЧИНА ОНКОТИЧЕСКОГО И ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ В ОКОЛОКАНАЛЬЦЕВЫХ КАПИЛЛЯРАХ

Это объясняется наличием

феномена клубочково-канальцевого баланса

Суть его состоит в том, что изменению СКФ всегда сопутствует однонаправленное изменение реабсорбции натрия

Только резкое уменьшение количества нефронов в конечной стадии ХБП сопровождается задержкой натрия в организме.

Усиленная потеря натрия с мочой может происходить при поликистозе почек, пиелонефрите, гидронефрозе и других заболеваниях, сопровождающихся деструкцией мозгового слоя почек.

ОБМЕН КАЛИЯ

Поступивший в клубочковый фильтрат К последовательно реабсорбируется:

90% в проксимальном извитом канальце и толстом восходящем фрагменте петли Генле.

Количество выделяемого с мочой К зависит от секреции его в связующих канальцах и собирательных трубочках, которая усиливается при гиперкалиемии

ПРИЧИНАМИ ИЗБЫТОЧНОЙ ПОТЕРИ КАЛИЯ С МОЧОЙ МОГУТ БЫТЬ:

- 1) гиперальдостеронизм (болезнь Конна, синдром Кушинга, адреногенитальный синдром), лечение глюкокортикоидами, некоторыми мочегонными препаратами;
- 2) повышенная скорость продвижения канальцевой жидкости;
- 3) проксимальный канальцевый ацидоз;
- 4) пенициллин и его производные, вызывающие повышенную потерю калия путем стимуляции его секреции клетками дистального отдела нефрона; гентамицин и другие антибиотики аминогликозидной природы способствуют повышенной экскреции калия в связи с непосредственным повреждением эпителия канальцев

ЗАДЕРЖКА ВЫВЕДЕНИЯ КАЛИЯ ПОЧКАМИ

резком снижении СКФ(менее 10 мл/мин)

- обструкции мочевыводящих путей
- амилоидозе почки,
- трансплантации
- недостаточной секреции альдостерона (гипокортицизм, наследственный дефект биосинтеза альдостерона, угнетение его образования гепарином)

Возникающая при этом гиперкалиемия может вызвать остановку сердца

ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТОВ

Поступивший в клубочковый фильтрат Ca^{2+} последовательно реабсорбируется:

- более 50 % в проксимальном извитом канальце
- петля Генле (восходящий фрагмент) и дистальный каналец

Нереабсорбировавшийся Ca^{2+} выделяется с мочой.

ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТОВ

Фосфаты относятся к пороговым веществам, т.е. их реабсорбция осуществляется только в том случае, если их концентрация в сыворотке крови ниже пороговой.

В реабсорбции фосфатов принимают участие все отделы канальцев, но главную роль играет их проксимальный сегмент.

При нормальных условиях с мочой выделяется около 10% поступивших в клубочковый фильтрат фосфатов.

Если концентрация фосфатов в сыворотке крови превышает пороговый уровень, то размер их экскреции с мочой увеличивается

ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТОВ

- Процессы реабсорбции и экскреции кальция и фосфатов находятся **под гормональным контролем** (паратгормоном, тиреокальцитонином и кальцитриолом)
- При ОПП и ХБП, снижается реабсорбция кальция не только в почечных канальцах, но и в кишечнике; возникает гипокальциемия.
- СТГ увеличивает экскрецию кальция, но повышает реабсорбцию фосфатов в почках. Такое же действие на реабсорбцию фосфатов оказывают тироксин и витамин D_3, кроме того, реабсорбция фосфатов усиливается при гипопаратиреозе. При резком уменьшении объема клубочковой фильтрации происходит задержка фосфатов в крови, развивается гиперфосфатемия

РОЛЬ ПОЧЕК В ОБМЕНЕ ВОДЫ И ЕГО НАРУШЕНИЯХ

В норме из 170-180 л/сутки образующегося в клубочках ультрафильтрата в виде мочи выводится только 0,8-1,5 л,

99% реабсорбируется канальцами.

Основным местом всасывания воды являются проксимальные канальцы, здесь реабсорбируется 60- 65% клубочкового фильтрата независимо от его объема.

На этом основании обратный транспорт воды в проксимальных канальцах называется **облигатным.** Он является пассивным

РОЛЬ ПОЧЕК В ОБМЕНЕ ВОДЫ И ЕГО НАРУШЕНИЯХ

Реабсорбция воды в дистальном канальце и собирательной трубочке подвержена значительным колебаниям в зависимости от потребностей организма. Она называется **факультативной** и регулируется антидиуретическим гормоном (АДГ).

С мочой выделяется только избыточное, т.е. ненужное для поддержания гомеостаза количество воды.

Механизм регуляции водного обмена в почках лежит в основе их способности **к разведению и концентрированию** мочи, которая выражается в том, что экскретируемые электролиты и продукты обмена веществ могут выделяться как в большом, так и в малом объеме жидкости, причем ее относительная плотность колеблется от 1002 до 1035.

Нарушение концентрационной способности почек происходит при уменьшении количества функционирующих нефронов в случае ХБП, развитии дистрофических изменений в канальцевом эпителии (ОПП, пиелонефрит, амилоидоз), при склеротических процессах в интерстиции и сосудах мозгового слоя почек (интерстициальный нефрит), при прекращении продукции АДГ (несахарное мочеизнурение)

При утрате способности почек к разведению и концентрированию мочи возникают состояния **изо- и гипостенурии.** выделяется моча с относительной плотностью, близкой к таковой клубочкового фильтрата (1010); при гипостенурии плотность мочи еще ниже.

Задержка воды происходит на стадии олигоанурии при острой почечной недостаточности (ОПП), в конечной стадии ХБП и при остром гломерулонефрите в результате снижения СКФ, а также вследствие нарушения проходимости канальцев или внепочечных мочевыводящих путей. При этом происходит увеличение объема внеклеточной жидкости (гипергидратация), которое может осложниться развитием отеков и АГ. Повышенная потеря воды с мочой отмечается на стадии полиурии при ОПП и ХБП, при несахарном мочеизнурении и **осмотическом диурезе**

РОЛЬ ПОЧЕК В ПОДДЕРЖАНИИ КИСЛОТНООСНОВНОГО РАВНОВЕСИЯ И ЕГО НАРУШЕНИЯХ

- удалять из крови избыток кислых продуктов (нелетучих кислот),
- секретировать и экскретировать H^+,
- реабсорбировать и выделять с мочой ионы бикарбоната - HCO_3^-

Реабсорбция бикарбоната происходит главным образом в проксимальном извитом канальце при участии фермента карбоангидразы и H^+.

Бикарбонат относится к пороговым веществам и появляется в моче только в том случае, когда его концентрация в плазме превышает 28 ммоль/л.

Выделение бикарбоната с мочой имеет место при алкалозе и расценивается как одно из проявлений участия почек в поддержании кислотно-основного равновесия

Важную роль в поддержании кислотно-основного равновесия играет выделение с мочой избытка H^+. В организме человека образуется за сутки 60-100 ммоль H^+. Они удаляются почками посредством секреции их эпителием канальцев

НАРУШЕНИЕ СПОСОБНОСТИ К РЕАБСОРБЦИИ БИКАРБОНАТА И ЭКСКРЕЦИИ ВОДОРОДНЫХ ИОНОВ ЛЕЖИТ В ОСНОВЕ РАЗВИТИЯ ПОЧЕЧНОГО КАНАЛЬЦЕВОГО АЦИДОЗА (ПКА)

Развитие **проксимального ПКА** связано с понижением реабсорбции бикарбоната в проксимальных канальцах. В результате с мочой выделяется большое количество $NaHCO_3$, а содержание его в плазме крови снижается, вместе с тем повышается содержание ионов хлора; возникает метаболический ацидоз.

Проксимальный ПКА может быть

- самостоятельным (наследственным) заболеванием
- вторичным явлением, возникающим при отравлении просроченным тетрациклином или тяжелыми металлами, при амилоидозе, нефротическом синдроме

Развитие **дистального ПКА** обусловлено отсутствием секреции H+ на уровне дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек. Вследствие этого не происходит подкисления мочи, она имеет щелочную реакцию. Наблюдается задержка в крови кислот, что также ведет к развитию метаболического ацидоза. Щелочная реакция канальцевой жидкости понижает растворимость солей кальция и фосфатов, они выпадают в осадок с образованием камней.

Дистальный ПКА также может быть

- наследственным
- приобретенным (при отравлении анальгетиками, литием, витамином D, при нарушении оттока мочи, при пиелонефрите, гипертиреозе, первичном гиперпаратиреозе и ряде аутоиммунных заболеваний)

РЕНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Полиурия *(polys* - много, *uron* - моча) характеризуется увеличением объема суточного диуреза свыше 2000 мл независимо от объема выпитой жидкости. В механизме развития полиурии играют роль увеличение клубочковой фильтрации плазмы крови и (или) уменьшение реабсорбции жидкости в канальцах. Последнее имеет место на полиурической стадии острой и хронической почечной недостаточности, а также при прекращении секреции АДГ.

Олигурия *(olygos* - малый) характеризуется снижением суточного диуреза до 500-200 мл. Причинами этого могут являться уменьшение объема клубочкового фильтрата, усиление реабсорбции воды в канальцах почек или затруднение оттока мочи. У здорового человека олигурия возникает при ограничении принимаемой жидкости.

- **Анурия** *(an* - отсутствие) характеризуется прекращением мочеотделения или выделением мочи в количестве менее 200 мл/ сутки. По механизму развития различают анурию преренальную, ренальную и постренальную.
- **преренальной анурии** является прекращение мочеотделения в результате рефлекторного торможения функции почек при сильных болевых ощущениях. Травма, заболевание одной почки или сдавление одного мочеточника тормозят функцию второй почки и также могут вызвать анурию. В механизме развития рефлекторной анурии играют роль спазм приносящих артериол почечных клубочков и стимуляция секреции АДГ.
- **Ренальная анурия** возникает на определенной стадии ОПП в связи с резким снижением объема клубочковой фильтрации и закупоркой канальцев.
- **Постренальная анурия** имеет место при наличии препятствия для оттока мочи на каком-либо уровне мочевого тракта, а также при параличе мочевого пузыря.
- превалирование ночного диуреза над дневным - **никтурия** (от *nictos* - ночь), тогда как у здорового человека объем дневного диуреза составляет 65-80% от общего объема суточной мочи.
- Частота мочеиспускания может увеличиваться **(поллакиурия,** от греч. *pollakis* - часто) или снижаться **(оллакизурия,** от греч. *ollakis* - редко).

- **Гиперстенурия** *(hyper* - много, *sthenos* - сила) характеризуется увеличением относительной плотности мочи более 1030 вследствие усиления процесса реабсорбции воды в дистальном отделе нефрона (при сухоядении, больших внепочечных потерях внеклеточной жидкости).
- **Гипостенурия** *(hypo* - мало) означает снижение относительной плотности мочи (1002-1012); при пробе с сухоядением относительная плотность мочи не достигает 1026.
- **Изостенурия** *(isos* - равный) - относительная плотность мочи очень мало колеблется в течение суток и соответствует относительной плотности клубочкового фильтрата (1010).
- Гипо- и изостенурия свидетельствуют о нарушении концентрационной способности почек. Это происходит при ренальной форме ОПП, ХБП, гипофункции надпочечников, отсутствии АДГ, а также при гиперкальциемии и дефиците калия, которые нарушают нормальное действие АДГ на клетки собирательных трубочек и дистальных извитых канальцев.

ПРОТЕИНУРИЯ

- В норме проникновению белков плазмы крови в клубочковый фильтрат препятствуют гломерулярный фильтр (эндотелий, базальная мембрана, подоциты) и электростатический заряд этих структур, который отталкивает отрицательно заряженные молекулы, в том числе молекулы альбумина. Заряд клубочкового фильтра обусловлен присутствием в нем **сиалогликопротеина и гликозаминогликанов.**
- У здорового человека в клубочках из плазмы крови фильтруется 0,5 г белка/сутки (преимущественно альбумина). Значительная часть поступившего в клубочковый фильтрат белка реабсорбируется в проксимальных канальцах посредством пиноцитоза. Некоторая часть поступающего в мочу белка образуется в эпителии петли Генле и дистальных канальцев - это уропротеин Тамма- Хорсфалля, являющийся сложным гликопротеином.

ПРОТЕИНУРИЯ

- Общее количество белка, выделяющегося с суточной мочой, в норме составляет около 50 мг и не обнаруживается обычными лабораторными методами.
- **Выделение с мочой более 150 мг белка/сутки называется протеинурией**

ПРОТЕИНУРИЯ

По механизму развития различают:

- **клубочковую** (повышенной проницаемостью клубочкового фильтра)
- **канальцевую** (нарушением реабсорбции белка в проксимальном канальце вследствие недостаточности функции эпителия или снижения оттока лимфы от ткани почек)

- **ортостатическая** (чаще в молодом возрасте) при длительном стоянии или ходьбе; при смене положения тела на горизонтальное она исчезает
- **протеинурия напряжения** (наблюдается примерно у 20% здоровых людей после тяжелой физической нагрузки)
- **лихорадочная** (чаще у детей и стариков; при нормализации температуры тела она исчезает)
- **застойная** (при застойной недостаточности кровообращения)
- **идиопатическая** (обнаруживается иногда у здоровых людей при медицинском обследовании, она имеет преходящий характер)
- **протеинурии у здоровых женщин в конце беременности**

Общей особенностью всех видов функциональной протеинурии являются ее небольшие размеры - **обычно не более 1 г белка/сутки.**

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОТЕИНУРИЯ

- преренальную
- ренальную
- постренальную

- **Преренальная протеинурия** (или перегрузочная) устанавливается при повышенном содержании в плазме крови низкомолекулярных белков, таких, как легкие цепи иммуноглобулинов (белок БенсДжонса), миоглобин, гемоглобин, лизоцим. Эти белки легко проходят через клубочковый фильтр, но не полностью реабсорбируются канальцевым эпителием. Такой вид протеинурии развивается при миеломной болезни, моноцитарном лейкозе, рабдомиолизе, внутрисосудистом гемолизе и др. **Размер преренальной протеинурии может достигать 20 г белка/сутки.**
- **Ренальная протеинурия** может быть связана с поражением как клубочков, так и канальцев. Она развивается при гломерулонефритах, интерстициальном нефрите, пиелонефрите, амилоидозе, остром канальцевом некрозе, тубулопатиях и некоторых других заболеваниях. **Выделение белка с мочой колеблется в пределах 1-3 г белка/сутки и выше**. Если оно превышает 3 г белка/сутки, развивается нефротический синдром.
- **Постренальная протеинурия** (внепочечная) регистрируется при заболеваниях мочевыводящих путей, она обусловлена поступлением в мочу экссудата.

- **Цилиндрурия** – различают:
- гиалиновые, зернистые, эпителиальные, жировые, восковидные, гемоглобиновые, эритроцитарные и лейкоцитарные.
- Матрицей цилиндров являются белки. Гиалиновые цилиндры состоят почти исключительно из белка Тамма-Хорсфалля, иногда они обнаруживаются в моче здоровых людей. В состав других цилиндров также входят белки почечного или плазменного происхождения. Присутствие цилиндров, как правило, свидетельствует о заболевании почек (гломерулонефриты, острый некроз почек, амилоидоз, пиелонефрит и др.).
- **Лейкоцитурия** - присутствие в моче лейкоцитов в количестве более 5 в поле зрения микроскопа. Выявляется при остром и хроническом пиелонефрите и воспалительных процессах в мочевыводящих путях.
- К изменениям состава мочи, не связанным с заболеваниями почек, относятся билирубинурия, гемоглобинурия, кетонурия; глюкозурия и аминоацидурия наблюдаются как при заболеваниях почек (тубулопатиях), так и при заболеваниях других органов (сахарный диабет, заболевания печени).

ЭРИТРОЦИТЫ В ОСАДКЕ МОЧИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ МОГУТ ОБНАРУЖИВАТЬСЯ ЕДИНИЧНЫЕ (0 - 1 В ПОЛЕ ЗРЕНИЯ МИКРОСКОПА) «ГЕМАТУРИЯ»

Гематурия бывает различной:

- по интенсивности: (макро- и микрогематурия)
- по происхождению:

-из мочевых путей

- почечная

-не связанная с органами мочевой системы

Гематурия –возникает иногда и у практически здоровых лиц после: больших физических напряжений, при различных нарушениях тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза (тромбоцитопении и тромбоцитопатии, гемофилии, ДВС-синдром, передозировка антикоагулянтов)

ГЕМАТУРИЯ

- **Макрогематурию** определяют при осмотре по изменению цвета мочи. Моча с примесью крови мутная **(вид мясных помоев)** в отличие от мочи с содержанием кровяных пигментов (гемоглобин, метгемоглобин) и миоглобина, которая без наличия форменных элементов сохраняет, как правило, прозрачность. Макрогематурия характерна для урологических заболеваний (травмы, опухоли, камни почек, аномалия развития почечных сосудов, тромбоз почечных вен), но может быть и при нефропатиях, остр гломерулонефрит, IgA-нефропатия, синдром Гудпасчера
- **Микрогематурия** характеризуется содержанием эритроцитов в осадке мочи до 100 в поле зрения микроскопа и не отражается на цвете мочи. Микрогематурия отмечается при нефропатиях (первичный гломерулонефрит, наследственные нефриты, нефриты при системных заболеваниях, алкогольная и подагрическая нефропатия, лекарственные поражения почек)

ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

- гиперазотемия (повышение содержания в сыворотке крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты и других метаболитов белкового и пуринового обменов);
- нарушения обмена электролитов (гипер- и гипокалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, гипермагниемия и др.);
- гипопротеинемия и диспротеинемия;
- нарушение кислотно-основного состояния (метаболический ацидоз);
- гипо или гипергидратация с развитием отеков и водянок;

ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

- остеопороз и остеомаляция;
- неврологические расстройства (судороги, спутанность сознания, кома и др.);
- эндокринные нарушения (гиперпаратиреоз, гиперпролактинемия и др.);
- артериальная гипертония; в механизме ее развития играют роль гипергидратация и гипернатриемия и в ряде случаев - активация РААС;
- левожелудочковая недостаточность, остановка сердца под действием гиперкалиемии;
- анемия (гипорегенеративная, нормо-, реже микроцитарная, гипоили нормохромная); в механизме развития анемии играют роль угнетение эритропоэза вследствие недостаточного образования эритропоэтина и токсического действия «средних молекул», повышенное разрушение эритроцитов вследствие понижения их осмотической и механической резистентности, а также кровотечения;
- иммунодепрессия (угнетение гуморального и клеточного иммунитета), снижение фагоцитарной активности лейкоцитов.

Большинство указанных явлений обнаруживаются при ОПП и ХБП, менее часто они возникают при остром и хроническом

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- **массивной протеинурией** (более 3 г белка/сутки)
- **гипо- и диспротеинемией**
- **гиперлипидемией**
- **распространенными отеками и водянкой серозных полостей**

По этиологии различают:

- первичный
- вторичный

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- **первичный нефротический синдром:** гломерулопатия с минимальными изменениями в виде слияния малых ножек подоцитов (липоидный нефроз), мембранозный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит.
- **вторичный нефротический синдром :**сахарный диабет (диабетическая нефропатия), амилоидоз, злокачественные опухоли, коллагенозы (системная красная волчанка, склеродермия, ревматизм, узелковый периартериит), хронические инфекционные процессы в организме, паразитарные заболевания (токсоплазмоз, шистоматоз и др.), аллергические заболевания (сывороточная болезнь и др.). Кроме этого вторичный нефротический синдром возникает при интоксикациях (золото, ртуть, висмут, пенициламин, нестероидные противовоспалительные средства, яды насекомых и змей), нефропатии беременных, тромбозе почечных сосудов и др.

ЭТИОЛОГИЯ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

- мембранозный глоломерулонефрит
- диабетической нефропатией
- системными заболеваниями, вторично нарушающими функцию почек.

ПАТОГЕНЕЗ

повышенная проницаемость базальной мембраны капилляров клубочков для белка.

Протеинурия может иметь как селективный, так и неселективный характер.

Повышение проницаемости фильтрующих мембран клубочков связывают с повреждающим действием откладывающихся на них иммунных комплексов, а также лизосомальных ферментов и активных форм кислорода, выделяемых нейтрофилами и моноцитами.

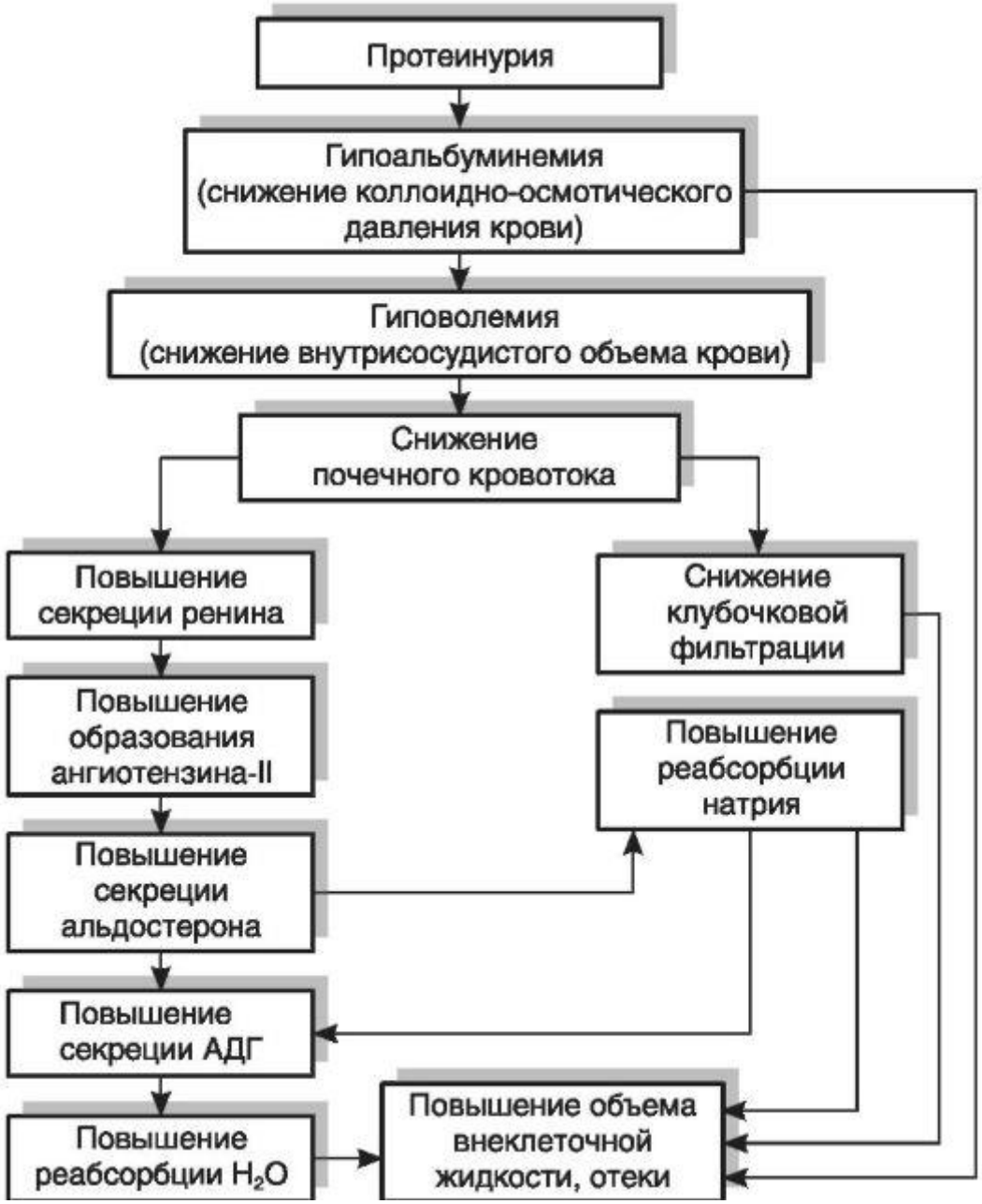
Кроме того, в плазме крови больных с нефротическим синдромом обнаружен фактор, предположительно образуемый лимфоцитами, который повышает проницаемость клубочкового барьера.

При любом механизме повреждения происходит повышенное поступление белков плазмы крови, преимущественно альбуминов, в клубочковый фильтрат, и развивается резко выраженная протеинурия (более 3 г белка/сутки, в отдельных случаях - до 50 г белка/сутки). Следствием этого является **гипопротеинемия** (менее 60 г белка/л), главным образом за счет снижения содержания альбуминов. Вызываемое гипопротеинемией падение коллоидно-осмотического давления сопровождается усиленным выходом жидкости из сосудов в межклеточное пространство и серозные полости тела и развитием гиповолемии, что, в свою очередь, вызывает повышение активности РААС и усиление продукции альдостерона; последний снижает экскрецию натрия с мочой и увеличивает его концентрацию в крови.

Гипопротеинемия сочетается с **диспротеинемией,** так как наряду с альбуминами нередко снижается содержание в крови γ-глобулинов, которые также могут поступать в мочу.

Гиперлипидемия за счет повышения содержания ЛПНП и ЛПОНП при нормальном или пониженном уровне ЛПВП. В плазме крови повышается содержание холестерина и триглицеридов.

Гиперхолестеринемия и гиперлипидемия повышают риск развития у таких пациентов сердечно-сосудистых нарушений


Протеинурия
Гипоальбуминемия (снижение коллоидно-осмотического давления крови)
Гиповолемия (снижение внутрисосудистого объема крови)
Снижение почечного кровотока
Повышение секреции ренина
Повышение образования ангиотензина-II
Повышение секреции альдостерона
Повышение секреции АДГ
Повышение реабсорбции H_2O
Снижение клубочковой фильтрации
Повышение реабсорбции натрия
Повышение объема внеклеточной жидкости, отеки

При нефротическом синдроме

многие транспортные белки, связывающие эндогенные и экзогенные субстанции, теряются с мочой.

В связи с этим в плазме крови у больных с нефротическим синдромом понижен уровень ряда микроэлементов (Fe, Cu и Zn), метаболитов витамина D, тиреоидных и стероидных гормонов. Многие лекарства в плазме крови связаны с альбуминами, поэтому при гипоальбуминемии повышается количество свободно циркулирующих форм, что может повысить их токсичность.

Развитие обширных **отеков** (вплоть до отека легких и мозга) и накопление транссудата в серозных полостях могут сопровождаться тяжелыми нарушениями функции жизненно важных органов и стать причиной летального исхода.
При нефротическом синдроме возникает ряд осложнений, являющихся факторами риска для таких больных.

Главную опасность при нефротическом синдроме составляют **тромбоэмболические осложнения:**

- тромбоз почечной вены (у 20-30% взрослых пациентов)
- тромбоз глубоких вен голени
- эмболия легочной артерии

Артериальные тромбозы менее часты, но они могут привести к нарушению коронарного кровообращения, что повышает риск развития инфаркта миокарда.

Главными факторами, ответственными за состояние гиперкоагуляции при нефротическом синдроме, являются повышение содержания прокоагулянтов - фибриногена и плазменных факторов V и VIII, снижение содержания антикоагулянта антитромбина III, ослабление активности фибринолитической системы вследствие снижения содержания плазминогена и повышение активности a_2-антиплазмина; кроме того, происходит увеличение количества тромбоцитов и повышается их способность к адгезии и агрегации, что способствует нарушению микроциркуляции в различных органах и тканях.

Другую опасность для больных с нефротическим синдромом представляют инфекционные осложнения.

Ранее дети с этим синдромом умирали от бактериальной инфекции, в частности от пневмококкового перитонита. Повышенная чувствительность к бактериальной инфекции обусловлена снижением уровня иммуноглобулинов A и G вследствие потери их с мочой

Нередко происходит развитие **гипокальцыцемии**, что обусловлено потерей с мочой связанного с белком кальция и метаболитов витамина D и снижением продукции этого витамина в проксимальных канальцах нефронов.
Следствием гипокальциемии является развитие гиперпаратиреоза и **остеопороза**.
Из других осложнений следует указать на возможность развития ОПП в связи с резко выраженной гиповолемией.

Ренальные показатели при нефротическом синдроме в значительной степени зависят от заболевания, на фоне которого он развился

- **олигурия,** относительная плотность мочи повышена (1030-1050)
- **липидурия**
- **гиалиновые, восковидные и эпителиальные цилиндры с жировыми включениями**
- При других вариантах нефротического синдрома в осадке мочи могут присутствовать эритроциты и лейкоциты
- Массивная протеинурия повреждает эпителий канальцев, и это может сопровождаться развитием глюкозурии, гипераминоацидурии, фосфатурии, почечного канальцевого ацидоза; возникает состояние, подобное синдрому де Тони- Дебре-Фанкони.

Прогноз нефротического синдрома благоприятен при нефропатии с минимальными изменениями (при условии своевременно начатого лечения). При нефротическом синдроме другой этиологии исход зависит от вида заболевания, возникших осложнений, возраста пациента, своевременности и правильности лечения

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ