**ТЕМА V. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК**

ПЛАН ЛЕКЦИИ:

* Причины нарушения функций почек и механизмы их развития
* Исследование функционального состояния почек
* Почечная недостаточность
* Почечнокаменная болезнь (нефролитиаз)

**НАРУШЕНИЯ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК**

* Нарушение фильтрации в клубочках
* Нарушение реабсорбции в канльцах
* Нарушение секреции в канальцах

**Нарушение процесса фильтрации в клубочках**

Процесс ультрафильтрации зависит от гидростатического давления в гломерулярных капиллярах, коллоидно-осмотического и внутрипочечного давления. Гидростатическое давление зависит от тонуса приносящих и выносящих артериол, а онкотическое давление от содержания белков. Под внутрипочечным давлением подразумевается гидростатическое давление внутри капсулы Боумена или мочеточниках.

Фильтрационное давление вычисляется по нижеследующей формуле:

ФД=Рк-(Ро+Рб)

Здесь ФД – фильтрационное давление, Рк – гидростатическое давление в капиллярах клубочков, Ро –онкотическое давление крови в капиллярах клубочков, Рб – гидростатическое давление в капсуле Боумена.

***Причины снижения клубочковой фильтрации*** могут быть почечные и внепочечные. К почечным причинам относятся:

* Уменьшение числа функционирующих нефронов
* Снижение проницаемости фильтрующей мембраны
* Сужение приносящей артериолы почек
* Увеличение гидростатического давления в полости капсулы Боумена и мочевыводящих путях

К внепочечным причинам относятся:

* Снижение системного кровяного давления
* Повышение онкотического давления крови
* Длительное пребывание тела в вертикальном положении и физическое напряжение

***Причины повышения клубочковой фильтрации***

* Снижение онкотического давления крови (нефротический синдром, белковое голодание, гидремия)
* Снижение тонуса приносящей артериолы и ускорение кровотока в почках
* Спазм отводящих артериол (при влиянии малых концентраций адреналина)

**ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ РЕАБСОРБЦИИ В ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦАХ**

* Повреждение эпителия и структуры почечных канальцев (яды, радиация, инфекция) и (дистрофия, при некрозе)
* Снижение активности транспортных белков и ферментов (синдром Фанкони)
* Нарушение энергетического снабжения (гипоксия, гиповитаминоз, голодание)
* Нарушение гуморальной регуляции (изменение концентрации альдостерона, натрийуретического пептида, вазопрессина)

Выделяют три *вида нарушения реабсорбции белков* – клубочковая, канальцевая, смешанная. Основным проявлением нарушения реабсорбции является *протеинурия.* В свою очередь, выделяют клубочковая (проявляется потерей преимущественно альбуминов), канальцевая (проявляется потерей микроглобулинов), смешанная. Смешанная протеинурия может быть селективной и неселективной. При селективной протеинурии в моче обнаруживаются только мелкомолекулярные белки, при неселективной протеинурии – как мелко-, так и крупномолекулярные белки (глобулины).

 *Нарушения реабсорбции глюкозы* проявляется глюкозурией. Одной из причин глюкозурии может быть почечный диабет, который возникает вследствие недостаточности ферментативных систем, участвующих в реабсобции глюкозы (гексокиназа, глюкоза-6-фосфатаза). При этом глюкозурия не сопровождается гипергликемией. Глюкозурия, как правило, сопровождается полиурией и полидипсией, т.к. глюкоза является осмотически активным веществом.

 *Нарушения реабсорбции аминокислот* наблюдается при нарушении транспортной системы, ускорении расщепления белков, повреждении почечных канальцев. К наследственной недостаточности ферментативных систем в проксимальных канальцах почек относится *синдром Фанкони.* При этом одновременно нарушаются несколько транспортных систем, что приводит к аминоацидурии, фосфатурии, глюкозурии и возникновению ацидоза.

*Нарушения реабсорбции Са2+ и фосфатов* наблюдается вследствие патологии синтеза и секреции паратгормона и кальцитонина, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен. В частности, при почечной недостаточности вследствие развивающегося вторичного гиперпаратиреоидизма нарушается реабсорбция кальция и секреция фосфатов, что приводит к гипокальциемии и гиперфосфатемии.

*Нарушения реабсорбции натрия и воды* связаны с нарушением синтеза и секреции альдостерона, АДГ, натрийуретического пептида, РААС. Натрийуретический пептид, глюкагон, паратгормон увеличивают натрийурез, а глюкокортикоиды, инсулин, СТГ, напротив, уменьшают выведение натрия с мочой.

Основной патологией, при которой нарушается реабсорбция натрия и воды является *несахарный диабет.* Выделяют центральную (при уменьшении синтеза и секреции АДГ) и нефрогенную формы (вследствие уменьшения чувствительности V2- рецепторов, расположенных в дистальных и собирательных канальцах почек) несахарного диабета.

**ПРОЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЯ ФИЛЬТРАЦИИ И РЕАБСОРБЦИИ ПОЧЕК**

Клинические проявления болезней почек можно объединить в достаточно четко очерченные синдромы. Некоторые из них специфичны для гломерулярных повреждений, другие проявляются при повреждении любого морфологического компонента почки.

*Азотемия* — биохимическое нарушение, характеризующееся повышением в крови уровней мочевины и креатинина, обусловленным преимущественно снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Азотемия — следствие множества болезней почек, но может наблюдаться и при экстраренальных поражениях. Преренальпая азотемия возникает при гипоперфузии почек (например, вследствие кровотечения, шока, уменьшения объема циркулирующей крови, ХСН), из- за чего снижается функция почек без поражения паренхимы. Постренальиая азотемия наблюдается при обструкции мочевыводящих путей. Восстановление оттока мочи обеспечивает и восстановление азотистого баланса.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) основывается на определении клиренса. *Клиренс* – объем плазмы крови, который очищается от определенного вещества за 1 минуту посредством почек. Более практично определять клиренс эндогенного креатинина. В норме он составляет 80-120 мл/мин. Он зависит от ряда показателей, от концентрации креатинина в крови и моче, количества мочи, образующейся за 1 минуту, от возраста, веса и пола больного.

**НАРУШЕНИЯ СЕКРЕЦИИ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ.**

Почки осуществляют регуляцию кислотно-щелочного равновесия посредством процессов ацидогенеза и аммониогенеза. *Ацидогенез* – это процесс образования и секреции свободных ионов водорода в эпителиальных клетках почечных канальцев. Этот процесс происходит с участием фермента карбоангидразы.

*Аммониогенез* – это процесс образования аммиака и его солей в почечных канальцах. Аммиак, образующийся в результате дезаминирования глутамина и аминокислот в эпителиальных клетках почечных канальцев, соединяется с ионами водорода, которые секретируются в процессе ацидогенеза и превращаются в ионы аммония (NH4+). Водород выводит ионы бикарбоната, а ионы аммония выводят натрий из состава соединений. Образующийся при этом натрия бикарбонат обратно всасывается из канальцев и щелочной запас организма повышается. А кислые вещества выводятся с мочой. При хронических заболеваниях почек, протекающих с атрофией почечных канальцев, наследственная недостаточность ферментативных систем, участвующих в секреции ионов водорода, снижение активности карбоангидразы сопровождаются нарушением процессов ацидогенеза и аммониогенеза.

**НАРУШЕНИЯ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК**

*Экстраренальные причины:*

* Нарушение нервно-эндокринной регуляции мочеиспускания
* Изменение состава крови
* Снижение общего кровотока
* Снижение почечного кровообращения

*Ренальные причины:*

* Гломерулонефрит
* Пиелонефрит
* Нефроз
* Нефросклероз

Кратко опишем клинические проявления болезней почек:

- нефритический синдром является следствием повреждения клубочков и характеризуется острым началом, макрогематурией, слабой или умеренной протеинурией и гипертензией. Данный синдром является классическим проявлением острого постстрептококкового гломерулонефрита;

- быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) (гломерулонефрит с полулуниями) характеризуется нефритическим синдромом с быстрым (в течение нескольких часов или дней) снижением СКФ (скорости клубочковой фильтрации);

- нефротический синдром также является следствием повреждения клубочков и характеризуется выраженной протеинурией (более 3,5 мг/сут), гипоальбуминемией, значительными отеками, гиперлипидемией и липидурией (наличием липидов в моче);

- бессимптомная гематурия или протеинурия либо их комбинация, как правило, наблюдается при незначительном повреждении клубочков;

- острая почечная недостаточность проявляется олигурией или анурией и последующей азотемией. Причиной могут быть повреждения клубочков и интерстиция, а также сосудистые нарушения или острые повреждения канальцев;

- хроническая почечная недостаточность характеризуется длительной уремией и является исходом всех хронических паренхиматозных болезней почек;

- поражения канальцев проявляется полиурией, никтурией и электролитными нарушениями (например, метаболическим ацидозом). Подобные поражения являются результатом заболеваний, которые или непосредственно поражают канальцы (как при медуллярной кистозной болезни), или нарушают специфические функции канальцев. Функциональные нарушения могут быть врожденными (семейный нефрогенный диабет, цистинурия, почечный ацидоз канальцев) или приобретенными (свинцовая нефропатия);

- инфекции мочевыводящих путей проявляются бактериурией или пиурией. Инфекции могут быть симптомными либо бессимптомными и поражать почки (пиелонефрит) или мочевой пузырь (цистит);

- нефролитиаз (образование камней в почках) проявляется сильными спазматическими болями (почечная колика) и гематурией, часто рецидивирует;

- обструкция мочевыводящих путей и опухоли почек имеют различные клинические проявления, определяющиеся особенностями локализации и природой поражения.

**Пиелонефрит** - это инфекционно-воспалительное заболевание почечной лоханки и интерстициального пространства. Наиболее частым возбудителем пиелонефрита является кишечная палочка, стептококки, стафилококки и др., наиболее часто проникающие в почечную паренхиму по восходящим мочевым путям, а иногда посредством крови и лимфы (нисходящий путь). *См.слайд 13.*

**Гломерулонефрит –** это инфекционно-аллергическое заболевание, приводящее к повреждению клубочков. Основу развития заболевания составляют иммунные реакции, протекающие с участием иммунных комплексов, преципитирующих на мембране почечных клубочков, повреждая ее (III тип аллергических реакций), или антиренальных антител против различных компонентов почечных клубочков (II тип аллергических реакций). Итак, выделяют две формы антитело-опосредованных повреждений клубочка: 1) повреждения в результате отложений иммунных комплексов in situ, 2) повреждения, обусловленные отложением в клубочке циркулирующих иммунных комплексов. Кроме того, в эксперименте показано, что клеточные элементы клубочка могут повреждаться цитотоксическими антителами. Описанные механизмы патогенеза повреждения почечных клубочков не исключают друг друга, т.е. у человека возможен комбинированный тип повреждений.

*Гломерулонефрит, обусловленный отложением иммунных комплексов in situ*

При этой форме повреждений иммунные комплексы напрямую реагируют с собственными фиксированными (нерастворимыми) антигенами клубочка или антигенами, «осаждающимися» в клубочках из кровотока. Лучшими экспериментальными моделями заболеваний, вызванных антигломерулярными антителами, являются мембранозная нефропатия и гломерулонефрит, индуцированный антителами к БМК (анти-БМК нефрит).

У человека гломерулонефрит, индуцированный антителами к БМК (базальной мембране клубочков), и мембранозную нефропатию относят к аутоиммунным заболеваниям, обусловленным выработкой антител к компонентам собственных тканей организма. До сих пор неясно, что является пусковым фактором, поскольку установлены несколько механизмов аутоиммунизации. Некоторые формы аутоиммунных гломерулонефритов воспроизводятся в эксперименте при введении химических веществ (например, хлорида ртути), инфекционных агентов (эндотоксинов) и моделировании болезни «трансплантат против хозяина». В этих ситуациях нарушается функция иммунной системы в результате активации В-клеток и выработки антител, реагирующих с антигенами почки.

*Гломерулонефрит, обусловленный циркулирующими иммунными комплексами*

Для этой группы гломерулонефритов характерно повреждение клубочка с отложением в нем циркулирующих иммунных комплексов *(см.слайд 14)*. При этом антитела не имеют специфических детерминант к компонентам клубочка, а накапливаются в нем из-за своих физико-химических свойств и гемодинамических факторов, специфичных для клубочка.

Антигены, которые запускают формирование циркулирующих иммунных комплексов, могут быть эндогенными (например, при волчаночном гломерулонефрите) или экзогенными (при гломерулонефрите, развивающемся после некоторых инфекций). К таким антигенам относят компоненты бактерий (как правило, стрептококков), антигены Т. pallidum, Р. falciparum, поверхностные антигены вируса гепатита В, антигены вируса гепатита С и некоторых других вирусов. Кроме того, развитие гломерулонефрита, обусловленного циркулирующими иммунными комплексами, могут вызывать и некоторые опухолевые антигены. Однако во многих случаях провоцирующий антиген остается неизвестным.

Независимо от природы антигена иммунные комплексы формируются в кровотоке, а затем оседают в клубочке, где и вызывают повреждение. Долгое время считали, что повреждение индуцируется и усиливается при связывании компонентов системы комплемента, однако недавние исследования на чистых линиях мышей доказали также участие Fc-рецепторов лейкоцитов и, возможно, клеток почек как активаторов процесса повреждения. Повреждение клубочков обычно сопровождается лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией мезангиальных и эндотелиальных клеток. При электронной микроскопии иммунные комплексы выявляются как электронно-плотные депозиты в мезангии, между эндотелиальными клетками и БМК (субэндотелиальные депозиты) или между наружной поверхностью БМК и подоцитами (субэпителиальные депозиты). Депозиты могут располагаться сразу в нескольких местах. При иммунофлуоресцентном исследовании иммунные комплексы выявляются как гранулярные депозиты вдоль БМК, в мезангии или в обоих местах. При накоплении в почке иммунные комплексы могут подвергнуться деградации главным образом нейтрофилами и моно- цитами/макрофагами, мезангиальными клетками и эндогенными протеазами, что сопровождается воспалительной реакцией. Такое развитие процесса характерно при небольшом количестве и коротком времени воздействия антигена, что, как правило, наблюдается при постстрептококковом гломерулонефрите. Однако в случае длительной персистенции антигена, например при СКВ или вирусных гепатитах, возможно повторное формирование и отложение иммунных комплексов с последующим повреждением клубочков. Это приводит к развитию хронического мембранозного или мембранопролиферативного гломерулонефрита.

Расположение антигена, антитела или их комплекса в клубочке зависит от нескольких факторов. Крайне важным является заряд и размер молекул антигенов и антител. Положительно заряженные молекулы проходят через БМК, в итоге формирующиеся комплексы располагаются субэпителиально. Отрицательно заряженные иммунные комплексы вымываются из БМК и могут осаждаться субэндотелиально, вызывая заболевание. Нейтрально заряженные молекулы и иммунные комплексы, содержащие их, могут накапливаться в мезангии. Крупные циркулирующие иммунные комплексы обычно не повреждают клубочек, т.к. захватываются фагоцитарной системой и не накапливаются в БМК в достаточном количестве. Локализация депозитов также определяется особенностями гемодинамики в клубочках, функцией мезангия и сохранностью избирательной функции гломерулярного фильтрационного барьера. Перечисленные факторы могут лежать в основе разных форм гломерулонефритов.

*Антитела к антигенам клеток клубочка*

Антитела к антигенам клеток клубочка могут реагировать с компонентами клеток и вызывать цитотоксические и другие повреждения. Например, антитела к антигенам мезангиальных клеток могут вызвать мезангиолизис с последующей пролиферацией мезангиальных клеток; антитела к антигенам эндотелиальных клеток обусловливают эндотелиальные повреждения и тромбоз сосудов; антитела к некоторым антигенам висцеральных эпителиальных клеток у экспериментальных животных обусловливают протеинурию. Этот механизм может играть определенную роль в некоторых иммунных нарушениях у человека в отсутствие депозитов иммунных комплексов при иммунофлуо- ресцентном исследовании.

В заключение следует отметить, что большинство гломерулонефритов у человека — результат отложения в мезангии или вдоль БМК дискретных иммунных комплексов, выявляемых с помощью иммунофлуоресцентного исследования. Однако бывает сложно определить, формируются ли депозиты циркулирующих иммунных комплексов или депозиты in situ либо участвуют оба механизма, т.к. отложение циркулирующих иммунных комплексов может привести к формированию в дальнейшем и депозитов in situ (см. ранее).

Некоторые этиологические агенты, например вирусы гепатита В и С, могут обусловливать развитие мембранозной нефропатии (при накоплении депозитов in situ) и мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН), более характерного для отложений циркулирующих иммунных комплексов. Таким образом, отложение иммунных комплексов в клубочке — важнейшее звено патогенеза гломерулярных повреждений.

**НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

Для большинства болезней, проявляющихся нефритическим синдромом, характерно *воспаление клубочка.* У пациента обычно выявляют гематурию, азотемию, олигурию, слабо или умеренно выраженную гипертензию. Часто наблюдаются протеинурия и отеки, но эти симптомы не столь выражены, как при нефротическом синдроме. Острый нефритический синдром может развиться при многих системных заболеваниях, например СКВ и микроскопическом полиангиите. Однако данный синдром наиболее типичен для острого пролиферативного гломерулонефрита и является важным компонентом БПГН (быстропрогрессирующий гломерулонефрит) *(см.слайд 15)*.

**НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

Определенные заболевания почек с повреждением клубочков почти всегда сопровождаются нефротическим синдромом. Развитие этого синдрома могут обусловливать многие гломерулопатии, рассмотренные в этой главе. Перед описанием основных заболеваний, ассоциированных с нефротическим синдромом, коротко остановимся на его патофизиологии и причинах.

Признаки нефротического синдрома:

- массивная протеинурия — потеря белка в количестве 3,5 г/сут или более (у детей этот показатель меньше);

- гипоальбуминемия — уровень альбумина в плазме менее 3 г/дл;

- генерализованные отеки;

- гиперлипидемия и липидурия.

Эти проявления нефротического синдрома тесно связаны друг с другом. Пусковым фактором является повреждение стенки капилляров клубочка, что приводит к повышению проницаемости капилляров для белков плазмы. Стенка капилляра клубочка с ее эндотелием, БМК и висцеральными эпителиальными клетками является электромеханическим фильтрационным барьером, через который в норме проходит только плазма. Нарушение фильтрационной функции, обусловленное как структурными, так и физико-химическими изменениями, сопровождается увеличением выхода белков из плазмы в мочевое пространство, приводя к массивной протеинурии.

Из-за значительной протеинурии в связи с превышением синтетических возможностей печени развивается *гипоальбуминемия* и меняется отношение альбу- мин/глобулин в сыворотке крови. Усугубляет гипоальбуминемию увеличение катаболизма фильтрующегося в почках альбумина. Генерализованные отеки, в свою очередь, являются следствием снижения коллоидноосмотического давления крови, приводящего к накоплению жидкости в мягких тканях. При этом происходит задержка натрия и воды в организме, что усиливает отеки. По-видимому, это связано с несколькими факторами: (1) компенсаторной секрецией альдостерона в ответ на увеличение секреции ренина из-за гиповолемии; (2) стимуляцией симпатической нервной системы; (3) снижением секреции предсердного натрийуретического пептида. Отеки наиболее выражены в периорбитальных областях, на ягодицах и нижних конечностях. При надавливании на отечные участки остается характерное вдавление. Отеки могут быть массивными и сопровождаться плевральным выпотом и асцитом.

При протеинурии происходит потеря преимущественно альбумина, хотя при некоторых заболеваниях также возможна экскреция глобулина. Соотношение низко- и высокомолекулярных белков в моче в разных случаях нефротического синдрома — показатель селективности протеинурии. При высокоселективной протеинурии в моче присутствуют низкомолекулярные белки (альбумин — 70 кДа, трансферрин — 76 кДа), при низкоселективной протеинурии помимо низкомолекулярных белков присутствуют также высокомолекулярные белки (например, глобулины).

*Гиперлипидемия* при нефротическом синдроме имеет смешанный генез. У большинства пациентов с нефротическим синдромом отмечают повышенное содержание в крови холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, липопротеина (а) и аполипопротеина, у некоторых пациентов снижен уровень липопротеина высокой плотности. Эти нарушения могут быть отчасти обусловлены повышенным синтезом липопротеинов в печени, аномальным транспортом циркулирующих липидных комплексов и снижением катаболизма. Гиперлипидемию сопровождает липидурия, т.к. липопротеины также проникают через стенку капилляра клубочка. В моче липиды присутствуют как в чистом виде, так и в виде овальных жировых телец, формирующихся из-за резорбции жиров эпителием проксимальных канальцев и последующей десквамации этих клеток в просвет канальцев.

Пациенты с нефротическим синдромом подвержены инфекционным заболеваниям, особенно стафилококковым и пневмококковым, что обусловлено потерей Ig с мочой. В связи с вымыванием из организма эндогенных антикоагулянтов (например, антитромбина III) и антиплазминов, при нефротическом синдроме часто наблюдают тромботические и тромбоэмболические осложнения. Тромбоз почечной вены, ранее ошибочно рассматривавшийся как причина нефротического синдрома, является наиболее частым последствием этого гиперкоагуляционного состояния, особенно у пациентов с мембранозной нефропатией.

*Причины.* Относительная частота причин нефротического синдрома варьирует в зависимости от возраста пациента и региона его проживания. Например, большинство случаев нефротического синдрома в Северной Америке среди детей моложе 17 лет обусловлено первичным поражением почек; у взрослых, напротив, нефротический синдром часто ассоциируется с системными заболеваниями. Наиболее частыми системными причинами нефротического синдрома являются сахарный диабет, амилоидоз и СКВ. Наиболее важные первичные повреждения клубочков — мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений и ФСГС. Другие поражения почек (различные пролиферативные гломерулонефриты) часто имеют смешанные нефротические и нефритические симптомы *(см.слайд 15)*.

**Нефросклероз** – патологический процесс, развивающийся в результате склерозирования артерий, кровоснабжающих почки. По мере развития патологического процесса происходит сморщивание почек. Различают *первичное* (развивается при гипертонической болезни) *и вторичное* (развивается как осложнение сахарного диабета, пиелонефрита и др.патологий) *сморщивание почек (см.слайд 16).*

**Количественные и качественные изменения в моче при почечных заболеваниях** представлены на*слайде 17.*

**Нарушения ритма мочеиспускания** представлены на*слайде 18.*

**Почечная недостаточность.** Острая почечная недостаточность — это быстрое и часто обратимое ухудшение функции почек. Острая почечная недостаточность часто сопровождает острое повреждение почек *(см.слайд 19).*

Изменение функции почек от нормы до хронической почечной недостаточности происходит в течение 4 последовательных стадий (хотя есть исключения):

1. Снижение почечного резерва (СКФ ~ 50%). Показатели в сыворотке крови уровней мочевины и креатинина остаются в пределах нормы, клинические симптомы отсутствуют, однако велика вероятность развития азотемии с дополнительным воздействием на почки.

2. Почечная недостаточность (СКФ от 20 до 50%). Развивается азотемия, часто сопровождаемая гипертензией и анемией. Из-за снижения способности почек концентрировать мочу {гипостенурии) возможно развитие полиурии и никтурии. Острое воздействие (например, нефротоксинами) может индуцировать стремительное развитие уремии.

3. Хроническая почечная недостаточность (СКФ < 20-25%) . Почки не регулируют объем и солевой состав мочи, у пациента развиваются отеки, метаболический ацидоз, гиперкалиемия. Может развиться выраженная уремия с сопутствующими неврологическими, сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными осложнениями.

4. Терминальная стадия хронической болезни почек (СКФ < 5%).

Сочетание азотемии с некоторыми клиническими признаками, симптомами и биохимическими нарушениями называют *уремией.* Уремия характеризуется не только нарушением экскреторной функции почек, но и метаболическими и эндокринными изменениями, обусловленными поражением почек. При уремии часто вторично поражается ЖКТ (уремический гастроэнтерит), периферическая нервная система (периферическая нейропатия), сердце (уремический фибринозный перикардит).

 **НЕФРО- и УРОЛИТИАЗ**

Камни формируются на любом уровне мочевыводящих путей, но чаще всего в почках. Уролитиаз (мочекаменная болезнь) — распространенная в США патология (5-10%). В большинстве случаев болеют мужчины, пик заболеваемости приходится на 20-30 лет. Давно известно, что существует наследственная и врожденная предрасположенность к формированию камней в почках. Многие врожденные нарушения метаболизма, например подагра, цистинурия, первичная гипероксалурия, характеризуются повышенными продукцией и выделением веществ, участвующих в формировании камней.

*Этиология и патогенез (см.слайд 22).* Различают 4 типа камней: 1) кальциевые, состоящие преимущественно из оксалата кальция или его смеси с фосфатом кальция; 2) струвиты, или тройные камни, состоящие из фосфорнокислого магния и фосфорнокислого аммония; 3) уратные, образованные солями мочевой кислоты; 4) цистиновые. Во всех камнях есть органический мукопротеиновый матрикс, составляющий 1-5% массы камня.

Причины уролитиаза многочисленны, но наиболее важным фактором является увеличение концентрации компонентов камней до уровней, превышающих их растворимость (суперсатурация). У некоторых пациентов с нормальным метаболизмом к суперсатурации может приводить малый объем мочи.

*Кальциевые камни* формируются у 5% пациентов с гиперкальциемией и гиперкальциурией, вызванной гиперпаратиреозом, диффузной болезнью костей, саркоидозом или другими гиперкальциемическими состояниями. В ~ 55% наблюдений отмечается гиперкальциурия без гиперкальциемии. Это обусловлено рядом факторов: гиперабсорбцией кальция в кишечнике (абсорбтивной гиперкальциурией), нарушенной реабсорбцией кальция в почечных канальцах (почечной гиперкальциурией) или идиопатической гиперкальциурией на фоне голодания при нормальной функции паращитовидных желез. Около 20% кальциевых камней связаны с повышенной секрецией мочевой кислоты (гиперурикозурический кальциевый нефролитиаз) в сочетании с гиперкальциурией или без нее. Механизм формирования камней в этих условиях заключается в «нуклеации» оксалата кальция кристаллами мочевой кислоты в собирательных трубочках. 5% кальциевых камней ассоциируются с гипероксалурией, как наследственной (первичная гипероксалурия), так и более частой приобретенной, связанной с повышенным кишечным всасыванием у больных с заболеваниями кишечника (кишечная гипероксалурия). Кишечная гипероксалурия наблюдается также у вегетарианцев, т.к. их диета обогащена оксалатами кальция. Гипоцитратурия, ассоциированная с ацидозом и хронической диареей неясного происхождения, также может приводить к образованию камней. У некоторых пациентов причина уролитиаза остается неизвестной (идиопатический уролитиаз).

*Струвиты* обычно формируются после бактериальной инфекции (например, Proteus spp. или некоторых видов стафилококков). Защелачивание мочи способствует преципитации солей фосфата аммония и формированию крупных камней, поскольку в норме почки экскретируют значительные объемы мочевины. Так называемые коралловидные камни, заполняющие практически всю лоханку, почти всегда являются следствием инфекции.

*Уратные камни* формируются у пациентов с гиперурикемией, например при подагре и при заболеваниях, сопровождающихся гибелью и пролиферацией большого количества клеток (например, при лейкемии). Однако более 50% пациентов с уратными камнями не страдают ни гиперурикемией, ни повышенной экскрецией мочевины с мочой. У таких пациентов по необъяснимым причинам происходит экскреция мочи с уровнем pH ниже 5,5, что предрасполагает к образованию уратных камней, т.к. мочевая кислота нерастворима в кислой моче. В отличие от рентгеноконтрастных кальциевых камней уратные камни на рентгенограмме прозрачны.

*Цистиновые камни* формируются из-за врожденных дефектов реабсорбции аминокислот в почках, включая цистин, что приводит к цистинурии. Камни образуются при низком уровне pH мочи *(см.слайд 23)*.

Таким образом, на формирование камней влияют повышенная концентрация компонентов камней, изменения pH мочи, уменьшение объема мочи и наличие бактериальной инфекции. Однако многие камни формируются без этих факторов, а у многих пациентов с гиперкальциурией, гипероксалурией и гиперурикозурией камни не образуются. Установлено, что формирование камней усиливается из-за дефицита ингибиторов кристаллизации мочи. К таким ингибиторам относятся пирофосфат, бифосфонат, цитрат, гликозаминогликаны, остеопон- тин и гликопротеин нефрокальцин.

Камни становятся клинически значимыми, если нарушают отток мочи, вызывают изъязвление или кровотечение. Камни могут быть бессимптомными или значительно травмировать почку. Наиболее опасны мелкие камни, т.к. они могут проходить по мочеточнику, вызывать почечную колику (один из наиболее интенсивных видов боли) и приводить к обструкции мочеточника. Более крупные камни не могут проникнуть в мочеточник и остаются бессимптомными в лоханке, часто впервые проявлясь гематурией. Наличие камней предрасполагает к развитию инфекции из-за обструкции или в результате травмы мочевыводящих путей.