

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Перечень условных сокращений</i>	6
<i>Введение</i>	7
Глава 1. Роль клубочковой фильтрации в осуществлении гомеостатических почечных функций в норме и при патологии	9
Глава 2. Функциональный почечный резерв (определение, физиологическое значение, методики изучения).....	30
Глава 3. Физиологическое обоснование использования водно-солевой нагрузки для определения функционального почечного резерва	46
Физиологическое обоснование путей определения ФПР	56
Методика определения ФПР с использованием раствора хлорида натрия	57
Глава 4. Функциональный почечный резерв у пациентов с сахарным диабетом.....	63
Состояние функционального почечного резерва у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.....	78
Глава 5. Функциональный почечный резерв у пациентов с гипертонической болезнью	83

Глава 6.

Функциональный почечный резерв
у пациентов со СПИДом97

Глава 7.

Функциональный почечный резерв
у онкологических пациентов..... 108

Глава 8.

Функциональный почечный резерв.
Физиологическое значение и его роль
в диагностике почечных заболеваний.....116

Список литературы126

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

αПНУГ — предсердный натрийуретический гормон

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АДГ — антидиуретический гормон

АКФ — ангиотензин-конвертирующий фермент

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

АРП — активность ренина плазмы

АТ II — ангиотензин II

БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина

ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВИЧАН — ВИЧ-ассоциированная нефропатия

ГБ — гипертоническая болезнь

ДД — диастолическое давление

ДОКСА — дезоксикортикостерона ацетат

иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

КК — клиренс креатинина

КФ — клубочковая фильтрация

МД — минутный диурез

мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота (синоним: информационная РНК (иРНК))

НУФ — натрийуретический фактор

ОАВ — осмотические активные вещества

ОПН — острая почечная недостаточность

ОПП — острое повреждение почек

ПГ — простагландины

ПК — проксимальные канальцы

ПОЛ — перекисное окисление липидов

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД — сахарный диабет

СЖК — свободные жирные кислоты

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СН — сердечная недостаточность

СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита

ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит

ФПР — функциональный почечный резерв

ХБП — хроническая болезнь почек

ХПН — хроническая почечная недостаточность

цАМФ — циклический аденозинмонофосфат

цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат

ВВЕДЕНИЕ

Вторая половина XX века для теоретической и клинической нефрологии была золотым веком. В первую очередь это касается понимания функции почек. В этот период отошли от представления об экскреторной функции почек как о ведущей и чуть ли не единственной. Было установлено, что почки играют центральную роль в регуляции гомеостаза, и в первую очередь водно-солевого обмена, в организме человека благодаря процессам, связанным с мочеобразованием. Почки выполняют экскреторную, осмо-, волюмо-, ионорегулирующую функцию и регулируют кислотно-основное состояние организма. Наряду с этим была установлена роль почек в регуляции артериального давления (АД) и гемодинамики в целом, эритропоза и фибринолиза, гормональной регуляции и обмена веществ.

Вторым весомым достижением стало понимание механизмов осуществления гомеостатических функций почек на основе двухэтапной теории мочеобразования с установлением роли клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции и секреции. Определение роли отдельных структур нефрона в реализации почечных функций, их механизмов и регуляции создало новое представление о физиологии и послужило основой для понимания патофизиологии почек и клинических достижений в диагностике и лечении почечных болезней.

Наряду с этим в теоретической и клинической нефрологии сложилось представление о ведущей и исключительной роли канальцевых процессов реабсорбции и секреции в реализации основных гомеостатических функций почек. Этому способствовали данные, которые свидетельствовали о том, что дифференцированное выполнение отдельных функций почек возможно благодаря высокой специфичности и точности за счет в первую очередь гормональной регуляции канальцевых процессов транспорта воды (вазопрессин) и натрия (альдостерон). Безусловно, научные исследования по этой теме создали новое, современное представление о функционировании почек.

Наряду с этим в нефрологии сформировалось убеждение, что такой важный почечный процесс, как клубочковая фильтрация, является стабильным, достаточно постоянным и мало меняется при регуляции почечных функций.

И только в конце XX столетия в нефрологии стали уделять больше внимания изучению состояния и роли клубочковой фильтрации, в первую очередь при заболеваниях почек. Этому во многом способствовали работы по определению функционального почечного резерва как одного из важных показателей состояния здоровой и пораженной патологическим процессом почки.

Данная работа призвана не только обратить внимание на состояние и роль в гомеостатических функциях клубочковой фильтрации, но и показать важность таких исследований для клинической патофизиологии почек и клинической практики. Приведенные результаты базируются в основном на научных разработках авторов и могут побуждать к дальнейшим исследованиям роли одного из важнейших почечных процессов — клубочковой фильтрации для более глубокого понимания функции и патофизиологии почек, а также использоваться для совершенствования диагностики и мониторинга почечных заболеваний. ■

1. Роль клубочковой фильтрации в осуществлении гомеостатических почечных функций в норме и при патологии

Как известно, почки — это орган, который играет главную роль в регуляции и поддержании гомеостаза организма. К основным функциям почек относятся: поддержание постоянства объема жидкостей тела и их осмотического давления, регуляция кислотно-щелочного и ионного равновесия, выделение продуктов азотистого обмена, секреция различных органических веществ и эндокринная функция (эритропоэз, поддержание АД и формирование активного метаболита витамина D).

То есть в почках происходят две группы процессов, обеспечивающих поддержание гомеостаза: образование мочи (экскреторная функция) и высвобождение в кровь гормонов, ферментов, биологически активных веществ и соединений (инкреторная функция) [112, 115, 149].

В норме обеспечение гомеостаза в значительной степени зависит как от морфофункционального состояния почек, так и от систем их регуляции, особенно эндокринной.

Расстройства экскреторной, осмо-, волюмо-, ионорегулирующей функции почек и поддержания кислотно-основного обмена могут быть обусловлены нарушениями клубочковой (гломерулярной) фильтрации, канальцевой реабсорбции и канальцевой секреции. С расстройствами этих почечных процессов связаны нарушения водного и осмотического гомеостаза, баланса электролитов во внеклеточной жидкости, кислотно-щелочного равновесия и химического состава плазмы крови, что может проявляться, с одной стороны, накоплением конечных продуктов метаболизма (гиперазотемия), а с другой — потерей необходимых организму органических соединений (гипопротеинемия, гипоаминонемия, гипогликемия). Расстройства инкреторных функций почек про-

являются нарушениями секреции ренина юкстагломерулярным аппаратом почек, а также почечных депрессорных факторов, высвобождением эритропоэтинов и ингибиторов эритропоэза, урокиназы и образованием гормонально-активной формы витамина D. Эти нарушения могут обуславливать развитие артериальной гипертензии, анемии, почечной остео дистрофии и, в конечном итоге, почечной недостаточности. Таким образом, при поражении почек мы можем наблюдать нарушение функционирования клубочков (фильтрации) и канальцев (реабсорбции и секреции), которое вызывает значительные изменения гомеостаза [10, 19, 33, 41, 61, 113, 209, 217, 221, 236, 240, 264, 267].

Известно, что выполнение основных гомеостатических функций почек, связанных с мочеобразованием, — экскреторной, ионорегулирующей, кислоторегулирующей, волюморегулирующей, осморегулирующей, а также не связанных с мочеобразованием зависит в первую очередь от согласованных изменений основных почечных процессов — клубочковой фильтрации, реабсорбции и секреции [10, 33, 36, 52].

В конце 60-х и вплоть до начала 90-х годов XX века в нефрологии сложилось общепризнанное представление о том, что основное место в регуляции и выполнении гомеостатических функций почек принадлежит управляемым изменениям процессов канальцевой реабсорбции и секреции в физиологических условиях, а также что их повреждение в основном и способствует нарушению гомеостаза. Одновременно предполагалось, что величина клубочковой фильтрации является очень стабильным показателем и, особенно в физиологических условиях, чрезвычайно мало меняется, а снижение клубочковой фильтрации наблюдается, как правило, только в условиях патологии [19, 21, 233].

Однако в последнее время стало известно, что в физиологических условиях, связанных с естественными колебаниями водных, пищевых нагрузок и других видов воздействия на организм человека, наблюдаются также и изменения клубочковой фильтрации [17, 20, 36, 188]. Классическим примером является развитие физиологической гиперфильтрации у спортсменов и умеренного снижения клубочковой функции у вегетарианцев.

Между тем механизму и роли изменений клубочковой фильтрации до определенного времени существенного внимания не уделялось, так как считалось, что эти изменения являются вторичными. И лишь в конце 80-х годов прошлого века впервые стали обращать

внимание на то, что величина клубочковой фильтрации в условиях функционального покоя, а также при выполнении различных нагрузок и при изменении гомеостатических функций почек может существенно колебаться и носит гомеостатически значимый характер. При этом стало ясно, что в большинстве случаев та или иная работа почек сопровождается увеличением объема клубочковой фильтрации, в результате чего было сформировано представление о том, что в условиях относительного покоя почки показатель клубочковой фильтрации находится на минимальном физиологическом уровне [44, 46, 49]. Тогда как выполнение дополнительных функций почками, включение в действие при ряде адаптивных реакций сопровождается увеличением клубочковой фильтрации. Эта разница между показателями клубочковой фильтрации в условиях покоя организма и при выполнении дополнительной работы была названа функциональным почечным резервом (ФПР) [36, 44, 60, 81, 187]. Стало ясно, что включение почечного резерва при физиологических реакциях является постоянным и обязательным компонентом реакции почек на те или иные виды нагрузок и изменение гомеостаза, в первую очередь водно-солевого, а в условиях патологии оно является обязательным этапом компенсаторных реакций и может играть важную роль при диагностике заболеваний почек [26, 94, 97, 129, 255].

Согласно данным по физиологии почек [2, 10, 61, 112, 113], скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в отдельном нефроне определяют следующие показатели: величина почечного кровотока в нефроне, градиент гидростатического давления, коллоидно-осмотическое давление крови, коэффициент ультрафильтрации. При этом вследствие наличия механизмов ауторегуляции почечного кровообращения последний мало зависит от состояния системной гемодинамики и остается постоянным в пределах колебания систолического артериального давления 80–200 мм рт.ст. Как свидетельствуют данные микропункционных исследований, основными факторами, которые вызывают повышение СКФ, являются величина внутривисцерального кровотока и рост гидростатического давления в клубочке, которые в значительной степени зависят от тонуса афферентной и эфферентной артериол.

Больше всего внимания уделяют, особенно при патологии почек, уменьшению СКФ, что рассматривается как критерий количества функционирующих нефронов. Возможны следующие механизмы уменьшения фильтрации.

1. Снижение гидростатического давления на стенку капилляров. Это, в свою очередь, может быть обусловлено падением артериального давления ниже 10,4 кПа (80 мм рт.ст.) вследствие шока и коллапса, сердечно-сосудистой недостаточности, уменьшения объема циркулирующей крови.

2. Повышение онкотического давления крови (свыше 3,25–3,9 кПа — 25–30 мм рт.ст.) вследствие гемоконцентрации при обезвоживании организма, переливании больших объемов белковых кровезаменителей, а также при некоторых заболеваниях, которые протекают с гиперпротеинемией, например при миеломной болезни.

3. Повышение давления в капсуле клубочков (более 2,6 кПа — 20 мм рт.ст.), что наблюдается при замедленной реабсорбции жидкости в проксимальной части канальцев нефронов, закупорке просвета канальцев цилиндрами, некротическими массами, в случае наличия препятствий для выделения мочи в мочевых путях (некроз, сгустки крови, камни, опухоль).

4. Изменение состояния клубочкового фильтра — уменьшение общей фильтрационной поверхности (в норме около 1,5 м²), количества, площади и диаметра пор (в норме до 5 нм); увеличение толщины клубочковой мембраны (в норме 80–120 нм), изменение ее физико-химических свойств, например снижение анионного заряда. Такие нарушения наблюдаются прежде всего при воспалительных процессах, непосредственно поражающих клубочковую мембрану (гломерулонефрит, пиелонефрит), и старении [2, 52, 81, 98, 127, 221, 233, 294].

5. Уменьшение количества функционирующих клубочков (в норме около 2 млн в двух почках), которое является основной причиной снижения клубочковой фильтрации и рассматривается как следствие уменьшения количества функционирующих нефронов.

Основным механизмом увеличения показателя фильтрации является повышение гидростатического давления в капиллярах клубочка.

К повышению градиента гидростатического давления и развитию внутриклубочковой гипертензии приводит расширение афферентной (приносящей) и сужение эфферентной (выносящей) артериолы. При максимальном расширении приносящей и резком сужении выносящей артериолы градиент гидростатического давления максимальный, внутриклубочковое давление увеличивается и развивается гиперфильтрация [19].

В увеличении фильтрации играют роль также такие факторы, как повышение гидростатического давления на стенку капилляров клубочков вследствие гемодинамических изменений и снижение онкотического давления крови за счет перераспределения белковых фракций крови в сторону преобладания грубодисперсных глобулинов (при гепатите, циррозе печени).

Изменение, и особенно уменьшение СКФ сопровождается другими последствиями изменения их регуляции.

Так, кардинальным признаком повышения проницаемости клубочковой мембраны является альбуминурия/протеинурия — выделение с мочой белков плазмы более физиологически допустимого (20—30 мг/сутки) количества, а также появление в моче белков с большой молекулярной массой (более 70 000 Да). Поэтому механизм протеинурии, обусловленной повышением проницаемости клубочкового фильтра, связывают, с одной стороны, с увеличением фильтрации вследствие расширения пор, а с другой — с физико-химическими изменениями в базальной мембране, облегчающими диффузию или уменьшающими электростатический барьер для фильтрации. Повреждения клубочковой мембраны, в частности стенки капилляров, может сопровождаться гематурией — выходом эритроцитов в первичную мочу и просвет канальцев и появлением их в моче (почечная клубочковая гематурия), где они часто выявляются в виде теней вследствие гемолиза. Такая эритроцитурия является одним из проявлений мочевого синдрома гломерулонефрита [10, 21, 25, 38, 180, 181, 164, 200, 262].

Важнейшим патофизиологичным следствием нарушения фильтрации в клубочках является задержка выведения из организма продуктов азотистого обмена и повышение их концентрации в крови — гиперазотемия. Последняя обусловлена в основном накоплением в крови мочевины, мочевой кислоты, креатинина, других конечных продуктов обмена веществ, в меньшей степени аминокислот, а также токсичных продуктов, образующихся при гниении в кишечнике, — индикана, фенолов, индола, скатола. Определяющим фактором гиперазотемии является степень снижения клубочковой фильтрации, критерием которой является увеличение содержания в крови креатинина. О почечном происхождении гиперазотемии свидетельствует одновременное повышение в крови концентрации мочевины и креатинина [1, 2, 10, 27, 32, 48, 81, 114, 115].

В результате нарушения функции клубочков задерживается выведение фосфатов, сульфатов и органических кислот и повышается

концентрация их в крови — гиперфосфатемия, гиперсульфатемия, гиперацидемия. Указанные анионы во внеклеточной жидкости вытесняют гидрокарбонаты, уменьшают щелочной резерв крови (до 18–13,5 ммоль/л, в норме — 25–31 ммоль/л), что вызывает развитие ацидоза (ренальный азотемический ацидоз). Задержка выведения из организма электролитов (ионов калия, натрия, магния и хлора) и перераспределение их между внеклеточным и внутриклеточным пространством — накопление ионов магния и калия во внеклеточном пространстве, в том числе в крови (гиперкалиемия, гипермагниемия), а натрия и хлора — во внутриклеточном со снижением концентрации их в плазме крови (гипонатриемия и гипохлоремия) являются следствием почечных потерь или нарушения функционирования натрий-калиевого насоса в клетках организма. Это сопровождается нарушением волемического гомеостаза — увеличением содержания жидкости во внутриклеточном и внеклеточном пространстве с последующим развитием отека [21, 22, 24, 32, 94, 124, 139, 149, 179].

Изменения СКФ, особенно при патологии почек, всегда сопровождаются изменением функционального состояния канальцев нефрона, как адаптивным, так и патологическим.

Нарушения канальцевых процессов, которые сопровождаются изменениями постоянства внутренней среды организма или избирательным нарушением парциальных функций канальцев, называются тубулярной недостаточностью (тубулярный синдром). По данным литературы [135, 136, 147, 156, 174, 176], тубулярные повреждения проявляются такими морфологическими изменениями: а) повреждением с дегенерацией и коагуляционными некрозами тубулярных эпителиальных клеток (потеря ядер при частичном сохранении контура клеток), кариорексисом и/или кариопикнозом); б) набуханием тубулярного эпителия (что типично для действия многих нефротоксинов и патологических процессов, которые приводят к длительной гипокалиемии); в) отставанием тубулярных эпителиоцитов от основной мембраны канальцев; г) разрушением или потерей каймы тубулярных эпителиоцитов; д) дилатацией канальцев; е) интерстициальным отеком с отделением канальцев друг от друга; ж) наличием цилиндров (гиалиновых, пигментных, эозинофильных, клеточных или из гранулярного детрита) (сильно пигментированные цилиндры могут свидетельствовать об отложении гемоглобина или миоглобина); з) наличием в тубулярном просвете живых и мертвых эпителиоцитов, лейкоцитов и продуктов

распада клеток; и) разрушением базальной мембраны (тубулолексис); к) позже, на этапе репарации и регенерации — базофильной окраской цитоплазмы тубулярных эпителиоцитов, увеличением гиперхромных ядер, митотических фигур и др.

Тубулярная дисфункция проявляется повреждением тех или иных отделов канальцевого аппарата и, соответственно, нарушением реабсорбции веществ, транспорт которых осуществляется пораженными отделами канальцевого аппарата. В канальцах происходят процессы реабсорбции и секреции. Реабсорбируются глюкоза, белки, аминокислоты, электролиты (K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Cl^- , Mg^{++}), сульфаты, фосфаты, вода, осмотически активные вещества (ОАВ) [5, 7, 18, 21, 32, 41, 76, 96, 135].

В первичной моче (фильтрате), как и в крови, альбумины находятся в комплексе со свободными жирными кислотами (СЖК). Именно такой комплекс взаимодействует с эпителием почечных канальцев. СЖК уменьшают поверхностное натяжение плазмолеммы нефроэпителиоцитов, она прогибается, и комплекс погружается в клетку. Образуется пиноцитозный пузырек с комплексом «СЖК + альбумин». Такой пузырек взаимодействует с лизосомой, и с помощью лизосомных протеаз происходит расщепление альбумина до аминокислот, которые поступают в кровь (важный путь обновления белков) [27, 31, 62, 101, 106].

Протеинурию квалифицируют как функциональную (алиментарная, маршевая) и органическую (внепочечная, почечная). Внепочечная протеинурия наблюдается при воспалительных процессах в мочевыводящих путях (пиелит, цистит, уретрит). Почечная протеинурия возникает в результате: увеличения проницаемости клубочкового фильтра в связи с поражением базальной мембраны (клубочковая протеинурия), причиной которой могут быть острый и хронический гломерулонефрит, застойные явления в почках (декомпенсированное сердце) и инфекционные и токсические повреждения почек [22, 26, 31, 57, 80, 102, 108, 120].

Уменьшение канальцевой реабсорбции белка (канальцевая протеинурия) встречается при интерстициальном нефрите, туболопатиях, патологическом поступлении белка в просвет канальцев из поврежденных клеток тубулярного эпителия или с перитубулярной лимфатической жидкостью (секреторная протеинурия). Потеря белка ведет к гипопроteinемии, гипоонкии и развитию отеков. В большинстве случаев протеинурия развивается с участием как клубочкового, так и тубулярного компонента [14, 16, 38, 101, 102, 108].

Нарушение реабсорбции аминокислот приводит к аминоацидурии, которая бывает почечного и внепочечного происхождения. Аминоацидурия почечного происхождения наблюдается при повреждениях почечных канальцев и наследственно обусловленных дефектах систем транспорта аминокислот через клеточную мембрану (синдром Фанкони). Аминоацидурия внепочечного происхождения наблюдается при наследственно обусловленных нарушениях обмена аминокислот и повышении их концентрации в крови, при усиленном катаболизме белков в условиях различных патологических состояний (гипоксия, голодание, повреждения печени) [29, 74, 102, 113].

Возможно нарушение реабсорбции электролитов (K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Cl^-) и фосфатов. Снижение реабсорбции электролитов наблюдается при уменьшении продукции альдостерона надпочечниками, при повреждениях эпителия почечных канальцев (воспалительного, дистрофического характера), использовании некоторых медикаментозных препаратов — ингибиторов реабсорбции электролитов в почечных канальцах (фуросемид и другие диуретики), наследственных и приобретенных дефектах и нарушениях транспортных систем (фосфатный почечный диабет, синдром Фанкони, отравление фторидзином) [31, 59, 74, 101].

Прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) приводит к нарушению реабсорбции воды и концентрационной способности почек. Удельный вес первичной мочи составляет 1010. Она является изотонической по отношению к плазме крови. В проксимальных извитых канальцах и нисходящей части петли Генле осуществляется облигатная (обязательная) реабсорбция воды (реабсорбируется около 75–80 % ультрафильтрата). После этого в следующих канальцевых отделах моча становится гипертонической. В восходящей части петли Генле реабсорбируется Na^+ , и моча превращается в гипотоническую. В дистальных извитых канальцах происходит факультативная реабсорбция воды (зависит от содержания воды и Na^+ в крови), поэтому в собирательных трубочках моча чаще снова становится гипертонической или гипотонической в зависимости от потребностей осморегуляции. Благодаря такой поворотной-противоточной системе почки человека способны выделить мочу в 4 раза более гипертоническую и до 6 раз менее гипотоническую, чем плазма крови [32, 58, 74, 101].

Нарушение способности концентрировать и разводить мочу происходит при хронических воспалительных процессах в почках,

что обусловлено нефросклерозом с преимущественным поражением внутреннего мозгового вещества [135]. К причинам уменьшения реабсорбции воды также следует отнести: нарушение гормональной регуляции (уменьшение продукции гормона коры надпочечников альдостерона и особенно гормона задней доли гипофиза вазопрессина, что проявляется развитием несахарного диабета); недостаточность аквапоринов — интегрированных мембранных белков, которые при нормальных условиях образуют водные каналы в мембранах тубулярных клеток; денервацию почки; прием адrenoблокаторов; воспалительные и дистрофические изменения эпителия канальцев; повышение в первичной моче содержания веществ, обуславливающих ее повышенную осмотическую концентрацию (глюкоза, мочевины и др.) [12, 15, 33, 57, 63, 77, 101, 107].

В просвет канальца из околоканальцевой интерстициальной жидкости секреторируются: водородные ионы (предотвращение почкой возникновения ацидоза), мочевины, мочевая кислота, креатин, частично креатинин, токсичные вещества, медикаментозные препараты (отдельные сульфаниламиды и антибиотики), рентгеноконтрастные вещества. Основной причиной нарушения канальцевой секреции является повреждение эпителия канальцев, особенно дистальной части, что наблюдается при токсических, метаболических и инфекционных воздействиях и при воздействии физических факторов, например ионизирующего излучения [61, 74, 77, 101, 109].

В последние годы нефрологи пришли к пониманию общих механизмов повреждения почки при действии различных этиологических факторов, что позволило сформировать понятие острого повреждения почек (ОПП). По сути, ОПП является синдромом, развивающимся при повреждении почек вследствие наличия общих механизмов развития почечной патологии в остром периоде болезни. Исходя из понимания того, что нормальная функция почек требует: а) адекватного кровотока через почки; б) наличия функционирующих клубочков и канальцев; в) беспрепятственного вывода образованной мочи, традиционно выделяют три типа острых поражений почек — преренальное, ренальное и постренальное. Первоначально такое определение относилось к типам острой почечной недостаточности (ОПН). Однако в настоящее время ОПН рассматривается как возможное следствие ОПП.

Преренальные нарушения функции почек возникают вследствие уменьшения доставки крови к почкам из-за снижения арте-

риального давления, уменьшения объема экстрацеллюлярной жидкости, сердечной недостаточности (СН) и т.д. [25, 27, 57, 73, 101, 109]. Они чаще носят функциональный характер и потенциально являются обратимыми, по крайней мере в начальный период заболевания, хотя могут быть также следствием структурных изменений в сосудах (например, стеноза или тромбоза почечной артерии). Ренальные нарушения функции почек возникают в результате повреждения структуры самих почек (клубочков, канальцев, интерстиция, небольших кровеносных сосудов) с развитием острого гломерулонефрита, острого тубулярного некроза, острого интерстициального нефрита или васкулита мелких сосудов и прочего.

Постренальные нарушения функции почек обусловлены затруднением нормального оттока образованной мочи и возникают при массивной кристаллурии, гематурии, сужении и блокаде мочеточников, особенно за счет мочевых камней, гипертрофии простаты, других патологических процессах и состояниях [16, 18, 19, 21, 73]. Взаимоотношения осмолярности, натриемии и соотношения мочевины/креатинин при различных видах ОПП представлены в табл. 1.1.

Все указанные нарушения приводят к уменьшению эффективного фильтрационного давления в почечных клубочках, что проявляется уменьшением СКФ и, следовательно, признаками почечной недостаточности [27, 28, 48, 61].

Скорость клубочковой фильтрации — это объем безбелковой части плазмы крови, который фильтруется в почечные канальцы за единицу времени.

Уменьшение клубочковой фильтрации наблюдается при снижении эффективного фильтрационного давления, что обусловлено: уменьшением гидростатического давления в капиллярах клубочков вследствие общих и местных расстройств кровообращения; увеличением онкотического давления крови ($P_{\text{онк}}$), что наблюдается, например, при обезвоживании; увеличением внутреннего тканевого давления в почках.

Таблица 1.1. Типы острого повреждения почек

Тип острого повреждения почек	Осмолярность мочи	Натрий мочи	Мочевина/креатинин
Преренальный	> 500	< 10 (< 1 %)	> 20
Ренальный	< 350	> 20	< 15
Постренальный	< 350	> 40	> 15

Причиной этого является препятствие оттоку фильтрата или мочи при повреждении канальцев (закупорка канальцев некротическими массами и цилиндрами), при интерстициальном воспалении (сдавление канальцев отечной жидкостью), при нарушениях проходимости мочеточников и мочевыводящих путей (камни, стриктуры, сдавление опухолью) [13, 16, 28, 59, 68, 80, 84, 95, 109]. Наконец, главной причиной снижения фильтрации является уменьшение количества нефронов.

Таким образом, уменьшение клубочковой фильтрации зависит от двух групп причин. Во-первых, это уменьшение количества функционирующих нефронов, что может происходить при патологии вследствие их гибели. Во-вторых, это временное уменьшение СКФ в функционирующих нефронах за счет системных гемодинамических изменений или внутринефронной дисрегуляции. Чрезвычайно важно, что временно выключенные, не участвующие в процессе фильтрации, а значит и функционировании нефроны первоначально потенциально способны к восстановлению.

Важно отметить, что величины СКФ, обнаруженные в состоянии функционального покоя, недостаточны, чтобы сделать вывод как относительно количества функционирующих нефронов, так и функциональных возможностей действующих.

Ответ на эти вопросы в значительной степени может предоставить показатель функционального почечного резерва. Поэтому одним из важнейших критериев степени повреждения почек и выявления скрытых нарушений клубочковой фильтрации является определение ФПР, который определяется как разница между максимальной (стимулированной) и базальной величиной клубочковой фильтрации [7, 10, 21, 23, 47, 100, 124].

Функциональный почечный резерв отражает способность почек повышать скорость клубочковой фильтрации в ответ на нагрузку белком, аминокислотами, блокаторами кальциевых каналов, допамином и т.д. на 5–60 %. Это происходит благодаря тому, что в условиях функционального покоя кровообращение в почках и, соответственно, СКФ находятся на уровне функционально достаточном, но не максимальном, поэтому, когда вследствие, например, функциональных нагрузок возрастает сердечный выброс, а соответственно почечный кровоток, адекватно повышается СКФ. Парадоксальное снижение или отсутствие повышения функционального почечного резерва при стимуляции перечисленными

агентами указывает на истощение резерва почек [7, 10, 40, 48, 49, 64, 83, 95, 124].

Известно, что снижение коэффициента фильтрации (K_{ϕ}) обусловливается уменьшением общей площади ультрафильтрации, что наблюдается при уменьшении количества действующих нефронов (первично и вторично сморщенная почка); уменьшением проницаемости стенки клубочкового фильтра; наблюдается при утолщении мембраны (например, при диабетической нефропатии), склерозировании клубочков (вследствие гломерулонефрита) и «засорении» пор фильтра белками (гемоглобина, миоглобина соответственно при гемолизе эритроцитов и массовом раздавливании мышечной ткани) [16, 46, 64, 65, 82].

Увеличение клубочковой фильтрации при патологии происходит под влиянием повышения гидростатического давления в капиллярах клубочков; наблюдается при повышении объема внутрисосудистой жидкости (в связи с приемом большого количества воды и рассасыванием отеков, трансудата и экссудата); при увеличении объемной скорости кортикального кровотока в связи со снижением тонуса приводящих артериол (в стадии подъема температуры при лихорадке, в условиях увеличения количества натрия в пище); при повышении тонуса отводящих артериол в связи с нервно-рефлекторными и гуморальными влияниями, которые наблюдаются на ранней стадии гипертонической болезни; после трансфузионных осложнений; при введении небольших доз адреналина и снижении онкотического давления крови; перераспределении белковых фракций крови в сторону преобладания грубодисперсных глобулинов, обладающих низким онкотическим давлением (при гепатите, циррозе печени) [1, 16, 24, 59, 84, 88].

Нарушение клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и канальцевой секреции является причиной возникновения мочевого синдрома — количественных и качественных изменений мочи, свидетельствующих о повреждении почек (нефронов).

Мочевой синдром является одним из основных клинических проявлений патологии почек. К его главным симптомам относят протеинурию, цилиндрурию, лейкоцитурию, эритроцитурию, а также гипо- и изостенурию. Мочевой синдром является маркером заболеваний почек и весьма часто встречается при патологии различных органов и систем, заболеваниях легких, печени, сердечно-сосудистой системы и так далее. При этом наличие мочевого синдрома, и особенно протеинурии, рассматривается, с одной

стороны, как результат происходящего в системе белкового гомеостаза, а с другой — как возможность воздействия на почки инфекционного агента или токсичных веществ, аутоиммунное или другое повреждение. В связи с этим степень выраженности мочевого синдрома можно рассматривать как один из важнейших критериев тяжести заболевания почек [1, 50, 55, 56, 60, 82, 84, 88, 98].

Согласно последним данным о закономерности процессов хронизации поражений почек, общим итогом ряда почечных и внепочечных заболеваний является развитие хронической болезни почек.

Согласно определению, ХБП — это наличие признаков поражения почек и/или уменьшения скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин в течение трех и более месяцев независимо от вызвавших их причин.

Предложенная классификация ХБП (рис. 1.1) включает в себя учет причин, определение стадий, осложнений и прогнозирование развития почечной недостаточности.

Известно, что важной особенностью нефрологических заболеваний является их склонность к прогрессирующему течению. Но она, как правило, не в полной мере зависит от действия этиологических факторов (исключение — пиелонефрит). При этом в литературе обсуждаются два основных пути развития хронической патологии почек: аутоиммунное повреждение и неиммунные механизмы прогрессирования заболевания [1, 16, 50, 51, 53, 80, 86].

При иммунологических механизмах прогрессирования болезней почек повреждающим механизмом могут быть реакции гуморального иммунитета (когда образуются антитела против базальной мембраны клубочков, или на ней фиксируются комплексы антиген/антитело). При этом преимущественно поражаются клубочки, которые повреждаются за счет активации системы комплемента или других механизмов иммунного воспаления.

Важным механизмом хронизации гломерулонефрита и других почечных болезней являются патогенные механизмы клеточного иммунитета вследствие образования сенсibilизированных к тканям почек, причем как клубочков, так и канальцев, лимфоцитов.

Но в большинстве инфекционных болезней инфекционные агенты только запускают начальные реакции повреждения почек. В дальнейшем включаются вторичные механизмы их повреждения.

Независимо от нозологических особенностей главным признаком прогрессирования ХБП является уменьшение количества



Рисунок 1.1. Классификация хронической болезни почек

функционирующих нефронов, что является главным механизмом снижения СКФ с ростом гиперазотемии и формированием в конечном итоге ХПН.

Наиболее известен механизм иммунного поражения нефронов, но при ВИЧ-инфекции/СПИДе имеет место угнетение иммунитета, и поэтому обратим также внимание на второй путь. Первым является иммунное или иное повреждение эндотелия сосудов клубочков. В дальнейшем основным механизмом повреждения почек является патогенное действие белка, который в увеличенном количестве поступает в ультрафильтрат. А уже потом включается ишемическое повреждение почки и механизмы гиперперфузии и гиперфильтрации [92].

Особенностью развития хронического и быстро прогрессирующего патологического процесса в почках является то, что он, как правило, не зависит от этиологии первичного заболевания почек. Патология в основном определяется тубулоинтерстициальным синдромом, и недостаточность функции почек зависит в первую очередь от наличия тубулоинтерстициальных нарушений [17, 34, 43, 44, 51, 60, 67, 69, 82, 92, 109, 120].

Тубулоинтерстициальный синдром является одним из ведущих патологических состояний, определяет быстрое прогрессирование и развитие хронических заболеваний почек. Он сочетает в себе диффузную гиалиновую, гиалиново-гидропическую дистрофию или атрофию канальцев почек и изменения почечного интерстиция в виде клеточных инфильтратов, отека и склероза [41, 42, 70, 76, 92, 108, 119, 122].

Развитие тубулоинтерстициального синдрома начинается, как правило, с патологии проксимального отдела нефрона, повреждения которого имеют универсальный характер, так как он является очень чувствительным к ишемии. Снижение проксимальной реабсорбции ионов натрия приводит к угрозе потери этого электролита с мочой, что компенсируется увеличением дистального транспорта и активацией внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы с механизмом тубулогломерулярной обратной связи в результате действия избытка ионов натрия в моче на *macula densa* дистального отдела нефрона. Это приводит к активации внутрипочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с увеличением содержания в почках ангиотензина II (АТ II).

Под влиянием АТ II наступает спазм приносящих артериол и не только ограничивается фильтрация и, следовательно, фильтра-

ционная фракция ионов натрия и СКФ, но также может развиваться ишемия коркового вещества почек с активацией реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) с вторичным повреждением проксимального и других канальцев [47, 62, 63, 75, 114, 115, 122, 125, 128, 129]. АТ II с кровью поступает в мозговое вещество почек, где проявляет свое прямое негативное влияние на канальцы и интерстиций, приводя к нарушению оттока крови с развитием венозной гиперемии, гипоксии, тромбоза и последующей заменой фибрина на коллаген.

Ишемическое и реперфузионное повреждение приносящей артериолы со снижением ее чувствительности к АТ II при участии реакций ПОЛ, а также за счет гиперартериального распространения АТ II с реализацией его вазоконстрикторного влияния на выносящую артериолу обуславливает развитие внутринефронной гиперфльтрации и замыкание порочного круга в патогенезе тубулоинтерстициального синдрома [33, 35, 63, 71, 75, 76, 103, 104, 113, 122, 125, 128].

Нарушение осморегулирующей функции почек с развитием изогипостенурии обусловлено прежде всего склеротическим процессом почечного сосочка, который не является изолированным на уровне этого участка почек, а охватывает также мозговое и корковое вещество почек. То есть хронический патологический процесс с нарушением концентрационной способности почек характеризуется патологией как почечных канальцев, так и интерстиция на уровне коры, мозгового вещества, сосочков и представляет собой тубулоинтерстициальный синдром [39, 59, 76, 108, 116, 123].

Темпы прогрессирования токсичных нефропатий в меньшей степени связаны с иммунными механизмами. Они определяются в основном степенью гиперфльтрации, которая зависит от уменьшения количества функционирующих нефронов в остром периоде заболевания, содержания солей и белка в рационе питания, вторичных дополнительных повреждений нефронов, влияния определенных медиаторов и гормонов. Следовательно, важную роль в прогрессировании нефропатии играет патологическая активация ренин-ангиотензиновой системы в ответ на токсическое и ишемическое повреждение ткани почки [33, 48, 63, 69, 75, 109, 114, 121, 125].

При заболеваниях почек в крови пациентов наблюдается нарушение проксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону активации процессов перекисидации и деструкции мембран на фоне

снижения антиоксидантного сопротивления клеток [47, 75, 78, 93, 125, 128].

В прогрессировании хронического гломерулонефрита (хронических болезней почек) среди неиммунных факторов важное значение также имеют вазорегуляторные нарушения, реализуемые за счет дисбаланса между симпатической и парасимпатической системами [93, 121], в частности гиперреактивность симпатической нервной системы приводит к росту активности ренин-ангиотензиновой системы [33, 63, 107, 108, 114, 115, 121, 125].

Тубулоинтерстициальные поражения почек — гетерогенная группа неспецифических инфекционных, аллергических или токсического генеза поражений канальцевого аппарата и интерстиция с последующим их распространением на все структуры почечной ткани. Они характеризуются лимфоцитарной и плазмоклеточной инфильтрацией интерстиция мозгового вещества почек, разрастанием интерстициального коллагена и утолщением канальцевой базальной мембраны [41, 42, 66, 76, 82, 90, 107, 116, 122].

Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) является составной частью тубулоинтерстициальных поражений почек. По классификации А. Bohle (1989) он подразделяется:

- на острый абактериальный ТИН;
- хронический абактериальный склерозирующий;
- острый бактериальный гематогенный абсцедирующий;
- острый бактериальный восходящий абсцедирующий (острый пиелонефрит, рефлюкс-нефропатия);
- хронический (бактериальный) очаговый деструктивный ТИН (хронический пиелонефрит);
- ксантогранулематозный пиелонефрит.

В то же время ТИН рассматривается как отдельная нозологическая форма поражения почек. Это мультифакторное, а не бактериальное диффузное заболевание почек с преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани. В отличие от гломерулонефрита (преимущественное поражение клубочков), при ТИН первично поражается тубулоинтерстициальная ткань с вторичным повреждением клубочков. В отличие от пиелонефрита (процесс очаговый) ТИН — диффузное заболевание почек. Выделяют инфекционно, радиационно, медикаментозно и метаболически обусловленный или иммуноопосредованный ТИН. В ряде случаев установить этиологию заболевания не удается — тогда его называют идиопатическим [42, 72, 76, 90, 109].

Основными причинами возникновения острого ТИН являются [37, 72, 87, 116, 121]:

— применение лекарственных препаратов (в порядке убывания нефротоксического действия): антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, гентамицин, тетрациклин, рифампицин, доксациклин, линкомицин и т.п.), сульфаниламидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, радиоизотопов, противосудорожных препаратов, антикоагулянтов (варфарин), диуретиков (тиазиды, фуросемид, триамтерен), иммунодепрессантов (азатиоприн, сандимун и т.п.), аллопуринола, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), клофибрата, ацетилсалициловой кислоты, препаратов золота, лития, рекомбинантного интерлейкина-2; передозировка витамина D;

— прямое повреждающее действие β -гемолитического стрептококка, дифтерийной палочки, вирусов инфекционного мононуклеоза, кори, гриппа, парагриппа, аденовируса, цитомегаловируса, СПИДа, герпеса, микобактерий туберкулеза, лептоспир, бруцелл, грибов, лейшманий; косвенное повреждающее действие (сепсис любой этиологии);

— системные болезни (системная красная волчанка — СКВ, синдром Шегрена, смешанная криоглобулинемия, гранулематоз Вегенера); отторжение трансплантата; метаболические нарушения (повышение концентрации в крови уратов, оксалатов, кальция, калия); семейный интерстициальный нефрит с гипокалиемией; интоксикации тяжелыми металлами, этиленгликолем, уксусной кислотой, анилином; лимфопролиферативные болезни и плазмоклеточные дисплазии; интоксикация гепатотоксинами (яд бледной поганки), формальдегидом, хлорированными углеводородами.

Основными причинами развития хронического ТИН являются [96, 89, 106, 121]:

— иммуноопосредованные болезни, в том числе синдром Гудпасчера, IgA-нефропатия;

— неконтролируемое применение лекарственных средств;

— бактериальные, грибковые, вирусные, микобактериальные инфекции;

— болезни гемопоэза: гемоглобинопатии, лимфопролиферативные болезни, плазмоклеточные дисплазии;

— метаболические нарушения (гиперурикемия, гипероксалиемия, цистиноз, гиперкальциемия);

- интоксикации солями тяжелых металлов (кадмия, ртути);
- эндемические ТИН (например, балканская нефропатия);
- болезни почечного дизэмбриогенеза.

Ведущими составляющими формирования ТИН являются:

— селективная кумуляция нефротоксических субстанций в ту-булоинтерстициальных структурах;

- перераспределение почечного кровотока и его снижение;
- иммуноопосредованное воспаление;
- отек интерстиция;
- ишемическое поражение канальцевого аппарата.

Общим гистологическим признаком заболевания, независимо от его природы, является лимфоидная и макрофагальная инфильтрация межтубулярной ткани почек, которая чаще всего локализуется вокруг сосудов и перигломерулярно. Имеет место дистрофия и атрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев, пролиферация эндотелия почечных сосудов и огрубение их стенок. Как правило, изменения в клубочках минимальные, иногда наблюдается умеренная мезангиальная пролиферация.

Для ТИН различного генеза характерны свои особенности: ТИН вирусного генеза характеризуется геморрагическим некрозом паренхимы вокруг сосудов; медикаментозно-индуцированный ТИН отличается мононуклеарной эозинофильной инфильтрацией на фоне отека; ТИН при обменных заболеваниях сопровождается атрофией эпителия канальцев и их кистозным расширением [41, 42, 66, 81, 90, 91, 116, 119, 120].

Морфологическими признаками хронического ТИН является инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами интерстиция почек, фиброз интерстиция, участки канальцевой атрофии и дилатации, наличие в просвете канальцев коллоидных масс с формированием тиреоподобной почки; основные критерии острого ТИН (отек и полнокровие сосудистого русла) отсутствуют. Главными клетками инфильтрата являются Т-лимфоциты, некоторые из них — активированные, до 20 % клеток составляют плазмócиты. Рубцевания формируются диффузно или участками, сосуды в зонах активного воспаления поражены, вне их — не изменены. ТИН является одной из основных причин развития хронической почечной недостаточности [45, 90, 91, 97, 116, 127].

Таким образом, патология почек возникает в результате острого или хронического поражения. Под острым поражением почек понимают изменения, которые возникают вследствие по-

вреждения почечных клубочков и/или канальцев, независимо от этиологии, и способствуют развитию признаков острого поражения почек, вплоть до острой почечной недостаточности [37, 72, 87, 89, 99].

Главными этиологическими факторами острого поражения почек могут быть нарушения почечного кровообращения, токсические поражения канальцев и клубочков, иммунные и инфекционные поражения, действие физических факторов (ионизирующее излучение), блокировка мочеиспускания на различном уровне мочевыделительной системы. Надо отметить, что морфофункциональные особенности почек обуславливают возникновение инфекционного поражения с развитием воспаления в мозговой части почек, тогда как в корковом веществе чаще возникают иммуннопатологические процессы и наблюдаются токсические поражения [15, 16, 72, 94, 110].

Таким образом, общими последствиями ОПП являются сначала функционирование поврежденных нефронов, затем временное выключение, а в дальнейшем и уменьшение их количества [1, 16, 37, 72, 116].

Часть нефронов может погибать в результате прямого действия этиологических факторов или вторично в результате ишемии, которая является следствием спазма почечных сосудов. В свою очередь, спазм сосудов возникает по механизму канальцево-клубочкового баланса, когда повреждения почечных канальцев, преимущественно проксимальных, приводят к уменьшению реабсорбции веществ, особенно натрия, и повышенного его поступления в чувствительное темное пятно в дистальном канальце, которое контактирует с юкстагломерулярным аппаратом [33, 63, 73, 115, 126, 128].

Вследствие этого происходит, по механизму обратной связи, спазм приводящей артериолы поврежденного нефрона, иногда вплоть до полного прекращения клубочковой фильтрации, что приводит к уменьшению объема клубочковой фильтрации до тех величин, которые могут быть реабсорбированы поврежденными канальцами, что предупреждает некомпенсированные потери из организма воды, ионов и органических веществ.

Следовательно, благодаря такому механизму нефроны приспособляются к функционированию в условиях повреждения.

По этому механизму сначала (после поражения канальцев) возникает повышение активности внутрипочечной РААС с накоплением АГ II, что преобладает над действием почечных вазоди-

лататоров (оксида азота, простагландинов) и вызывает спазм приводящей артериолы клубочка [33, 63, 73, 128, 129].

Остро возникающее уменьшение клубочковой фильтрации вследствие прямого повреждения, спазма почечных сосудов или, наконец, повышения давления в капсуле Боумена — Шумлян-ского может привести к развитию ОПН. Важно то, что часть не функционирующих вследствие сосудистого спазма поврежденных нефронов в этот период развития патологии почек еще способна к восстановлению, что надо учитывать при лечении ОПП и ОПН [87, 99, 323, 126].

Хронические патологические процессы, которые являются, как правило, следствием острых поражений, характеризуются тем, что в почках функционирует уменьшенное количество нефронов — поврежденных, интактных или неповрежденных. Важно, что независимо от свойств этиологического фактора патологический процесс, как правило, имеет прогрессирующий характер. Это обусловило возникновение такого понятия, как хроническая болезнь почек, которая является следствием многих этиологически и патогенетически различных заболеваний [45, 67, 77, 89, 127].

Патогенетической основой развития ХБП является прогрессирующее уменьшение количества функционирующих нефронов благодаря их гибели. На сегодня известны два основных механизма прогрессирования болезни почек — иммунный и неиммунный [50, 51, 52, 77, 85, 94, 97].

Уменьшение количества и повреждение действующих нефронов являются патогенетической основой нарушения функции почек, в том числе и экскреторной. В клинических условиях это проявляется в развитии почечных синдромов: мочевого, нефротического, азотемии, гипертонического, анемического [4, 5, 8, 9, 20, 92, 122].

Прогрессирующее нарушение функции почек в целом также способствует развитию ХБП, заканчивающейся возникновением ХПН.

Таким образом, конечным исходом при всех вышеприведенных механизмах поражения является гибель нефронов, уменьшение их количества и формирование ХБП, с исходом в ХПН.

С учетом сложного механизма изменения СКФ при физиологических условиях, особенно при патологии, возникает необходимость в измерении фильтрации в действующих нефронах, а также их общего количества. Единственным на сегодня способом решения таких вопросов является измерение функционального почечного резерва. ■