

Казанский (Приволжский) федеральный университет

Патофизиология почек

*Лектор: доцент кафедры морфологии
и общей патологии, к.м.н. Хакимова Д.М.*

Основные функции почек

Поддержание гомеостаза:

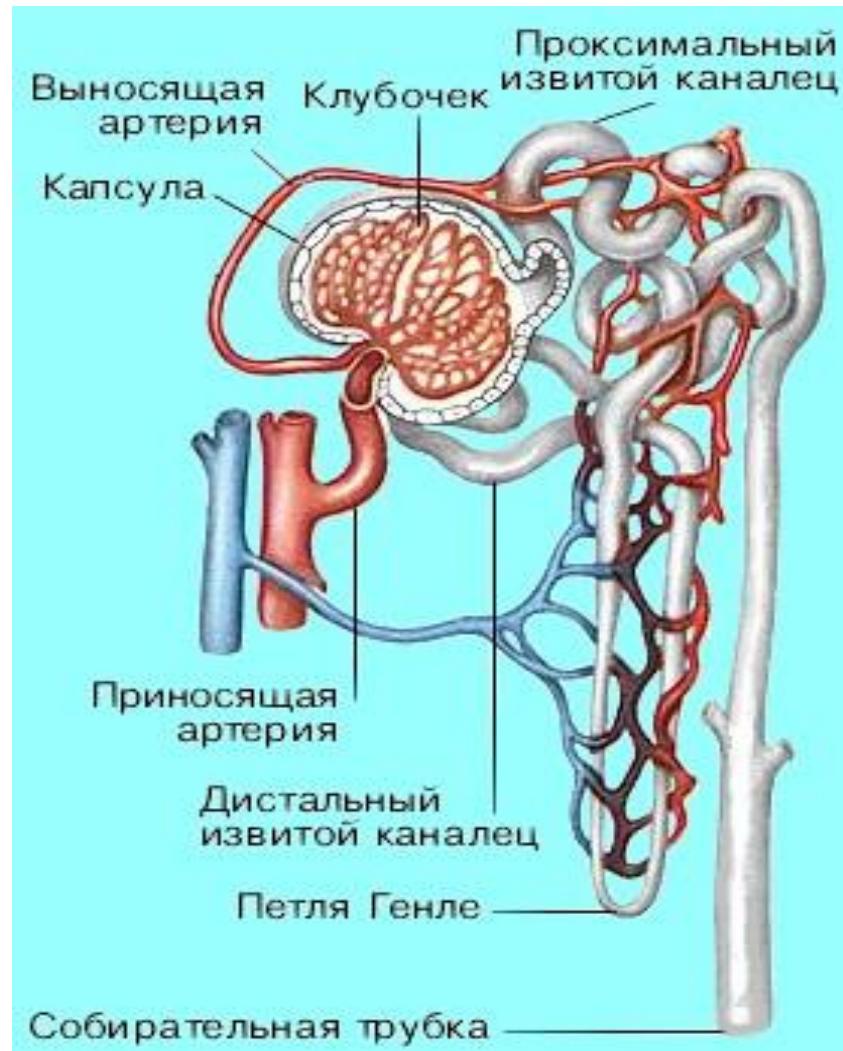
- **Оsmорегуляция** – поддержание постоянства концентрации осмотически активных веществ в плазме и тканевых средах.
- **Волюморегуляция** – регуляция объема крови и внеклеточных жидкостей.
- **Поддержание электролитного баланса.**
- **Поддержание кислотно-основного равновесия.**
- **Удаление** из плазмы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

Эндокринная функция.

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

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

Нефрон – структурная и функциональная единица почки
(в каждой почке содержится от 800000 до 1300000 нефронов).

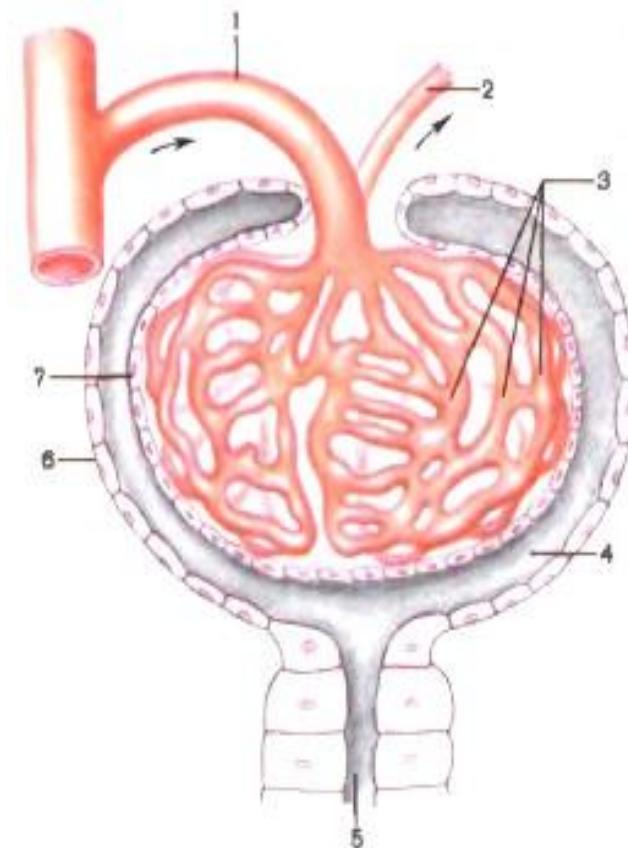


Почки выполняют свои гомеостатические функции и образуют мочу посредством процессов:

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

Процесс фильтрации осуществляется в начальной части нефrona - почечных клубочках, где образуется первичная моча.

Каждую минуту в клубочках фильтруется 80-125 мл плазмы. За сутки образуется 180 л первичной мочи.



При системном систолическом АД 110-130 мм.рт.ст. давление в гломерулярных капиллярах составляет **45-52 мм.рт.ст.**

К силам, противодействующим фильтрации, относится онкотическое давление, создаваемое белками плазмы, не проникающими через фильтр **18-26 мм.рт.ст.** и давление жидкости в капсуле клубочка **8-15 мм.рт.ст.**

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

ПРИМЕР: в среднем **48-12-22=14 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.

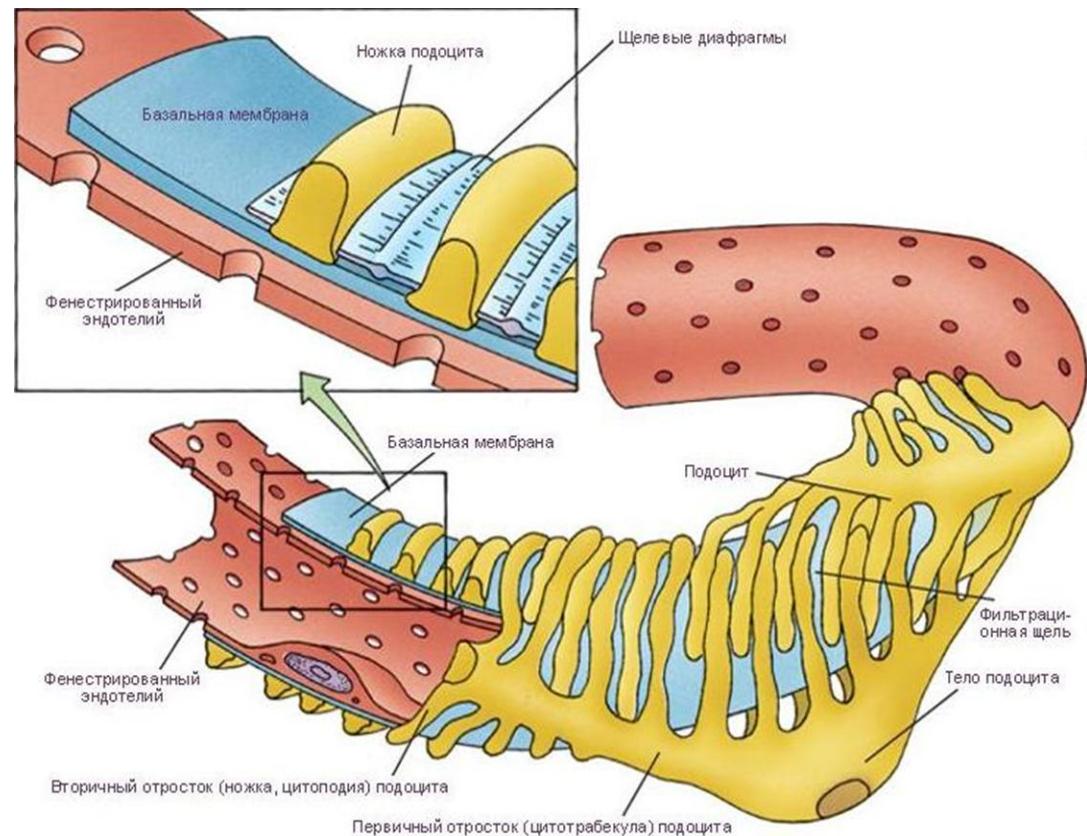
Онкотическое давление плазмы крови зависит от содержания в ней белков.

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

Кроме фильтрационного давления, на объем образующегося ультрафильтрата влияет площадь фильтрации, зависящая от количества функционирующих нефронов, а также гидравлическая проводимость фильтрующей мембраны.

Стенка капилляра клубочка представляет собой клубочковый фильтр, состоит из :

- эндотелия
- базальной мембраны
- подоцитов (эпителия)



Эндотелий капилляров клубочковой сети состоит из плоских эндотелиоцитов с многочисленными фенестрами в цитоплазме размером до 100 нм.

Фенестрированные (окончатые) эндотелиоциты представляют собой своеобразное сито. Поры рассматривают как основной путь ультрафильтрации.

Базальная мембрана имеет поры, максимальный размер которых в норме не превышает размер молекулы альбумина.

Базальная мембрана является вторым барьером для прохождения плазменных белков в мочу за счет малой величины пор и отрицательного заряда.

Между малыми отростками подоцитов существуют щелевые диафрагмы. Они препятствуют проникновению белков в мочу за счет малого диаметра пор (5-12 нм) и электрохимического фактора.

НАРУШЕНИЕ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Нарушение фильтрации может выражаться в ее уменьшении или увеличении независимо от объема поступившей в организм жидкости.

К уменьшению объема фильтрации могут привести как почечные, так и внепочечные факторы.

К почечным причинам снижения фильтрации относятся:

- уменьшение числа функционирующих клубочков вследствие;
- снижение проницаемости фильтрующей мембранны 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.

Внепочечными причинами уменьшения фильтрации могут быть:

- 1) снижение системного кровяного давления; 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:
 - при миеломной болезни,
 - при введении белковых препаратов,
 - При сгущении крови.

Повышение объема фильтрации:

- 1) при снижении онкотического давления плазмы крови в результате гипопротеинемии;
- 2) при повышении проницаемости клубочковой мембранны под действием иммунных комплексов, аутоантител, кининов, гистамина;
- 3) при рефлекторном повышении тонуса отводящей артериолы и (или) расслаблении приводящей:
 - при возбуждении симпатической нервной системы,
 - при гипертонической болезни и др.

повышается гидростатическое → повышению фильтрационного давления в клубочковых капиллярах.

Гломерулярные болезни

- основная проблема нефрологии

Хронический гломерулонефрит

- наиболее распространенная причина хронической почечной недостаточности.

Гломерулярные болезни

Первичные гломерулонефриты

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

Системные заболевания с вовлечением клубочков

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

Наследственные заболевания

Синдром Альпорта
Болезнь тонких базальных мембран
Болезнь Фабри

Гломерулярные синдромы

Нефритический синдром

- является следствием повреждения клубочков

Характеризуется:

- острым началом,
- макрогематурией,
- слабой или умеренной протеинурией,
- артериальной гипертензией.

Данный синдром является классическим проявлением
острого постстрептококкового гломерулонефрита.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) (гломерулонефрит с полууниями)

характеризуется:

- нефритическим синдромом
- острой почечной недостаточностью
- быстрым (в течение нескольких часов или дней) снижением СКФ.

Нефротический синдром

- является следствием повреждения клубочков

Характеризуется:

- выраженной протеинурией (более 3,5 мг/сут),
- гипоальбуминемией,
- гипопротеинемией,
- значительными отеками,
- гиперлипидемией и липидурией .

Изолированные нарушения мочевыводящей системы

- наблюдаются при незначительном повреждении клубочков

Характеризуются:

- клубковой гематурией
- субнефротической протеинурией

Хроническая почечная недостаточность

- характеризуется длительной уремией
- является исходом всех хронических паренхиматозных болезней почек

ПАТОГЕНЕЗ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Большинство первичных и многие вторичные гломерулопатии 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 (нерасторимыми) антигенами клубочка,
- антигенами, «осаждающимися» в клубочках из кровотока.

Антитела к собственным антигенам клубочка

Мембранные нефропатии

- заболевание обусловлено формированием антител к антигенным детерминантам, расположенным на базальной поверхности висцеральных эпителиальных клеток, и перекрестной реакцией с антигенами щеточной каемки эпителия проксимальных канальцев.

Гломерулонефрит, индуцированный антителами к базальной мембране клубочка.

При этой форме повреждений клубочков антитела образуются к антигенным детерминантам нормальных компонентов БМК.

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.

В почечных канальцах происходит **процесс усиленной реабсорбции** воды, а также электролитов, глюкозы, аминокислот и других веществ.

Основная функция проксимального канальца:

- реабсорбция более 60% профильтровавшихся электролитов,
- Более 90% бикарбонатов,
- Реабсорбция аминокислот, глюкозы, мелкодисперсных белков, воды.

Одновременно с реабсорбией происходит секреция молекул аммиака, протонов водорода.

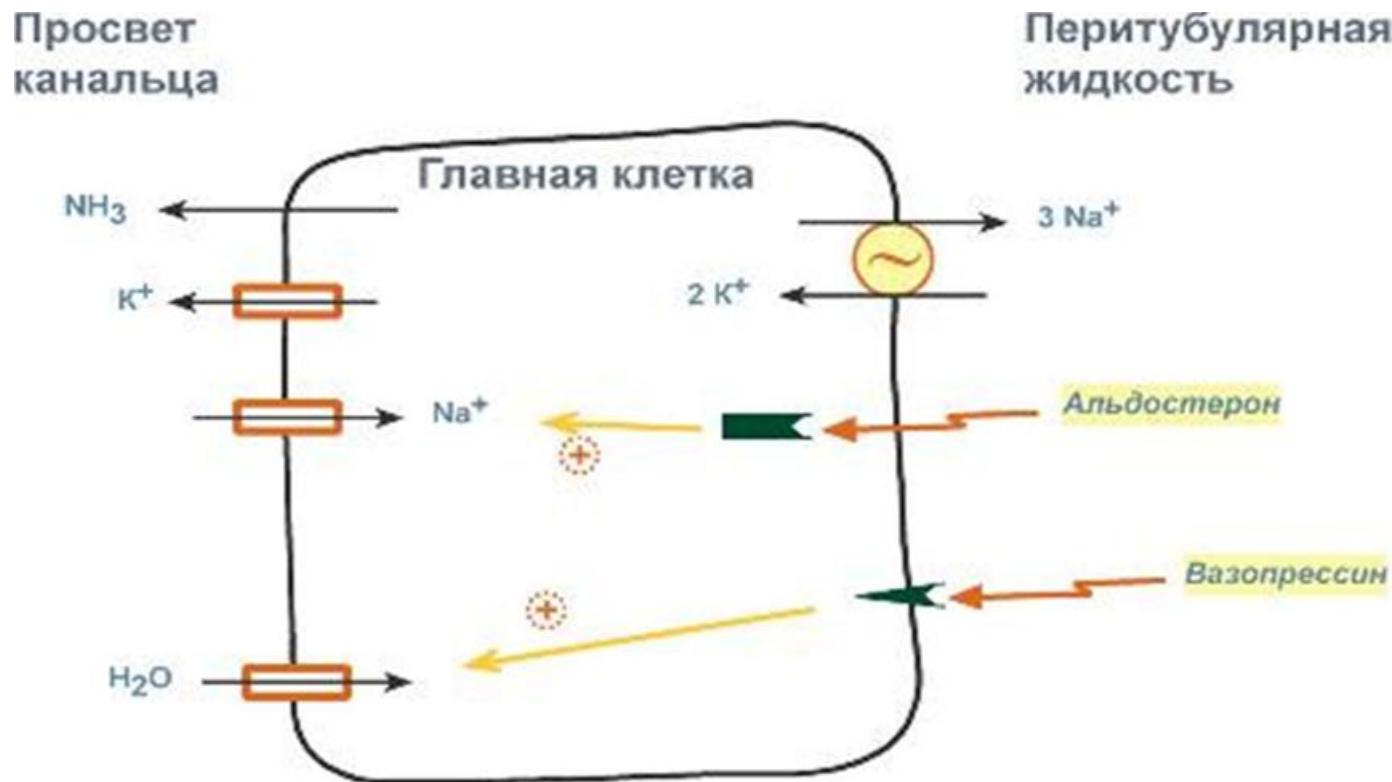
Нисходящая часть тонкого сегмента петли Генле проницаема для воды и умеренно проницаема для большинства растворенных веществ.

В вершине петли Генле осмолярность мочи достигает **1200 мОsmоль**. Обе восходящие части (тонкая и толстая) непроницаема для воды, что важно для процесса концентрирования мочи.

Толстый сегмент петли Генле обладает способностью к активной реабсорбции ионов Na^+ , Cl^- и K^+ .

В начальном отделе дистального канальца расположен юкстагломерулярный аппарат, регулирующий КФ и кровоснабжение нефronа. Проницаемость для воды и мочевины равна нулю.

Процессы, происходящие в конечных отделах дистальных канальцев и собирательных трубочках



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 окружающем 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 Х-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 нефона.

Этиология:

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

Характерно:

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

Почечная гипераминоацидурия.

Причина:

отсутствие одного или нескольких транспортных белков-переносчиков, участвующих в реабсорбции аминокислот

Пример: ренальная цистинурия

Причина:

- изолированное выпадение специфической транспортной системы, необходимой для реабсорбции цистина.

Заболевание наследуется по аутосомнорецессивному типу.

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 ракит,
- 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 концентрационной функции почек
- Полиурия
- Никтурия
- Потеря солей
- Метаболический ацидоз
- Нарушения канальцевой реабсорбции и секреции

Пиелонефрит и инфекция мочевыводящих путей

Пиелонефрит – заболевание почек, поражающее лоханку, канальцы и интерстиций.

Острый пиелонефрит имеет бактериальную природу, поражение почек связано с инфекцией мочевыводящих путей.

Хронический пиелонефрит – заболевание почек, в патогенезе основную роль играет:

- Бактериальная инфекция
- Везикоуретральный рефлюкс
- Обструкция мочевыводящих путей

Бессимптомная бактериурия (в большинстве случаев локализуется только в мочевом пузыре).

Этиология и патогенез

Более 85% инфекций мочевыводящих путей вызваны грамотрицательными бактериями, обитающими в ЖКТ в норме:

- *E. coli*
- *Proteus spp.*
- *Klebsiella spp.*
- *Enterobakter spp.*

Пути инфицирования:

- Через кровоток (гематогенная инфекция)
- Через нижние мочевыводящие пути (восходящая инфекция)

Условия, необходимые для развития инфекции мочевыводящих путей:

- Колонизация дистального отдела уретры бактериями группы кишечной палочки (обусловлена способностью бактерий к адгезии)
- Проникновение микроорганизмов из уретры в мочевой пузырь
- Обструкция мочевыводящих путей и стаз мочи
- Везикулоуретральный рефлюкс (недостаточность везикулоуретрального клапана)
- Внутрипочечный рефлюкс

Острый пиелонефрит

- острое гнойное воспаление почки, вызываемое бактериями, попадающими в почку гематогенно или восходящим путем при везикоуретральном рефлюксе.

Факторы развития острого пиелонефрита:

- Обструкция мочевыводящих путей
- Инструментальные вмешательства
- Везикоуретральный рефлюкс
- Беременность
- Пол и возраст
- Сахарный диабет
- Иммуносупрессия и иммунодефицит

Клинические признаки:

- Острая боль
- Лихорадка
- Недомогание
- Дизурия и учащенное мочеиспускание
- В ОАМ большое количество лейкоцитов
- Лейкоцитарные цилиндры
- Положительный посев мочи

Хронический пиелонефрит

- Это заболевание, при котором хроническое тубулоинтерстициальное воспаление и рубцевание поражают чашечки и лоханки.

Выделяют две формы:

- **Рефлюксный хронический пиелонефрит**

Рефлюксы приводят к постепенному развитию склероза, атрофии и ХПН

- **Обструктивный хронический пиелонефрит**

Обструкция приводит к повторным воспалениям и рубцеванию почки

Клинические признаки:

- Боли в спине, лихорадка, пиурия, бактериурия