

***Казанский (Приволжский) федеральный университет***

***Клиническая патофизиология заболеваний почек***

***Лектор: к.м.н. Хакимова Д.М.***

В зависимости от повреждения морфологических компонентов почек, болезни почек можно разделить на 4 группы:

- патология клубочков,
- патология канальцев,
- патология интерстиция,
- патология кровеносных сосудов.

## ***Основные функции почек***

### ***Поддержание гомеостаза:***

- ***Осморегуляция*** – поддержание постоянства концентрации осмотически активных веществ в плазме и тканевых средах.
- ***Волюморегуляция*** – регуляция объема крови и внеклеточных жидкостей.
- ***Поддержание электролитного баланса.***
- ***Поддержание кислотно-основного равновесия.***
- ***Удаление*** из плазмы крови токсических и конечных продуктов обмена, избытка глюкозы, аминокислот, а также чужеродных веществ (лекарственные препараты, яды и пр.);

### ***Эндокринная функция.***

Почки выполняют свои гомеостатические функции и образуют мочу посредством процессов:

- **фильтрации** (образования первичной мочи) составных компонентов плазмы,
- **реабсорбции** (транспорта ионов, жидкости, белков, аминокислот, глюкозы и других веществ из просвета почечных канальцев в просвет капилляров вторичной сети),
- **Секреции** (транспорта ионов, жидкости и ряда других веществ в просвет канальцев),
- **синтеза** ряда веществ.

**Эффективное фильтрационное давление**, обеспечивающее процесс ультрафильтрации в клубочках, составляет **от 10 до 18 мм.рт.ст.**

**Гидростатическое давление** в капиллярах клубочка зависит от мышечного тонуса стенок приводящей и отводящей артериол.

**Сопротивление приносящей артериолы клубочка** меняется в зависимости от системного артериального давления.

**Онкотическое давление плазмы** крови зависит от содержания в ней белков.

**Давление в полости капсулы Боумена** определяется проходимостью почечных канальцев и мочевыводящих путей; кроме того, оно зависит от внутрипочечного давления.

## Гломерулонефриты

— группа заболеваний, характеризующихся воспалительными изменениями, преимущественно в клубочках почек, и связанными с ними клиническими признаками – протеинурией, гематурией, отеками, АГ, снижением функции почек.

Гломерулонефрит м.б.:

- **Первичным** (идиопатическим)
- **Вторичным** – является частью системной болезни

Диагностика ГН:

- клинико-лабораторная
- гистологическое исследование почечной ткани

# **Гломерулярные болезни**

## **Первичные гломерулонефриты**

Острый пролиферативный гломерулонефрит (постинфекционный и др.)  
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит  
Мембранозная нефропатия  
Болезнь минимальных изменений  
Фокальный сегментарный гломерулосклероз  
Мембранопротеративный гломерулонефрит  
Нефропатия IgA  
Хронический гломерулонефрит

## **Системные заболевания с вовлечением клубочков**

Системная красная волчанка  
Сахарный диабет  
Амилоидоз  
Синдром Гудпасчера  
Микроскопический полиартериит/полиангиит  
Гранулематоз Вегенера  
Пурпура Шенлейна–Геноха  
Бактериальный эндокардит

## **Наследственные заболевания**

Синдром Альпорта  
Болезнь тонких базальных мембран  
Болезнь Фабри

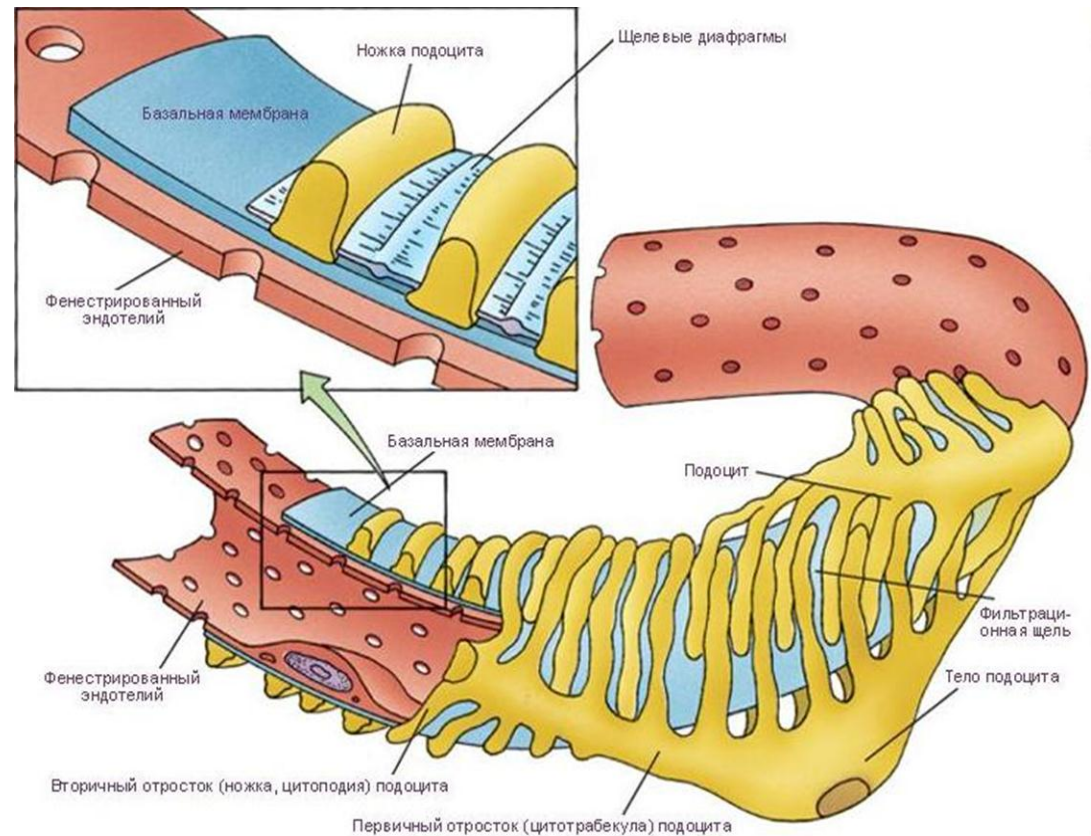
Диагностическое исследование почечного биоптата включает проведение:

- Световой микроскопии
- Электронной микроскопии
- Исследование иммунных депозитов, окрашенных иммунофлюоресцентным или иммунопероксидазным методом



Стенка капилляра клубочка представляет собой клубочковый фильтр, состоит из :

- эндотелия
- базальной мембраны
- подоцитов (эпителия)



## **Световая микроскопия**

Гломерулонефрит:

- Очаговый (фокальный)
- Диффузный

В отдельном клубочке повреждение может быть:

- Сегментарным
- Тотальным

Повреждения м.б.:

- Гиперклеточными или пролиферативными (пролиферация эндотелиальных и мезангиальных клеток)
- Экссудативными (инфильтрация воспалительными лейкоцитами)

### **Утолщение стенки гломерулярных капилляров:**

- Увеличение продукции материала, составляющего базальную мембрану
- Накопления иммунных депозитов

**Сегментарный склероз** характеризуется сегментарным коллапсом капилляров с накоплением гиалинового материала и мезангиального матрикса.

**Полулуния** (скопление воспалительных клеток в полости капсулы Шумлянско-Боумена) возникают при тяжелом повреждении клубочков, при котором разрывы капиллярной стенки или капсулы Боумена способствуют проникновению и накоплению белков плазмы, клеток воспаления. Полулуния вызывают разрушение клубочков.

**Полулуния – маркер БПГН!**

## ***Иммунофлюоресцентная микроскопия***

- это метод определения иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), компонентов комплемента (C3, C4 и C1q).

Иммунные депозиты располагаются вдоль капиллярных петель или в мезангиальной области, м.б.:

- Непрерывными (линейными)
- Прерывистыми (гранулярными)

## *Электронная микроскопия*

Необходима:

- для оценки анатомического строения базальных мембран (нефропатия тонких базальных мембран)
- Для локализации расположения иммунных депозитов

Депозиты могут располагаться:

- В мезангии
- Вдоль капиллярной стенки субэндотелиально или субэпителиально
- Линейно внутри БМК

*Классификация ГН основана на особенностях  
морфологической картины*

***Пролиферативные гломерулонефриты:***

- Мезангиопролиферативные (пролиферируют преимущественно мезангиальные клетки) – IgA – нефропатия, болезнь тонких базальных мембран
- Диффузный пролиферативный (ОГН)
- Экстракапиллярный гломерулонефрит (БПГН)

Характерен ***нефритический синдром:***

- Мочевой синдром (гематурия, протеинурия не более 2 г/сут)
- Отеки
- Артериальная гипертензия
- Почечная недостаточность

## **Непролиферативные гломерулонефриты**

заболевания, при которых поражаются слои клубочкового фильтра, а именно подоциты и базальная мембрана:

- мембранозная нефропатия (субэпителиальное отложение ИК) при системных заболеваниях
- болезнь минимальных изменений (минимальные изменения клубочков, липоидный нефроз) выявляют слияние ножковых отростков подоцитов
- ФСГС (характерен сегментарный гломерулосклероз)

Характерен **нефротический синдром**:

- Отеки
- Протеинурия более 3,5г/сут
- Гипоальбуминемия, гипопротейнемия
- гиперлипидемия

## ПАТОГЕНЕЗ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Большинство первичных и многие вторичные гломерулопатий обусловлены *иммунными механизмами*.

Выделяют две формы антитело-опосредованных повреждений клубочка:

- 1) повреждения в результате отложений иммунных комплексов *in situ*,
- 2) повреждения, обусловленные отложением в клубочке циркулирующих иммунных комплексов.



## Гломерулонефрит, обусловленный отложением иммунных комплексов *in situ*

иммунные комплексы напрямую реагируют:

- с собственными фиксированными (нерастворимыми) антигенами клубочка,
- антигенами, «осаждающимися» в клубочках из кровотока.

## ***Гломерулонефрит, обусловленный циркулирующими иммунными комплексами***

- характерно повреждение клубочка с отложением в нем циркулирующих иммунных комплексов

Антигены могут быть:

- эндогенными (например, при волчаночном гломерулонефрите)
- экзогенными (при гломерулонефрите, развивающемся после некоторых инфекций).

Иммунные комплексы формируются в кровотоке, а затем оседают в клубочке, где и вызывают повреждение.

## **НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ КАНАЛЬЦЕВ**

Нарушение процессов реабсорбции, экскреции и секреции в канальцах сопровождаются расстройствами:

- водно-электролитного обмена,
- кислотно-основного равновесия,
- обмена глюкозы и аминокислот,
- гормонов.

Причины:

- изолированное повреждение ферментных систем (при наследственных и приобретенных тубулопатиях)
- дистрофические изменения канальцевого эпителия,
- структурные изменения в окружающей интерстиции,
- расстройства эндокринной регуляции.

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

По этиологии различают:

- **первичные** (наследственные)
- **вторичные** (приобретенные)

В зависимости от локализации дефекта различают:

- **проксимальные тубулопатии,**
- **дистальные тубулопатии.**

## ***Проксимальные тубулопатии.***

### ***Фосфатурия (фосфат-диабет, гипофосфатемический рахит).***

Наследственное заболевание, обусловленное нарушением реабсорбции фосфатов в проксимальных почечных канальцах.

Механизм развития:

- тип наследования доминантный, сцепленный с X-хромосомой,
- отсутствие транспортного белка для фосфатов.

Характеризуется:

- гипофосфатемией,
- остеопорозом, остеомаляцией
- рахитоподобными изменениями в костях (гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит).

## ***Почечная глюкозурия.***

Нарушение транспорта глюкозы в проксимальном отделе нефрона.

Этиология:

- мутации канальцевых белков-переносчиков, реабсорбирующих глюкозу,
- понижение почечного порога для глюкозы вследствие уменьшения максимальной способности канальцев ее реабсорбировать.

Характерно:

- Глюкозурия при нормальном уровне сахара в крови натощак,
- Глюкозурия во всех порциях мочи
- Нормальная кривая при проведении теста толерантности к глюкозе.

## ***Почечный канальцевый ацидоз***

Причины:

- нарушение секреции ионов водорода в канальцах
- нарушение реабсорбции бикарбонатов в проксимальных отделах канальцев почек

Проявления:

- хронический метаболический ацидоз,
- гипокалиемии,
- нефрокальциноз,
- развитие рахита или остеомаляции,
- низкий уровень бикарбонатов в сыворотке крови.

## ***Синдром Фанкони***

генерализованная дисфункция проксимальных канальцев, которую составляют следующие нарушения:

- Проксимальный канальцевый ацидоз с бикарбонатурией,
- Почечная глюкозурия,
- Фосфатурия, гипофосфатемия, гипофосфатемический рахит,
- Гипостенурия (полиурия),
- Аминоацидурия,
- Протеинурия канальцевого типа (легкие цепи иммуноглобулинов, низкомолекулярные белки -  $\beta_2$  –микроглобулин).



Этиология синдрома Фанкони:

- Наследственные нарушения метаболизма,
- Отравления токсическими веществами,
- Злокачественные новообразования.

Характерно:

- Поражение костей
- Развитие рахита у детей
- Задержка роста
- Полиурия, жажда
- Мышечная слабость

## ***Дистальные тубулопатии.***

### ***Почечный несахарный диабет***

- наследственное рецессивное, сцепленным с полом заболеванием (с X-хромосомой).

*Причина:* отсутствие чувствительности эпителиоцитов дистальных канальцев к вазопрессину (антидиуретическому гормону).

Нарушение реабсорбции воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках.

Проявление:

- полиурия (до 30 л/сутки),
- полидипсия,
- почки утрачивают способность к концентрированию мочи – гипостенурия,
- содержание АДГ в крови нормальное.

## **Тубулоинтерстициальные болезни**

- *Ишемические и токсические повреждения канальцев, приводящие к острому повреждению почки (ОПП) и острой почечной недостаточности;*
- *Воспалительные изменения канальцев и интерстиция (тубулоинтерстициальный нефрит).*

## **Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН)**

Группа заболеваний с гистологическими и функциональными изменениями, затрагивающими преимущественно канальцы и интерстиций.

**Первичный ТИН** развивается на фоне заболеваний, первично поражающих клубочек (хронические гломерулонефриты).

**Вторичный ТИН** является компонентом сосудистых, кистозных и метаболических системных заболеваний.

## ***Причины ТИН***

### ***Инфекционные заболевания***

- Острый бактериальный пиелонефрит
- Хронический пиелонефрит

### ***Токсины***

- Лекарственные препараты
- Свинец
- Тяжелые металлы

### ***Метаболические нарушения***

- Уратная нефропатия
- Острая фосфатная нефропатия
- Оксалатная нефропатия

### ***Механические факторы***

- Хроническая обструкция мочевыводящих путей

### ***Опухоли***

- Множественная миелома
- Лимфопролиферативные заболевания

### ***Системные заболевания***

- Болезнь Шегрена
- Системные васкулиты
- СКВ

### ***Идеопатический интерстициальный нефрит***

## ***Острый ТИН***

Характерно:

- Быстрое нарастание симптоматики
- Интерстициальный отек
- Лейкоцитарная инфильтрация стромы и канальцев
- Очаговый некроз канальцев

## ***Хронический ТИН***

Характерно:

- Лейкоцитарная инфильтрация
- Выраженный фиброз стромы
- Распространенный склероз и атрофия канальцев

***Проявления нарушения функции канальцев:***

- Нарушение коцентрационной функции почек
- Полиурия
- Никтурия
- Потеря солей
- Метаболический ацидоз
- Нарушения канальцевой реабсорбции и секреции



**Острое почечное повреждение (ОПП)** – синдром стадийного нарастающего острого поражения почек от минимальных изменений почечной функции до ее полной утраты.

ОПП весьма часто развивается у больных в критическом состоянии и, будучи в таких случаях независимым фактором риска смерти, ассоциируется с высокой летальностью.

## Классификация ОПП – шкала RIFLE (2004)

Класс	СКФ - критерии	Критерии диуреза
Risk (риск)	Увеличение креатинина плазмы в 1,5 раза или снижение СКФ > 25%	< 0,5 мл/кг/ч x 6 ч
Injury (повреждение)	Увеличение креатинина плазмы в 2 раза или снижение СКФ > 50%	< 0,5 мл/кг/ч x 12 ч
Failure (недостаточность)	Увеличение креатинина плазмы в 3 раза или снижение СКФ > 75%	< 0,3 мл/кг/ч x 24 ч или анурия x 12 ч
Loss (утрата функции почек)	Стойкая ОПН = полной потери функции почек > 4 недель	
ESKD (конечная стадия болезни почек)	Терминальная почечная недостаточность > 3 мес.	

В 2012 году Международной организацией по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (KDIGO) было предложено оценивать тяжесть ОПП следующей классификацией:

<i>Стадия</i>	<i>Scr</i>	<i>Объем выделяемой мочи</i>
<i>1</i>	<i>В 1,5-1,9 раза выше исходного или повышение на <math>\geq 0,3</math> мг/дл (<math>\geq 26,5</math> мкмоль/л)</i>	<i>&lt;0,5 мл/кг/час за 6-12 часов</i>
<i>2</i>	<i>в 2,0-2,9 раза выше исходного</i>	<i>&lt;0,5 мл/кг/час за <math>\geq 12</math> часов</i>
<i>3</i>	<i>в 3,0 раза выше исходного или повышение до <math>\geq 4,0</math> мг/дл (<math>\geq 353,6</math> мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии или  <i>у больных &lt; 18 лет, снижение рСКФ до &lt;35 мл/мин на <math>1,73 \text{ м}^2</math></i></i>	<i>&lt;0,3 мл/кг/час за <math>\geq 24</math> часа или анурия в течение <math>\geq 12</math> часов</i>

*По основному патогенетическому механизму выделяют три категории острого почечного повреждения:*

- преренальное (частота 55–60 %),*
- ренальное (частота 35–40 %)*
- постренальное (частота < 5).*

## ***Причины преренальной ОПН:***

- избыточная потеря внеклеточной жидкости (снижение внутрисосудистого объема вследствие кровотечений, рвоты, диареи, при ожогах);*
- перераспределение объемов жидкостей организма (потеря в «третье пространство» при циррозе, НС, перитоните);*
- снижение сердечного выброса (поражения клапанов сердца, ОИМ, ХСН);*
- периферическая вазодилатация (сепсис, анафилактический шок);*
- спазм сосудов почек (ингибирование синтеза простагландинов);*
- дилатация эфферентных артериол (на фоне приема иАПФ)*

# Патогенез острого почечного повреждения

## Преренальное ОПП



### **Причины ренальной ОПН:**

- *Острый тубулонефроз (ишемический, токсический);*
- *Окклюзия сосудов почек (тромбоз или эмболия почечных артерий, тромбоз почечных вен, тромбоз мелких сосудов почек);*
- *Острый тубулоинтерстициальный нефрит (на фоне приема лекарственных средств, инфекционных заболеваний, нарушения иммунного характера, гемобластозов );*
- *Гломерулонефриты (БПГН, ОГН, люпус-нефрит).*

# Патогенез острого почечного повреждения

## Ренальное ОПП (Острый тубулонекроз)





## ***Причины пострениальной ОПН:***

- врожденные аномалии развития мочевыводящих путей;*
- обструктивные нефропатии вследствие МКБ и др. причин;*
- новообразования (простаты, матки, толстого кишечника и др.);*
- гинекологические нарушения, затрудняющие пассаж мочи;*
- острая уратная нефропатия.*

# Патогенез острого почечного повреждения

## *Пострэнальное ОПП*

Обтурация канальцев и мочевыводящих путей



Повышение давления в мочевыводящих путях  
и канальцевой системе почек



Снижение КФ

## ***Нарушение функции почек при ОПН***

### ***Преренальная ОПН***

- *Характеризуется снижением скорости клубочковой фильтрации, уменьшением объема первичной мочи.*
- *Происходит недостаточное очищение крови от азотистых метаболитов.*
- *Функция канальцев не нарушена.*
- *Снижение перфузии почек, сопровождается повышением активности РААС и усиленной продукцией альдостерона → увеличение реабсорбции натрия в дистальном отделе нефрона.*
- *Увеличение реабсорбции воды под действием АДГ, продукция которого стимулируется импульсами, поступающими в гипоталамус.*
- *Концентрационная способность почек сохранена.*

### *Диагностика преренальной ОПН:*

- в мочевом осадке выявляются гиалиновые и зернистые цилиндры;*
- уровень Na в моче  $< 10$  ммоль/л;*
- высокая осмолярность мочи  $> 500$  мосм/л;*
- относительная плотность мочи  $> 1,018$ .*

## **Ренальная ОПН**

*независимо от этиологии характеризуется наличием четырех периодов:*

- 1) начального действия этиологического фактора;*
- 2) олигурии, иногда анурии;*
- 3) восстановления диуреза;*
- 4) выздоровления (при благоприятном исходе).*

### **Начальный период**

*имеет длительность от нескольких часов до 1-3 суток, проявляется симптомами основного заболевания; признаки нарушения функции почек еще отсутствуют.*

## **Период олигурии**

*(длительность от 5 суток до 2-3 недель) характеризуется объемом суточного диуреза менее 500 мл; олигурия может смениться анурией (диурез менее 200 мл/сутки).*

*У 10-30% больных с острым канальцевым некрозом олигурия отсутствует (диурез более 500 мл/сутки).*

**Механизме развития олигоанурии:**

- 1) снижение скорости клубочковой фильтрации,*
- 2) нарушение проходимости (блокада) канальцев.*

## **Период восстановления диуреза**

*(продолжительность 5-10 дней) характеризуется увеличением объема выделяемой мочи, что объясняется:*

*1) прекращением вазоконстрикции и восстановлением проходимости сосудов, вследствие этого нормализуется клубочковая фильтрация;*

*2) восстановлением проходимости канальцев, происходит регенерация канальцевого эпителия;*

*3) уменьшением отека интерстиция, что обуславливает снижение внутрипочечного давления, в том числе в капсуле клубочков.*

## **Период выздоровления**

занимает от 6 до 12 месяцев. Он характеризуется постепенной нормализацией объема диуреза, функций канальцевого эпителия, величины клиренса инулина и эндогенного креатинина.

Диагностика ренальной ОПН:

- относительная плотность мочи 1,010-1,012;
- высокий уровень Na в моче > более 40 ммоль/л;
- низкая осмолярность мочи < 350 мосм/л.

## **Постренальная ОПН**

в случае полной непроходимости мочевыводящих путей, характеризуется анурией.



## **Функционально-метаболические расстройства при ОПН**

*В период олигоанурии:*

- возникают **гиперазотемия**,
- водно-электролитные расстройства (гиперкалиемии, гипермагниемии, гиперфосфатемии),
- метаболический ацидоз.

*В период восстановления диуреза (полиурии):*

- может развиться состояние обезвоживания (дегидратации),
- происходит повышенная потеря с мочой натрия и калия.

# Исходы ОПН

Исход	Характеристика
Полное выздоровление	Нормализация функции почек, исчезновение маркеров повреждения почек
Выздоровление с дефектом	а) персистирование маркеров почечного повреждения с восстановлением функции (СКФ >90 мл/мин) б) умеренное или выраженное, стойкое снижение функции (СКФ <89>15 мл/мин) с наличием или отсутствием маркеров почечного повреждения
Терминальная почечная недостаточность	СКФ < 15 мл/мин, постоянная заместительная терапия

**Хроническая почечная недостаточность (ХПН)** – симптомокомплекс, характеризующийся постоянным и постепенным ухудшением клубочковых и канальцевых функций, при котором почки не поддерживают нормальный состав внутренней среды.

**ХПН** – конечная фаза любого прогрессирующего поражения почек.

Потеря 60-70% массы действующих нефронов начинает сопровождаться клиническими симптомами ХПН.

**Хроническая болезнь почек (СКД)** –

наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с признаками повреждения почек и снижением функции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации, которые сохраняются в течение 3 и более месяцев.

## *Критерии диагностики ХБП:*

*1) наличие любых маркеров повреждения почек:*

*а) клинико-лабораторных, подтвержденных при повторных исследованиях и сохраняющихся в течение не менее 3 месяцев;*

*б) необратимых структурных изменений почки, выявленных при лучевом исследовании или морфологическом исследовании почечного биоптата;*

*2) снижение скорости клубочковой фильтрации до уровня*

*< 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющееся в течение трех и более месяцев.*

## Классификация ХБП (K/DOQI, 2006)

Стадия	Характеристика	СКФ мл/мин/1.73 м <sup>2</sup>
1	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	90 и более
2	Повреждение почек с лёгким снижением СКФ	60 – 89
3	Умеренное снижение СКФ	30 – 59
4	Выраженное снижение СКФ	15 – 29
5	Почечная недостаточность	менее 15

## ***Лабораторные маркеры повреждения почек***

### *Изменения в анализах мочи:*

- протеинурия;*
- альбуминурия;*
- изменения мочевого осадка (гематурия, лейкоцитурия);*
- признаки поражения почечных канальцев.*

### *Изменения в анализах крови:*

- сывороточный креатинин;*
- сывороточная мочевины;*
- нарушения водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса.*

## Механизмы патологической протеинурии

- **Клубочковая (гломерулярная) протеинурия**

связана с повышенной фильтрацией плазменных белков через клубочковые капилляры.

Зависит от:

- структурного и функционального состояния стенки клубочковых капилляров;
- свойств белковых молекул;
- давления и скорости кровотока.

- **Канальцевая протеинурия**

Связана с неспособностью проксимальных канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки профильтрованные в нормальных клубочках.

Канальцевая протеинурия редко превышает 2 г/сут, характерно преобладание  $\beta_2$ -микроглобулина над альбумином, отсутствие высокомолекулярных белков.



## **Протеинурия переполнения**

развивается при повышенном образовании плазменных низкомолекулярных белков (легких цепей иммуноглобулинов), которые фильтруются нормальными клубочками в количестве, превышающем способность канальцев к реабсорбции. Таков механизм протеинурии при миеломной болезни (протеинурия Бенс-Джонса).

### **Признаки повреждения почечных канальцев:**

- стойкая **депрессия относительной плотности** мочи в ОАМ и в пробе Зимницкого (в норме в пробе Зимницкого соотношение дневного и ночного диуреза должно составлять 2/1-3/1; удельный вес должен колебаться в широких пределах – 1,004-1,024);
- глюкозурия** при нормальном уровне сахара в крови;
- канальцевая протеинурия** (уровень  $\beta_2$  –микроглобулина).