

Избранные вопросы почечной патологии

1. Острая почечная недостаточность (ОПН), принципы классификации, лабораторные критерии;
2. Этиология и патогенез прerenальной ОПН;
3. Особенности механизмов реабсорбции из первичной мочи мочевины и креатинина, роль экскреторной фракции натрия в дифференциальной диагностике ОПН и ХПН;
4. Принципы терапии прerenальной ОПН;
5. ОПН, вызванная, внутрипочечными процессами;
6. ОПН вследствие внутри - и внепочечной закупорки.
7. Структура клубочкового фильтра: эндотелий, базальная мембрана, подоциты, их проницаемость для белка;
8. Метаболизм белков в канальцевом аппарате .
9. Ортостатическая и функциональная протеинурия;
10. Механизмы патологической протеинурии:
11. А) Потеря заряда гломерулярного барьера;
Б) Нарушение барьерных свойств по отношению к размеру фильтруемых частиц;
В) Перегрузочная протеинурия;
Г) Дисфункция проксимальных канальцев, вызывающих протеинурию;
Д) Секреторный протеин Тамм-Хорсфалля, его роль в норме и патологии

Острая почечная недостаточность – это распространенный **клинический синдром**, характеризующийся резким падением функции почек.

Клинические проявления этого нарушения – **результат снижения скорости клубочковой фильтрации** и неспособности почки выводить токсические и конечные продукты обмена, образующиеся в организме.

К **ведущим лабораторным симптомам** относят – повышение уровня азота мочевины крови, креатинина и обычно снижение выделения мочи.

Большинство **форм ОПН** является **обратимыми процессами**. Ведущими критериями служат **повышение уровня креатинина плазмы на 5 мг/л/сут и азота мочевины крови на 100 мг/л/сут в течении нескольких дней**. На основании этих критериев причины возникновения симптома ОПН могут быть разными. **Различают преренальную (функциональную), интратенальную (структурную) и постренальные (абтурационную).**

Преренальная ОПН или преренальная азотемия, возникающая в результате **устойчивого значительного падения почечного кровотока**.

Скорость клубочковой фильтрации прямо зависит от почечного кровотока.

Падение абсолютного или относительного эффективного объема **артериальной крови** приводит к падению среднего артериального давления и снижению перфузии жизненно важных органов. Активируются центральные и периферические **барорецепторы**, запускающие компенсаторные механизмы: **повышение сократимости сердечной мышцы и спазм венозных и артериальных сосудов**. В регулировании сосудистого тонуса значимая роль принадлежит **местным механизмам**, особенно локальным регуляторам кровотока. Почечный кровоток регулируется в первую очередь, **симпатическими аминами и ангиотензином 11**. Это приводит к **подъему артериального давления**, но **ухудшает почечный кровоток**.

Кроме того, **гипотония не только ухудшает почечный кровоток**, но и приводит к **уменьшению фильтрационного давления в капиллярах клубочка** и уменьшению объема первичной мочи.

Снижение объема внеклеточной жидкости, вторичное по отношению к потере натрия тоже приводит к **преренальной ОПН**. Уменьшение **внеклеточного объема** вызывает **снижение внутрисосудистого объема, минутного сердечного выброса, почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации**.

Преренальная ОПН может развиваться и при **отеках** различной природы.

Сердечная недостаточность, проявляющаяся **уменьшением сердечного выброса и уменьшением почечного кровотока**. Еще большее снижение почечного кровотока происходит при применении с лечебной целью диуретиков. **Диуретики** уменьшают отеки, но и снижают сердечный выброс, приводя к уменьшению почечного кровотока и формированию условий для преренальной ОПН.

При циррозе печени повышается давление **в системе воротной вены**, жидкость секвестрируется в сосудах брыжейки и наступает **выпот жидкости в полость брюшины**.

При нефротическом синдроме гипоальбуминемия приводит к падению онкотического давления и перемещению жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстициальное. Объем циркулирующей крови снижается, что приводит к ухудшению почечного кровотока.

История болезни №1

68-летний мужчина с двусторонней желудочковой сердечной недостаточностью на почве гипертензии и атеросклероза сосудов госпитализирован по поводу одышки, затруднения дыхания в положении лежа, ночных приступов спонтанной одышки в течение последних 10 дней. Больной отмечает прибавку веса за последнюю неделю на 5 кг и нарастающий

отек лодыжек. Он принимает дигоксин ежедневно по 0,25 мг и фуросемид однократно по 80 мг в день. Физикальное обследование выявило в легких двусторонние влажные хрипы. Данные лабораторных анализов следующие: На сыворотки крови – 133 ммоль/л (N-135 - 145 ммоль/л, креатинин сыворотки крови 18 мг/л (5-10 мг/л) , азот мочевины крови 360 мг/л (N 80-250 мг\мл). Больному предписан постельный режим, и изменено его медикаментозное лечение. Назначен фуросемид дважды в день по 120 мг и метозалон однократно по 5 мг в день. В течение трех последующих дней он потерял в весе 8 кг, при заметном клиническом улучшении. За этот период азот мочевины крови больного увеличился с 360 до 600 мг/л, а креатинин сыворотки – с 18 до 25 мг/л.

Обсуждение истории болезни.

У больного выявлены симптомы как **левожелудочковой, так и правожелудочковой сердечной недостаточности**. Вследствие этого уменьшается кровоснабжение тканей, что приводит к отеку легких и к отеку нижних конечностей. Слабо **повышенный уровень азота мочевины крови и креатинина** сыворотки крови и **отношение азота мочевины крови/креатинин** сыворотки, равное 20:1, отражают **уменьшенное кровообращения почек**. Лечение **диуретиками** ведет к снижению давления и наполнения желудочков сердца. А также к частичному выведению отечной жидкости. Происходит **дальнейшее уменьшение перфузии тканей**. Что отражается в последующем увеличении азота мочевины крови, креатинина в сыворотке крови и отношения азот мочевины/креатинин.

Поскольку преренальное заболевания протекает в условиях, когда **почки сами по себе здоровы, анализ мочи обычно в норме**, за исключением **неспецифического появления** повышенного числа **гиалиновых и зернистых цилиндров**. Почка отвечает на снижение перфузии интенсивной **реабсорбцией солей и воды** для сохранения объема циркулирующей крови. **Гиперальдостеронизм, повышенная симпатическая стимуляция – ответная реакция организма**. Повышенная реабсорбция воды связана с

неосмотической, гиповолемической стимуляцией выделения антидиуретического гормона. Содержание Na и воды в моче снижено. Концентрация Na в моче ниже, чем 10 ммоль/л, экскретируемая фракция Na меньше, чем 1%, осмоляльность мочи выше. Чем 450 мосм/кг воды. Кроме того, у этих больных отклонения азота мочевины крови к креатинину сыворотки крови выше, чем 20:1. В норме это отношение 10:1 до 15:1.

Реабсорбция мочевины в почке пассивно связана с реабсорбцией Na.

Увеличение реабсорбции Na в почке при относительном или абсолютном уменьшении объема внеклеточной жидкости **сопровождается повышением реабсорбции мочевины**, падением клиренса мочевины, не коррелирующим с изменением скорости клубочковой фильтрации. **В результате повышается азот мочевины крови.** А поскольку **реабсорбция креатинина не зависит** от реабсорбции Na, то **уровень креатинина сыворотки крови не увеличивается параллельно уменьшению скорости клубочковой фильтрации.** Это приводит к повышению отношения азота мочевины крови к креатинину до величины, превышающих 20:1. Такое избирательное увеличение азота мочевины крови при этих функциональных почечных заболеваниях принято называть преренальной азотемией.

В дифференциальной диагностике между острой почечной недостаточностью и хронической ведущим является определение величины экскреторной фракции Na. **При ОПН она меньше 1%, при ХПН – больше 1%.**

Больной 1. Натрий плазмы крови 140 ммоль/л, креатинин плазмы 20 мг/л, натрий мочи 10 ммоль/л, креатинин мочи 100мг/л.

Больной 2. . Натрий плазмы крови 140 ммоль/л, креатинин плазмы 20 мг/л, натрий мочи 10 ммоль/л, креатинин мочи 200мг/л

В обоих случаях концентрация натрия одинаковая. Так как не указана величина азота мочевины крови, единственным диагностическим критерием между острой и хронической патологией является показатель экскретируемой фракции (FE Na).

$FE\ Na = U_{Na} \times PCr : U_{Cr} \times PNa$

У первого больного $10 \times 20 : 100 \times 140 = 0,014$ или 1,4% - больше 1, что соответствует хронической почечной недостаточности.

У второго больного $10 \times 20 : 200 \times 140 = 0,007$ или 0,7% - менее 1, что соответствует преренальной ОПН.

Есть несколько клинических ситуаций, при которых данные лабораторных исследований **могут ввести в заблуждение**. При **предшествующей болезни почек** утрачивается **способность максимально сохранять Na и концентрировать мочу до уровня соответственно ниже 10 ммоль/л и выше 400 мОсм/кг воды**. Если уменьшение объема внеклеточной жидкости является результатом выведения почками солей, концентрация Na в моче может быть высокой. Даже при наличии преренальных заболеваний отношение азот мочевины крови и креатинина может быть в норме, если образование мочи снижено из-за недостаточного потребления белка с пищей или из-за тяжелой болезни печени. Это отношение может быть выше, чем 20:1, при обтурационной болезни почек, когда вследствие низкого мочеотделения реабсорбция мочевины может быть усилена.

Принципы терапии – Если причина ОПН сердечная недостаточность, сепсис, то лечить надо **ведущие звенья их патогенеза**. При преренальной ПН цель лечения – **улучшить кровообращение почек**. Когда причиной преренальной азотемии является гиповолемия показано вливание физ.р-ра + белок содержащие р-ры (альбумин). После восстановления ОЦК в течение 1-2 суток обычно нормализуется азот мочевины и креатинин.

Избыточный диурез на фоне стойких **периферических отеков** и повышения общего содержания Na в организме приводит к развитию преренальной азотемии. В этих условиях осторожное уменьшение объема внеклеточной жидкости может улучшить параметры функции почек. Нельзя перестараться и увеличить внутрисосудистый объем, что приведет к усилению отеков и застойной сердечной недостаточности. Сердечную недостаточность

должны лечить сердечными гликозидами, вазодилататорами, нефротический синдром – кортикостероидами.

Преренальная азотемия у больных с сердечной недостаточностью, которая не является результатом чрезмерного диуреза, требует мер для улучшения сердечного резерва.

ОПН, вызванная внутрпочечным процессом.

Причины острой внутрпочечной недостаточности могут быть ишемические или токсические.

Для дифференциального диагноза необходимо учитывать иммунные процессы, приводящие к гломерулонефриту, интерстициальному нефриту и заболеванию сосудов.

Клиника, диагностика и лечение острого нефроза канальцев независимо от этиологических факторов имеет сходные черты.

Острый некроз канальцев в большинстве случаев носит разбросанный характер. Первым патогенетическим звеном является потеря целостности и функции клетки почечного канальца.

Конечный патогенетический путь развития острой почечной недостаточности как **ишемического, так и нефротоксического происхождения – повреждение клеток почечного канальца. Это прогрессирующее повреждение вызывает развитие патологических изменений на уровне **нефрона**, приводящих, в конечном итоге, к **недостаточности почечной экскреции. Закупорка канальцев и обратный выход клубочкового фильтрата через поврежденный канальцевый эпителий – это главный нефрогенный механизм падения скорости клубочковой фильтрации при остром некрозе канальцев.** Не только закупорка мочеточников и других участков по ходу мочевыводящих путей, но и **внутриканальцевых путей** вызывает падение экскреторной функции. Цилиндры, состоящие из мягких отростков поврежден и некротизированных клеток канальцев, часто обнаруживают в дистальном нефроне, где они препятствуют потоку мочи. Некротизированные клетки, слущенные в просвет**

канальцев, нарушают выделительную функцию почек, не только прекращая движение мочи, но и оставляя разрывы вдоль канальцевого эпителия, через которые клубочковый фильтрат возвращается в кровь. **Этот процесс называется утечкой или обратным током гломерулярного фильтрата.**

Итак, этиологию острого некроза можно разделить на 2 категории: **постишемическую и нефротоксическую.** Часто ишемическое кровоизлияние усиливает повреждения почек, вызванное нефротоксинами.

Длительность и тяжесть ишемии, вызывающих ОПН, существенно отличаются. У одних больных всего несколько минут ишемии приводят к острому некрозу, тогда как у других даже длительная ишемия вызывает лишь проходящую дисфункцию почек. Причины этого неизвестны.

Любая преренальная причина нарушения выделительной функции почек, при достаточно длительном или достаточно сильном действии приводит к прогрессирующему повреждению их структур.

Большинство случаев **ишемической ОПН связаны с гипотонией.** Постишемическая ПН чаще развивается у больных сепсисом или после хирургических операций.

Почти половина клинических проявлений ОПН возникает после хирургических операций.

Предоперационная и послеоперационная потеря жидкости и наркоз приводит к снижению объема циркулирующей крови и снижению почечного кровотока и снижению скорости клубочковой фильтрации. На фоне гипотонии может развиваться острый некроз канальцев.

Операция при аневризме брюшной аорты на открытом сердце, на желчных протоках – это те операции, при которых велика частота развития постишемической ОПН – при них гораздо более чем при других операциях падает кровоток почек.

Это связано, видимо, со стимуляцией нервных волокон почек.

При сепсисе **высвобождающиеся эндотоксины, вызывают гипотонию.**

Почка принимает участие в выделении и экскреции веществ, включая лекарства. Известны лекарства, вызывающие ОПН:

1) **Антибиотики из группы аминогликозидов.** Примерно у 10% больных, получивших аминогликозиды, развивается значительное снижение скорости клубочковой фильтрации.

Аминогликозиды **выводятся главным** образом почками и при этом накапливаются в их коре. Они вызывают острый некроз канальцев в проксимальной части нефрона. На фоне аминогликозидной нефротоксичности **суточный объем мочи может оставаться равным 1-2л /сут.**

Снижение клубочковой фильтрации и повышение креатинина клинически проявляется из 5-7 дней лечения аминогликозидами. Доза и длительность применения предрасполагают к проявлениям нефротоксичности. **Опасность развития синдрома** повышение не только при непрерывном и длительном лечении, но и при повторных курсах аминогликозидов, разделенных несколькими днями и неделями.

Другим предрасполагающим фактором является **предшествующая почечная недостаточность**, при которой нагрузка токсина на оставшиеся функционирующие нефроны увеличивается.

Нефротический эффект присущ и амфотирречину В,

А) снижающему скорость клубочковой фильтрации

Б) и вызывающего вазоконстрикцию в почке, а при хроническом действии повреждаются клетки почечных канальцев.

Ряд тяжелых металлов вызывает ОПН с некрозом проксимальных канальцев. **К нефротоксинам относятся соли ртути, платины, мышьяка, висмута, серебра, хрома и урана.**

Цисплатин – это один из производных платины, эффективен при лечении некоторых типов опухолей.

За последнее время увеличивалась частота острого некроза канальцев, **вызванного рентгеноконтрастными агентами.**

Частота поражения почек относительно мала при урографических процедурах и компьютерной томографии. При **ангиографии** вводится большая доза, частота **токсичности увеличивается**. Дополнительными факторами риска является предшествующая почечная недостаточность и длительный инсулинзависимый СД.

Лечение острого некроза канальцев направлено на предотвращение или уменьшение повреждения почек. Предохранение от ишемической ОПН направлено на **поддержание адекватного кровоснабжения** почек. Снижение ОЦК увеличивает **риск ишемического некроза канальцев после операций и сепсиса, в этих состояниях следует поддерживать нормальный почечный кровоток и нормоволемию.**

Токсическую острую ПН лучше лечить предупредительными мерами, собирая анамнез и выделяя четкие клинические показания.

Надо учитывать, что предшествующая почечная дисфункция приводит к увеличению времени пребывания в сыворотке токсических веществ, увеличению повреждающего действия.

Уменьшение объема внеклеточной жидкости приводит к интенсивной **реабсорбции Na** и воды в канальцах. **На выведение почкой многих лекарств существенно влияет изменение транспорта Na.** При снижении объема внеклеточной жидкости выявляется более высокая **внутриканальцевая концентрация лекарств и/или внутриклеточный уровень** в клетках почечного канальца. При назначении нефротоксических лекарств важно поддерживать нормоволемию и восстановление объема внеклеточной жидкости.

Образование эндогенного креатинина зависит от мышечной массы, она с возрастом уменьшается. Из этого следует, что нормальный или слегка повышенный уровень креатинина у пожилого человека отражает **более низкий клиренс креатинина или скорости клубочковой фильтрации, чем у молодого человека с идентичным уровнем креатинина сыворотки крови.**

Даже при тщательном выполнении условий применения нефротоксичных лекарств может произойти повреждение почек. **При нарастании креатинина и азота мочевины крови необходимо отменить лекарства.** После отмены нарушение функций может прогрессировать в течение нескольких дней, так как токсин находится в почечной паренхиме. Когда ишемическая или нефротоксическая ПН наступила, **ее лечение сходно с лечением ОПН любого происхождения.** Основной целью является **поддержание баланса жидкости и электролитов, адекватное питание, лечение инфекции и уремии, если они имеются.** Целесообразность применения маннитола или фуросемида для лечения острого некроза канальцев **неоднозначна.** Их применение может у отдельных больных **перевести олигурическую форму острого некроза канальцев в неолигурическую.** Если реакция в виде повышения диуреза отсутствует, повторного введения лучше избежать, так как повторная задержка гипертонического раствора маннитола во внеклеточном пространстве **вызывает гиперосмию, гипонатриемию, накопление внеклеточной жидкости и даже отек легких.**

Следствием применения больших доз фуросемида и чаще этакриновой кислоты может стать необратимая глухота.

Пациентам с олигурическим некрозом канальцев **требуется диализ.** Строгим показанием к диализу является **неспособность контролировать гиперкалиемию с помощью катионообменных смол.** Если у больного олигурия со стойким нарастанием уровня креатинина, диализ показан при его уровне 80 – 100 мг/л.

При остротоксическом некрозе канальцев средняя смертность больных меньше 10%, при остром некрозе канальцев после хирургической операции составляет от 40 до 75 %.

Диализ способен корректировать нарушения, связанные с **экскреторной недостаточностью,** в этой связи выживание больных зависит от внепочечных нарушений.

Клинические проблемы на стадии развития почечной недостаточности включают:

- 1) **избыточный объем внеклеточной жидкости**
- 2) **нарушение баланса электролитов, таких как гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия и ацидемия.**

Симптомы включают перикардит, рвоту и инфекцию. Больной с ОПН **предрасположен к инфекционным осложнениям** ввиду нарушения хемотаксиса лейкоцитов, снижения клиренса ретикулоэндотелиоцитами и **уменьшения реакции лимфоцитов на антигены инфекции** – наиболее частая причина смерти при уремии. Во время этой фазы у больных развивается олигурия, но у 30 – 40% больных ее нет, диурез превышает 500 мл/сутки. Представляется, что прогноз при неолигурической форме острого некроза канальцев лучше, чем при олигурической.

Экскреторная недостаточность сохраняется в среднем от 7 до 21 дня. Иногда острый некроз канальцев является **необратимым состоянием.** **Потенциальная обратимость** является результатом регенеративной способности выживших клеток почечного эпителия. Участки некроза замещаются новыми функциональными клетками. По мере улучшения почечной функции диурез увеличивается, а креатинин сыворотки крови снижается.

В ранней фазе восстановления **возрастание скорости клубочковой фильтрации** увеличивает выделение креатинина. Когда скорость **выведения** креатинина приближается к скорости **его образования**, ежедневное повышение концентрации креатинина **становится менее выраженным.** **Таким образом, даже при нормализации объема клубочковой фильтрации концентрация креатинина сыворотки крови может еще несколько дней увеличиваться.** Далее по мере нормализации скорости клубочковой фильтрации экскреция креатинина превышает его образование.

ОПН вследствие закупорки.

Может быть внутри – и внеклеточная закупорка. ОПН может возникнуть вследствие внутриклеточной закупорки из – за образования кристаллов и их диффузного выпадения в осадок в просвете канальцев почки. Диагноз обычно ставят, если выявляются **условия**, способствующие развитию внутриклеточного **образования и выпадения в осадок кристаллов**.

Острая уратная нефропатия развивается при применении химиопрепаратов у больных с миелопролиферативными и лимфолиферативными заболеваниями. Лечение приводит к быстрому разрушению злокачественной ткани и выработке мочевой кислоты из нуклеиновых кислот клеток, подвергшихся лизису.

Развивается гиперурикемия, урикозурия, внутрпочечное осаждение кристаллов мочевой кислоты и ОПН. Клинически развивается олигурия и анурия и нарастание уровня мочевины и креатинина.

Лечение: 1. Подщелачивание мочи бикарбонатом натрия + ацетазоламид (ингибитор карбоангидразы).

У больных с превышением уровня мочевой кислоты 250 мг/л показан гемодиализ.

Внепочечная закупорка может происходить на уровне **почечной лоханки, мочеточника, мочеиспускательного канала, шейки мочевого пузыря**. Закупорка мочевыводящих путей может быть связана с разными факторами: камни, гипертрофия предстательной железы, новообразование.

При закупорке мочевыводящих путей могут возникнуть различные осложнения–инфекция, гипертензия(увеличение объема внеклеточной жидкости. При острой закупорке развивается папиллярный некроз почки вследствие ишемии.

- Закупорка может быть на уровне мочеточника (диагностика: ультразвук, внутривенная пиелография, компьютерная томография или ретроградная пиелография)

- Срочность лечения закупорки мочевыводящих путей зависит от закупорки полной или частичной. - Вторым показанием для ликвидации закупорки – боль, кровотечение, прогрессирующее нарушение функции.

Полное восстановление функции может произойти, если закупорка устранена в течении **недели после ее начала**. Если закупорка продолжается **от 1 до 4 недель** – стабильно теряется функция, скорость фильтрации может вернуться к 30 – 50 % нормального уровня.

После 5 – 12 недель полной закупорки функция почек восстанавливается лишь на 10% от нормы.

Протеинурия

Обнаружение белка в моче при обычном обследовании может оказаться **первым и единственным признаком серьезного заболевания или же отражать легкие, не имеющие** клинического значения нарушения. Определение значения протеинурии и вызвавшей ее причины требует понимания физиологических процессов, связанных с судьбой белка в почке, и патофизиологических последствий избыточных потерь белка с мочой.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРАНСПОРТА БЕЛКА В ПОЧКЕ

Почечный кровоток у среднего взрослого человека весом 70 кг составляет 1.1 л/мин (около 20 % минутного объема сердца), а плазмоток - 600 мл/мин.

В норме у взрослого человека каждая почка содержит около одного миллиона нефронов. Клубочек каждого нефрона - это видоизмененный кровеносный сосуд; **афферентная** артериола разветвляется на 3 или 4 ветви, образуя клубок петель капилляров перед тем, как они собираются вновь и образуют **эфферентную** артериолу, через которую кровь покидает клубочек.

Фильтрат крови образуется благодаря **силам Старлинга: гидростатического и онкотического давления. Ангиотензин II вызывает**

вазоконстрикцию эфферентных артериол и тем самым увеличивает фильтруемую фракцию крови.

Фильтрат собирается в боуменовской капсуле, прежде чем он поступает в почечный каналец, где его состав и объем изменяются благодаря реабсорбции веществ, которые задерживаются в организме, и секреции в просвет канальца тех веществ, которые следует удалить. Количество плазмы крови, фильтруемое в обеих почках, составляет 125 мл/мин, или 180 л/сут, что примерно в 60 раз больше общего объема плазмы.

В норме менее 150 мг белка ежедневно удаляется с мочой. Поскольку 1 л плазмы содержит 60-80 г белка, такое малое количество выделяемого белка свидетельствует об исключительно высокой эффективности гломерулярного фильтра, препятствующего потере белков из русла крови.

СТРОЕНИЕ КЛУБОЧКОВОГО ФИЛЬТРА

Фильтрационная поверхность состоит из трех слоев, включающих внутренний слой фенестрированного эндотелия, базальную мембрану и наружный слой отростков ножек подоцита, между которыми проходит фильтруемая жидкость.

Эндотелий.

На внутренней поверхности этого фильтра, в контакте с кровью, находится перфорированный эндотелий. **Отверстия диаметром около 70 нм пронизывают эндотелиальные клетки, выстилающие внутреннюю поверхность капилляров, образующие первую линию фильтрационного барьера. Эти отверстия: лишь минимальное препятствие для белков плазмы, которые намного: диаметры молекул альбумина и IgG равны соответственно 3.6 и 5.5 нм.**

Базальная мембрана клубочка-это трехслойный матрикс толщиной около 300 нм, состоящий из гликопротеидов, включая фибронектин, Н,

ламинин, коллаген типа IV и отрицательно заряженные гепарансульфатпротеогликаны. БМК содержит шесть разных вариантов цепей коллагена типа IV.

Синдром Альпорта. Гены цепей $\alpha 5$ и $\alpha 6$ коллагена типа IV расположены на X-хромосоме. Мутация цепи $\alpha 5$ гена коллагена типа IV вызывает синдром Альпорта (т. е. наследственный хронический нефрит) - это **клинический синдром с почечной недостаточностью, глухотой и нарушением хрусталика глаза. При этом заболевании со временем происходит распад базальной мембраны клубочка, улитки и хрусталика; более тяжелое поражение отмечается у мужчин.** Причина в том, что у мужчин есть только один ген для коллагена типа IV, $\alpha 5$, тогда как у женщин - два гена. Следовательно, женщины, в отличие от мужчин, могут компенсировать ненормальную молекулу коллагена $\alpha 5$ типа IV

Синдром Гудпасчера. У людей с правильным генетическим кодом могут развиваться антитела к $\alpha 3$ цепи коллагена типа IV. Это приводит к иммуноопосредованной атаке на БМК и базальную мембрану легких, которая также содержит эти цепи коллагена. Последствием иммунной атаки является **воспалительное разрушение стенки клубочковых капилляров, поступление крови в боуменову капсулу, нарушение клубочковой фильтрации и острая почечная недостаточность. Последствия в легких - это разрушение стенок альвеол, выход крови в альвеолы, нарушение газообмена и острая дыхательная недостаточность.**

Эпителиальная клетка клубочка (подоцит)

Подоциты покрывают наружную поверхность базальной мембраны клубочков. У подоцита имеется основное тело клетки и спрутоподобные отростки, которые своими ножками покрывают всю фильтрационную поверхность. Ножки отростков соседних клеток переплетаются. Между переплетающимися ножками отростков существуют узкие щели (т. е.

видоизмененные межклеточные соединения), через которые проходит фильтрат. Щелевидные диафрагмы функционируют как часть фильтрационного механизма. Поверхность ножек соседних отростков покрыта отрицательно заряженными сиалогликопротеинами.

Таким образом, клубочковый фильтрационный барьер состоит из трех слоев: фенестрированного эндотелия, БМК и ножек отростков эпителиальных клеток клубочка.

Мезангий и мезангиальные клетки

Капиллярные петли в клубочке поддерживаются, подобно листве дерева, центральной сердцевинной или стволу с ветвями. Этот ствол и его ветви состоят из мезангиальных клеток и мезангиального матрикса. Мезангиальные клетки сокращаются в ответ на ангиотензин II и другие физиологически активные вещества, тем самым изменяя доступ крови к фильтрационной поверхности. Они также являются фагоцитами и могут удалять из крови и разрушать иммунные комплексы, которые задерживаются на фильтрационной поверхности. Мезангиальные клетки расположены в матриксе коллагена, фибронектина, ламинина и других белков. Повреждение клубочка часто связано с повышением количества этого матрикса, увеличением числа клеток в мезангиуме клубочка или с тем и другим

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛУБОЧКОВОГО ФИЛЬТРА

Клубочек функционально обладает способностью фильтрации, проявляя избирательность в отношении размера и заряда частиц. Молекулы с радиусом менее 2.5 нм (например, вода, ионы, глюкоза, мочевины) свободно проходят через этот фильтр. Когда же радиус молекулы превышает 4 нм, фильтрация становится ограниченной. Под избирательностью к заряду частиц понимают свойство клубочкового фильтра затруднять прохождение отрицательно заряженных макромолекул, по сравнению с нейтральными

или положительно заряженными.

Считается, что в этом барьере имеются **фиксированные отрицательные заряды, присутствующие на эндотелии, базальной мембране и ножках отростков подоцитов.** Так прохождение главного белка плазмы крови - **альбумина, имеющего отрицательный заряд при физиологических рН (изоэлектрическая точка 4.6) и радиус молекулы примерно 3.6 нм, затруднено главным образом из-за его заряда, а не размера.** Роль заряда видна и по следующим расчетам. Хотя молекула альбумина достаточно мала и могла бы проходить через этот фильтр, но отношение концентрации альбумина в плазме к его концентрации в клубочковом фильтрате равно около 4000 : 1, то есть альбумин практически не проходит в ультрафильтрат

ФИЛЬТРУЕМЫЕ БЕЛКИ, ПОЯВЛЯЮЩИЕСЯ В МОЧЕ

Белки, выводимые с мочой, представляют лишь небольшую часть фильтруемых белков. Основная масса фильтруемых белков реабсорбируется в проксимальном извитом канальце. Белки реабсорбируются с помощью эндоцитоза через клеточную мембрану, обращенную в просвете канальца. Вместе с небольшим количеством жидкости канальца белки находятся внутри вакуолей мембраны, образующихся у основания микроворсинки апикальной клеточной мембраны. Эти вакуоли отщепляются от плазматической мембраны, сливаются с другими эндоцитозными пузырьками и с цитоплазматическими лизосомами, содержащими гидролитические ферменты.

Реабсорбированные белки гидролизуются в вакуоли до аминокислот или небольших пептидов. Способность проксимального канальца реабсорбировать индивидуальные белки различна, даже если у них одинаковые размеры и заряды. Основные низкомолекулярные белки, неподвергшиеся реабсорбции и присутствующие в нормальной моче, - это

β-микроглобулин, лизоцим, альфа₁ и альфа₂-микроглобулины. Из небольших белков плазмы крови реабсорбируются около 98 % профильтровавшегося в канальцы их количества.

БЕЛКИ, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ В МОЧЕВОМ ТРАКТЕ

В моче содержатся и другие белки, помимо тех, что фильтруются в клубочке. Они образуются в мочевом тракте и составляют около 50 % всех белков мочи. Их основным представителем является крупный гликопротеид, называемый белком Тамма-Хорсфалля. Он секретируется клетками толстой восходящей петли Генле и является главным белковым компонентом гиалиновых цилиндров, которые находят в нормальной моче. Восковые цилиндры шире, они сильнее преломляют свет, чем гиалиновые. В норме они в моче не обнаруживаются, и их появление обычно указывает на тяжелое заболевание почки.

В нормальной моче могут быть найдены и другие белки, происходящие из мочеполового тракта. К ним относятся белки, поступающие из мочеточника, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, добавочных половых желез и почек. Содержание этих белков в моче резко повышается при инфекциях, воспалении или опухолях мочеполового тракта.

Белок мочи в норме состоит примерно на 40 % из альбумина, кроме того, в нем - 10 % IgG, 5 % легких цепей и 3 % IgA. Остальную часть составляют другие белки, главным образом, белок Тамма-Хорсфалля.

ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ПРОТЕИНУРИЯ

У некоторых здоровых людей, особенно у подростков и юношей, в норме может происходить увеличение выделения белка при смене положения тела (т. е. при переходе в вертикальное положение) и в течение рабочего дня. При обычной дневной деятельности может выделяться до 2 г белка в сутки, тогда как в ночное время при горизонтальном положении тела выведение белка

остаётся в пределах нормы. Такое увеличение выведения белка называется постуральной или ортостатической протеинурией, это - обычное отклонение от нормы, которое **не указывает на наличие заболевания почек.**

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПРОТЕИНУРИЯ

Протеинурия может наблюдаться у больных со **здоровыми почками при гемодинамическом стрессе, вызванном высокой температурой, застойной сердечной недостаточностью, охлаждением или какими-либо острыми заболеваниями внутренних органов.** Эта протеинурия называется функциональной и, по определению, исчезает после устранения вызвавшей ее причины.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА БЕЛКОВ МОЧИ ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ ПРОТЕИНУРИИ

Электрофоретический анализ белков мочи часто полезен для дифференцирования различных форм протеинурии. Применяются два основных метода: простое **разделение белков в соответствии с их зарядом и размером, а также строгая идентификация индивидуальных белков с помощью специфических антител (т. е. иммуноэлектрофорез или иммунофиксация).**

МЕХАНИЗМЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОТЕИНУРИИ

Существует 4 ведущих механизма развития протеинурии. Первые два связаны с изменениями барьерных свойств клубочкового фильтра, они обусловлены нарушением способности гломерулярного фильтра регулировать проницаемость белков в зависимости от их заряда или размера. Третий механизм основан на присутствии в плазме крови не нормально большого количества определенных белков, которое превышает способность канальцев к их реабсорбции (т. е. наблюдается перегрузочная протеинурия). Четвертый механизм зависит от снижения способности проксимального канальца реабсорбировать белок. Потеря больших количеств белка с мочой

(>3 г в сут) почти всегда связана с нарушением функции фильтрационного барьера в отношении заряда или размера белков, это ведет к *нефротическому синдрому*. Таким образом, количество белка в моче является полезным критерием определения механизма, лежащего в основе возникновения протеинурии.

ПОТЕРЯ ЗАРЯДА ГЛОМЕРУЛЯРНОГО БАРЬЕРА КАК ПРИЧИНА ПРОТЕИНУРИИ

Существование в гломерулярном барьере фильтра для заряженных частиц обусловлено необходимостью не допустить проникновения белков с отрицательным зарядом через клубочковый фильтр. Если этот механизм задержки отрицательно заряженных молекул не функционирует, альбумин, молекула размером 3,6 нм и с 4.6нм, в большом количестве попадает в мочу. Это происходит из-за того, что размеры пор фильтра (70 нм) больше диаметра молекулы, а механизм задержки на фильтре отрицательно заряженных молекул не функционирует. Развивается массивная протеинурия. Через незаряженный барьер проходит и трансферрин (4 нм), но не IgG (5.5 нм). В связи с этим природу дефекта процесса клубочковой фильтрации можно установить, измеряя величину отношения концентраций IgG и трансферрина в моче. Низкая величина отношения IgG к трансферрину (<0.1) свидетельствует о более или менее специфической потере трансферрина (то есть белка, близкого по размерам к альбумину). Это указывает на дефект фильтра, связанный с нарушением способности задерживать заряженные молекулы. Эта форма патологии называется селективной протеинурией. Она наблюдается при нефропатии с минимальными изменениями, особенно часто - у детей.

Морфологическим коррелятом функциональных нарушений гломерулярного фильтра с потерей способности дифференцировать белки по их заряду

является потеря тонких переплетающихся ножек отростков подоцита.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ

Этиология нефропатии с минимальными изменениями неизвестна, но, возможно, играет роль дисфункция Т-лимфоцитов. Нефротический синдром с минимальными изменениями часто провоцируется или активируется инфекциями, аллергическими реакциями, иммунизацией и может наблюдаться как вторичное явление у больных с лимфомами или болезнью Ходжкина. Многие из лекарств, применяемых для лечения нефротического синдрома с минимальными изменениями, действуют на иммунную систему. В первую очередь для его лечения применяют глюкокортикоиды. Ремиссия наступает у 90 % больных в течение 8 недель, а у многих - и в течение первой недели. Для больных, подверженных частым рецидивам или не реагирующих на лечение глюкокортикоидами, в ряде случаев эффективны цитотоксические агенты (циклофосфамид, хлорамбуцил) или другие иммуносупрессанты (циклоспорин, левамидол). У больных, не чувствительных к лечению глюкокортикоидами, часто имеются локальные (сегментарные) рубцы в некоторых (отдельных) клубочках и неселективная протеинурия (т. е. потеря способности гломерулярного фильтра пропускать молекулы в зависимости от их размера). Этот тип рубцевания может прогрессировать в течение месяцев или лет до терминальной стадии почечной недостаточности и называется *фокальным сегментарным гломерулосклерозом*

НАРУШЕНИЕ БАРЬЕРНЫХ СВОЙСТВ ПО ОТНОШЕНИЮ К РАЗМЕРУ ФИЛЬТРУЕМЫХ ЧАСТИЦ

Многие заболевания клубочков вызывают нефропатический синдром с потерей барьерных свойств по отношению к размеру частиц. В данных условиях имеются и участки потери барьерных свойств гломерулярного фильтра для заряда частиц. При этих заболеваниях в моче содержатся как IgG, так и

трансферрин, и альбумин. Отношение IgG к трансферрину >0.1 , такую протеинурию называют неизбирательной. Состояния, когда барьерные свойства фильтра по отношению к размеру молекул потеряны и клубочковый фильтр становится проницаемым, наблюдаются, если:

А) в стенке фильтра накапливаются белки (иммунные отложения, содержащие IgG и C3 комплемента при заболеваниях с иммунными комплексами; отложения легких цепей, тяжелых цепей или амилоида при различных типах амилоидоза; белки внеклеточного матрикса при сахарном диабете или фокальном сегментарном гломерулосклерозе);

В) в стенке клубочковых капилляров активируются клетки воспаления, вызывая повреждение фильтра за счет выделения протеолитических ферментов и активных форм кислорода (например, заболевания с иммунными комплексами, вызванные системной красной волчанкой, криоглобулинами, хроническими инфекциями, опухолями).

ПЕРЕГРУЗОЧНАЯ ПРОТЕИНУРИЯ

Перегрузочная протеинурия наблюдается в тех случаях, когда концентрация в плазме крови небольших белков, в норме проникающих через гломерулярный фильтр и не абсорбируемых в проксимальном канальце, повышается до такой степени, что нагрузка фильтра белком превышает способность проксимального канальца его реабсорбировать. Часть этого белка остается в канальцевой жидкости и поступает в экскретируемую мочу в ненормально больших количествах. Перегрузочная протеинурия может вызываться тремя распространенными белками.

Легкие цепи

При некоторых нарушениях функций плазматических клеток (при миеломной болезни) повышенный синтез легких цепей иммуноглобулинов неконтролируемым клоном плазматических клеток приводит к увеличению их

концентрации в плазме крови и повышенному выходу в мочу. Легкие цепи осаждаются в канальце или приводят к их дисфункции посредством других механизмов, что вызывает не только протеинурию, но и почечную дисфункцию в целом. Этот феномен называют протеинурией Бенс-Джонса.

Гемоглобин

Гемолиз, сопровождающийся полным насыщением связывающего гемоглобин белка крови - гаптоглобина, приводит к тому, что гемоглобин появляется в моче. Индикаторная полоска исключительно чувствительна к гемоглобину. Поэтому наличие положительной реакции в моче на гемоглобин или кровь в отсутствие эритроцитов, выявляемых при микроскопии мочи, указывает на гемолиз или рабдомиолиз.

ДИСФУНКЦИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ПРОТЕИНУРИЮ

К причинам канальцевой протеинурии можно отнести: почечные заболевания, врожденные тубулоинтерстициальные болезни, балканскую нефропатию), побочное действие лекарств и токсинов (отравление тяжелыми металлами, анальгетическая нефропатия\ отравление фосфамидом), иммунные процессы (отторжение трансплантата, аллергический интерстициальный нефрит), инфекцию (цитомегаловирус), системные заболевания (серповидноклеточная анемия). Выделение белка в этих случаях никогда не превышает 3 г за сут. В моче присутствуют белки, которые и в норме проникают через интактный клубочковый фильтрационный барьер или образуются в мочеточниках. Альбумин при тубулоинтерстициальных заболеваниях обнаруживается в значительно меньшей концентрации относительно других небольших белков, чем при заболеваниях, связанных с потерей свойств клубочкового барьера по отношению к размеру или заряду. Могут наблюдаться и другие, связанные с патологией проксимального канальца, нарушения, например, снижение способности реабсорбировать глюкозу, бикарбонат, фосфат, аминокислоты и калий. Широкий спектр канальцевых нарушений называется синдромом

Фанкони.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Нефротический синдром характерен для разных заболеваний, объединяемых такими важными проявлениями, как *протеинурия* (>3 г в сутки или пробас анализом в пятне отношения белок/креатинин >3.5), *гипопротеинемия*, *отеки* и *гиперлипидемия*

Принято разделять причины нефротического синдрома на две группы. К одной относятся те, при которых вначале поражаются только почки (т. е. наблюдаются первичные почечные заболевания), и те, при которых поражаются также и другие органы (т. е. системные почечные заболевания). Примерами первичных почечных заболеваний, вызывающих нефротический синдром, являются нефропатия с минимальными изменениями, идиопатическая мембранозная нефропатия, мембранопролиферативный гломерулонефрит и врожденный нефротический синдром. Примеры системных заболеваний, связанных с нефротическим синдромом: диабетический гломерулосклероз; системная красная волчанка; другие болезни иммунных комплексов, вызываемые хронической инфекцией (например, гепатитом В и С, малярией, сифилисом, под острым септическим эндокардитом, заражением шунтов и внутривенных линий, абсцессами); опухоли; пурпура Шенлейна-Геноха; цирроз печени; беременность; лекарства (например, пеницилламин, препараты золота, уличный героин); амилоидоз, вызванный хронической инфекцией, отложением легких цепей или наследственными факторами; синдром приобретенного иммунодефицита.

Дети и взрослые отличаются по преобладанию той или иной этиологии нефротического синдрома. Характер преобладающих этиологических факторов отличается также в разных странах и районах. Например, в не-промышленных странах гепатит В и малярия - распространенный тип инфекций, являющихся причиной нефротического синдрома у детей, а в

больших городах уличный героин - распространенная причина нефротического синдрома у взрослых.

СИМПТОМЫ

В качестве первого признака проявления протеинурии больной замечает вспенивание мочи. Это обусловлено снижением поверхностного натяжения мочи белком. Поскольку потеря белка с мочой приводит к гипопроотеинемии, могут развиваться отеки. У детей они сначала локализованы в окологлазничной области. Часто их ошибочно принимают за проявление аллергической реакции. Отеки могут появляться в плевральной и брюшинной полостях, в области мошонки половых губ, в суставах. У взрослых отеки обычно замечают на нижних конечностях, если человек много ходит в течение дня, и в предкрестцовой области, если человек в течение дня находится в постели. Отечная жидкость часто перераспределяется и выводится, увеличивая объем мочи ночью (никтурия).

Образование отека при нефротическом синдроме - результат избытка реабсорбции почками солей и воды. Упрощенная модель повышенной реабсорбции этих веществ показана на рис. 5-8. Задержка солей и воды - результат комбинации участия вегетативной нервной системы и секреции регуляторных пептидов. Эти рефлекс вызваны относительной гиповолемией и сниженным онкотическим давлением плазмы крови в почках вследствие массивной потери белка с мочой.

Гиперлипидемия возникает в результате повышенного образования липидов печенью. Это может увеличить заболеваемость и смертность у больных нефротическим синдромом из-за повышения у них сердечно-сосудистых факторов риска

Помимо присутствия в моче большого количества белка (3-4+), при нефротическом синдроме в моче обнаруживаются также овальные жировые

тельца. Это клетки проксимальных канальцев, накопившие липиды за счет их реабсорбции из просвета канальца. Такие клетки отрываются от базальной мембраны канальца и появляются в моче больных, содержащей большое количество липидов. Цилиндры в моче при протеинурии также могут содержать липиды и быть зернистыми (клеточный дебрис) или клеточными, в зависимости от сопутствующих канальцевых или клубочковых повреждений. При клубочковых заболеваниях, связанных с нефротическим синдромом (за исключением нефропатии с минимальными изменениями), часто наблюдаются гематурия и гипертензия.

Ситуационные задачи:

Задача 1.

Мать привела двухлетнего мальчика к врачу, в анамнезе у него инфекция верхних дыхательных путей в течение последней недели и припухлость век, появившаяся в последние два дня. Температура и давление крови нормальные. При обследовании выявлен двусторонний отек под глазами; отека ног нет. Живот выглядит растянутым, но при пальпации безболезненный, нет увеличения размеров органов брюшной полости. Остальные данные обследования не выявляют отличий от нормы, за исключением прозрачных выделений из носа. Анализ мочи выявил белок 4+ и отрицательную реакцию индикаторной полоски на кровь. При микроскопии мочи найдены лишь единичные гиалиновые цилиндры. У больного обнаружено снижение концентрации альбумина в сыворотке крови: 24 г/л (норма 35-50 г/л). Концентрации азота мочевины крови и креатинина не увеличены, повышено содержание холестерина в крови.

Обоснованно сформулируйте предположительный диагноз и наметьте необходимые диагностические мероприятия для постановки диагноза.

История болезни № 2

У 8-летнего мальчика с отеком голеностопных суставов 3+, найдена гипертония, гематурия и протеинурия 4+. В суточной порции мочи содержится 12 г белка; концентрация альбумина в сыворотке крови —17 г/л. Клиренс креатинина нормальный для данного возраста. Лабораторные пробы на системную волчанку, недавно перенесенную стрептококковую инфекцию, гепатит В и С, вирус иммунодефицита человека отрицательны. Больной получил 8-недельный курс ежедневного лечения преднизолоном, но он оказался неэффективным. Каков должен быть следующий шаг для постановки диагноза или лечения?