

Казанский (Приволжский) федеральный университет
Институт фундаментальной медицины и биологии
Кафедра морфологии и общей патологии

**Острая и хроническая почечная
недостаточность
(ОПП, ХБП)**

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

Казань - 2020 г.

Острая почечная недостаточность (ОПН)

- синдром который возникает вследствие острого снижения клубочковой фильтрации и проявляется острыми расстройствами регулируемых почками параметров гомеостаза:
- задержка выведения из организма продуктов азотистого обмена;
- нарушение водного, электролитного, осмотического и кислотно-щелочного баланса.

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.

Важность изучения ОПП определяется:

- значительной опасностью синдрома;
- высокой частотой и разнообразием причин развития;
- реальной возможностью частичного или полного восстановления почечной функции больного с сохранением работоспособности и качества жизни при своевременной диагностике и грамотном лечении.

Впервые термин «Острое повреждение почек» был предложен в 2002 г. (почечная ишурия, острая болезнь Брайта, военный нефрит, острый канальцевый некроз, острая почечная недостаточность - ОПН)

В 2004 г. разработали критерии острого почечного повреждения ОПП (RIFLE) , в которой предусмотрены три уровня почечного повреждения:

R (Risk) риск почечной дисфункции,

I (Injury) повреждение почек,

F (Failure) недостаточность почечной функции,

два варианта клинических исходов L (Loss) утрата почечной функции и E (End-stage renal disease) – терминальная почечная недостаточность.

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

- *избыточная потеря внеклеточной жидкости (снижение внутрисосудистого объема);*
- *перераспределение объемов жидкостей организма (потеря в «третье пространство»);*
- *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)*

Причины ренального ОПП:

- Окклюзия сосудов почек
- Гломерулонефрит
- Острый тубулонефроз
- Острый тубулоинтерстициальный нефрит

Окклюзия сосудов почек:

- Двусторонний тромбоз или эмболия почечных артерий
- Двусторонний тромбоз почечных вен
- Тромбоз малых сосудов почек

Гломерулонефриты:

- БПГН,
- ОГН,
- Вторичный ГН

Острый тубулонекрот (ишемический, токсический)

Ишемический тубулонекрот:

- *Нарушения гемодинамики, вызывающие развитие преренального ОПП*
- *Реперфузионное повреждение трансплантированной почки*

Токсический тубулонекрот:

- *Лекарственные средства*
- *Токсические органические вещества, соли тяжелых металлов, китайские травы*
- *Эндогенные нефротоксины (миоглобин, гемоглобин)*

Острый тубулоинтерстициальный нефрит

- на фоне приема лекарственных средств (АБП, НПВС, сульфаниламиды, аллопуринол, нитрофурантоины)
- инфекционных заболеваний (ГЛПС, сальмонеллез, лептоспироз, бруцеллез и др.)
- нарушения иммунного характера (СКВ, острое отторжение трансплантированной почки)
- гемобластозы (миеломная болезнь, лимфопролиферативные заболевания)

Причины пострениального ОПП:

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

Патогенез острого почечного повреждения

Преренальное ОПП

Снижение перфузии почек (↓ ОЦК)



Снижение эффективного
почечного кровотока



Активация симпатической
и РААС



Снижение КФ



Усиление реабсорбции Na и воды



Олигурия (диурез менее 400 мл/мин)



Патогенез острого почечного повреждения

Ренальное ОПП (Острый тубулонекрроз)



Патогенез острого почечного повреждения

Постренальное ОПП

Обтурация канальцев и мочевыводящих путей



Повышение давления в мочевыводящих путях
и канальцевой системе почек



Снижение КФ

Нарушение функции почек при ОПП

Преренальное ОПП

- Характеризуется снижением скорости клубочковой фильтрации, уменьшением объема первичной мочи.
- Происходит недостаточное очищение крови от азотистых метаболитов.
- 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.
- Функция канальцев не нарушена.
- Концентрационная способность почек сохранена.

Диагностика преренального ОПП:

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

Ренальное ОПП

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 400 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 ренального ОПП:

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

Постренальное ОПП

в случае полной непроходимости мочевыводящих путей, характеризуется анурией.

Функционально-метаболические расстройства при ОПП

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 ОПП

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 (ХБП) –

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

$< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, сохраняющееся в течение трех и более месяцев.

Классификация ХБП (K/DOQI, 2006)

Стадия	Характеристика	СКФ мл/мин/1.73 м ²
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.*

Протеинурия

- это увеличение содержания белка в моче.

В норме выделение белка с мочой у взрослых не превышает 150 мг/сут, а у детей до 10 лет – 100мг/сут.

По степени тяжести выделяют:

- легкой степени тяжести (< 1 г/сут)
- средней степени тяжести (1-3 г/сут)
- тяжелой степени (более 3 г/сут).

Количество белка в моче зависит от нескольких факторов:

- содержания в крови,
- молекулярного веса и размера,
- проницаемости БМК для данной белковой фракции,
- структурной целостности и функционального состояния клубочкового фильтра,
- состояния канальцевого эпителия и его способности реабсорбировать данный белок.

Физиологическая (преходящая или функциональная) протеинурия

может появиться у практически здоровых людей.

Данный вид протеинурии не требует лечения.

Ортостатическая протеинурия

Наблюдается у детей и подростков, характеризуется выявлением белка в моче при длительном стоянии и ходьбе с быстрым исчезновением в горизонтальном положении.

Характерно: протеинурия изолированная не более 1 г/сут, клубочковая, неселективная.

Генез связывают с нарушением почечной гемодинамики.

Для подтверждения проводят ортостатическую пробу.

Лихорадочная протеинурия

Наблюдается при острых лихорадочных состояниях, чаще у стариков и детей. Имеет преимущественно гломерулярный характер.

Маршевая протеинурия (протеинурия напряжения)

Появляется в первой порции мочи, взятой после тяжелой физической нагрузки.

Алиментарная протеинурия

Появляется после употребления обильной белковой пищи.

У новорожденных в первые недели жизни наблюдается физиологическая протеинурия.

Патологическая протеинурия

бывает почечного и внепочечного происхождения.

Почечная протеинурия м.б.:

- гломерулярной (клубочковой);
- тубулярной (канальцевой);
- смешанной.

- В зависимости от содержания определенных белков в моче выделяют селективную и неселективную протеинурию.

- Селективной называют протеинурию, представленную белками с низкой молекулярной массой, в основном альбумином.

- Неселективная протеинурия характеризуется повышением клиренса средне- и высокомолекулярных белков (α 2-макроглобулины, β -липопротеиды, γ -глобулины).

- Кроме плазменных белков в моче можно определить белки почечного происхождения - мукопротеин Тамма-Хорсфалла, секретируемый эпителием канальцев.

- 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.

Клубочковая протеинурия наблюдается при остром и хроническом гломерулонефрите, амилоидозе почек, диабетическом гломерулосклерозе, тромбозе почечных вен, гипертонической болезни, атеросклеротическом нефросклерозе.

- Канальцевая протеинурия

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

Канальцевая протеинурия редко превышает 2 г/сут, характерно преобладание β_2 -микроглобулина над альбумином, отсутствие высокомолекулярных белков.

Канальцевая протеинурия наблюдается при поражении почечных канальцев и интерстиция (интерстициальный нефрит, пиелонефрит, острый канальцевый некроз, хроническое отторжение трансплантата, врожденные тубулопатии).

Белки с малым молекулярным весом - **β_2 -микроглобулин** (11800 Да) свободно проникают через клубочковый фильтр.

Повышенное содержание ($>0,4$ мкг/л) в моче отражает:

- повышенную продукцию при воспалении, инфекциях, гематологических (В-клеточная лимфома, множественная миелома) и других злокачественных заболеваниях;
- нарушенную работу клеток почечного канальцевого эпителия, в первую очередь, повреждение и дисфункцию проксимальных канальцев.

Альбумин – наиболее распространенный протеин плазмы крови, образующийся в печени.

Имеет отрицательный заряд, большую молекулярную массу – 65000 Да, что объясняет достаточно низкий коэффициент гломерулярной проницаемости.

В настоящее время нормой считают уровень альбуминурии до **10 мг/сут.** Уровень альбуминурии **10-29 мг/сут** считается повышенным.

- **Глобулины** – высокомолекулярные белки, не проникают через БМК.

Их появление в моче свидетельствует о грубом повреждении БМК, например, при гломерулонефрите, амилоидной нефропатии.

- Внепочечная протеинурия

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).

Постренальная протеинурия развивается при выраженной лейкоцитурии и гематурии вследствие распада форменных элементов при длительном стоянии мочи.

Ложная протеинурия м.б. при наличии в моче йодистых контрастных веществ, большого количества пенициллина или цефалоспорины.

- Гематурия – это наличие эритроцитов в моче.
- Гематурия при нефропатиях часто сочетается с протеинурией, цилиндрурией, лейкоцитурией.

Патогенез гематурии

- большое значение имеет вовлечение мезангия, поражение интерстициальной ткани и эпителия канальцев.

Гематурия м.б. вызвана воспалением почечных артериол, почечной внутрисосудистой коагуляцией, инфарктом почки.

макрогематурия (изменён цвет мочи)

микрогематурия (цвет мочи не изменён, а эритроциты обнаруживаются только при микроскопии)

В мочевом осадке эритроциты могут быть **неизменённые и изменённые** (дисморфные).

Неизменённые эритроциты характерны для поражения мочевыводящих путей, а также гипокоагуляционных состояниях (при тромбоцитопении, коагулопатии, передозировке антикоагулянтов).

Появление в моче **дисморфных эритроцитов** имеет большое **диагностическое значение**, т.к. они чаще всего имеют почечное происхождение.

Наличие измененных эритроцитов характерно для **воспалительных процессов** в паренхиме почек (гломерулонефрита, интерстициального нефрита).

Измененные эритроциты образуются в моче с низкой относительной плотностью, с кислой реакцией или при длительном их пребывании в моче.

Повышенное количество лейкоцитов в моче (**лейкоцитурия**) - симптом воспаления почек и нижних отделов мочевого тракта.

Лейкоцитурия с преобладанием **нейтрофилов** свидетельствует об инфекционном воспалении. Количество лимфоцитов небольшое (2-4%).

Лейкоцитурия с повышенным содержанием **лимфоцитов**($\geq 20\%$) чаще всего признак иммунного характера воспаления.

Причины лимфоцитурии:

- хронический гломерулонефрит
- вторичный гломерулонефрит (люпус-нефрит)
- острый ТИН
- отторжение трансплантата

Цилиндры – это слепки дистальных канальцев, состоящие из белка, клеточных элементов.

Для образования белковых цилиндров необходимо:

- наличие в канальцах белка;
- кислой среды (рН 4,5-5,3);
- наличие эпителиальной дисфункции канальцев;
- нарушение кровоснабжения стенки канальцев.

- **Гиалиновые цилиндры** состоят из белка Тамма-Хорсфолла, в норме обнаруживаются у здоровых лиц (**не более 20 в 1 мл мочи**).
- **Зернистые цилиндры** образуются в результате разрушения клеток канальцевого эпителия.
- **Восковидные цилиндры** состоят преимущественно из белков плазменного происхождения.
- **Эритроцитарные цилиндры** образуются при наслоении на гиалиновые цилиндры эритроцитов.
- **Лейкоцитарные цилиндры (лейкоцитурия почечного происхождения)** состоят обычно из лейкоцитов и белкового матрикса.

Эпителий. В норме обнаруживаются единичные в поле зрения клетки плоского и переходного эпителия.

В осадке мочи можно обнаружить:

почечный эпителий - выстилающий проксимальные, дистальные отделы нефронов, соединяющие их петли Генле и собирательные трубки,

переходный эпителий - выстилающий почечные лоханки, мочеточники, мочевого пузыря, частично уретру и крупные простатические ходы.

Многослойный плоский неороговевающий эпителий смывается из дистального отдела мочеиспускательного канала, а **многослойный плоский ороговевающий** – с наружных половых органов.

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 β_2 –микроглобулина).

Изменения в анализах крови:

Мочевина сыворотки крови ($N=2,5-8,3$ ммоль/л)- конечный продукт азотистого метаболизма.

Повышение уровня мочевины в крови

- *употребление в пищу чрезмерного количества белка;*
- *обезвоживание организма;*
- *чрезмерный катаболизм белка;*
- *нарушение выведения мочевины, связанное с заболеваниями почек и мочевыводящих путей.*

Креатинин крови – конечный продукт белкового обмена, источником которого является креатин мышц. Основной путь выделения креатинина клубочковая фильтрация и незначительная часть выделяется за счет секреции проксимальными канальцами.

Норма креатинина в крови:

Женщины: 53—97 мкмоль/л;

Мужчины: 80—115 мкмоль/л.

Особенности функционирования почек при ХБП.

Изменения объема и относительной плотности выделяющейся мочи.

В стадию **полиурии**

- объем суточной мочи возрастает до 2-4 л,
- увеличение объема ночного диуреза (**никтурия**),
- низкая относительная плотность мочи (1,010-1,014).

В стадию **олигурии**

- клубочковая фильтрация уменьшается до 10 мл/мин,
- объем суточной мочи становится менее 500 мл,
- развивается уремия.

Функционально-метаболические расстройства при ХБП

сопровождаются **гиперазотемией, ацидозом,** нарушениями электролитного, водного и других видов обмена.

Задержка в организме мочевой кислоты сопровождается отложением уратов в тканях, развитием подагры.

Развитие гипокальциемии связано с нарушением образования в проксимальных канальцах витамина D₃, при недостатке которого снижается всасывание кальция в кишечнике.

Гиперкалиемия развивается у больных ХПН только на поздней стадии болезни, когда клубочковая фильтрация становится ниже 15 мл/мин, а диурез - менее 600 мл/сутки.

Стойкая задержка воды в организме происходит на стадии олигурии. Это ведет к **гипергидратации**, которая в сочетании с гипернатриемией способствует развитию **отеков** и **артериальной гипертензии**.

Развивается **метаболический ацидоз**, чему способствует потеря бикарбонатов с мочой вследствие понижения их реабсорбции в канальцах оставшихся немногочисленных нефронов.

Уремия

- клинический синдром прогрессирующей почечной недостаточности, характеризующийся разнообразными нарушениями метаболизма и функций многих органов.

Клинические проявления уремии

Наиболее ранними являются неспецифические общие симптомы

- слабость,

- быстрая утомляемость,

- бессонница.

Далее появляются симптомы нарушения функций и структуры различных органов:

- органов пищеварения (анорексия, тошнота, рвота, диарея, глоссит, стоматит, колит, гастродуоденит, гепатит, изъязвления слизистой, что в значительной степени связано с экскрецией через нее азотистых шлаков);

- сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, аритмия, перикардит, остановка сердца);
- органов дыхания (одышка, кашель, отек легких, дыхание Куссмауля);
- системы крови (анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопатия);

- системы гемостаза (кровоизлияния в кожу, маточные, из слизистой пищеварительного тракта, носовые кровотечения);
- центральной и периферической нервной системы (головная боль, ослабление памяти, спутанное сознание, психическая депрессия, кома, судороги, тремор, мышечные подергивания, зуд, полиневриты);

- иммунной системы (угнетение гуморального и клеточного иммунитета, понижение устойчивости к инфекции);
- кожи - обнаруживается желтоватая окраска, расчесы, петехиальная сыпь;
- остеопороз, остеомалация.