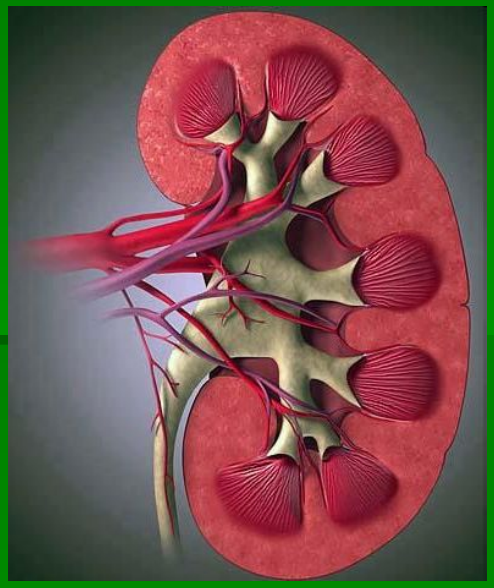
Л.П. Чурилов



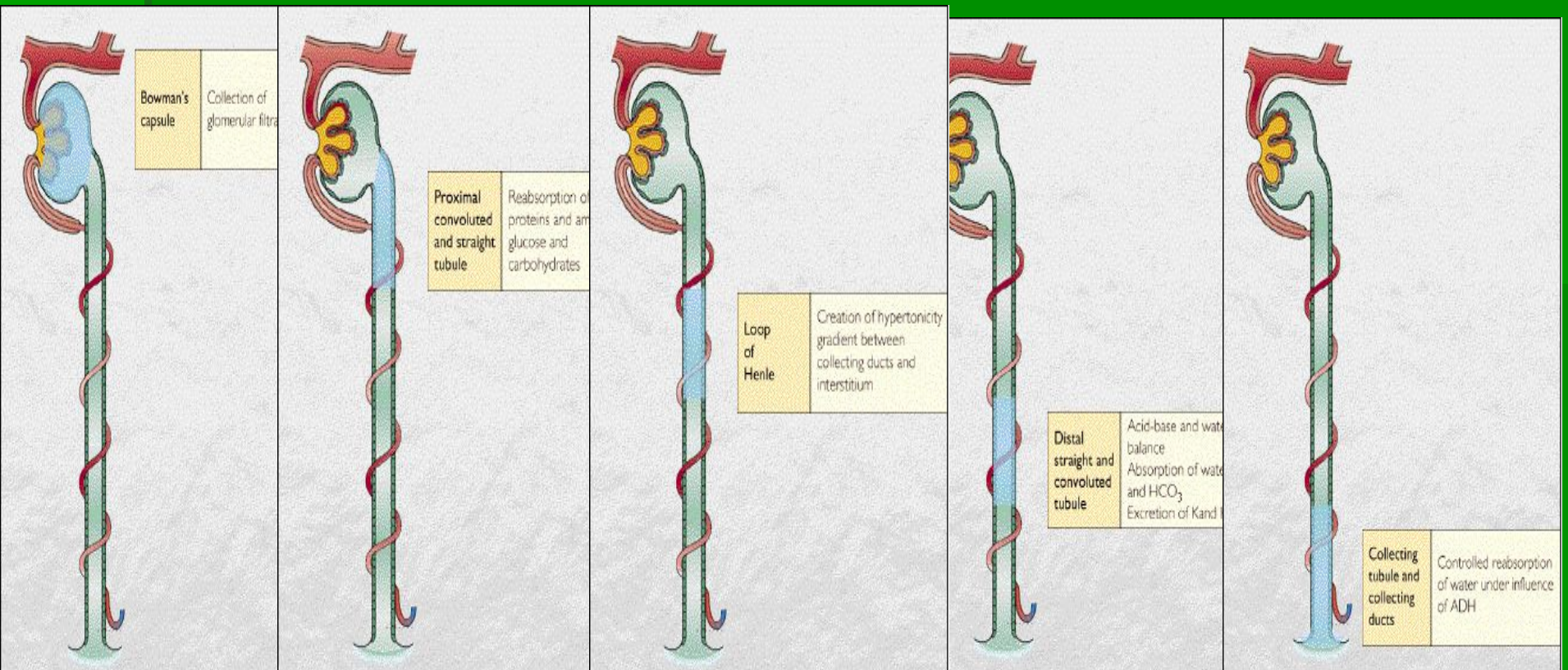
Патофизиологические основы нефрологии

Основные патологические процессы и синдромы при почечных заболеваниях. Острая и хроническая почечная недостаточность. Нефритический и нефротический синдром. Протеинурия. Нефроуролитиаз. Уремия.

Почечные болезни – очень частая патология

- Пораженность нефропатиями - не менее 4 %. Истинная пораженность больше - в силу запаса **надёжности почек** (явное нарушение экскреторных и метаболических функций почек наступает при гибели более чем 60% нефронов). К тому же, почка не болит если нет растяжения ее капсулы и мочеточников.
- *Причины* постоянно возрастающей пораженности - обилие водорастворимых ксенобиотиков (токсические) и подверженность клубочков иммунокомплексным и иным иммунопатологическим реакциям (массовая иммунизация - иммунопатологические нефропатии, эра которых началась с внедрением серотерапии).

Главная технологическая задача почек **- поддержать гомеостаз воды и растворимых в-в. С этой целью надо выделять токсины и ксенобиотики в максимально терпимой концентрации и минимально возможном объеме. Плюс к экскреторной имеются инкреторные функции почек, как связанные с поддержанием осмотического равновесия и АД (ренин и, в конечном итоге, эритропоэтин), так и не связанные с этим (Са гомеостаз).**

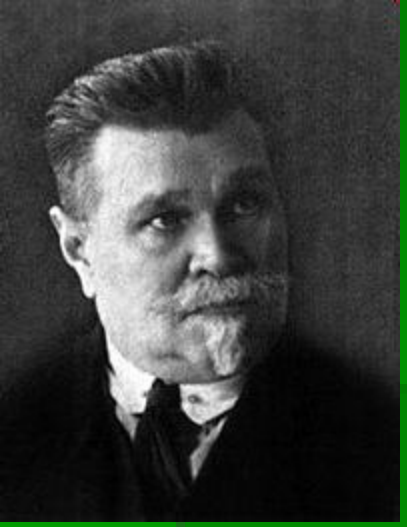


Технологическая задача обеспечивается парциальными функциями.

- Фильтрация
- Реабсорбция
- Секреция

Фильтрация

- имеет место в клубочке.
- Контролируется тестом на клиренс нереабсорбируемых несекретируемых в-в. Составляет в N 120 мл/мин. Обеспечивается механическим ситом (от 70 кД) и электроотталкиванием
- - репеллентная роль по отношению к альбумину и другим полианионам).



Реабсорбция и секреция

Семен Семенович Зимницкий (1873 – 1927)

Реабсорбция - функция канальцевого аппарата, куда входит порядка 120 мл в мин. фильтрата Проксимальные - облигатная реабсорбция конституционально активными, негормонозависимыми пермеазами. Калий, глюкоза, аминокисолоты. 30 мл/мин входит в петлю Генле.

- **Далее - Поворотно-противоточная система. Толстое колено тратит АТФ и создает натриевый градиент. Максимум на вершине петли. Тонкое выпускает по градиенту воду. Выходит 5 мл/мин.**
- **Неинвазивная оценка концентрационно-дилюционной способности - проба С.С. Зимницкого.**
- **Дистальные канальцы - факультативная реабсорбция Na *в обмен на* К и Н (и зависящие от нее ацидогенез и аммониогенез).**
- **Собирательные трубки - аквапорин-опосредованная АДГ-зависимая реабсорбция, что может делать мочу гипертоничной по отношению к плазме и задерживать воду без натрия.**
- **1-2 мл/мин дефинитивной мочи.**
- **секреция – идет во всех отделах канальцевого аппарата (контроль- проба с гиппуратом).**

Основные синдромы (патологические процессы)

Pattern	Total/partial	Mechanism	Effects
Nephrotic syndrome	Partial	Glomerular permeability increase	Severe protein loss in urine, leading to hypoalbuminaemia and oedema
Nephritic syndrome	Partial	Glomerular perfusion failure (usually transient)	Rising blood pressure and urea, haematuria, mild oedema
Acute renal failure	Total	Acute glomerular perfusion failure and tubular epithelial failure (often reversible)	Oliguria/anuria, nitrogen retention (uraemia), acidosis, potassium retention.
Chronic renal failure	Total	Chronic irreversible nephron failure, both glomerular and tubular failure.	Nitrogen retention (uraemia), hydrogen ion retention (acidosis), potassium retention, reduced erythropoietin, impaired vitamin D metabolism

ОПН и ХПН – 2 разных процесса

- ОПН - обратимый патологический процесс, представляющий собой быстро развившийся временный ПОЛНЫЙ блок функций ВСЕХ (или не менее чем 90%) нефронов. Как правило, пусковой причинный фактор действует относительно непродолжительно и блокирует при всех условиях ФИЛЬТРАЦИЮ. Остальные функции выпадают вторично. При этом только немногие нефроны погибают и число погибших НЕДОСТАТОЧНО для того, чтобы навсегда сделать почки несостоятельными. Однако, оставшиеся нефроны не могут восстановить свои функции at once. Восстановление их функций (а часто - и регенерация в них эпителия) проходит по определенной программе и занимает не менее чем несколько месяцев, а максимально – до года

- ХПН. Клинико-лабораторный эквивалент прогрессирующего нефросклероза.
- При данном патологическом процессе до самой последней стадии нет одновременного полного выключения ВСЕХ нефронов. Вместо этого постепенно уменьшается количество рабочих клубочков, а значит - и нефронов. Но это происходит по нескольку в день, под действием постоянно влияющего ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКОГО, МЕТАБОЛИЧЕСКОГО или ИНФЕКЦИОННОГО процесса, портящего клубочки один за одним, асинхронно.
- Погибшие нефроны замещает соединительная ткань. Формируется сморщенная почка (первично - при атеросклерозе почечных артерий и вторично- в остальных случаях). Оставшиеся нефроны гиперфункционируют, это вызывает в них гипермочеток и износ. По мере их выбывания, меняются клинико-лабораторные стадии процесса

Ход ОПН и ХПН – встречные поезда

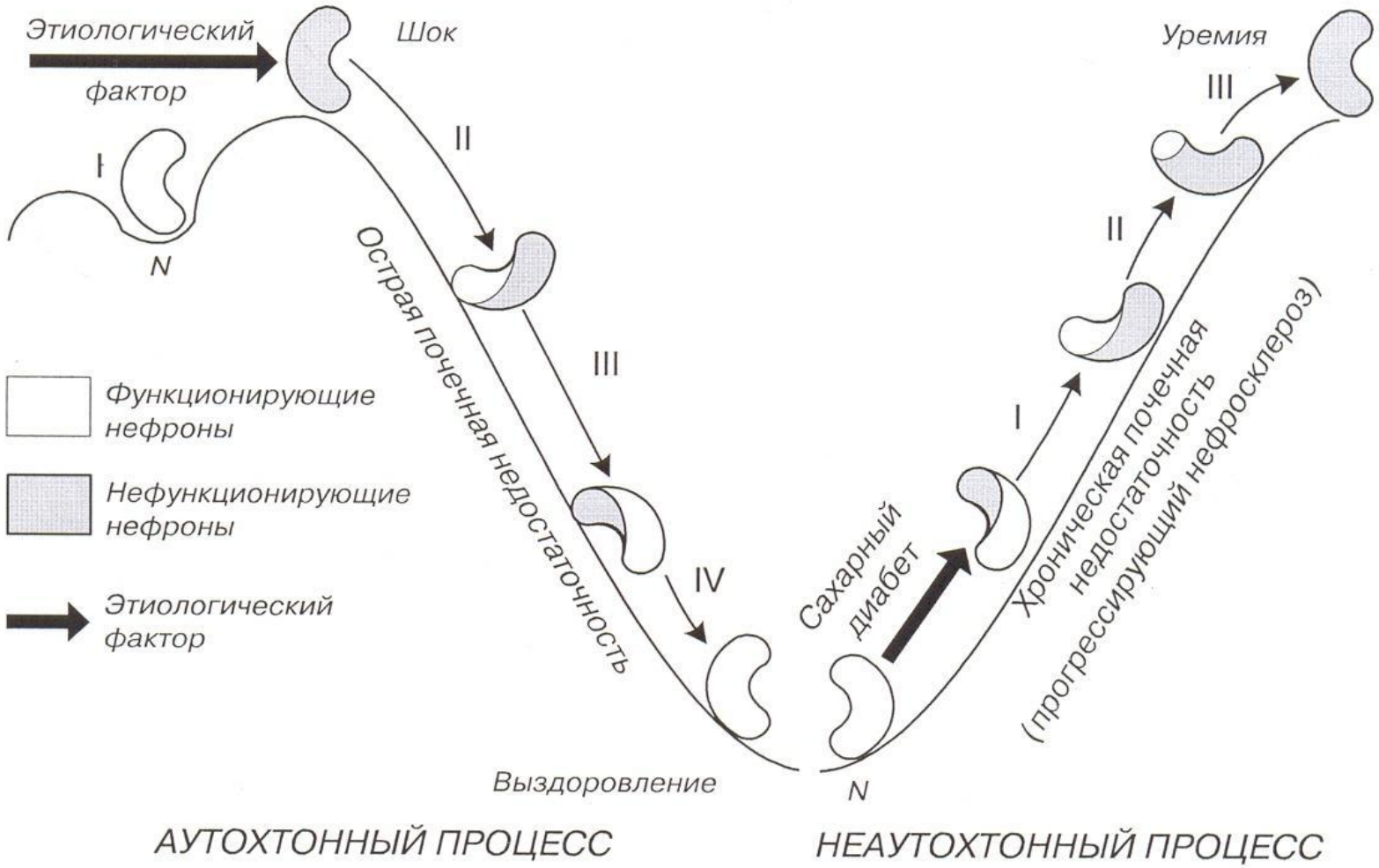
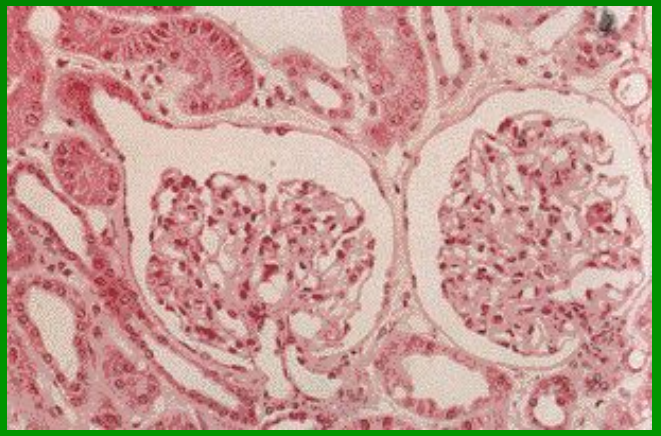
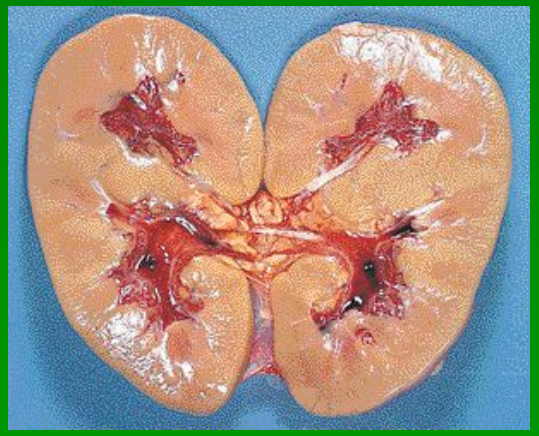
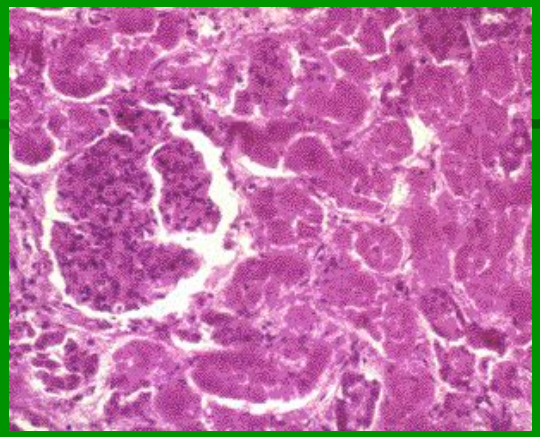


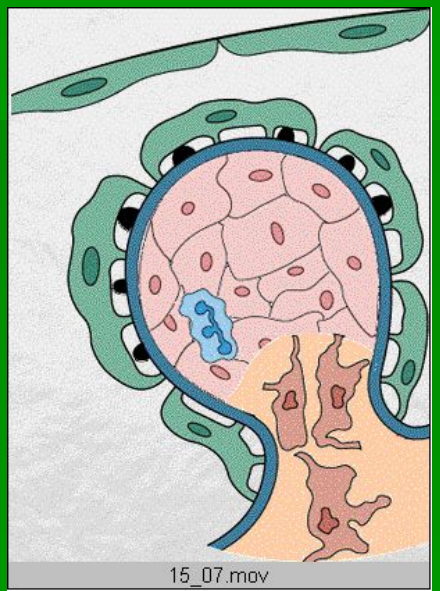
Рис.2. Аутохтонный и неаутохтонный острый и хронический процессы на примере развития почечной недостаточности

Почки при ОПН (шоковая почка, острый диффузный пролиферативный ГН)

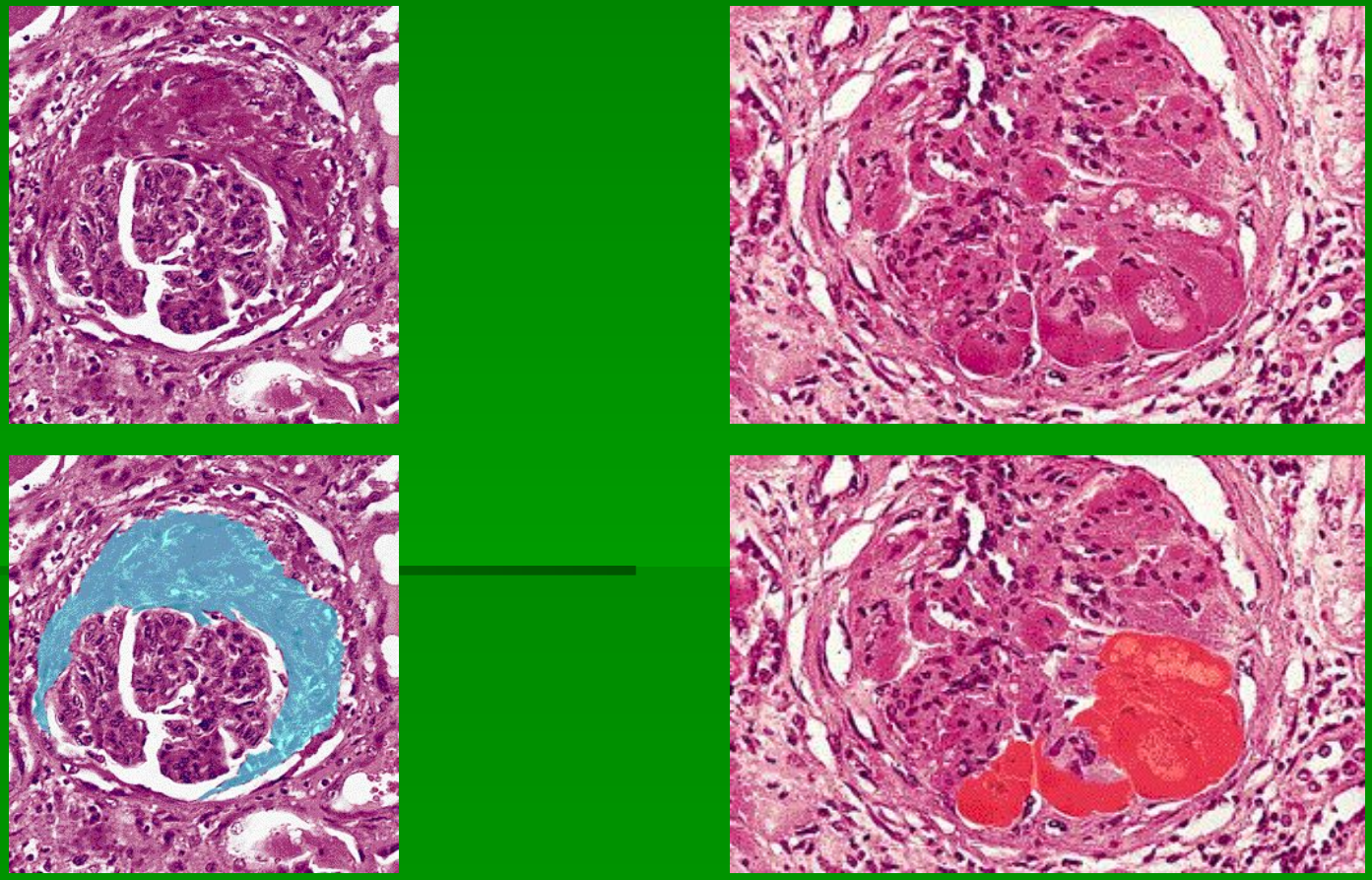








Почка при ХПН – прогрессирующий нефросклероз (слева – подострый злокачественный ГН с полулуниями, справа – диабетическая ангиопатия)



Основные типы патологических изменений в клубочках

- Пролиферация эндотелия
- Пролиферация мезангия
- Утолщение БМ
- Фибриноидный некроз капиллярной стенки
- Образование полумесяцев при пролиферации макрофагальных клеток

Клинические корреляты этих нарушений

- Утолщение БМ и усиление биосинтеза компонентов матрикса мезангием ведет к нефротическому синдрому (мембранозные формы)
- Усиленная пролиферация эндотелия и мезангия коррелирует с нефритическим синдромом (пролиферативные формы)
- Комбинированные поражения дают сочетание обоих синдромов (мембранозно-пролиферативные)
- Быстрое выключение большинства клубочков приводит к ОПН, а гиалиноз и склероз клубочков при постепенном сокращениии числа функционирующих клубочков и длительном существовании нефротического или нефритического с-мов – ведет к ХПН

Нефротический синдром

- выраженная по длительности большая (более 3,5 г/с) селективная протеинурия, гипопротеинемия,признаки васкулита в клубочках отсутствуют. ИК - субэпителиально или эптелиально. Комплемент.
- ГЗТ - нехарактерно, что затягивает течение синдрома. БМ фильтрует, но не отталкивает.
- Нет выраженного воспаления (гломерулопатия).
- Часто - ГЛП 2 и 4 типа (аутоиммунные причины). Ведущий к-т - генетика+ИП
- наследственный – при с-ме Альпорта и врожденном НС
- ПРИОБР.Первичный – минимальная гломерулопатия, мембранозный ГН, мезангиально-пролиферативный ГН, очаговый ГН.
- ПРИОБР.Вторичный – диабетическая нефропатия, коллагенозы, миеломатоз, амилоидоз, БШГ, инфекции и отравления.

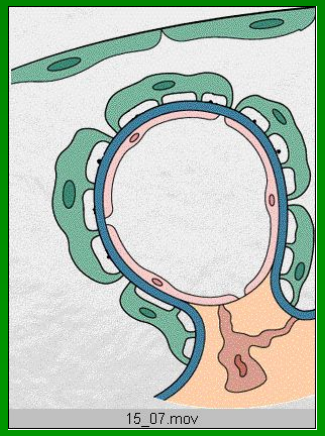
Нефритический синдром

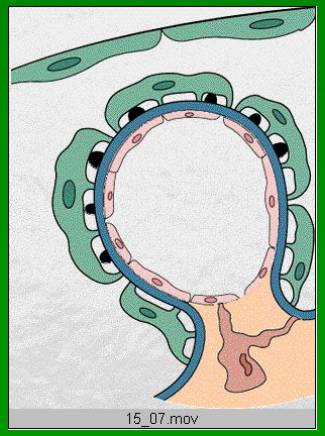
- выраженный васкулит.
- ИК - эндотелиально и в мезангии, нарушение перфузии и уменьшение фильтрации, воспаление, пролиферация в клубочке. Инфекция+ИП, ГЗТ - часто. Эритроциты и лейкоциты в моче, гипертензия, олигурия. ГЛП нет.

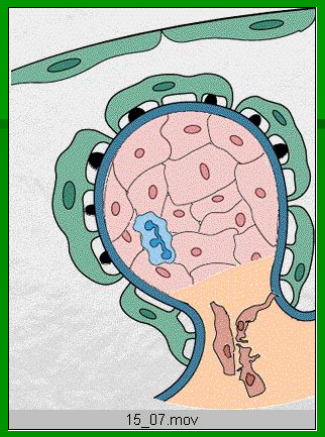
Иммунопатологические механизмы гломерулопатий

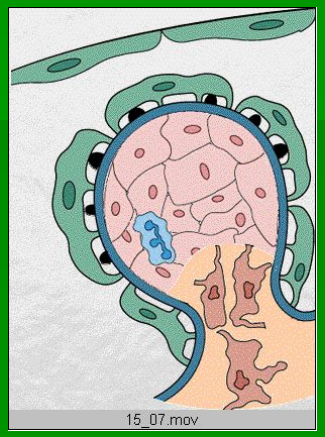
- Иммунокомплексный васкулит
- Цитотоксическая реакция (анти – ГБМ)
- Циркулирующий антиген, его захват клубочком и иммунная реакция на него
- ГЗТ и цитокиновое повреждение клубочка
- Сочетание 1--4

Острый диффузный постстрептококковый мембранозно-пролиферативный ГН

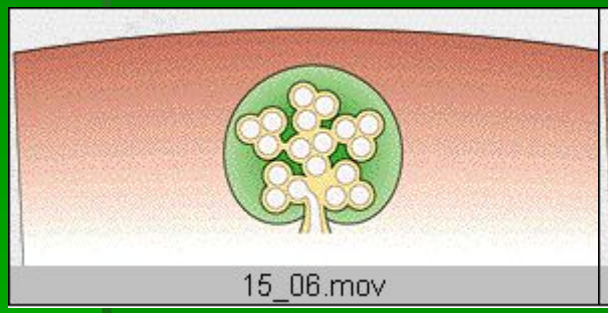


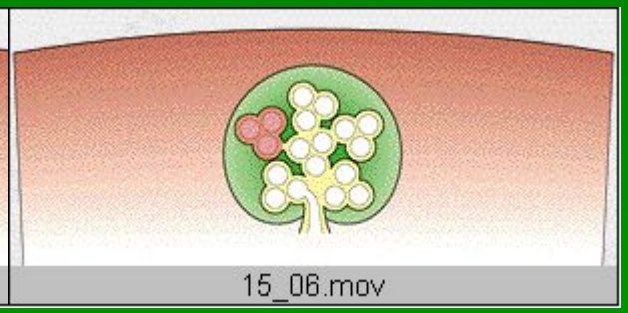


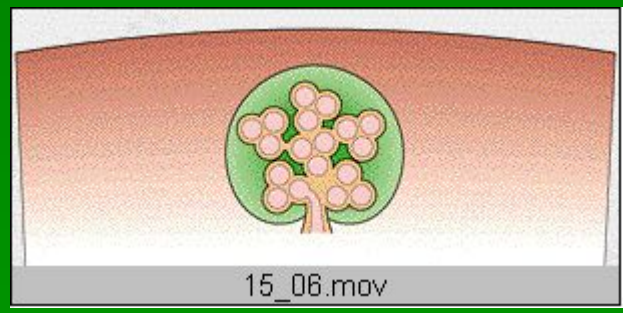


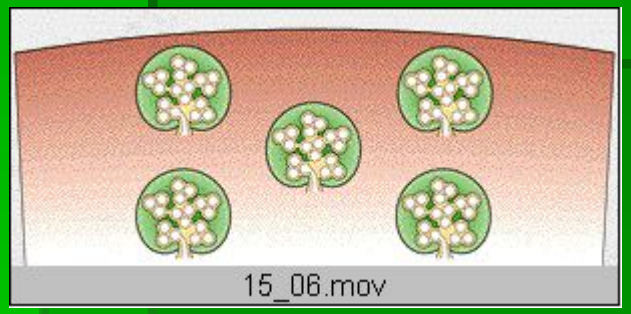


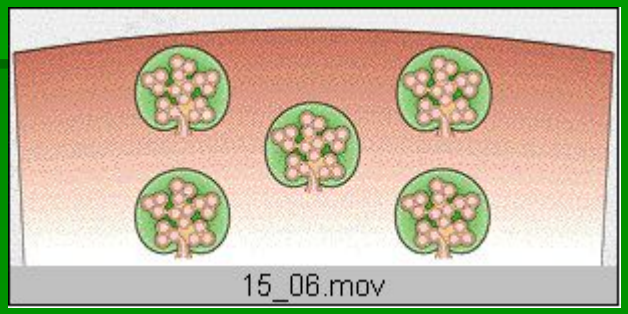
Очаговые, диффузные, сегментарные и тотальные изменения клубочков



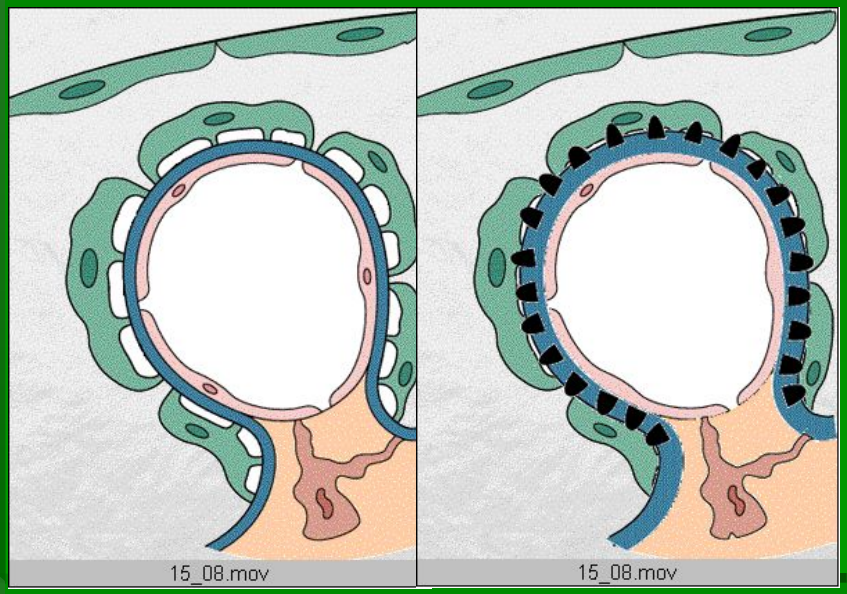


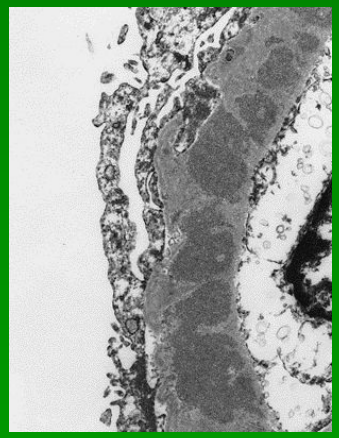


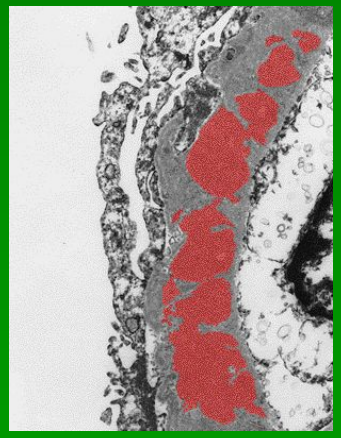




Мембранозный ГН: утолщение БМ и субъэпителиальные отложения иммунных комплексов





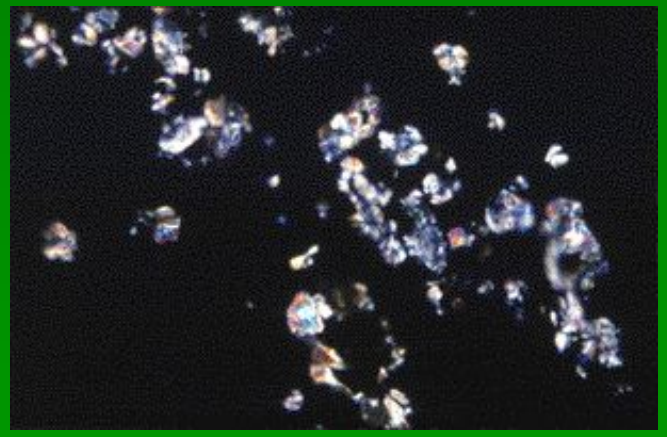


Протеинурия

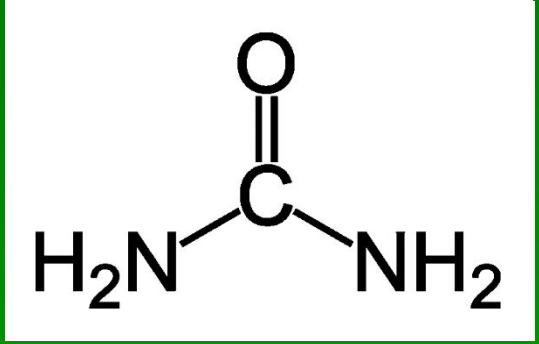
- Существуют 4 принципиальных механизма патологической протеинурии.
- 1. *Потеря электростатических свойств почечного фильтра,* отталкивающих полианионные молекулы белков плазмы.
- В моче при этом оказываются, в основном, альбумин и трансферрин, суточная потеря белка может быть от малой, до очень большой. Отношение концентрации IgG мочи к трансферрину менее 1: 10, что характеризуют как *селективную протеинурию*. Пример – минимальная гломерулопатия.
- 2. *Увеличение стерической проницаемости фильтра* (т.е. размера его пор или дефектов). В моче оказываются альбумин, трансферрин, избыток иммуноглобулинов. Степень протеинурии от малой, до очень тяжелой. Отношение концентрации IgG мочи к трансферрину более 1: 10, что характеризуют как *неселективную протеинурию*. Пример – диабетический гломерулосклероз (синдром Киммельштиля – Уилсона).
- *Нарушение реабсорбирующей активности и гибель клеток проксимального канальца*. В моче преобладают бета2-микроглобулин, альбумин, лизоцим, часто имеется цилиндрурия зернистыми цилиндрами, степень протеинурии умеренная (до 3 г/сутки). Характерны неспецифические симптомы мозаично-сочетанного выпадения других функций проксимальных канальцев (сидром Фанкони – подробно см. учебник «Основа патохимии», с. 66-67, 396). Пример – отравления нефротоксическими лекарствами (аминогликозидные антибиотики).
- *Перегрузка реабсорбирующего аппарата* малыми поликатионными белками, избыток которых возникает в плазме крови. В моче присутствуют те же белки, избыток которых имеется в крови (легкие цепи иммуноглобулинов – при миеломной болезни, гемоглобин – при внутрисосудистом гемолизе, миоглобин – при синдроме длительного раздавливания). Из-за вторичного поражения эпителия канальцев могут быть зернистые цилиндры. Появляется и избыток альбумина. Степень протеинурии от легкой до умеренной (0,5-5 г/сутки).
- Не следует забывать о возможности присутствия избытка белков непочечного происхождения в моче - при воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей.

Нефроуролитиаз

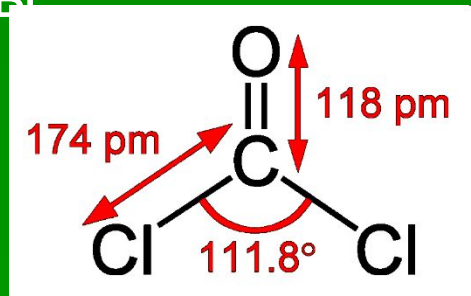
- Роль уреазаположительных и кальцифицирующих бактерий (протей, архебактерии)
- Белок Тамма-Хорсфолла – продукт секреции нефрона, эндогенный антикристаллизатор
- Роль метаболич. аномалий - уратурия. Кальциурия, гиперпаратироз, аминоацидурия, цистинурия.
- РОль натрия. Роль гидратации. Роль ацидоза, роль цитрата.Роль оксалатов, В6 и оксалурия.
- Кальциевые, уратные, цистиновые, струвитовые. Аденозиновые - не рентгеноконтрастные.
- Последствия:
- Гидронефроз, ОПН, инфекция, боль, гипертензия, нефросклероз.



Уремия



- хроническое самоотравление организма, обусловленное почечной недостаточностью; накопление в крови главным образом токсических продуктов азотистого обмена (азотемия), нарушения кислотно-щелочного и осмотического равновесия.
- Проявления: вялость, головная боль, рвота, диарея, кожный зуд, судороги, кома и др. До 200 токсинов, у каждого свои эффекты. Роль алюминия.
- Мочевина малотоксична сама по себе. Секрет уремии – в сочетании накопления мочевины и ацидоза. В кислой среде в водном р-ре в присутствии хлорид-аниона мочевина дает фосгеноподобные продукты



Nature. 1964 Mar 28;201:1334.
PHOSGENE FORMATION IN URAEMIA.
SEN DK.