

37. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК

- 37.1. Нарушения клубочковой фильтрации
- 37.2. Нарушения канальцевой реабсорбции
- 37.3. Нарушения канальцевой секреции
- 37.4. Нарушения выведения мочи
- 37.5. Нарушения эндокринной функции почек
- 37.6. Почечная недостаточность

Главной функцией почки является поддержание постоянства внутренней среды, а именно водно-электролитного гомеостаза (концентрация в жидкостях ионов Na, K, Ca, Mg, Cl, фосфатов), осмотического давления, гомеостаза кровообращения, кислотно-щелочного равновесия (концентрация ионов водорода). Почки участвуют в метаболизме белков, углеводов, жиров, выделяют в кровь ренин, кинины, эритропоэтины, простагландины и 1-25-дигидроксиколекальциферол ($1,25-(OH)_2D_3$). Посредством выведения мочи почки поддерживают оптимальную концентрацию промежуточных и конечных продуктов метаболизма, обеспечивая постоянство внутренней среды.

Многочисленные функции почек осуществляются специализированными структурами нефрона – основной морфофункциональной единицей почки. Главными процессами, посредством которых нефрон осуществляет гомеостатические функции, являются: гломерулярная фильтрация, канальцевая реабсорбция, канальцевая секреция, выведение мочи через мочевыводящие пути и инкреция биологически активных веществ.

Нефроны состоят из афферентной артериолы, которая ветвится примерно на 50 параллельных капилляров, образующие почечный клубочек. Капилляры клубочка вливаются в эфферентную артериолу, которая впоследствии опять разветвляется на капилляры. Лишь капилляры, образованные из эфферентной артериолы, собираются в вены. Капилляры клубочка охватываются слоем клеток, которые образуют капсулу Bowman, которая, в свою очередь, переходит в проксимальный каналец. В полость капсулы Bowman происходит фильтрация жидкости из капилляров клубочка.

Проксимальный каналец продолжается в петлю Генле, расположенную глубоко в паренхиме почки; некоторые петли достигают поверхности мозгового вещества почки. Каждая петля состоит из нисходящей и восходящей части. Стенки нисходящей и первой половины восходящей части очень тонки, по этой причине этот участок называется тонким сегментом петли Генле. У остального сегмента восходящей части петли Генле, который возвращается в корковое вещество, как и у других сегментов мочевыводящего каналца, стенки толстые – этот участок петли Генле называется толстым сегментом восходящей части.

На уровне коркового слоя сливаются многие дистальные каналцы, образуя кортикальную собирательную трубочку, которая снова возвращается из коркового вещества в мозговое, переходя в медулярную собирательную трубочку.

Вся система трубочек почек окружена сетью капилляров – перитубулярная сеть, образуемая из эфферентной артериолы. Самая большая часть капилляров перитубулярной сети окружает проксимальные и дистальные каналцы и кортикальные собирательные трубочки. От более глубоких областей перитубулярной сети ответвляются длинные капилляры, названные прямыми сосудами, которые входят глубоко в мозговой слой, сопровождая петли Генле, а затем вливаются в кортикальные вены.

37.1. Нарушения клубочковой фильтрации

Клубочковая фильтрация представляет собой процесс фильтрации жидкости из капилляров клубочка через почечный фильтр в полость капсулы Bowman. Жидкость, которая фильтруется через клубочек в капсулу Bowman, называется клубочковым ультрафильтратом.

Почечный фильтр состоит из трёх слоёв. Первый слой почечного фильтра образован эндотелием капилляров, пронизанным многочисленными порами диаметром 50–100 нм, через которые не могут проходить эритроциты. Вторым слоем является базальная мембрана, состоящая из трёхмерной сети гликопротеинов, окруженных межклеточным матриксом; базальная мембрана обладает отрицательным анионным зарядом. При электронной микроскопии базальная мембрана выглядит однородной и, подобно тонкому решету, задерживает плазматические белки с большой молекулярной массой. Третий слой является самым тонким фильтром, состоящим из эпителия капсулы Bowman, который, в местах контакта с капиллярами клубочка, образует многочисленные «ножки», откуда и происходит их название – подоциты. Сплетение этих «ножек» образуют межклеточные щели размером 50–100 нм, наполненные сиалопротеином. Гликокаликс еще больше уменьшает проницаемость почечного фильтра, позволяя проходить лишь макромолекулам диаметром всего 1,5–2,5 нм. Принимая во внимание, что гликокаликс имеет отрицательный заряд, становится понятным, что он представляет собой намного более «жесткий» селективный фильтр для отрицательно заряженных молекул, чем для нейтральных или положительно заряженных плазматических белков. Это объясняет селективную задержку альбуминов в крови. Избирательность проницаемости почечного фильтра также зависит от свойств фильтрующихся веществ: от их молекулярной массы, электрического заряда и простран-

твенной конфигурации молекул, от их водорастворимости, вязкости плазмы, градиентов гидростатического и коллоидоосмотического давлений и градиентов концентрации веществ по обе стороны почечного фильтра. Вещества с молекулярной массой до 5200 фильтруются также легко, как и вода, а из общего количества белков с молекулярной массой 69000 фильтруется только 0,5%. Можно считать, что гломерулярная мембрана практически не проницаема для плазматических белков, но имеет очень высокую проницаемость для всех микромолекулярных веществ, растворённых в плазме. Клубочковый фильтрат имеет почти такой же состав, что и жидкость, которая фильтруется в интерстиций из артериального колена капилляра, не содержит клеток крови, а также практически белков (лишь 0,03% белков), содержит органические и неорганические микромолекулярные вещества в концентрации практически равной их концентрации в плазме крови. Ультрафильтрат плазмы крови в полости капсулы Bowman называется первичной мочой.

Клубочковая фильтрация является физическим процессом, обусловленным взаимодействием следующих сил: внутриклубочковое гидростатическое давление, коллоидоосмотическое давление плазмы крови и внутрикапсулярное давление.

Результирующая от динамических взаимодействий этих трёх сил определяет эффективное фильтрационное давление (ЭФД), которое вычисляется по формуле $\text{ЭФД} = \text{ГД} - (\text{КОД} + \text{ВКД})$, где:

ГД – гидростатическое давление в капиллярах клубочков (около 70% объёма системного артериального давления – 70–60 мм рт.ст.);

КОД – коллоидоосмотическое давление плазматических белков в капиллярах клубочка – около 25 мм рт.ст.;

ВКД – внутрикапсулярное давление, обусловленное внутрпочечным давлением, создающимся нерастяжимой фиброзной капсулой органа и давлением ультрафильтрата (около 10 мм рт.ст.).

Вычисленное таким образом эффективное фильтрационное давление варьирует в пределах 30–40 мм рт.ст.

Суммарный объём фильтра обеих почек составляет 125–130 миллилитров в минуту, что соответствует 170–180 литрам клубочкового фильтрата за 24 часа. Этот объём является результатом фильтрации 1000–1500 литров крови, которые ежедневно проходят через почки.

Объём клубочковой фильтрации в норме остаётся постоянным благодаря механизмам ауторегуляции. Количество клубочкового фильтрата влияет на интенсивность канальцевой реабсорбции. Таким образом, при уменьшении количества клубочкового фильтрата жидкость пересечет мочевыводящие пути настолько медленно, что она практически вся реабсорбируется и почки не будут в состоянии выделять резидуальные вещества. При увеличении ко-

личества первичной мочи жидкость пройдет через канальцы настолько быстро, что не смогут реабсорбироваться необходимые организму вещества.

До сих пор не существует прямых методов определения объема клубочкового филтратата. Интенсивность фильтрации определяется с помощью методов клиренса. Клиренс определяет объем плазмы, фильтруемой обеими почками за каждую минуту. Определение клубочковой фильтрации осуществляется с помощью некоторых веществ, которые отвечают следующим требованиям:

- свободно проходят через почечный фильтр;
- являются биологически инертными;
- не реабсорбируются и не секретируются мочевыводящими канальцами;
- не метаболизируются и не депонируются в почках или других органах;
- не являются токсичными и не влияют на функции почек;
- могут быть точно дозированы в крови и моче.

Веществом, которое соответствует этим требованиям, является инулин – растительный полисахарид с молекулярной массой 5200.

Клиренс инулина определяется по следующей формуле:

$V_{\text{п}} = C_{\text{м}} \times V_{\text{м}} / C_{\text{п}}$, где :

$V_{\text{п}}$ – объем плазмы в мл, профильтрованной за минуту (клиренс);

$C_{\text{м}}$ – концентрация инулина в моче, мг/дл;

$V_{\text{м}}$ – объем мочи, мл/мин.

$C_{\text{п}}$ – концентрация инулина в плазме, мг/дл.

Вычисленный таким образом клиренс для инулина в норме равняется 125–130 мл/мин.

Уменьшение клиренса свидетельствует о снижении фильтрационной способности почечных клубочков.

Клубочковая фильтрация может подвергаться количественным и качественным изменениям. Качественные изменения составляют отклонения значений концентрации веществ, фильтрующихся в первичную мочу или появление в моче веществ, которые в норме не фильтруются.

Количественные изменения сводятся к увеличению или уменьшению скорости фильтрации и, соответственно, объема филтратата.

На клубочковую фильтрацию могут влиять почечные и внепочечные факторы. В свою очередь, внепочечные факторы могут быть преренальными и постренальными.

Уменьшение клубочковой фильтрации

К преренальным факторам, которые уменьшают клубочковую фильтрацию, относятся:

-
- 1) системная артериальная гипотония, даже с сохранением артериального давления в пределах эффективности ауторегуляции; падение артериального давления ниже 70 мм рт.ст. (шок различного генеза, сердечно-сосудистая недостаточность, дегидратация, кровотечение) сопровождается снижением эффективного фильтрационного давления со снижением почечного кровотока и угнетением клубочковой фильтрации. Следует напомнить, что в патогенезе анурии на фоне шока имеет большое значение и ишемическое повреждение почки, а при декомпенсированной сердечной недостаточности нарушается венозный возврат, что приводит к интерстициальному отёку и, соответственно, уменьшению эффективного фильтрационного давления;
 - 2) обструкция, компрессия или облитерация почечных артерий (тромбоз, эмболия, атеросклероз) с уменьшением почечного кровотока, внутригломерулярного гидростатического давления и уменьшением эффективного фильтрационного давления;
 - 3) гипертонус симпатoadреналовой системы, гиперсекреция катехоламинов мозговым веществом надпочечников или возбуждение симпатических нервных окончаний почек, гиперсекреция ренина – эти факторы ведут к сужению афферентной артериолы, к уменьшению внутригломерулярного давления и снижению эффективного фильтрационного давления;
 - 4) уменьшение просвета афферентной артериолы (гипертоническая болезнь, атеросклероз) снижает клубочковый кровоток, падает внутригломерулярное давление и, впоследствии, эффективное фильтрационное давление;
 - 5) увеличение коллоидосмотического давления крови (дегидратация, употребление белковых препаратов) уменьшает клубочковую фильтрацию путём уменьшения эффективного фильтрационного давления. (Надпочечные, преренальные, патологические процессы, которые повреждают клубочковую фильтрацию – см. соответствующие главы в «Медицинской патофизиологии», том 1).

Среди внутривисочечных факторов, которые уменьшают клубочковую фильтрацию, выделяют:

- 1) уменьшение массы функционирующих нефронов одновременно с уменьшением площади фильтрации (воспалительные процессы, некроз, нефрэктомия, гидронефроз);
 - 2) внутривисочечные причины, которые уменьшают клубочковый кровоток (пролиферация эндотелия капилляров и мезангиальных клеток с уменьшением просвета сосудов);
 - 3) склерозирование клубочков и их исключение из процесса фильтрации;
 - 4) утолщение базальных мембран как результат преципитации иммунных комплексов, что препятствует фильтрации;
-

5) системные коллагенозы, васкулиты. (Внутрипочечные патологические процессы, которые угнетают клубочковую фильтрацию – см. ниже).

Постренальные причины – это факторы, которые затрудняют отток мочи по мочевыводящим путям:

- 1) нефролитиаз;
- 2) обструкция или констрикция мочеточников и мочеиспускательного канала;
- 3) гипертрофия предстательной железы.

Продолжительное препятствие на пути выведения мочи ведёт к увеличению давления в капсуле Bowman, одновременно со значительным уменьшением клубочковой фильтрации вплоть до полного прекращения.

Последствиями уменьшения фильтрации являются олигурия (критическая олигурия, не совместимая с жизнью – это уменьшение количества выделяемой мочи менее 400 мл за 24 часа), общие дисгомеостазы (гипергидратация, гипернатриемия, гиперкалиемия, ацидоз, гиперазотемия).

Увеличение клубочковой фильтрации.

Возможные причины увеличения клубочковой фильтрации:

- 1) расширение афферентной артериолы, что ведёт к увеличению внутригломерулярного давления и эффективного фильтрационного давления, что увеличивает количество первичной мочи (например, в стадии увеличения температуры при лихорадке);
- 2) сужение эфферентной артериолы одновременно с нормальным тонусом афферентной артериолы, что ведёт к увеличению внутрикапиллярного давления (при применении малых доз адреналина, на начальной стадии гипертонической болезни);
- 3) увеличение системного артериального давления до значения 200 мм рт.ст., что превышает уровень ауторегуляции давления в клубочковых капиллярах и ведёт к пропорциональному увеличению объёма клубочкового фильтрата и количества выделяемой мочи;
- 4) абсолютная гипопротейнемия (голодание, печёночная недостаточность, массивная протеинурия) или относительная гипопротейнемия (гипергидратация, резорбция отёков), одновременно с уменьшением коллоидно-осмотического давления крови и, соответственно, с увеличением эффективного фильтрационного давления.

В зависимости от объёма канальцевой реабсорбции, последствием увеличения клубочковой фильтрации может быть полиурия, которая, в свою очередь, ведёт к дегидратации и к электролитным дисгомеостазам.

Качественные изменения клубочкового фильтрата

Качественные изменения клубочкового фильтрата – это изменения его химического состава.

Гломерулярная протеинурия. Белки первичной мочи имеют плазматическое происхождение и обусловлены увеличением проницаемости почечного фильтра при воспалительных или дегенеративных процессах (клубочковые нефропатии), гипоксии нефрона (сердечно-сосудистая недостаточность, компрессия почки или перекручивание почечной ножки).

Степень повреждения почечного фильтра коррелирует с повышением проницаемости и потерей избирательности почечного фильтра, что проявляется повышением общего количества профильтровавшихся белков. Так, здоровые почки фильтруют за 24 часа 5–30 грамм белков низкой молекулярной массы, которые почти полностью реабсорбируются в почечных канальцах, а физиологическая протеинурия составляет не более 100 мг/24 часа.

Незначительные клубочковые повреждения обуславливают селективную протеинурию, при которых альбумины представляют 85% общей протеинурии, а остальное – глобулины низкой молекулярной массы (альфа-1-глобулины, сидерофилин). Значительные клубочковые повреждения индуцируют массивные неселективные протеинурии с присутствием в моче IgG, IgM и бета-липопротеинов. Принято считать, что прямой корреляции между селективностью и количественным значением протеинурии не существует. Селективная протеинурия часто отмечается при нефротическом синдроме с явно нормальными клубочками или при гломерулопатиях с минимальными повреждениями.

Морфологический субстрат протеинурий составляют очаговые или диффузные повреждения базальной мембраны, однако степень повреждения не коррелирует с избирательностью или значением протеинурии.

По типу проявления клубочковые протеинурии бывают транзиторными и постоянными. Транзиторные клубочковые протеинурии индуцируются почечными гемодинамическими изменениями: с одной стороны, уменьшение притока крови к почкам и, как следствие, снижение количества фильтрата, одновременно с увеличением проницаемости клубочковой базальной мембраны, а с другой стороны – снижение канальцевой реабсорбции белков, как следствие уменьшения перитубулярного притока крови. По такому патогенетическому механизму развивается ортостатическая лордозная протеинурия, протеинурия при холоде, протеинурия при стазе.

Постоянные клубочковые протеинурии имеют органическую основу, обусловленную соответствующим патогенетическим процессом (острые и хронические гломерулонефриты, амилоидозы, сахарный диабет, коллагенозы).

Гематурия. В физиологических условиях с мочой выделяется до 2000 эритроцитов в минуту, а превышение этого количества составляет патологический феномен, названный гематурией. Гематурия может быть вызвана многочисленными общими нарушениями в организме (острые и хронические инфекционные заболевания, печёночная недостаточность, коллагенозы, авитаминозы), наблюдается при болезнях почек (острые и хронические нефриты, нефролитиаз, нефрокальциноз, оксалоз, туберкулёз, гидронефроз, инфаркт почки, травмы поясницы), повреждениях мочевыводящих путей (нефро- и уrolитиаз, злокачественные и доброкачественные опухоли, полипы мочевого пузыря, везикоуретральные мальформации и др.).

Гематурии клубочкового происхождения сопровождаются эритроцитарной цилиндрурией. Патологический механизм клубочковых гематурий состоит в диapedезе эритроцитов через почечный фильтр повышенной проницаемости.

Клубочковая лейкоцитурия. Лейкоцитурия является общим показателем повреждений почки и мочевыводящих путей. Чаще всего она встречается при инфекции мочевыводящих путей и реже – при дегенеративных процессах почки или гломерулонефритах. Лейкоцитурия, сопровождающаяся гематурией и цилиндрурией, как правило, имеет клубочковое происхождение. Она объясняется чрезмерным диapedезом лейкоцитов через фильтрующую мембрану на фоне экссудативного гломерулонефрита. Лейкоцитурия более 100 клеток в поле зрения называется пиурией.

Клубочковая липурия. Липурия – это присутствие в моче различных фракций липидов. Липурия является следствием общих метаболических нарушений на фоне нефротического синдрома и жировых дистрофий канальцевого эпителия.

Внутрипочечные патологические процессы, нарушающие клубочковую фильтрацию

Острые гломерулонефриты

Гломерулонефрит – это очаговое или диффузное воспаление почечных клубочков.

Этиология. Причинами гломерулонефритов могут быть биологические факторы (бактерии – стрептококки, стафилококки, энтерококки, пневмококки, менингококки, *Salmonella thyhi*, *Treponema pallidum*, *Jersinia enterocolitica*; вирус гепатита В и С, ВИЧ-инфекция, вирусы кори, ветряной оспы, инфекционного паротита, вирусы Epstein-Barr, ECHO-Coxsackie, риккетсии, паразиты – малярия, токсоплазмоз, трихинеллез).

Гломерулонефрит может развиваться на фоне сахарного диабета, амилоидоза, коллагенозов (СКВ, ревматоидный артрит), васкулитов, при опухолевых заболеваниях, после применения некоторых лекарственных препаратов (антибиотики, противосудорожные препараты, содержащие Au, Bi, Hg), при поствакцинальных осложнениях, при циркуляторных нарушениях (констриктивный перикардит), при тромбозе почечных вен.

Патогенез. Повреждение клубочков происходит иммунными (наиболее часто) метаболическими, гемодинамическими, токсическими, инфекционными воспалительными механизмами.

Иммунные повреждения являются результатом аллергических реакций: цитолитически-цитотоксических реакций II типа, аутоиммунных реакций (отложение в клубочках антител против некоторых антигенов клубочков (например, антитела против базальной мембраны клубочков); аллергические реакции III типа (повреждение циркулирующими иммунными комплексами или иммунными комплексами, образованные *in situ*, внутри клубочков; клеточных аллергических реакций IV типа, с участием сенсibilизированных лимфоцитов. Так, аутоантитела против клубочков, обнаруживаемые при синдроме Goodpasture, являются специфическими для антигена из альфа-цепи коллагена IV типа в составе базальной мембраны клубочков и альвеол. Эти эпитопы «спрятаны» внутри молекул коллагена, однако они «выставляются» под действием некоторых вредных факторов (инфекции, углеводороды и др.), которые денатурируют молекулу коллагена.

Помимо антител против базальной мембраны, при гломерулонефритах обнаруживаются и другие аутоантитела – против эндотелия, которые повреждают эндотелиальные клетки, увеличивая их способность фиксировать лейкоциты.

Антигены циркулирующих иммунных комплексов могут быть экзогенными (стрептококки, паразиты, вирус гепатита В или С, химические вещества – соли ртути, золота) или эндогенными (опухолевые неоантигены, криоглобулины, нуклеопротеины, тиреоглобулин).

При оптимальном количественном соотношении между антигенами и антителами образуются преципитирующие иммунные комплексы, которые фагоцитируются макрофагами, а при избытке антигенов образуются иммунные комплексы, которые не фагоцитируются, а циркулируют в крови и откладываются в различных органах, где инициируют повреждающие аллергические реакции. Отложению циркулирующих иммунных комплексов в почках благоприятствуют большая эндотелиальная поверхность, усиленный кровоток, электростатическая или структурная аффинность со структурными компонентами клубочкового фильтра.

Цркулирующие иммунные комплексы откладываются субэндотелиально или в мезангии, а комплексы, образованные *in situ*, локализуются субэпителиально.

После отложения иммунных комплексов в клубочке наступает этап его повреждения с помощью активации системы комплемента, фактора Хагеман, свертывающей и фибринолитической систем. Воспалительная реакция сопровождается повышением проницаемости капилляров, миграцией лейкоцитов, активацией тромбоцитов, активацией фактора Хагеман, превращением плазминогена в плазмин, который, в свою очередь, активирует систему комплемента – таким образом, замкнутый порочный круг поддерживает воспалительный процесс. Фрагмент фактора Хагеман активирует калликреин до брадикинина (вазоактивный амин), что усиливает повреждение клеток. Происходит также и агрессия свободными радикалами кислорода с активацией процессов перекисного окисления липидов, протеазами, лимфокинами. Позже происходит трансвазация фибрина и его организация. Полиморфноядерные лейкоциты, мигрирующие в клубочках, выделяют биологически активные вещества (серотонин, гистамин), которые облегчают накопление иммунных комплексов, лизосомальные ферменты, которые повреждают структуры клубочков. Высвобождение тромбоцитарных компонентов (аденозинтрифосфат, серотонин, простагландины, антигепариновый фактор) увеличивает проницаемость сосудов, благоприятствуя притоку иммунных комплексов и лейкоцитов.

Общим последствием этого процесса является пролиферация эпителиальных и мезангиальных клеток, из-за чего многие клубочки блокируются воспалительным процессом, а клубочки, оставшиеся незаблокированными, становятся гиперпроницаемыми.

Проявления гломерулонефрита зависят от локализации повреждений на уровне нефрона:

- эндотелиальные повреждения, повреждения субэндотелия и базальной мембраны ведут к агрегации лейкоцитов, тромботическим микроангиопатиям, сужению сосудов; двустороннее диффузное поражение почек вызывает острую почечную недостаточность;
- мезангиальные повреждения мембран ведут к значительной протеинурии;
- субэпителиальные повреждения вызывают протеинурию, гематурию;
- повреждения эпителиальных клеток ведут к быстро прогрессирующей почечной недостаточности.

Хронические гломерулонефриты. Исходя из этиологии и патогенеза, они делятся на две большие группы – первичные и вторичные.

Первичный хронический гломерулонефрит имеет в своей основе присутствие очага стрептококковой инфекции с постоянной выработкой противопочечных антител. В патогенез вторичного хронического гломерулонефрита вовлечены два механизма – аллергическая реакция IV типа и аллергическая реакция III типа (повреждение циркулирующими иммунными комплексами).

Хронический гломерулонефрит протекает с преобладанием пролиферативных процессов – чрезмерным разрастанием мезангиального матрикса, который становится негомогенным, содержит белковые, жировые отложения, волокна коллагена. Гранулярные отложения состоят из иммуноглобулинов G и компонентов системы комплемента. Иногда наблюдаются субэпителиальные очаговые отложения, повреждения подоцитов, очаги эпителиальной пролиферации, внутри которых находится депо фибрина. Эндотелиальные клетки пролиферируют, утолщая стенки капилляров. Канальцы претерпевают дегенеративные и атрофические изменения, вызываемые угнетением перитубулярной циркуляции. Эти морфологические изменения и функциональные нарушения в нефроне представляют собой основу микрогематурии, протеинурии, артериальной гипертонии, отёков, нарушений всех функций почки.

Общие проявления хронического гломерулонефрита

Артериальная гипертония является результатом действия многих факторов, которые ведут к ишемии почки и повреждению сосудов (атеросклероз, пролиферация и утолщение эндотелия, закупорка капилляров лейкоцитами, иммунные комплексы, микроагрегаты и тромбы). Ишемия нефрона вызывает синтез ренина, который индуцирует образование ангиотензина, что приводит к развитию артериальной гипертонии. Среди других патогенетических механизмов почечной гипертонии может быть потеря почками способности инактивировать сосудосуживающие вещества, дефицит синтеза сосудорасширяющих веществ с местным действием (простагландин E₂).

Протеинурия и гематурия являются результатом увеличения проницаемости клубочковой мембраны. Протеинурия может привести к белковой недостаточности, к снижению содержания трансферина, а потеря с мочой иммуноглобулинов и комплемента сопровождается вторичным иммунодефицитом.

Лейкоцитурия является результатом эмиграции лейкоцитов из просвета сосудов в полость капсулы Bowman.

Цилиндрурия – это присутствие в моче цилиндрических структур, образующихся в почечных канальцах из эритроцитов, лейкоцитов, белков, липидов, солей, которые фильтруются в большом количестве при воспалительных процессах.

Олигурия как следствие снижения клубочковой фильтрации возникает из-за уменьшения количества функционирующих клубочков и увеличения количества поврежденных нефронов.

Анемия объясняется уменьшением секреции эритропоэтина повреждённой почкой, недостатком железа и белков, вызванным анорексией, рвотой, угнетением эритропоэза под влиянием токсических веществ, усилением гемолиза (токсического, инфекционного).

Водно-солевой дисбаланс (отёк, асцит, плеврит) объясняется действием онкоосмотических факторов – гиперсекреция альдостерона, вызванная почечной гипоперфузией с задержкой натрия, протеинурия, способствующая развитию гипопроteinемии с уменьшением коллоидноосмотического давления плазмы крови. Развитию отеков также способствует повышенная проницаемость капилляров, увеличение гидрофильности тканей, экскреторный ацидоз, кардиогенная венозная гиперемия и др.

Гипопротеинемия (гипогамаглобулинемия, гипо-альфа-1-глобулинемия), относительные гипер-альфа-2-глобулинемия и гипер-альфа-глобулинемия обуславливаются протеинурией. К факторам, усугубляющим вышеперечисленные метаболические нарушения, присоединяются и белковая мальабсорбция, а также неспособность печени компенсировать гипопроteinемию усиленным синтезом белков и др.

37.2. Нарушения канальцевой реабсорбции

Реабсорбционная способность различных сегментов почечных канальцев различна.

Эпителий проксимальных канальцев. Клетки проксимального канальца (до петли Генле) обеспечивают 65% реабсорбции общего клубочкового фильтрата. Эпителиоциты проксимального канальца обладают усиленным метаболизмом, содержат большое количество митохондрий, которые обеспечивают интенсивные процессы активного транспорта веществ. Апикальная часть цитоплазматической мембраны эпителиальных клеток проксимального канальца снабжена микроворсинками и транспортными белками, которые осуществляют котранспорт веществ, абсорбированных из просвета канальца в интерстиций (глюкоза и аминокислоты) и антипорт веществ, секретированных из крови в канальцы (ионы водорода).

Тонкий сегмент петли Генле. Эпителий тонкого сегмента петли Генле богат клетками с щёточной каёмкой, но они содержат лишь несколько митохондрий, что указывает на пониженную метаболическую активность. Нисходящая часть тонкого сегмента петли Генле высоко проницаема для воды, однако обладает умеренной проницаемостью для мочевины, натрия и других ионов. Восходящая часть тонкого сегмента менее проницаема для воды, чем нисходящая часть.

Толстый сегмент петли Генле. Эпителиальные клетки толстого сегмента петли Генле схожи с клетками проксимальных канальцев. Они приспособлены к активному транспорту натрия и хлора из просвета канальцев в интерстиций, но практически не проницаемы для воды и мочевины.

Дистальный каналец разделен на сегмент разведения и терминальную часть. В сегменте разведения легко реабсорбируется большое количество ионов, однако каналец непроницаем для воды и мочевины. Поэтому этот сегмент также способен к разведению канальцевой жидкости, как и толстый сегмент петли Генле. Эпителий терминальной части дистального канальца и собирательной трубочки непроницаем для мочевины и, таким образом, всё количество мочевины поступает в собирательную трубочку для выведения вместе с конечной мочой. Оба сегмента в большом количестве абсорбируют натрий с помощью альдостерона. Терминальная часть дистального канальца и кортикальная собирательная трубочка содержат специальные эпителиальные клетки, названные вставочными клетками, которые секретируют ионы водорода с помощью активного механизма против градиента концентрации, контролируя, таким образом, кислотно-щелочное равновесие жидкостей организма.

Терминальная часть дистального канальца и собирательной трубочки проницаема для воды только в присутствии антидиуретического гормона, будучи непроницаемой в отсутствие этого гормона, что представляет собой механизм контроля степени разведения мочи и поддержания водного гомеостаза.

Канальцевая реабсорбция и секреция.

По мере прохождения клубочкового фильтрата через канальцевую систему почек канальцевый эпителий реабсорбирует более 99% воды из фильтрата, а также большие количества глюкозы, аминокислот, электролитов и других веществ. Реабсорбированные вещества поступают в интерстиций, а отсюда – в перитубулярные капилляры и, таким образом, возвращаются в кровь, в то время, как их концентрация в моче падает. Другие вещества секретируются из крови в почечные канальцы, и их концентрация в канальцевой моче растёт. Реабсорбция и секреция канальцевым эпителием происходит путём пиноцитоза, простой диффузии, облегчённой диффузии, через осмос, по электрохимическому градиенту и через активный транспорт.

В почечных канальцах одни вещества подвергаются исключительно реабсорбции (глюкоза), другие подвергаются обоим процессам – реабсорбции и секреции (Na^+ , K^+), а некоторые вещества только секреции (креатинин). Большая часть веществ реабсорбируется на уровне проксимальных канальцев (около 80%) – глюкоза, большие количества воды (85%), ионов натрия и других катионов, аминокислоты (98%), Cl^- (99%), HCO_3^- (80%), PO_4^{3-} (95%) K^+ (100%), мочевины (60%).

Реабсорбция воды и электролитов.

На уровне проксимального канальца натрия и вода подвергаются процессу активной реабсорбции. Реабсорбция натрия на уровне проксимального канальца является активной, с потреблением энергии и сопряжена с пассивной реабсорбцией воды, названной облигатной реабсорбцией. На уровне петли Генле реабсорбируется 6% воды фильтрата, в дистальном канальце – 9% и на уровне собирательной трубочки – 4%. Реабсорбция воды на уровне дистальных извитых канальцев осуществляется в присутствии антидиуретического гормона (вазопрессина). Вазопрессин действует на специфические V_2 -рецепторы цитоплазматической мембраны эпителиоцита, активирует внутриклеточную аденилатциклазу и синтез цАМФ, который стимулирует реориентацию внутримембранных агрегатов люменальной мембраны и включение в состав мембраны белковых каналов, через которые вода может проходить свободно.

Бикарбонаты первичной мочи связываются с ионами водорода, секретированными в канальцы с образованием угольной кислоты. Затем угольная кислота расщепляется карбоангидразой на воду и двуокись углерода, который диффундирует в интерстиций, где связывается с ионом водорода, образуя угольную кислоту, которая снова диссоциирует на ион водорода (H^+) и бикарбонатный ион (HCO_3^-).

Ионы кальция и магния реабсорбируются активно, а большинство анионов, в особенности ионы хлора, реабсорбируются путем пассивной диффузии по электрическому градиенту, который возникает при реабсорбции катионов.

Нарушение реабсорбции воды в проксимальных канальцах может быть результатом увеличенного количества нереабсорбированных осмотических веществ, что вызывает осмотический диурез – при сахарном диабете, при применении осмотических диуретиков (мочевина, маннитол), которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия. Уменьшение реабсорбции воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках обусловливается недостатком антидиуретического гормона, дистрофией эпителия канальцев и нечувствительностью к этому гормону (несахарный диабет). Так как собирательные трубочки проходят через мозговой слой почки, то интерстициальная патология (амилоидоз, почечный склероз) приводит к нарушению реабсорбции воды.

Реабсорбция натрия. На базальной и латеральной поверхностях пителиальной клетки канальцев находится система АТФ-аз, которые расщепляют АТФ и используют выделившуюся энергию для реабсорбции ионов натрия из клетки в интерстиций и, в то же время, для транспорта ионов калия в клетку. Так как из клетки с ионами натрия выходят три положительных электрических заряда, а с ионами калия нагнетаются только два положительных заряда, то внутренняя среда клетки будет иметь отрицательный заряд.

Вторичный активный транспорт осуществляется с помощью многих типов транспортных белков для натрия, находящихся в эпителиальных клетках. Вход в клетку натрия связан с транспортом глюкозы и аминокислот (котранспорт). Ионы хлора реабсорбируются с помощью котранспорта в толстой части восходящего сегмента петли Генле.

В нисходящей части петли Генле ионы натрия секретируются в просвет канальца. В восходящей части петли происходит задержка ионов H^+ и калия из-за избытка отрицательного заряда, образованного активной реабсорбцией натрия. Это дополняется и активным механизмом секреции K^+ с помощью Na / K – зависимой АТФ-азы.

При ацидозе, в восходящей части петли, как и в проксимальных канальцах, выделяется больше ионов H^+ , чем ионов K^+ .

В дистальных канальцах реабсорбция натрия регулируется альдостероном. Самым важным стимулятором секреции альдостерона является уменьшение отношения натрия и калия в плазме. Альдостерон подкисляет мочу и подщелачивает плазму. Регуляция секреции натрия важна как для осмотического, так и для кислотно-щелочного гомеостаза; этот ион составляет 90% всех внеклеточных катионов.

Калий реабсорбируется на апикальном полюсе эпителиальных клеток проксимальных канальцев вместе с натрием и водой, затем секретируются в восходящей части петли Генле и в дистальных канальцах вместе с H^+ в обмен на ионы натрия. Выделение K^+ в дистальных канальцах и собирательных трубочках увеличивается вместе с возрастанием его внутриклеточной концентрации, а также под влиянием альдостерона, который задерживает в то же время натрий. Когда внеклеточная концентрация K^+ увеличивается, эти ионы диффундируют в эпителиальные клетки дистальных канальцев и собирательных трубочек. Пассивная секреция ионов K^+ обусловливается и электроотрицательностью мочевыводящих канальцев, установившейся при абсорбции ионов натрия.

Нарушение реабсорбции ионов натрия вызвано недостаточностью альдостерона или блокированием действия альдостерона ингибиторами (альдактон). Большое количество ионов натрия теряется на фоне повреждения или атрофии канальцевого эпителия, что приводит к дегидратации. Нарушение реабсорбции ионов натрия и бикарбонатов обнаруживается на фоне нарушений процессов ацидо- и аммионогенеза на уровне канальцевого эпителия, что приводит к установлению ацидоза. В этих случаях неспособность почек реабсорбировать ионы натрия проявляется осмотическим, водным и кислотно-щелочным дисгомеостазом.

Неорганический фосфор реабсорбируется проксимально в пропорции 80%–90%, а кальций – 96% из фильтрата, остальное количество выделяется с конечной мочой. Активный трансмембранный транспорт фосфора

ингибируется паратгормоном, который, одновременно, способствует реабсорбции кальция. Витамин Д стимулирует реабсорбцию фосфатов. Следует напомнить, что реабсорбция кальция зависит от кальциемии. Так, при концентрации в крови ниже 8 мг/дл реабсорбция стимулируется, а выше 10 мг% – ингибируется.

Реабсорбция органических веществ.

В клубочковом фильтрате содержится пять групп веществ с различной биологической ценностью для организма: углеводы (глюкоза), белки, аминокислоты, ионы ацетоацетата и витамины. Все эти вещества полностью реабсорбируются активным транспортом в проксимальных канальцах.

Реабсорбция белков. Через почечный фильтр за 24 часа проходит около 30 г белков. Это представляло бы огромную потерю для организма, если бы они не возвращались в кровь. Поскольку белковые макромолекулы имеют слишком большие размеры для транспорта обычными механизмами, то их транспорт через клеточную мембрану проксимального канальца осуществляется пиноцитозом. Белки, поглощённые эпителиоцитом, распадаются в эндолизосомах, а продукт гидролиза – аминокислоты, направляются в общий кровоток через контралюминальный полюс клетки канальца. В фильтрате обнаруживаются и белки, секретированные нефроном – уромукоид, мукопротеины из состава мембраны клубочка и продукты распада фибрина.

Канальцевые протеинурии объясняются уменьшением канальцевой реабсорбции белков, фильтрующихся через клубочек, вследствие воспаления, дистрофии (амилоидоз, склероз) или десквамации эпителия канальцев при нарушении лимфоциркуляции в почках.

Канальцевая реабсорбция глюкозы.

При нормальной концентрации в крови (около 100 мг/дл) глюкоза полностью реабсорбируется на протяжении первой трети проксимального канальца и в конечной моче отсутствует.

Механизм реабсорбции глюкозы следующий. Гексокиназа клеточной мембраны проксимального канальца превращает глюкозу в глюкозо-6-фосфат, который входит в клетку, а под действием глюкозо-6-фосфатазы глюкоза освобождается от фосфорного эфира и возвращается в кровь. До концентрации 170–180 мг/дл глюкоза полностью реабсорбируется; количество, превышающее эту пороговую гликемию, остается в конечной моче – возникает глюкозурия. Превышение почечного порога реабсорбции глюкозы приводит к глюкозурии при физиологических гипергликемиях и, частично, при сахарном диабете. Глюкозурия вызывает осмотический диурез, уменьшение объема внеклеточной жидкости с усилением канальцевой реабсорбции ионов натрия и глюкозы, с развитием вторичной гипергликемии

и временным уменьшением глюкозурии. Гипергликемия, возникшая по такому механизму, замыкает порочный круг и является одним из патогенетических механизмов гиперосмолярных и некетоновых диабетических ком.

Уменьшение реабсорбции глюкозы может быть обусловлено врождённой недостаточностью ферментов, ответственных за реабсорбцию глюкозы (гексокиназа). В случае постоянного нарушения транспорта глюкозы через каналцы говорят о глюкозурическом почечном диабете, механизм которого состоит в снижении способности транспортировать глюкозу.

Глюкозурии с гипогликемией наблюдаются при аденомах поджелудочной железы с гиперинсулинемией, так как инсулин обладает ингибирующим эффектом на глюкозо-6-фосфатазу почек.

Глюкозурии при интоксикациях (мочевиной, Рb, Hg) объясняются прямым токсическим эффектом на компоненты транспортной системы каналцев. Таким образом, почечный диабет, встречающийся при отравлениях цианистым калием, является следствием токсического действия на почечные гексокиназы.

Реабсорбция аминокислот.

Канальцевая реабсорбция аминокислот осуществляется активным механизмом для каждой группы аминокислот со специфическим сродством к переносчику. Механизмы реабсорбции аминокислот функционируют путём диффузии по градиенту концентрации. Каждая аминокислота имеет определенную точку в каналцах, в которой объём реабсорбции равен объёму диффузии. Чем более проксимально расположена точка равновесия, тем меньше будет выделение соответствующих аминокислот с мочой даже в условиях перенапряжения функций каналцев.

Увеличение выделения аминокислот с вторичной мочой называется аминоацидурией. Аминоацидурия появляется на фоне дефектов энзимов, которые обеспечивают транспорт глюкозы на уровне проксимальных каналцев и наблюдается при заболеваниях почек с повреждением каналцев. Чрезмерная экскреция аминокислот обнаруживается на фоне усиленного катаболизма при ожогах, при поражениях печени. Некоторые группы аминокислот имеют общие механизмы реабсорбции. Так, на фоне врождённых нарушений реабсорбции одной аминокислоты (цистеина) нарушается и реабсорбция других аминокислот (лизина, аргинина, орнитина).

Дефект ферментных систем эпителия проксимальных каналцев наблюдается при *синдроме Фанкони*, проявляющемся нарушением реабсорбции аминокислот, глюкозы, фосфатов и установлением ацидоза. Потеря фосфатов ведёт к развитию рахита, резистентного к витамину Д (фосфатный диабет).

Канальцевая реабсорбция мочевины.

Мочевина реабсорбируется в количестве 40% пассивными механизмами, которые действуют на всем протяжении системы канальцев и зависит от градиентов концентрации «каналец – перитубулярное пространство» и количества образовавшейся мочи. Количество экскретируемой мочевины прямо пропорциональна её концентрации в крови и обратно пропорциональна проницаемости дистального канальца.

Нарушения процесса реабсорбции мочевины могут быть следствием нарушения гломерулотубулярного равновесия, вызванного повреждениями клубочка с небольшим выделением мочевины в ультрафильтрат, но иногда является следствием канальцевой патологии. Усиление белкового катаболизма в ассоциации со значительными водно-солевыми изменениями, перегружает реабсорбционную функцию канальцев, обуславливая задержку мочевины в крови. При остром гемолизе, тяжёлых инфекционных заболеваниях, ожогах, дегидратации и диарее образуется большое количество мочевины, которое превышает реабсорбционную способность канальцев, вследствие чего она задерживается в крови.

Патологические процессы, которые нарушают канальцевую реабсорбцию.

Врождённые повреждения канальцев.

Нефрогенный несахарный диабет имеет в своей основе врождённую аномалию, передающуюся по доминантному пути и сцепленную с полом. Он характеризуется ареактивностью эпителия дистального извитого канальца на действие антидиуретического гормона, что нарушает реабсорбцию воды и ведёт к полиурии. Предполагается, что в основе этого патологического процесса лежит ферментопатия. Вследствие этого АДГ, фиксированный на клетках канальцев, не может активировать цитоплазматические рецепторы, аденилатциклазу и синтез циклического АМФ, который является мессенджером проницаемости дистального канальца для воды. Отсутствие ответа на экзогенное введение АДГ указывает на локализацию повреждения либо на уровне рецептора, либо на уровне ферментов, участвующих в синтезе циклического АМФ.

Глюкозурический почечный диабет представляет собой врождённую тубулопатию, при которой глюкозурия появляется при нормальных значениях гликемии. Различают две клинические формы глюкозурического почечного диабета – обычный глюкозурический почечный диабет, субстратом которого являются нефроны со значительными повреждениями и нарушением процесса активной проксимальной реабсорбции глюкозы, и глюкозурический почечный диабет, субстратом которого является популяция нефронов с тяжёлыми повреждениями и нарушениями механизма транспорта глюкозы.

Рахит, резистентный к витамину D – это синдром, который может быть врождённым или приобретённым. Болезнь проявляется рахитом (у детей) или остеомалацией (у взрослых), гиперфосфатурией и гипофосфатемией, гипокальциурией и увеличением активности щелочной фосфатазы в крови. Патогенетическим механизмом развития рахита, резистентного к витамину D, является, возможно, дефицит в ферментной системе канальцевого транспорта фосфатов, сопровождающийся потерей чувствительности эпителия к витамину D и паратгормону. Считается, что при этом может нарушиться и абсорбция ионов кальция и фосфатов на уровне кишечника из-за вторичного гиперпаратиреоидизма.

Цистинурия – это врождённая аномалия, передающаяся рецессивно. Тяжёлые формы характеризуются увеличенным выведением с мочой четырёх двусосновых аминокислот – цистеина, лизина, аргинина и орнитина. Плазматическая концентрация этих кислот остаётся при этом нормальной.

Синдром *Toni-Debre-Fanconi* – это врождённая или приобретённая (отравление тяжелыми металлами) комплексная тубулопатия. Механизм функциональных изменений обусловлен блокированием ферментов клеток проксимальных канальцев или наличием некоторых повреждений с развитием вторичной недостаточностью ферментов. Дефицит ферментов на уровне транспортных систем препятствует генерации и утилизации в цикле Кребса энергии необходимой для процессов транспорта. Последствия потери фосфатов, глюкозы и аминокислот лежат в основе клинических симптомов – полиурии, запоров, витаминорезистентного рахита (у детей) или остеомалации (у взрослых).

Синдром *Hartnup* является патологией, которая передается аутосомально-рецессивным путем. Болезнь проявляется той же симптоматологией, что и пеллагра. В моче этих больных определяют большие количества таких аминокислот, как тирозин, триптофан, аланин, серин, аспарагин, глютамин, валин, фенилаланин, гистидин и цитруллин. В то же время концентрация других аминокислот, таких как таурин, глицин, цистеин, глютаминовая кислота, лизин остается нормальной или умеренно повышена.

При синдроме *Hartnup* отмечается нарушение всасывания в кишечнике и в проксимальных почечных канальцах триптофана, а также уменьшение превращения триптофана в никотинамид. Последствием этих нарушений является, с одной стороны, аминокислотурия, а с другой стороны – выработка в большом количестве индикана, который выделяется с мочой.

Почечный солевой диабет (псевдогипоальдостеронизм) – это одна из тубулопатий с аутосомно-рецессивной передачей. Характеризуется потерями с мочой солей в условиях их нормального поступления в организм, вследствие нечувствительности канальцев к действию альдостерона. Отсутствие чувствительности эпителия канальца к альдостерону при почеч-

ном солевом диабете указывает на локализацию процесса либо на уровне рецептора канальца, либо на уровне передачи информации от альдостеронового рецептора к эффектору. Как следствие устанавливается гипонатриемия, гипохлоремия и гипокальциемия, рвота, анорексия, отставание в физическом развитии, бледность кожных покровов, адинамия, лихорадка.

Синдром Bartter (врожденная хроническая гипокалиемия) – это наследственная патология с рецессивной передачей. Болезнь проявляется гипертрофией юкстагломерулярного аппарата и гипокалиемией, гипернатриемией, алкалозом. Главным патогенетическим звеном является уменьшение объема внеклеточной жидкости (из-за осмотического диуреза, вызванного ионами Na, которые не абсорбируются), гиперренинемия при нормальном артериальном давлении (из-за выработки простагландина E), увеличение секреции альдостерона и гипокалиемический алкалоз.

Тенденция к выведению натрия проявляется уменьшением внеклеточного объема, что активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, с вторичным гиперальдостеронизмом и с реабсорбцией ионов натрия в обмен на ионы K, гипокалиемией.

Синдром Lowe (окулоцеребральный синдром) является врожденной патологией с рецессивной передачей. Ряд внепочечных проявлений (отставание в физическом развитии, остеопороз, умственная отсталость, мышечный гипотонус, сухожильная арефлексия, катаракта, глаукома и нистагм) сопровождаются проявлениями проксимальных тубулопатий (протеинурия, гипераминоацидурия, глюкозурия, фосфатурия), а также дистальными дисфункциями (массивное выведение неаминированных органических кислот, уменьшение способности концентрировать мочу, гиперхлоремическим и гиперкальциурическим ацидозом с уменьшением способности реабсорбировать бикарбонаты). Гистологически определяются атрофия канальцев, очаговый интерстициальный фиброз и гиалинизация клубочков.

Нарушение механизмов разведения и концентрации мочи

Разведение и концентрация мочи представляют собой два процесса, с помощью которых осуществляется либо задержка электролитов (процесс разведения), либо реабсорбция воды (процесс концентрации). Задержка электролитов в процессе разведения сопровождается выведением избытка воды с небольшим количеством электролитов. Реабсорбция воды при концентрации мочи сопровождается выведением избытка электролитов с небольшим количеством воды.

Механизмы разведения и концентрации мочи обусловлены разностью осмолярности интерстиция почек, которая прогрессивно растет в корково-мозговом направлении. Так, в корковом слое она равна 300 мосм/л, а в мозговом и сосочковом – 1200–1400 мосм/л. Поддержание этого градиента возможно благодаря следующим особенностям:

-
- непроницаемость для воды и для ионов натрия восходящего сегмента петли Генле;
 - зависимость чувствительности эпителия дистальных канальцев к антидиуретическому гормону;
 - зависимость дистальной реабсорбции ионов натрия от альдостерона;
 - диффузии мочевины из собирательной трубочки в интерстиций.

Механизмы, обеспечивающие процессы разведения и концентрации мочи, зависят от различной активности сегментов мочевыводящего канальца, от особенностей кровоснабжения канальцев и интерстициальной ткани. Все эти структуры образуют морфофункциональную единицу. Функции этой единицы могут быть нарушены гипосекрецией антидиуретического гормона (несахарный диабет), при полидипсии с чрезмерным потреблением воды, при прямом повреждении канальцев, при хронических заболеваниях почек (хронический пиелонефрит, обструктивные уропатии, хронический интерстициальный нефрит).

Осмолярность конечной мочи варьирует – нормальная почка выделяет мочу с плотностью около $1005\text{--}1035\text{ г/см}^3$, что называется нормостенурией.

Гипостенурия (водный диурез) – это нарушение механизма разведения и концентрации мочи, характеризующийся выделением мочи с меньшей осмолярностью, чем осмолярность плазмы. Встречается при гипергидратации организма, несахарном диабете, в компенсированной стадии хронической почечной недостаточности и сопровождается полиурией. Гипостенурическая полиурия может быть следствием повреждений дистальных извитых канальцев, с неспособностью концентрировать гипотоническую мочу восходящего сегмента петли Генле. Гипотоническая моча проходит по пораженным собирательным трубочкам и выделяется неконцентрированной. Гипостенурия также появляется благодаря ареактивности эпителия канальцев к действию антидиуретического гормона.

Изостенурия – это нарушение механизма разведения и концентрации мочи, характеризующееся выделением мочи с осмолярностью равной осмолярности депротеинизированной плазмы крови. Это нарушение появляется на фоне диффузных повреждений эпителия почечных канальцев, собирательных трубочек, повреждений на уровне петли Генле. В этом случае не происходит диффузия ионов натрия в интерстиций и разведение (гипотонизация мочи) в восходящей ветви петли Генле, поэтому невозможна и гипертонизация интерстиция.

Гиперстенурия характеризуется выделением мочи осмолярностью свыше 1035 г/см^3 и встречается при дегидратациях, при сахарном диабете и др. Это нарушение характеризует, как правило, олигурию.

Нефротический синдром

Нефротический синдром представляет собой комплекс симптомов, характерных для нарушений функций почек – протеинурия, гипоальбуминемия, диспротеинемия, гиперлипидемия и отёки. Нефротический синдром может развиваться первично, в случае липоидного нефроза, при мембранозном и мембранозо-пролиферативном гломерулонефрите. У детей обнаруживается врождённый нефротический синдром. Вторичный нефротический синдром развивается в случае хронического гломерулонефрита, амилоидоза, при нефропатии беременных, при сывороточной болезни, ревматоидном артрите, при интоксикациях солями тяжёлых металлов и др.

В основе нефротического синдрома любой этиологии лежит повреждение иммунными комплексами подоцитов и базальной мембраны клубочков, а также отложение амилоида и гиалиново-фиброзных масс с увеличением проницаемости гломерулярного фильтра для белков плазмы. При липоидном нефрозе механизм повышения проницаемости почечного фильтра заключается в потере сиалопротеинов фильтрующей мембраны, которые поддерживают электростатический барьер и препятствует фильтрации молекул полианионовых белков. Через гиперпроницаемый гломерулярный фильтр в первичную мочу фильтруются альбумины (до 15–20 г за 24 часа), что обуславливает гипопроteinемию (гипоальбуминемия). Концентрация плазматических белков уменьшается до 30–20 г/л. Гипоальбуминемия, в свою очередь, уменьшает онкотическое давление плазмы и способствует переходу жидкости в интерстициальное пространство. Гиповолемия вызывает возбуждение волюмрецепторов с выработкой альдостерона. Гипернатриемия возбуждает осморепторы с выделением антидиуретического гормона и задержкой воды в организме.

При нефротическом синдроме, в крови, параллельно с гипоальбуминемией, увеличивается содержание альфа-2- и бета-глобулинов, развивается гиперлипидемия липопротеинами низкой и очень низкой плотности, а также увеличивается уровень холестерина и фосфолипидов. Основными патогенетическими факторами, которые способствуют установлению гиперлипидемии, считаются уменьшение активности липопротеиновой липазы и усиление липопротеинсинтетической функции печени. Липопротеины частично фильтруются в первичную мочу, появляется липидурия, а накопление белков и липидов в первичной моче ведёт к дистрофии эпителия канальцев.

В результате увеличения проницаемости гломерулярного фильтра, с вторичной мочой выделяются и такие белковые вещества, как трансферрин, IgG, антитромбин III, факторы свертывания крови IX, XI, XII. В результате потери антитромбина III у больных с нефротическим синдромом возможно развитие тромбозов, уменьшается иммунологическая ре-

зистентность, развиваются железодефицитные анемии, гиповитаминозы D и C, гипокальциемия.

Описанный комплекс симптомов больше относится к клинической картине первичного нефротического синдрома. В случае вторичного нефротического синдрома присутствуют и специфические симптомы заболевания, на основе которых развился этот синдром.

37.3. Нарушения канальцевой секреции

Активная секреция ионов калия в обмен на активную реабсорбцию ионов натрия начинается в дистальном канальце и продолжается в собирательной трубочке (ионы натрия могут обмениваться на ионы водорода в зависимости от текущих потребностей организма). Обмен ионов натрия и калия происходит вследствие изменения градиентов концентрации посредством Na-K-насоса, который реабсорбирует натрий из канальцев и выводит из клетки ионы водорода и калия в мочу. Это сопровождается и транспортом ионов Cl. Ионы натрия обмениваются на ионы водорода в случае ацидоза и на ионы K – в случае алкалоза. Таким образом, увеличение концентрации K в крови при алкалозе ведёт к увеличению почечной секреции этого же иона. При этом ингибируется секреция ионов H, которые, задерживаясь в крови, уменьшают значение pH до нормальных значений. Напротив, уменьшение концентрации ионов K в крови при ацидозах ведёт к уменьшению канальцевой секреции этого же иона, при этом увеличивается секреция ионов H, что приводит к нормализации pH.

Аммиак образуется из глутамина под влиянием глутаминазы в эпителиоцитах канальцев на всём протяжении, за исключением тонкого сегмента петли Генле. Присоединив ион водорода, секретированный в просвет канальца NH_3 , превращается в ион NH_4^+ . Ион аммония связывается с хлором мочи и выделяется с мочой в форме хлорида аммония согласно реакции: $\text{NH}_4^+ + \text{Na Cl} = \text{NH}_4\text{Cl} + \text{Na}^+$. В обмен на ион аммония реабсорбируется ион натрия.

Процесс аммионогенеза способствует выделению из организма кислых валентностей в обмен на щелочные валентности и поддержанию кислотно-щелочного равновесия.

В случае уменьшения массы функциональных нефронов, например при хронической почечной недостаточности, секреция ионов водорода уменьшается, так как скорость клубочковой фильтрации ниже 40 мл/мин., что сопровождается накоплением ионов водорода в крови с развитием экскреторного ацидоза. Хронический ацидоз, в свою очередь, ведёт к прогрессированию почечной патологии.

При заболеваниях, характеризующихся повреждениями канальцев, нарушается процесс секреции ионов водорода и образование ионов аммония, что уменьшает щелочные резервы организма. Неспособность почечных канальцев секретировать H^+ и реабсорбировать бикарбонаты ведёт к появлению дистального и проксимального канальцевого ацидоза.

На фоне дистального канальцевого ацидоза нарушается функция подкисления мочи, обусловленная неспособностью терминального отдела нефрона регулировать градиент H^+ . Это ведёт к уменьшению экскреции аммония. Предполагается, что эти нарушения зависят от наследственной недостаточности транспортных ферментных систем. Как синдром, дистальный ацидоз может встречаться при гипергаммаглобулинемии, активном хроническом гепатите, первичном гиперпаратиреозе, обструктивных уропатиях.

При проксимальном ацидозе нарушается способность канальцев реабсорбировать бикарбонаты. Эта патология может быть врождённой (болезнь Wilson, цистиноз) или может отмечаться как синдром при системных заболеваниях и при применении диуретических препаратов – ингибиторов карбоангидразы. На фоне проксимального кальциевого ацидоза нарушается не только транспорт ионов водорода, но и веществ, реабсорбирующихся проксимально – глюкозы, фосфатов, мочевой кислоты и аминокислот. Комплекс перечисленных нарушений входит в синдром Fanconi.

Секреция ионов водорода в дистальном извитом канальце и собирательной трубочке осуществляется активно, против градиента концентрации. Эта секреция способствует, с одной стороны, восстановлению количества ионов натрия, с другой – выделению кислот из организма, которое обеспечивает поддержание рН на нормальном уровне. Секреция ионов H^+ лежит в основе процесса подкисления мочи. Ион H^+ становится «свободным» в клетке канальца под влиянием карбоангидразы, которая катализирует синтез угольной кислоты из CO_2 и H_2O . Угольная кислота диссоциирует на H^+ и HCO_3^- . Ионный обмен осуществляется по двум основным механизмам:

- 1) ионный обмен между H^+ и Na^+ в процессе реабсорбции бикарбонатов (описан выше);
- 2) ионный обмен между H^+ и Na^+ путём превращения гидрофосфата натрия (Na_2HPO_4) в дигидрофосфат натрия (NaH_2PO_4).

Таким образом, один ион натрия реабсорбируется в обмен на один ион водорода, который выделяется с мочой в форме дигидрофосфата натрия (кислота) согласно реакции: $Na_2HPO_4 + H^+ = NaH_2PO_4 + Na^+$. Ион натрия соединяется с ионом HCO_3^- и всасывается в кровь в форме бикарбоната натрия, а кислый фосфат выделяется с мочой. Когда рН мочи достигает значения 4,5–4,8, транспорт ионов водорода приостанавливается и они накапливаются в организме.

37.4. Нарушения выведения мочи

Транзит мочи по мочевыводящим путям может быть блокирован патологическими процессами на любом уровне мочевыделительного тракта: почечных канальцев, лоханки, мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала. Блокирование выведения мочи приводит к развитию обструктивной нефропатии и обструктивной уропатии.

Обструктивная нефропатия – это общее название, которое включает в себя совокупность повреждений почек, появившихся вследствие обструкции мочевыводящих путей. Степень повреждения паренхимы почек зависит от причины, уровня локализации и длительности обструкции, от степени повышения давления мочи проксимально обструкции.

Обструктивная уропатия – это общее название, которое включает в себя структурные изменения, появившиеся в мочевыводящих путях (не в самих почках) проксимально от места обструкции. Обструктивная уропатия может протекать без паренхиматозных поражений, либо ассоциироваться нефропатиями.

Обструктивные нефропатии

Причинами обструктивных нефропатий являются все факторы, которые препятствуют нормальному выделению мочи: уролитиаз, аденома предстательной железы, опухоли органов малого таза, экзофитная или эндофитная опухоль мочевыводящих путей, сосудистые и фиброзные спайки и др.

Главным патогенетическим звеном обструктивных нефропатий является увеличение давления мочи в мочевыводящих путях и, вследствие этого, также и в почечных канальцах вплоть до капсулы Bowman. Это уменьшает градиент давления внутри гломерулла и внутри капсулы, что уменьшает или даже прекращает процесс фильтрации. Проксимо-дистальный градиент давления существует от канальцев до мочевого пузыря, что обеспечивает выведение мочи. Когда ток мочи нарушается на каком-либо уровне мочевыводящего пути, выведение мочи дистально от преграды прекращается. Благодаря растяжимости и наличию клапанов, внепочечные мочевыводящие пути накапливают определённое количество мочи, защищая почечные канальцы от повышенного давления. По мере повышения объёма мочи, превышающего растяжимость мочевыводящих путей, увеличивается внутриканальцевое давление до значений равных внутривнутригломерулярному давлению, что приводит к прекращению процесса фильтрации. Постоянно повышенное давление в лоханке приводит к сдавлению и повреждению почечной паренхимы. В первую очередь страдает область почечного соска, а затем и вся паренхима – наступает этап органического повреждения почечной паренхимы.

При обструктивной нефропатии часто развивается пиелонефрит. Сосочковый некроз, вследствие поражения почечной ткани при обструктивной нефропатии, является результирующим фактором почечной обструкции и инфекции.

Одной из частых причин обструктивных нефропатий является уролитиаз.

Уролитиаз

Этиология. Причины нефро- и уролитиаза условно могут быть классифицированы на 2 группы.

1. Экзогенные причины:

- 1) потребление воды, содержащей чрезмерное количество солей Са;
- 2) потребление гиповитаминизированных продуктов (особенно, недостаток витамина А);
- 3) инфекционные факторы: инфекции мочевыводящих путей, пищеварительного тракта, половой системы.

2. Эндогенные причины:

- 1) нарушение метаболизма (подагра, миеломная болезнь);
- 2) эндокринопатии (дисфункции щитовидной и паращитовидной желёз).

Основными условиями для развития уро- и нефролитиаза могут быть:

- 1) уменьшение содержания в моче растворителей, которые поддерживают соли мочи в растворённом состоянии (мочевина, креатинин, ксантин, цитраты) и ингибиторов кристаллизации солей (неорганический пирофосфат);
- 2) увеличение содержания в моче факторов, которые инициируют процесс кристаллизации солей (мукопротеины, соли пировиноградной кислоты, коллаген, эластин);
- 3) изменение рН мочи: при рН, равном 5,0, откладываются преимущественно соли мочевой кислоты, при рН 7,0 – соли аммония и фосфата Са ;
- 4) увеличение концентрации солей в моче;
- 5) нарушение выведения мочи – уростаз.

Патогенез. Патогенез уролитиаза в настоящее время ещё не имеет единой интерпретации. Принимая во внимание то, что «камни» мочи состоят из органического и минерального компонентов, для объяснения развития нефролитиаза были предложены две теории.

Согласно теории кристаллизации, процесс образования камней начинается с кристаллизации солей и последующего включения органических компонентов (фибрин, коллаген). Согласно коллоидной теории, считается, что вначале образуется органический матрикс и в нем происходит кристаллизация солей.

Моча является раствором веществ с концентрацией, намного превышающей их растворимости. Физиологическое равновесие концентрации литогенных веществ и ингибиторов кристаллизации солей представляет собой условие, поддерживающее соли в растворенном состоянии и предупреждающее их осаждение. Нарушение этого равновесия является главным патогенетическим механизмом камнеобразования. Хотя литогенез имеет общие патогенетические механизмы, существует целый ряд этиологических и клинических особенностей характерных для детского уролитиаза. У детей уролитиаз часто появляется на фоне различных метаболических нарушений, условия, при которых процесс быстро прогрессирует.

Почечный литиаз развивается на фоне инфекций мочевыводящей системы или сопровождается вторичным пиелонефритом – иногда трудно уточнить отношения причин – следствие. Понятие *инфекционные камни* предполагает конкременты, состоящие из фосфата магния, фосфата аммония и карбонатных апатитов, в образовании которых участвуют возбудители инфекций мочевыводящей системы.

Абсолютно необходимым фактором, для образования инфекционных камней, является быстрый распад мочевины под действием бактериальной уреазы до аммиака и двуокиси углерода. Только в присутствии этого фермента щелочные резервы мочи, концентрация азота, бикарбоната и карбоната становятся достаточными для тройной кристаллизации фосфатов и углеродного апатита. Уреазы секретируются только некоторыми бактериями, поэтому их размножение в моче составляет главное патогенетическое звено камнеобразования. Известны более 45 видов микробов, вырабатывающих уреазу, но чаще всего (72%) определяют *Proteus*. Намного реже идентифицируют *Klebsiella Pseudomonas* и другие виды. Следует отметить, что самым частым патогенным агентом инфекций мочевого аппарата является *Escherichia coli*, которая не вырабатывает уреазу.

Очевидно то, что все факторы, которые предрасполагают к появлению инфекций мочевыводящих путей, включая аномалии развития органов мочевого аппарата, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нейрогенные нарушения функций мочевого пузыря, являются одновременно и факторами риска для развития инфекционных камней. С другой стороны, их устранение намного уменьшает частоту рецидивов почечно-мочевых инфекций, а также рецидивы уролитиаза.

Метаболические камни являются следствием общих дисгомеостазий, сопровождающихся выделением большого количества метаболитов с мочой: ионы кальция, оксалаты, цитраты, мочевая кислота, цистеин и др.

Гиперкальциурия может быть следствием длительной иммобилизации, передозировки витамина D, тубуло-ренального ацидоза, первичного гиперпара-тиреоидизма и др. Первичная гиперкальциурия является результатом

чрезмерного всасывания кальция на уровне кишечника, что обуславливает умеренное повышение концентрации кальция во внеклеточных жидкостях, угнетение выработки паратгормона и, как следствие, снижается реабсорбция кальция в почечных канальцах. Первичная или вторичная почечная гиперкальциурия представляет собой нарушение канальцевой реабсорбции кальция, который выделяется в избытке с мочой.

Гипоцитратурия представляет собой звено патогенетической цепи в развитии кальциевого уролитиаза. Ионизированный кальций образует комплексы с цитратами, которые являются сильными ингибиторами кристаллизации кальциевых оксалатов мочи. Гипоцитратурия является признаком канальцевого ацидоза, который приводит к развитию нефролитиаза. Вопреки установленным фактам, рецидивирующий кальциевый уролитиаз и гипоцитратурия не сопровождаются выраженным метаболическим ацидозом. Впоследствии обнаружилось, что в процессе регуляции экскреции цитратов важен не столько системный ацидоз, сколько внутриклеточный ацидоз эпителия проксимальных канальцев, при котором угнетается транспорт цитрата натрия через щёточную кайму. При чрезмерном употреблении кальция возрастают потери бикарбонатов с мочой с развитием клеточного ацидоза.

Процесс преципитации солей Са контролируется белковыми ингибиторами кристаллизации веществ, растворённых в моче. Ингибиторами являются гликозаминогликаны, нефрокальцин, уропонтин, гликопротеин Tamm-Horsfall, почечный литостатин. Главными антилитогенными механизмами являются ингибция отложения кристаллов и регенерация уроэпителия.

Гипероксалурия является более выраженным литогенным фактором, чем гиперкальциурия. До 90% мочевых оксалатов имеют эндогенное происхождение и составляют конечные метаболические продукты некоторых веществ, в первую очередь, карбонатов и аминокислот. Различают первичную и вторичную гипероксалурию.

Первичная гипероксалурия является врождённым заболеванием с аутосомно-рецессивной передачей. В зависимости от характера ферментной недостаточности, эта патология включает два варианта. Первый предполагает дефицит аланин-гликоксилат-аминотрансферазы с экскрецией оксаловой, гликолевой и гликооксальной кислот с мочой. Второй вариант вызван недостатком D глицерат-дегидрогеназы. Для этого варианта не характерна гиперэкскреция гликолевой и гликооксальной кислот.

Вторичная или экзогенная гипероксалурия может возникнуть из-за чрезмерного потребления оксальной кислоты, при усиленной абсорбции оксалатов из пищеварительного тракта, вследствие различных кишечных поражений или после хирургических вмешательств.

Всасывание оксалатов на уровне кишечника является пассивным процессом. В норме всасывается до 10% поступающего количества оксалатов. Ионизированный кальций образует трудно растворимый комплекс с оксальной кислотой, что ограничивает всасывание оксалатов, в то время как недостаток кальция благоприятствует всасыванию оксалатов. Концентрация кальция в кишечнике может быть уменьшена при его недостатке в пище, чрезмерном потреблении свободных жирных кислот, которые связываются с кальцием, при поражениях желудочно-кишечного тракта. Все перечисленные факторы составляет основу, благоприятствующую всасыванию свободной оксальной кислоты и развитию гипероксалурии.

Гиперурикозурия считается существенным фактором риска для возникновения мочевого нефролитиаза. Гиперурикозурия отмечается как на фоне гиперурикемии, так и при нормальных значениях мочевой кислоты в крови.

Одно из самых изученных условий чрезмерного образования мочевой кислоты – это недостаток фермента гипоксантингуанидин-фосфорибозилтрансферазы. В зависимости от степени этого недостатка устанавливается очень широкий диапазон клинических проявлений, систематизированных в синдром Lesch-Nyhan. Заболевание проявляется артрозами, различными неврологическими нарушениями и может обусловить почечную недостаточность даже в детском возрасте.

Чрезмерная экскреция мочевой кислоты может иметь и почечное происхождение – в этом случае гиперурикозурия развивается на фоне нормального содержания мочевой кислоты в крови. Гиперурикозурия может быть проявлением поражений канальцевого транспорта (при синдроме Fanconi, болезни Willson, цистинозе и др.), но может быть и вторичной при гипергидратации и гипонатриемии.

Гиперурикозурия является фактором риска для образования конкрементов кальциевых оксалатов. Этот вывод основан на увеличении экскреции мочевой кислоты больными с тяжёлыми формами уролитиаза, обусловленного щавелевокислым кальцием. Ураты могут составлять ядро, на котором преципитирует оксалат кальция, истощая резерв естественных ингибиторов кристаллизации солей, растворённых в моче.

Мочевая кислота синтезируется из ксантина под действием специфического фермента – ксантиноксидазы. Таким образом, врождённый дефицит этого фермента может обусловить повышенную концентрацию ксантина в крови и моче. Нефротоксический потенциал ксантина определяется его высоким фильтрационным клиренсом и практически отсутствием реабсорбции. Чаще всего ксантинурия имеет ятрогенное происхождение, будучи вызванной блокированием ксантиноксидазы аллопуринолом, назначаемым больным с гиперпродукцией мочевой кислоты. Характерным признаком ксантинурии является окрашивание мочи в оранжевый цвет.

Цистинурия – это семейное заболевание, вызванное генетическим дефектом канальцевой реабсорбции цистеина и других двуосновных аминокислот: лизина, орнитина, аргинина. Классическая цистинурия передаётся аутосомно-рецессивным путём, её необходимо отличать от изолированной цистинурии, от незрелости почечных канальцев новорожденных, от генерализованной аминокацидурии (синдром Fanconi) и от ацидозов. Частая ассоциация цистинурии с рядом других дисметаболизмов не исключает наличие камней из кальциоксалата и мочевой кислоты; цистеин составляет ядро кристаллизации этих солей.

Последствиями нефролитиаза могут быть: гидронефроз, нефросклероз, пиелит, пиелонефрит, абсцессы почек.

37.5. Нарушения эндокринной функции почек

Эндокринная функция выполняется юкстагломерулярным аппаратом почки, который выделяет в кровь ренин, сосудорасширяющий фактор медуллин, эритропоэтины и кининогенины.

Ренин – это протеолитический фермент, синтезируемый гранулярными юкстагломерулярными клетками. Выведение ренина в кровоток вызывается стимулами, возникающими на уровне различных образований юкстагломерулярного аппарата. Ренин, выделившийся в кровоток, инициирует каскад метаболических реакций по *схеме 37.1*. Конечным результатом является превращение неактивного ангиотензиногена в активный ангиотензин.



Рис. 37.1. Компоненты ренин-ангиотензиновой системы.

В настоящее время к почечной ренин-ангиотензивной системе добавились и другие истинные ренин-продуцирующие системы, обнаруженные и в других органах. Такие рениноподобные вещества, называемые изоренинами, были обнаружены в подчелюстной железе, матке и плаценте, амниотической жидкости, лимфе, а также в гипофизе и эпифизе.

Секреция ренина на уровне юкстагломерулярного аппарата зависит от многих факторов:

- почечного кровотока;
- количества натрия в крови и моче;
- общего объёма крови;
- состояния вегетативной нервной системы.

Роль ренин-ангиотензиновой системы. Установлено, что активный ангиотензин обладает двумя доказанными действиями: сосудосуживающим и альдостеронвысвобождающим. Помимо этих эффектов, ангиотензин выполняет ряд медиаторных функций, посредниками которых являются катехоламины и альдостерон. Ренин-изоренин-ангиотензиновая система действует как единая гормональная система. Различные раздражители (ишемия, гипонатриемия, гиповолемия, пониженное артериальное давление и др.) стимулируют высвобождение тканевого ренина и изоренина с увеличением содержания ангиотензина, что приводит к сосудистым и метаболическим эффектам. Благодаря сосудосуживающему, альдостеронвысвобождающему и стимулирующему действиям, ренин-ангиотензиновая система приводит к увеличению периферического сопротивления сосудов, к гипертонии, вызывая, таким образом, артериальную гипертензию. Увеличение артериального давления может быть транзиторным, компенсаторным механизмом в случае понижения артериального давления, при гиповолемии, при ишемии почек, либо как персистирующее явление, поддерживаемое морфофункциональным повреждением почечной паренхимы.

Помимо последствий сосудосуживающих эффектов, при различных гипертензивных синдромах ренин-ангиотензивная система проявляется и нарушением нормальной секреции альдостерона. Активность плазматического ренина возрастает при различных формах вторичного гиперальдостеронизма, сопровождающимся повышенным артериальным давлением и отёками.

Эритропоэтин. Вследствие гипоксии в системном кровотоке появляется фактор со стимулирующим действием на эритропоэз. Этот фактор был назван стимулирующим фактором эритропоэза (СФЭ) или эритропоэтин. Впоследствии установили, что в больших количествах эритропоэтин вырабатывается на уровне почки.

Относительно механизма образования и эффектов эритропоэтина была выявлена аналогия с ренин-ангиотензиновой системой и плазмакининами. Эритропоэтин вырабатывается, также, как ангиотензин и биологически ак-

тивные плазмакинины, вследствие ферментативного действия на плазматический глобулин.

Также доказано, что эритропоэтин происходит из группы плазматических, биологически активных полипептидов. Стимулирование эритропоэза эритропоэтином приводит к увеличению объема крови посредством роста количества эритроцитов, в то время как ангиотензин и плазмакинины вовлечены в регуляцию объема плазмы.



Рис. 37.2. Образование и эффекты эритропоэтина.

Почечный сосудорасширяющий фактор

В мозговом веществе почки располагаются интерстициальные клетки, наполненные липидами. Эти клетки имеют все свойства, характерные для секреторных клеток и находятся во взаимосвязи с *vasa rectae* и канальцами. То, что соответствующие клетки имеют секреторные свойства, а их наполнение липидами варьирует, привлекло внимание относительно возможности выработки и высвобождения этими клетками «антигипертензивного реномедулярного липида».

Простагландины

На уровне почки были обнаружены многие типы простагландинов. Химическая структура этих веществ имеет в своей основе ненасыщенную жирную кислоту с 20 атомами углерода – протаноевую. Было продемонстрировано, что медуллин состоит из компонентов липидного происхождения, среди которых есть PGE_2 и PGF_1 -альфа и PGA_2 . Среди них самым выраженным вазомоторным действием обладает PGE_2 . Впоследствии установили, что в мозговом веществе почки синтезируются и другие типы простагландинов, например PGF_2 -альфа.

Синтезируемые на уровне почки простагландины ферментативно катаболизируются 15-гидроксипростагландиндегидрогеназой.

Простагландины действуют в очень маленьких дозах, как правило, в нанограммах. Их действие различно для разных органов. Почка подвергается влиянию простагландинов как на уровне сосудистого, так и канальцевого полюса. На уровне почечной артерии простагландины могут индуцировать вазодилляцию, уменьшая сопротивление почечной сосудистой сети, что приводит к увеличению перфузии, образованию мочи и экскреции ионов натрия. Такими же эффектами обладают PGA_1 , PGA_2 . Чаще всего гемодинамические эффекты простагландинов на уровне почки селективны, они вызывают перераспределение почечного кровотока к коре и уменьшению интенсивности кровотока мозгового слоя.

На уровне канальцев простагландины определяют уменьшение реабсорбции натрия и повышение его выведения с мочой.

Кининообразующие ферменты

Кининогены (например калликреиноген), выделенные в кровь, действуют на плазматический глобулин (кининоген) с образованием биологически активных веществ типа брадикинина. Сразу после образования плазмакинины быстро инактивируются карбоксипептидазами (кининазами) путём отщепления аргинина из полипептидной цепи.

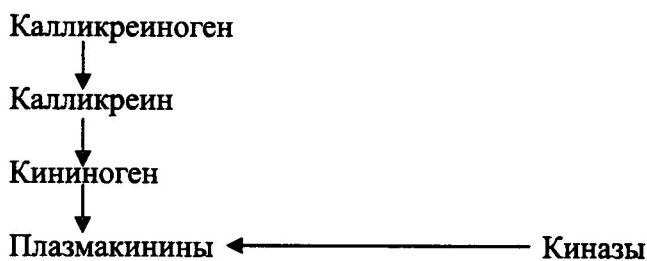


Рис. 37.3. Схема калликреин-кининовой системы.

Образуясь в крови, плазмакинины проявляют множественные эффекты, включая расширение сосудов и увеличение проницаемости капилляров. На уровне почек эти эффекты представлены в полном объеме. Описаны явления истинной конкуренции между вазоактивными полипептидами на уровне капилляров почек и общего кровообращения, в результате чего устанавливается динамическое равновесие между ренин-ангиотензиновой и плазмакининовой системами.

В зависимости от преобладания протеолитической активности калликреина или ренина на плазматический альфа-2-глобулин, результатом будет синтез плазмакининов (брадикинина) или ангиотензина с антагонистическим действием на сосуды, что обеспечивает сохранение клубочкового кровотока в гомеостатических пределах.

37.6. Почечная недостаточность

Почечная недостаточность может развиваться в результате патологических процессов в самих почках, равно как и при некоторых преренальных и субренальных процессах.

Почечная недостаточность представляет собой временное или персистирующее нарушение функций почек и сопровождается общими метаболическими, водно-электролитными, кислотно-щелочными и циркуляторными дисгомеостазами. В зависимости от клинического течения почечная недостаточность может быть острой и хронической.

Острая почечная недостаточность (ОПН)

Этиология и патогенез ОПН. Острая почечная недостаточность может быть следствием как почечных патологических процессов (с повреждением паренхимы почки), так и внепочечных патологических процессов (преренальных и постренальных).

Среди преренальных этиологических факторов выделяются те, которые нарушают почечную перфузию и, как следствие, клубочковую фильтрацию без первичных структурных изменений почек. В основе нарушений почечных функций стоит развивающаяся ишемия почек. При выраженной и длительной гипоперфузии могут развиваться и повреждения почечной паренхимы различных степеней – при этом на последствия действия преренальных этиологических факторов накладываются и интратенальные.

Первая группа преренальных этиологических факторов ОПН включает:

- выраженную гиповолемию при массивных кровотечениях, дегидратации (диарея, неукротимая рвота, пищеварительные фистулы, злоупотребление диуретиками, несахарный и сахарный диабет, пототделение, ожоги, водянка);
- уменьшение сердечного выброса при остром инфаркте миокарда, эмболии легочной артерии, миокардитах и др.;
- тяжёлая системная вазодилатация при шоке различной этиологии, септицемии, при лечении гипотензивными средствами;
- длительная почечная вазоконстрикция при лечении адреналином и эрготамином.

Уменьшение почечного кровотока, которое сопровождает все перечисленные патологические процессы, ведёт к перераспределению внутрпочечного кровотока в мозговое вещество с ишемией коркового слоя, что ведёт к уменьшению клубочковой фильтрации. Восстановление почечного кровотока может нормализовать фильтрацию, а длительная почечная гипоперфузия вызывает повреждения клубочков и острый некроз канальцев. В этой стадии восстановление почечного кровотока не приводит к нормализации функций почек. Чем длительнее ишемия, тем необратимее ише-

мические повреждения канальцев. Ишемические повреждения почек развиваются из-за энергетического дефицита, избыточного тока ионов Са в клетку, внутриклеточного ацидоза, нарушения активности ионных насосов, дисфункций митохондрий. Некротизированные клетки канальцев могут «забивать» канальцы и, таким образом, основной ишемический механизм повреждения может осложниться вторичным обструктивным механизмом.

К *внутрипочечным* этиологическим факторам развития острой почечной недостаточности относят факторы с нефротоксическим действием – экзогенные и эндогенные токсины. Нефротоксический эффект прямо пропорционален концентрации и длительности действия этиологического фактора.

К экзогенным нефротоксическим веществам относят органические растворители, соли тяжёлых металлов, токсины грибов, рентгеноконтрастные вещества, химиотерапевтические вещества, антибиотики, анальгетики.

Нефротоксические вещества вызывают повреждения эпителия канальцев, более выраженные на уровне собирательных трубочек, что вызывает массивную ретроdiffузию клубочкового фильтрата с появлением олигурии. Десквамированные клетки и клеточный детрит могут закупорить канальцы и, таким образом, способствовать присоединению вторичного обструктивного механизма повреждения. Обструктивный механизм объясняет олигоанурию как проявление почечной недостаточности, вызванную механическим препятствием току мочи. Уменьшение клубочковой фильтрации является также результатом увеличения гидростатического давления в мочевыводящих канальцах и капсуле Bowman, которое сравнивается с гломерулярным гидростатическим давлением и препятствует процессу фильтрации.

Среди эндогенных веществ, которые могут привести к ОПН, отмечают: свободный гемоглобин при усиленном гемолизе; миоглобин из поврежденных скелетных мышц, который фильтруется через клубочек и затем осаждается в почечных канальцах, закупоривая их; осаждение в канальцах кристаллов (кальций, оксалаты, мочевая кислота) с таким же эффектом.

К *постренальным* факторам развития острой почечной недостаточности, которые блокируют мочевые пути и препятствуют нормальному выведению мочи, относят: опухоли, камни, стенозы, сгустки крови. Основным механизмом возникновения ОПН в таком случае является обструкция мочевых путей с последующим увеличением внутрикапсулярного давления и уменьшением клубочковой фильтрации. Обструкция мочевых путей приводит к рефлекторному спазму капилляров коркового слоя, сопровождающемуся корковой ишемией и снижением фильтрации.

Проявления острой почечной недостаточности.

Главными синдромами ОПН любой этиологии являются: мочевого, гуморальный и клинический.

Главными проявлениями, составляющими *мочевого синдром*, являются нарушение диуреза и способности почек к разведению и концентрации мочи.

Нарушения диуреза в периоде разгара ОПН проявляются олигурией (менее 350–400 мл мочи за 24 часа, достигая при тяжёлых формах 50 мл/24 часа – анурия). Олигурия может длиться до 2–3 недель, но иногда и более месяца, период, во время которого может развиваться канальцевый некроз, гломерулонефрит, васкулит. После фазы олигоанурии диурез постепенно увеличивается, наступает фаза полиурии, развивающаяся как результат снижения чувствительности регенерированных клеток канальцев к АДГ. Тяжёлая полиурия ведёт к серьёзным водно-электролитным нарушениям, иногда с летальными последствиями.

Нарушения функций разведения и концентрации мочи проявляются изостенурией, уменьшенной концентрацией электролитов в конечной моче из-за нарушения противоточно-множительного механизма, который способствует процессу концентрирования мочи. Постепенно способность тубулярного аппарата к разведению мочи восстанавливается, таким образом полиурия становится гипостенурической, а затем восстанавливается и концентрационная функция.

Гуморальный синдром включает водно-электролитные и кислотно-щелочные нарушения. Нарушения способности почек поддерживать химические константы внутренней среды в нормальных пределах ведёт к ряду водно-электролитных и кислотно-щелочных дисгомеостазов на фоне задержки азотистых метаболитов.

Задержка азотистых метаболитов происходит как из-за уменьшения клубочковой фильтрации, так и из-за белкового гиперкатаболизма. Отмечается увеличение концентрации мочевины в крови при неосложнённых формах – на 10–20 мг% каждые сутки, а при гиперкатаболических формах – на 20–100 мг%. Концентрация креатинина, мочевого кислоты и аминокислот растёт медленнее.

Водно-электролитные нарушения вызваны олигоанурией и проявляются глобальной гипергидратацией (если потребление воды превышает её потери) или внеклеточной гипергидратацией (если потребление натрия превысит его потери). Реже развивается дегидратация в фазах постанурической полиурии.

Нарушения электролитного баланса:

- концентрация натрия часто снижена (гипонатриемия и гипоосмолярность) – следствие чрезмерного потребления воды;

-
- изменения концентрации ионов хлора аналогичны изменениям натрия, за исключением потерь через пищеварительный тракт;
 - концентрация ионов калия увеличена (гиперкалиемия), даже при отсутствии экзогенных источников калия; при формах, осложненных септициемией, гемолизом, при синдроме длительного сдавливания тканей уровень калиемии больше и может определить нарушения ритма и проводимости на уровне миокарда с характерными изменениями на ЭКГ;
 - уровень кальциемии, как правило, снижен из-за гиперфосфатемии, гипоальбуминемии и нарушений почечного гидроксирования витамина D, с уменьшением кишечной абсорбции кальция;
 - концентрация магния умеренно повышена;
 - концентрация фосфатов и сульфатов повышены.

Кислотно-щелочные нарушения характеризуются метаболическим ацидозом из-за нарушения почечных механизмов, обеспечивающих поддержание концентрации ионов водорода на постоянном уровне. Секреция ионов H в почечных канальцах значительно снижается, параллельно уменьшается и количество бикарбонатов в плазме крови, которые используются для нейтрализации кислых метаболитов.

Клинический синдром включает различные нарушения жизненных функций.

Дыхательные дисфункции представлены, преимущественно, нарушениями дыхательного ритма (дыхание Cheyne-Stokes), частоты и амплитуды дыхания (дыхание Kussmaul; развивающимися при гиперазотемии и метаболическом ацидозе).

Сердечно-сосудистые симптомы проявляются артериальной гипертензией в случае водно-солевой задержки, нарушениями сердечного ритма вследствие дизэлектrolитемии или сопутствующего миокардита, иногда сердечной недостаточности.

Симптомы нарушений функций пищеварительной системы встречаются у 50% пациентов и представлены тошнотой, рвотой, диареей, анорексией, а при тяжёлых формах – меленой, как следствие стрессогенных язв.

Нейро-психические симптомы являются результатом действия азотистых токсических продуктов, метаболического ацидоза или отёка мозга и проявляются астенией, головными болями, тонико-клоническими судорогами.

Гематологические нарушения представлены анемией вследствие угнетения эритропоэза, а также усиления гемолиза, лейкоцитозом (даже при отсутствии инфекций) и тромбоцитопенией.

Постоянно присутствующие нарушения гемостаза развиваются из-за качественных дефектов тромбоцитов, недостатка тромбоцитогенеза и нарушений синтеза некоторых факторов свертывания крови, приводящих к кровотечениям. Эти нарушения усугубляют течение ОПН.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН)

Хроническая почечная недостаточность является результатом медленно прогрессирующего уменьшения массы функционирующих нефронов.

Этиология ХПН. Большинство врожденных или приобретенных хронических нефропатий могут привести к ХПН. Самыми частыми причинами ХПН являются:

- первичные и вторичные повреждения клубочков – воспаление, некроз, склерозирование, аутоиммунные повреждения, коллагенозы (системная красная волчанка и др.), опухолевые и метаболические поражения (диабетический гломерулосклероз);
- тубуло-интерстициальные поражения, представленные хроническим пиелонефритом, метаболическими нефропатиями (гиперурикемия или гиперкальциемия), нефропатиями при хронических отравлениях лекарствами или солями тяжёлых металлов, при хронической обструктивной нефропатии;
- почечные сосудистые поражения – тромбоз почечных вен, стеноз почечных артерий, нефроангиосклероз, узелковый периартериит;
- обширные деструктивные процессы в почечной паренхиме (опухоль почек, врожденные аномалии – поликистозы почек), специфические хронические воспаления.

Патогенез ХПН. Патогенез почечных дисфункций при ХПН объясняется различными патогенетическими теориями: теорией «анархии нефронов» и теорией «интактного нефрона».

Согласно теории «анархии нефронов», функции почек обеспечиваются всеми нефронами, независимо от степени повреждения, т.е. наблюдается функциональная гетерогенность нефронов.

Согласно теории «интактного нефрона», принятой многими специалистами, основные функции почек поддерживаются нефронами, оставшимися морфофункционально интактными. Благодаря функционирующим нефронам определённый период времени клубочково-канальцевое равновесие поддерживается в нормальных пределах – компенсаторная фаза. По мере уменьшения количества функционирующих нефронов, нагрузка, выполняемая каждым нефроном в отдельности, растёт. Когда оставшиеся нефроны не в состоянии обеспечивать функции почек, наступает фаза декомпенсации с прогрессивным течением до стадии уремии.

Клиническое развитие ХПН отражает стадии компенсации и декомпенсации.

Первая стадия – стадия полной компенсации, часто является клинически латентной, функциональные клубочково-канальцевые пробы незначительно изменены, но гомеостаз не нарушен. В этом периоде оставшиеся функциональные нефроны составляют более 50% всей популяции нефронов.

Вторая стадия характеризуется компенсированной гиперазотемией. Поддержание гомеостаза осуществляется посредством «компенсаторной полиурии». Уменьшение количества функционирующих нефронов менее 25% приводит к водно-электролитным и кислотно-щелочным нарушениям.

Третья стадия – стадия декомпенсации, предполагает уменьшение популяции функционирующих нефронов менее 25% и проявляется выраженной гиперазотемией, морфофункциональными изменениями с полиморфной клинической картиной.

Четвертая стадия – терминальная уремия – предполагает уменьшение популяции функционирующих нефронов менее 10% и характеризуется олигоанурией, значительной гиперазотемией, выраженными нарушениями гомеостаза с полиморфной клинической картиной. В этой стадии выживание возможно лишь при постоянном проведении гемодиализа или трансплантации почки.

Синдромы ХПН имеют различный патогенез.

Мочевой синдром. Во второй стадии развития ХПН появляется полиурия как результат осмотического диуреза, который обусловлен повышенной концентрацией в первичной моче электролитов и мочевины. Способность канальцев к разведению и концентрации мочи нарушена и выделяемая моча становится изостенурической, с относительной плотностью, равной плотности депротеинизированной плазмы. Постепенно, по мере уменьшения количества функционирующих нефронов, полиурия переходит в олигурию, а в конечной стадии – в анурию.

Метаболично-гуморальный синдром включает компенсированную гиперазотемию с постепенным повышением концентрации креатинина, мочевой кислоты, которая может обусловить появление интерстициальной нефропатии, что приводит к ухудшению почечных функций. Уремические токсины, образовавшиеся при нормальном или изменённом метаболизме, накапливаются в высоких концентрациях и оказывают токсические эффекты. Уремические токсины представлены гуанидинсукциновой кислотой, полиамидами (путресцин), фенолами, феноловыми производными, пептидами со средней молекулярной массой и даже повышенной концентрацией паратгормона.

Нарушение водно-электролитного баланса. При ХПН может развиваться дегидратация (в фазе компенсаторной полиурии) или гипергидратация (в олиго-анурической фазе). Концентрация электролитов в плазме крови меняется в зависимости от стадии ХПН – натриемия поддерживается в нормальных пределах до третьей стадии ХПН, в конечных стадиях происходит задержка натрия в крови или может установиться гипонатриемия из-за внепочечных потерь натрия.

Калиемия может повыситься в конечных стадиях ХПН, особенно при выраженном катаболизме (лихорадка, инфекции) или при гемолизе и дру-

гих клеточных повреждениях. Нарушения фосфорно-кальциевого равновесия ведут к развитию почечной остеодистрофии. Основными патогенетическими механизмами остеодистрофии являются нарушение метаболизма витамина D₃, гиперфосфатемия, метаболический ацидоз и задержка токсических метаболитов.

Нарушения кислотно-щелочного равновесия проявляется экскреторным ацидозом вследствие снижения экскреции ионов водорода на уровне почечных канальцев или вследствие потери бикарбонатов.

Нарушения метаболизма и трансмембранного транспорта. На поздних стадиях ХПН наблюдается снижение активности Na-K-АТФ-азы как следствие накопления уремических токсинов в организме. Нарушается трансмембранный транспорт электролитов, что приводит к избыточному внутриклеточному накоплению натрия, прекращению почечной канальцевой реабсорбции натрия и повышению нервно-мышечной возбудимости.

Промежуточный метаболизм также нарушается. Установлено увеличение инсулинемии (из-за уменьшенной почечной экскреции) и возможное развитие гипогликемии. В этих случаях наблюдается увеличение плазматической концентрации СТГ и глюкагона, нарушения трансмембранного транспорта глюкозы с тенденцией к гипергликемии.

Нарушение жирового обмена. Из-за снижения активности некоторых ферментов (липопротеинлипазы, печеночной липазы), происходит снижение катаболизма липопротеинов, одновременно с последующим увеличением их уровня в сыворотке крови и развитием вторичной гиперлипотеинемии (особенно III и IV типа). Наблюдается развитие раннего выраженного атеросклероза, который не зависит от возраста и пола.

Изменения белкового обмена состоят в усилении катаболизма с последующей гипераминоацидезией.

Клинический синдром.

Изменения в дыхательной системе при развитии ХПН представлены уремическим отёком лёгких, обусловленным увеличением проницаемости лёгочных капилляров и недостаточностью левого желудочка. Будучи хроническим процессом, отек лёгких может привести к отложению фибрина в интерстиции легких с развитием фиброза. При ХПН часто поражается плевра (серозные и геморрагические плевриты).

Сердечно-сосудистые изменения, наряду с инфекционными осложнениями, представляют собой одну из главных причин смертности при ХПН. Ишемическая кардиомиопатия часто развивается из-за усиленного атерогенеза.

Уремическая кардиомиопатия, возникающая, в особенности, из-за уремических токсинов, наряду с ишемической кардиопатией, способствует развитию аритмий – атриовентрикулярных блокад различной степени,

вплоть до развития сердечной недостаточности. Перикардальные отложения мочевины или мочевой кислоты обуславливают воспаление этой серозной оболочки (перикардит).

Артериальная гипертония (АГ) развивается у 70% больных с тяжёлой формой ХПН. Основными патогенетическими факторами развития АГ являются гипернатриемия, гиперволемиа и повышение периферического сопротивления сосудов.

Нарушения пищеварительной системы охватывают все сегменты пищеварительного тракта и, в большей мере, вызваны мочевиной, которая выделяется через кишечник и под действием местной микробной флоры превращается в токсические вещества (карбонат и карбамат азота).

Появляются язвы слизистой оболочки ротовой полости и языка с нарушением вкусовой чувствительности и появлением запаха аммиака в выдыхаемом воздухе.

Костно-суставные изменения являются выражением нарушений фосфорно-кальциевого обмена и проявляются в форме почечной остеоодистрофии, характеризующейся нарушениями роста и развития костей, остеомаляцией, остеопорозом, остеосклерозом или фиброзным остеоитом. Гиперурикемия может привести к повреждению суставов подобно подагре.

Гематологические изменения проявляются гипорегенераторной анемией, степень которой зависит от заболевания, вызвавшего ХПН. Анемия возникает из-за недостатка синтеза эритропоэтина, токсического угнетения гематопозитической системы, мальнутриции, дефицита железа и фолатов, а также вследствие гемолиза или кровотечений.

Изменения гемостаза проявляется кровоточивостью (экхимозы, пурпура, эпистаксис, кровотечения из пищеварительного тракта и др.), вызванными тромбоцитарными нарушениями и недостаточным синтезом факторов коагуляции.

Иммунологические изменения характеризуются нарушением функции специфической и неспецифической защиты, что приводит к увеличению частоты инфекционных осложнений.

Нервно-психические нарушения появляются вследствие уремии, интоксикации, кислотно-щелочных нарушений, отёка мозга и представлены астенией, апатией, нарушениями речи и зрения, раздражимостью, признаками периферической нейропатии и др.

Уремическая кома представляет собой терминальную клиническую стадию с различными проявлениями.

Считается, что ответственным за клинические проявления уремии является токсическое действие ароматических веществ, задерживающихся в организме, водно-электролитные и кислотно-щелочные нарушения (дегидратация, гипергидратация, ацидоз).

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Abram E.S. *The pain clinic manual*. J. B. Lippincott Co. 1990, 180 p.
2. Arseni C., Chimion D. *Lichidul cefalo-rahidian*. Editura didactică și pedagogică. București, 1979, 271 p.
3. Arseni C., Popoviciu L. *Metode de neurofiziologie clinică*. Ed. Medicală, București, 178 p.
4. Badescu M., Ciocoiu M. *Compendiu de fiziopatologie specială*. Editura „Vasiliana”, Iași, 2001, 371 p.
5. Barbu R., Nedelcu I. Rinichiul. *Fiziopatologie clinică*. București, 1988, 315 p.
6. Berceanu S. *Hematologie clinică*. Ed. Med. București, 1977, 943 p.
7. Botnaru V. *Hipertensiunea arterială: aspecte clinice*. Chișinău, 1996, 192 p.
8. Botnaru V. *Bolile cardiovasculare: aspecte de diagnostic*. Chișinău, 1997, 349 p.
9. Botnaru V. *Bolile aparatului respirator*. Chișinău, 2001, 637 p.
10. Cazacu P. *Fiziopatologie – 1000 teste la computer*. C.E.P. Medicina al USMF, Chișinău, 1998, 315 p.
11. Cobâleanschi L., Cazacu P., Lutan V., Țușco V. *Dicționar explicativ fiziopatologic român-rus-francez*. Chișinău, „Știința”, 1993, 270 p.
12. Corcimaru I.T. *Hematologie clinică*. Chișinău, 2001, 298 p.
13. Corcimaru I.T. *Anemiile*. Chișinău, 2003, p.159.
14. Colița D. *Anemiile. Clasificare. Tratat de medicină internă*. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 556 p.
15. Cristea I. *Terapia durerii*. Editura Medicală, București, 1996, 246 p.
16. Cucuianu M., Trif I., Cucuianu A. *Hemostaza*. Editura „Dacia”, Cluj-Napoca, 1994, 380 p.
17. Dinu M., Colev V., Bădescu M. *Fiziopatologie (curs)*. Tipografia U.MF., Iași, 1988, 210 p.
18. Dorofteiu Mircea. *Fiziologie: coordonarea organismului uman*. Editura „Argonaut”, Cluj-Napoca, 1992, 279 p.
19. Gherasim L. *Medicina internă*. Vol. III Bolile digestive, hepatice și pancreatice. București, Editura medicală, 2002, 1209 p.
20. Gherasim L. *Medicina internă*. Vol. II. Bolile cardiovasculare, metabolice. București, 1996, 1356 p.
21. Grigoriu G., Pușcariu T. *Hematopoieza*. Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 943 p.
22. Grosu A. *Aritmiile cardiace*. Chișinău, 1999, 263 p.
23. Guyton A. *Fiziologie*. Ediția a 5-a. București, 1997, 587 p.
24. Hăulică I. *Fiziologie umană*. Editura medicală, București, 1989, 1214 p.
25. Hossu T., Marcu J., Munteanu N. *Anemiile. Tratat de medicină internă*. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 943 p.
26. Iarovoi A., Cazacu P., Cobâleanschi L., Pitel E. *Introducere în imunopatologie*. Chișinău, 1995, 90 p.
27. Păun R. *Tratat de medicină internă. Bolile cardiovasculare*. Partea II. București, 1989, 840 p.

-
28. Răileanu-Moțoiu I. Limfopoieza. *Tratat de medicină internă*. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 241 p.
 29. Rusnac T. *Maladiile nefro-urinare la copil*. Tipografia Centrală. Chișinău, 2001, 280 p.
 30. Saragea M. *Fiziopatologie*. Vol. II. Editura Academiei Republicii Socialiste România, 1982, 1188 p.
 31. Teodorescu Exarcu I. *Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos*. Editura Medicală, București, 1978, 1071 p.
 32. Teodorescu Exarcu I. *Fiziologia și fiziopatologia digestiei*. Editura Medicală, București, 1982, 706 p.
 33. Vâlcu A. Eritropoieza. *Tratat de medicină internă*. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 943 p.
 34. Адо А. Д. *Патологическая физиология*. Москва, „Триада-Х”, 2001, 457 с.
 35. Баркаган З. С. *Геморрагические заболевания и синдромы*. Москва, „Медицина”, 1988, 500 с.
 36. Бурчинский Г. И. *Клиническая гастроэнтерология*. Киев, „Здоровье”, 1979, 635 с.
 37. Вандер А. *Физиология почек* (перевод с англ.). Санкт-Петербург, 2000, 190 с.
 38. Вейн А. М., Хехт К. Сон человека. *Физиология и патология*. Москва, „Медицина”, 1989, 266 с.
 39. Воробьев А.И. *Руководство по гематологии* том.1. Москва „Медицина”, 1985, 442 с.
 40. Воробьев А. И. *Руководство по гематологии* том.2. Москва, „Медицина”, 1985, 366 с.
 41. Галперин Э. И. и соавт. *Недостаточность печени*. М., „Медицина”, 1978, 327 с.
 42. Гаврилов О. К., Козинец Г.И. Черняк Н.Б. *Клетки костного мозга и периферической крови*. Москва, „Медицина”, 1985, 277 с.
 43. Гаврилов О. К. *Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови*. Москва, „Медицина”, 1981, 328 с.
 44. Глебов Р. Н., Крыжановский Г.Н. *Функциональная биохимия синапсов*. Москва, 1978, 324 с.
 45. Годухин О. В. *Модуляция синаптической передачи в мозге*. Москва, 1987, 157 с.
 46. Денхема М. Дж., Чанарина И. (М. J. Denhan, I. Chanarin). *Болезни крови у пожилых*. Москва, „Медицина”, 1987, 350 с.
 47. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. *Основы общей патологии*. „Элби – СПб”. Специальная литература, Санкт-Петербург, 1999, 618 с.
 48. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. *Основы патохимии*. „Элби – СПб”. Специальная литература, Санкт-Петербург, 2001, 687 с.
 49. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. *Механизмы развития болезней и синдромов*. „Элби – СПб”. Специальная литература, Санкт-Петербург, 2002, 618 с.
 50. Зайко Н. Н. *Патологическая физиология*. Киев, „Вища школа”, 1996, 647 с.
 51. Ковалева Л. Г. *Острые лейкозы*. Москва, „Медицина, 1990, 269 с.
 52. Калиничева В. И. *Анемии у детей*. Ленинград, „Медицина, 1983, 358 с.
 53. Леонович А. Л. *Актуальные вопросы невропатологии*. Минск, 1990, 206 с.
 54. Литвицкий П. Ф. *Патофизиология*. Курс лекций. Москва, 1995, 750 с.
 55. Литвицкий П. Ф. *Патофизиология*, том 2. Москва, ГЭОТАР-МЕД, 2002, 808 с.
-

-
56. Логинов А. С., Блок Ю. Е. *Хронические гепатиты и циррозы печени*. Москва, „Медицина”, 1987, 272 с.
 57. Петелин Л. С. *Ретикулярная формация ствола мозга и синдромы ее поражения*. Москва, 1982, 265 с.
 58. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф. *Регуляция эритропоэза*. Москва, „Медицина”, 1987, 233 с.
 59. Полак Дж. М. *Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта*. (перевод с английского). Москва, „Медицина”, 1989, 495 с.
 60. Подымова С. Д. *Болезни печени*. М., «Медицина», 1984, 480 с.
 61. Файнштейн Ф.Э., Козинец Г. И. и др. *Болезни системы крови*. Ташкент, „Медицина”, 1987, 650 с.
 62. Фербенкс В. Ф. (Virgil F. Fairbanks). *Железо. Метаболизм и клинические нарушения*. В кн. „Современная гематология и онкология”. Москва, „Медицина”, 1987, 448 с.
 63. Филипп Дж. Файалкоу (Philip J. Fialkov). *Миелопролиферативные заболевания*. В кн: Современная гематология и онкология. Москва, „Медицина”, 1985, 305 с.
 64. Ханбабян М. В. *Норадренергические механизмы мозга*. Санкт-Петербург, 1981, 122 с.
 65. Шанин В. Ю. *Клиническая патофизиология*. Санкт-Петербург. Специальная литература, 1998, 659 с.
 66. Шиффман Ф. Дж. *Патофизиология крови*. М., СПб., „Бином – Невский диалект”, 2000, 448 с.
 67. Шмидт Р. Ф. *Физиология человека*. Том 3, Москва, 1986.
 68. Шмидт Р. *Основы сенсорной физиологии*. Москва, 1984, 286 с.