

Міністерство освіти України
Одеський міжнародний медичний університет



**М. В. Кришталь, А. І. Гоженко,
В. М. Сірман**

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ НИРОК

Навчальний посібник

Одеса
Фенікс
2020

УДК 612.466: 616.61
П20

Рекомендовано до друку Вченою радою
Одеського міжнародного медичного університету
(протокол № 1 від 07.07.2020).

Рецензенти:

Іванов Дмитро Дмитрович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П. Л. Шупика, Заслужений лікар України;

Роговий Юрій Євгенович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

Кришталь М. В., Гоженко А. І., Сірман В. М.

П20 Патолофізіологія нирок : навч. посіб. / М. В. Кришталь, А. І. Гоженко, В. М. Сірман. – Одеса : Фенікс, 2020. – 144 с.
ISBN 978-966-928-543-0

Навчальний посібник може бути корисним для наукових працівників медичного профілю, викладачів і студентів медичних навчальних закладів, лікарів усіх спеціальностей.

УДК 612.466: 616.61

ISBN 978-966-928-543-0

© М. В. Кришталь, А. І. Гоженко,
В. М. Сірман, 2020

Зміст

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	5
ПЕРЕДМОВА	7
Глава I	
НИРКОВІ ФУНКЦІЇ, ПРОЦЕСИ ТА СИНДРОМИ	
Основні ниркові функції і процеси та їх порушення	8
Порушення процесу клубочкової фільтрації	10
Порушення канальцевих процесів	14
Патогенез ниркових синдромів	21
Нефротичний синдром	25
Гостра ниркова недостатність	27
Хронічна ниркова недостатність	30
Тубулоінтерстиціальний синдром	33
Глава II	
РОЛЬ НИРОК У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ	
Види, причини та наслідки порушень водно-електролітного обміну	43
Обмін електролітів і його порушення	54
Глава III	
РОЛЬ НИРОК У РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	
Артеріальна гіпертензія та її різновиди	68
Експериментальні моделі артеріальної гіпертензії	69
Етіологія артеріальної гіпертензії	72
Патогенез артеріальної гіпертензії	75

Глава IV

РОЛЬ НИРОК У ЗБАЛАНСУВАННІ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СТАНУ

Етіологія, патогенез та форми порушення кислотно-основного стану .	92
Механізми впливу порушень кислотно-основного стану на організм .	96
Механізми компенсації порушень кислотно-основного стану	98

Глава V

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ НИРКОВИХ ХВОРОБ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ

Етіологія та патогенез основних ниркових захворювань	105
Гломерулонефрит	106
Пієлонефрит	111
Гостре пошкодження нирок	113
Хронічна хвороба нирок і механізми її прогресування	121
Функціональний нирковий резерв як показник компенсаторних можливостей нирок	123

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	126
--	-----

Список скорочень

- АДГ – антидіуретичний гормон
АКП – аквапорин (білок водних транспортних каналів)
АКТГ – адренкортикотропний гормон
АМФ – аденозинмонофосфат
АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент
АТ – артеріальний тиск
АТ II – ангіотензин II
АТФ – аденозинтрифосфат, аденозинтрифосфорна кислота
АФК – активні форми кисню
БАР – біологічно активні речовини
ГГНС – гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система
ГЛЮТ – глюкозний транспортер
ГМФ – гуанозинмонофосфат
ГНН – гостра ниркова недостатність
ГПН – гостре пошкодження нирок
ГТТ – гідростатичний тиск тканини
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові
ЕП – еритропоетин
ЗПО – загальний периферичний опір
КОС – кислотно-основний стан
ОТК – онкотичний тиск крові
ОТТ – онкотичний тиск тканини
ОЦК – об'єм циркулюючої крові
ПГ – простагландини
ПНП – передсердний (атріальний) натрійуретичний пептид
ПО – периферичний опір
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РАС – ренін-ангіотензинова система

САТ – систолічний артеріальний тиск
сАТ (Р) – системний (середній) артеріальний тиск
УОС – ударний об'єм серця
ФНП – фактор некрозу пухлин
ФНР – функціональний нирковий резерв
ФТ – фільтраційний тиск
ХНН – хронічна ниркова недостатність
ХОС – хвилинний об'єм серця
ХХН – хронічна хвороба нирок
ЦНС – центральна нервова система
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
сNOS – конститутивна NO-синтетаза
eNOS – епітеліальна NO-синтетаза
iNOS – індукційна NO-синтетаза
NO – релаксуючий фактор, оксид азоту
NOS – NO-синтетаза

Передмова

В останні роки зростає увага клініцистів до патології нирок. Це обумовлено в першу чергу тим, що поряд із зростанням хвороб нирок, особливо пієлонефриту, ще в більшій мірі підвищується доля хвороб, у виникненні та перебігу та висходах важливу роль відіграють нирки. На сьогодні практично при всіх хворобах цивілізації, в першу чергу серцево-судинній патології, порушення нирок є важливим елементом патогенезу.

Це пов'язано як із зростанням цієї патології, а також з найважливішою роллю нирок у гомеостатичних реакціях організму. Саме порозуміння ролі та механізмів участі нирок в забезпеченні гомеостазу дало можливість для розробки сучасних лікувальних технологій. Базисом патофізіології нирок слугують сучасні уявлення про структурно-функціональні та молекулярні механізми фізіології нирок.

Таким чином, зростаюча частота неінфекційних уражень нирок, постаріння населення тощо потребують сучасних уявлень з патофізіології нирок, що за мету поставили перед собою автори посібника.

Глава I

НИРКОВІ ФУНКЦІЇ, ПРОЦЕСИ ТА СИНДРОМИ

ОСНОВНІ НИРКОВІ ФУНКЦІЇ І ПРОЦЕСИ ТА ЇХ ПОРУШЕННЯ

Життєдіяльність організму можлива лише за умови підтримання постійного складу внутрішнього його середовища – **гомеостазу**, для якого в нормі характерна сталість об'єму рідин (ізоволемія), їх осмотичної концентрації (ізоосмія), іонного складу (ізоіонія), концентрації іонів водню (ізогідрія). *Головне призначення – функція* – нирок полягає в підтриманні цих найголовніших параметрів гомеостазу. Тому пошкодження нирок можуть призвести до змін зазначених показників. Вихід їх за межі норми свідчить про порушення основних гомеостатичних констант, які неможливо компенсувати, тобто про ниркову недостатність.

Не менш важлива роль нирок щодо виведення з організму продуктів азотистого обміну, токсичних речовин. Тому порушення екскреції речовин – один з основних проявів ниркової недостатності в разі їх безпосереднього пошкодження, а також унаслідок дії позаниркових факторів.

Для нирок характерні інтенсивне кровопостачання, високий рівень енергетичного обміну, який визначає підвищену чутливість ниркової паренхіми до порушення кровообігу, гіпоксії, дії різних токсичних речовин і навіть лікарських засобів з розвитком патологічних синдромів, зокрема гострої і хронічної ниркової недостатності.

Нирки – не лише екскреторний, ай важливий інкреторний орган, який бере участь у регуляції судинного тонуусу (ренін-ангіотензинова система, простагландини, калікреїн-кінінова система), еритропоезу (еритропоетин, інгібітор еритропоезу) і згортання крові (урокиназа). З цим пов'язані висока частота розвитку і тяжкість гіпертензивного й анемічного синдромів на тлі патології нирок.

Білковий склад ниркової тканини, особливо клубочків, характеризується антигенною спорідненістю до білків сполучної тканини й деяких мікроорганізмів, зокрема стрептококів. Це зумовлює взаємозв'язок деяких хвороб нирок (гострий і хронічний дифузний гломерулонефрит) з дифузними ураженнями сполучної тканини стрептококового походження, а також важливу роль імунного та аутоімунного механізмів у патогенезі гострого й хронічного гломерулонефриту.

Врешті, оскільки сеча може бути живильним середовищем для мікроорганізмів, а опірність окремих частин нирок (мозкової речовини) до патогенних мікроорганізмів невисока, то розвиток деяких хвороб нирок часто зумовлений гематогенною або висхідною інфекцією (гострий і хронічний пієлонефрит).

Патологія нирок супроводжується порушенням їх основних функцій. Останні діляться на функції, пов'язані із сечоутворенням і такі, що не мають до нього прямого відношення.

Функції, пов'язані із сечоутворенням:

1) підтримання нормальної осмолярності біологічних рідин організму (осморегульовальна функція);

2) підтримання сталості об'єму циркулюючої крові (волюморегульовальна функція);

3) підтримання нормального іонного складу крові (іонорегульовальна функція);

4) регуляція кислотно-основного стану організму і забезпечення компенсації та корекції його порушення (кислоторегульовальна функція);

- 5) виведення шлаків з організму (екскреторна функція);
- 6) підтримання нормального артеріального тиску крові.

Функції, не пов'язані із сечоутворенням:

- 1) утворення еритропоєтину і регуляція еритропоезу;
- 2) утворення урокінази й регуляція згортання крові;
- 3) метаболізм вітаміну D (малоактивний метаболіт вітаміну – кальцифедіол $25(\text{OH})\text{-D}_3$ у нирках перетворюється на найбільш активний кальцитріол $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$);
- 4) участь в обміні вуглеводів, білків, жирів, мікроелементів, вітамінів, гормонів.

*Головні механізми, що забезпечують виконання ниркових функцій, мають назву – **ниркові процеси**. Функції, пов'язані із сечоутворенням, ґрунтуються на трьох основних ниркових процесах: **клубочковій фільтрації, канальцевій реабсорбції і канальцевій секреції**. Порушення кожного з ниркових процесів унеможливає одночасно здійснення майже всіх зазначених функцій нирок. У свою чергу нормальний перебіг ниркових процесів і функцій забезпечується **інкрецією** – виробленням і виділенням нирками ферментів, гормонів і БАР, які утворюють ниркові ренін-ангіотензинову, простагландинову і калікреїн-кінінову системи, що взаємодіють між собою як на рівні нирок, так і на рівні цілого організму.*

Порушення процесу клубочкової фільтрації

***Клубочкова фільтрація, тобто перенесення рідини з гломерулярних капілярів у простір Боумена**, у нормі здійснюється в мальпігієвих тільцях (клубочках) нефронів (2 млн) через фільтраційний бар'єр, який складається з фенестрованого ендотелію, базальної мембрани і подоцитів капсули Шумлянського–Боумена. У нормі фільтрується близько 20 % плазми, що надходить у клубочок.*

Клубочкова фільтрація характеризується двома параметрами: об'ємом фільтрату, що утворюється за одиницю часу, який позначається як швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), і проникністю клубочкового фільтра.

ШКФ визначають за кліренсом (від англ. *clearance*, C – очищення) або ендogenous креатиніну, або екзогенного інуліну або інших речовин, які фільтруються, але не реабсорбуються і не секретуються у нефронах. ШКФ розраховують за формулою:

$$\text{ШКФ} = \text{або } C_e = \frac{U_e \cdot V}{P_e}, \text{ або } C_{in} = \frac{U_{in} \cdot V}{P_{in}},$$

де U – концентрація у сечі або креатиніну, або інуліну; P – концентрація у плазмі крові або креатиніну, або інуліну чи цистатину C ; V – діурез.

У здорової людини ШКФ становить близько 180 л/добу, або 120 мл/хв. (у жінок 80-130 мг/хв., у чоловіків – 90-150 мл/хв.) і щорічно зменшується близько 1 мл на рік після 60 років. В сучасній нефрології широко використовуються розрахункові методи визначення ШКФ по показникам креатиніну у плазмі крові по формулам Кокрофта-Голта, MDRD, СКД-ЕРІ. ШКФ залежить від стану геодинаміки і процесів ультрафільтрації.

$$\text{ШКФ} = Pf \cdot Kf,$$

де Pf – ефективний фільтраційний тиск; Kf – коефіцієнт ультрафільтрації.

У свою чергу

$$Pf = P_{г.кр.} - (P_{г.кап.} + P_{онк.кр.}),$$

де $P_{г.кр.}$ – гідродинамічний тиск крові в капілярах клубочків (у нормі – близько 59 мм рт. ст.), $P_{г.кап.}$ – гідростатичний тиск пер-

винної сечі в капсулі Шумлянського–Боумена (у нормі – близько 15 мм рт. ст.), $P_{\text{онк.кр.}}$ – онкотичний тиск крові (у нормі – близько 27 мм рт. ст.).

Таким чином, у нормальних умовах $P_f \approx 17$ мм рт. ст.

У свою чергу

$$Kf = S \cdot \eta,$$

де S – площа фільтраційної поверхні капілярів клубочків, яка залежить від кількості нефронів і функціональних капілярів у кожному клубочку і в нормальних умовах становить 1,6 м² в обох нирках; η – проникність клубочкового фільтра для певних речовин.

Зниження ШКФ, а отже, й уповільнення утворення первинної сечі з порушенням процесу очищення крові від шлаків спостерігають або при зниженні ефективного фільтраційного тиску (P_f), або при зменшенні площі фільтраційної поверхні (S).

Зменшення значення P_f відбувається або при зниженні $P_{\text{г.кр.}}$, при підвищенні $P_{\text{г.кап.}}$ чи $P_{\text{онк.кр.}}$.

Низький $P_{\text{г.кр.}}$ у свою чергу може бути наслідком як зменшення системного артеріального тиску, так і спазмування аферентної артеріоли клубочка під впливом ангіотензину II або аденозину, тромбозу, перетискання ниркової артерії.

Підвищення $P_{\text{г.кап.}}$ виникає при обструкції сечових шляхів, $P_{\text{онк.кр.}}$ – при згущенні крові або мієломній хворобі.

Зменшення S відбувається унаслідок загибелі нефронів, видалення нирки, чи при спазмуванні зірчастих мезангіальних клітин (наприклад, під впливом ангіотензину II), що призводить до зменшення кількості функціонуючих капілярів у клубочках.

Порушення клубочкової фільтрації знижує екскреторну функцію нирок, зумовлює затримку в крові продуктів азотистого обміну та підвищення концентрації залишкового азоту переважно за рахунок сечовини й сечової кислоти (ретенційна гіперазотемія),

хоча маркером є концентрація креатиніну, що спричиняє уремію (сечокрів'я) і розвиток уремічної коми.

Проникність клубочкового фільтра залежить як від його структури, так і від'ємного електричного заряду поліаніонів (глікозаміногліканів і сіалоглікопротеїнів) його базальної мембрани. Тому через клубочкову мембрану проходять незаряджені молекули діаметром до 4 – 8 нм, а від'ємно заряджені – лише до 2,5 нм.

Підвищення проникності клубочкового фільтра проявляється клубочковою протеїнурією і іноді нирковою гематурією. У нормі через клубочковий фільтр вільно проходять лише низькомолекулярні білки з молекулярною масою близько 7000 Да, які реабсорбуються у проксимальних ниркових каналцях. У кінцеву сечу потрапляє не більше 100 мг білка за добу. Патологічна клубочкова протеїнурія супроводжується втратою більше 10 г білка на добу. При зменшенні від'ємного електричного заряду базальної мембрани виникає **селективна клубочкова протеїнурія** з появою в сечі білка з низькою молекулярною масою (до 40 000 Да) і діаметром до 4 нм. Такі зміни з боку клубочкової мембрани можуть спостерігатися у разі функціональних порушень ниркової гемодинаміки викликаних посиленням продукування адреналіну та норадреналіну; у положенні стоячи (ортостатична протеїнурія), при важкій роботі та тривалому маршуванні (маршова протеїнурія), у разі втрати рідини у дітей грудного віку (дегідратаційна протеїнурія), при охолодженні. Протеїнурія може виникати після вживання їжі з великим умістом білка, особливо у дітей (аліментарна протеїнурія). У більшості таких випадків *функціональна протеїнурія* незначна (зазвичай до 1 г/л) і минає після усунення її причини.

Після пошкодження ниркового фільтра (у разі гострого та хронічного ураження клубочкової мембрани при гломерулонефриті й інших захворюваннях нирок) виникає **неселективна клубочкова протеїнурія**, яка характеризується значною втратою білка (іноді

до 120 г/добу) з молекулярною масою понад 70 000 Да та розвитком нефротичного синдрому.

Проміжне становище має протеїнурія, зумовлена недостатністю кровообігу, інфекційними хворобами, деякими токсичними станами, тиреотоксикозом, механічною та паренхіматозною жовтяницею, ентероколітом, непрохідністю кишок, опіками.

У тих випадках, коли білки не виділяються нирками, але домішуються до сечі під час запального процесу в сечових шляхах, виникає *позаниркова*, або *несправжня, протеїнурія* (вміст білків зазвичай не більше 1 г/л).

Пошкодження клубочкової мембрани, зокрема стінки гемокapілярів, може супроводжуватися гематурією – виходом еритроцитів в отвори каналців і появою у свіжій сечі вилужених еритроцитів (*ниркова клубочкова гематурія*), які часто набувають вигляду тіней унаслідок часткового гемолізу. Така гематурія є одним з основних симптомів вогнищового нефриту, гострого та хронічного гломерулонефриту тощо.

Ниркову гематурію необхідно диференціювати від позаниркової, зумовленої травмою, пухлинами або запаленням сечових шляхів. До розпізнавальних ознак позаниркової гематурії належить наявність у сечовому осаді свіжої сечі великої кількості невилужених еритроцитів і білково-еритроцитарна дисоціація (відсутність значної кількості білка в сечі).

Порушення каналцевих процесів

Канальцева реабсорбція. У нормальних умовах у каналцях нефрону реабсорбується 100 % профільтрованої глюкози й амінокислот, 99,5 % натрію, 99 % води і близько 50 % калію. Причому в проксимальних каналцях реабсорбуються вся глюкоза, амінокислоти й білки, а також близько 65 % натрію і води. Натрій тут реабсорбується як за механізмом пасивного транспорту, а також

активно під впливом альдостерону, а амінокислоти, глюкоза, аніони, вітаміни, лактат, мікроелементи – через люменальну мембрану нефроцитів за допомогою копереносників разом з іонами натрію за механізмом вторинно активного транспорту, зумовленого створенням Na^+, K^+ -АТФазою натрієвого градієнта. При цьому натрій переміщується за своїм концентраційним градієнтом, а супутні речовини – проти своїх концентраційних градієнтів. Вода й сечовина реабсорбуються за допомогою механізму полегшеної дифузії. Слід нагадати, що ліпідна мембрана клітин не пропускає воду і водорозчинні речовини. Мембрани стають проникними для води лише за наявності водних каналів, роль яких виконують білки аквапорини; вони також транспортують сечовину, вуглекислий газ, гліцерин. Первинно й вторинно активний транспорт дає змогу реабсорбувати речовини проти концентраційного градієнта, а дифузія води здійснюється лише в напрямку осмотичного градієнта, головним чином зумовленого первинно активним транспортом натрію.

В апікальну мембрану нефроцитів проксимальних каналців, як і в більшість клітин організму, вбудовано велику кількість білка аквапорину-1 (АКП-1) – переносника води, а в базальну мембрану – АКП-3. Унаслідок цього вода вільно проходить крізь ці клітини, а сеча тут ізоосмолярна до крові.

У низхідній частині петлі нефрону (петлі Генле) реабсорбується 10 % профільтрованої води без реабсорбції Na^+ , а у висхідній частині, де немає аквапоринів, – 25 % Na^+ без H_2O . Це зумовлює концентрування сечі.

У збірних трубках під впливом альдостерону, який відкриває натрієві канали в люменальній мембрані нефроцитів, натрій потрапляє у цитозоль нефроцитів за механізмом полегшеної дифузії. Це зумовлює активацію Na^+, K^+ -АТФази на базальній мембрані. Через базолатеральну мембрану збірних трубок за допомогою механізму первинно активного транспорту реабсорбується лише 4–5 % натрію, але це дає змогу підтримувати натрієвий баланс.

Вода й сечовина в збірних трубках, позбавлених АКП-1, реабсорбуються за механізмом полегшеної дифузії лише під впливом вазопресину (АДГ), який активує АКП-2. Цей білок за відсутності вазопресину міститься у цитозолі у вигляді бульбашок і вбудовується у мембрану нефроцитів лише в результаті його впливу. Отже, без антидіуретичного гормону стінки збірних трубок не пропускають воду і сечовину. Унаслідок дії вазопресину сеча концентрується або розбавляється, що підтримує нормальні осмолярність та об'єм позаклітинної рідини.

Іншим прикладом полегшеної дифузії є переміщення глюкози через базальну мембрану нефроцитів за допомогою білка-переносника глюкози ГЛЮТ-2. За допомогою спеціальних переносників через базальну мембрану транспортуються також амінокислоти й інші водорозчинні сполуки.

Білки реабсорбуються через люменальну мембрану проксимальних нефроцитів за допомогою енергозалежного ендоцитозу. Ендоцитозні бульбашки зливаються з лізосомами, відбувається розщеплення білків до амінокислот, які транспортуються через базолатеральну мембрану за допомогою декількох переносників і потрапляють у кров.

За етіологією порушення каналцевої реабсорбції поділяють на спадкові та набуті.

Спадкова недостатність реабсорбції може бути пов'язана з відсутністю певних переносників або селективних іонних каналів. Найчастіше спадкові тубулопатії супроводжуються парціальним порушенням реабсорбції або секреції речовин. Прикладами таких порушень є спадкові фосфатурія, аміноацидурії, глюкозурія та ін.

Сімейний гіпофосфатемічний вітамін D-резистентний рахіт проявляється значним підвищенням добової екскреції фосфатів і, як наслідок, зниженням їх рівня у плазмі крові, нормальним або дещо зниженим рівнем кальцію у крові, підвищеною кальційурією, демінералізацією кісток, різними формами рахіту (у ді-

тей) та остеомалаяцією (у дорослих), резистентними до лікування ергокальциферолом у високих дозах.

Для цього типу рахіту характерні первинне порушення здатності нирок реабсорбувати фосфати в проксимальній частині канальців нефронів або підвищення чутливості канальців до паратгормону (псевдогіперпаратиреоз).

При *спадковій остеодистрофії* (псевдогіпопаратиреозі) спостерігають такі самі зміни в крові, як і в разі справжнього гіпопаратиреозу, а саме гіпокальціємію, гіперфосфатемію. Однак застосування паратгормону не усуває ці зміни і не підвищує екскрецію фосфатів із сечею через резистентність канальців нефронів до дії гормонів. Вважають, що така резистентність зумовлена відсутністю або дефектом відповідних рецепторів до паратгормону в канальцях нефронів.

Основним механізмом виникнення спадкової аміноацидурії є спадково зумовлений дефіцит натрій-амінокислотних переносників, які беруть участь у вторинно активному транспорті амінокислот.

Описано спадкові тубулярні синдроми, для яких характерні цистинурія, гліцинурія та ін. Більшість із них супроводжуються симптомами сечокам'яної хвороби та її ускладнень.

Нирковий нецукровий діабет виникає при мутації або гена рецептора вазопресину, або гена АКП-2 і проявляється нездатністю концентрувати сечу, що призводить до різкого підвищення осмолярності крові.

Комбіновані тубулопатії. Анатомічна подібність структур і певна біохімічна спорідненість, особливо енергозалежність механізмів, що забезпечують реабсорбцію глюкози, фосфатів та амінокислот, спричиняють комбіновані порушення канальцевих процесів і розвиток відповідних тубулярних синдромів. Найвідоміші з них – глюкофосфатний діабет, глюкозурія з аміноацидурією, комбіновані порушення реабсорбції амінокислот і гідрокарбонатів, фосфатів і деяких амінокислот. Найскладнішим за симптоматикою

і тяжким за клінічним перебігом є синдром Фанконі. Для цього генетично зумовленого патологічного синдрому характерне одночасне порушення реабсорбції глюкози, фосфатів, гідрокарбонатів, амінокислот, а також розвиток канальцевого ацидозу (унаслідок втрати гідрокарбонатів) і гіпокаліємія.

Набуті порушення реабсорбції можуть бути зумовлені недостатньою секрецією гормонів (альдостерону, вазопресину) або блокадою рецепторів до цих гормонів (наприклад, ниркова форма нецукрового діабету у разі руйнування чи блокади рецепторів до АДГ). Для такого стану характерне виділення великої кількості сечі з низькою відносною густиною (diabetes insipidus – нецукровий діабет, або нецукрове сечовиснаження). Можлива також блокада АКП-2, які забезпечують трансцелюлярний транспорт води через нефроцити збірних трубок за наявності АДГ. Наприклад, так діють ртутні діуретики, що блокують SH-групи аквапоринів.

Надлишок гормонів, навпаки, може патологічно посилювати парціальну реабсорбцію натрію (альдостерон, ангіотензин II у разі вторинного гіперальдостеронізму) або води (гіперпродукування АДГ при синдромі Пархона) і знижувати реабсорбцію фосфатів (паратирин).

Ішемічне чи токсичне ураження канальців нефронів пригнічує синтез АТФ у нефроцитах з блокадою роботи Na^+, K^+ -АТФази, що зумовлює порушення первинно активної реабсорбції натрію. Це у свою чергу блокує роботу вторинно активного транспорту, який здійснюють натрійзалежні переносники глюкози, амінокислот, аніонів, мікроелементів тощо, тобто виникає тотальне порушення канальцевої реабсорбції. Клінічну картину, подібну до такої при синдромі Фанконі, спостерігали у разі отруєння солями важких металів (ртуть, свинець, уран).

Аміноацидурія може розвиватися і внаслідок посиленого катаболізму білків, порушення проміжного обміну амінокислот в умовах гіпоксії, голодування, дефіциту нікотинової кислоти, віта-

мінів групи В, при тяжких ураженнях печінки, інфаркті міокарда, опіковій хворобі. Виникнення її пов'язане з гіпераміноацидемією і перевантаженням транспортного механізму каналців нефронів у результаті посиленого надходження амінокислот в ультрафільтрат.

Екстраренальна аміноацидурія у деяких випадках є симптомом спадкових хвороб обміну речовин і вторинного ураження каналців через підвищення концентрації амінокислот у крові (фенілкетонурія, лейциноз, гіперпролінемія, гіпергліцинемія, цистиноз, оксалоз та ін.).

Набуте порушення реабсорбції може бути й парціальним. Наприклад, при отруєнні глікозидом флоридзином, який міститься у смолі фруктових дерев, виникає глюкозурія в результаті селективної блокади натрій-глюкозного переносника.

Порушення функції проксимальних каналців, розташованих у кірковій речовині нирок, супроводжується зниженням реабсорбції натрію, глюкози, амінокислот, фосфату, гідрокарбонату, білка та їх появою у сечі. Розвивається *селективна каналцева протеїнурія*, що характеризується наявністю у сечі невеликої кількості білка з низькою молекулярною масою (від 7000 до 40 000 Да), який може фільтруватися і в нормі однак весь реабсорбується.

При пошкодженні й руйнуванні клітин каналців у сечі з'являється великомолекулярний білок разом з зернистими, гіаліновими й епітеліальними циліндрами – зліпками отворів каналців. Це *неселективна каналцева протеїнурія*.

При пошкодженні й порушенні функції прямих каналців петлі Генле та збірних трубок, розташованих у мозковій речовині і сопочках нирок, порушується гормонально-залежна факультативна реабсорбція натрію і води. Внаслідок цього нирки втрачають здатність концентрувати та розбавляти сечу. Виникає ізостенурія, при якій відносна густина сечі (у нормі – 1,002–1,035) становить 1,010, як і в первинній сечі, і не змінюється залежно від режиму вживання людиною води. Ізольоване порушення реабсорбції

води в разі недостатнього вироблення або рецепції вазопресину або пошкодження механізму концентрування сечі за допомогою протиточно-множинної системи, робота якої залежить від різниці проникності для натрію, води і в першу чергу сечовини стінок різних ділянок прямих канальців, називається гіпостенурією. Вона характеризується зниженням відносної густини сечі нижче 1,010.

Канальцева секреція також здійснюється за механізмами (див. главу IV «Роль нирок у збалансуванні кислотно-основного стану») первинно активного транспорту (H^+ -АТФаза, K^+, H^+ -АТФаза), вторинно активного транспорту (K^+/Cl^- котранспортер і Cl^-/HCO_3^- і Na^+/NH_4^+ -протипереносники) і полегшеної дифузії (калієві й хлорні канали). У проксимальних канальцях секретуються переважно катіони (K^+ , H^+ , NH_4^+) в обмін на Na^+ , а в дистальних канальцях і збірних трубках – переважно аніони.

Спадковими або набутими також можуть бути порушення секреції, які зокрема викликають канальцеві форми негазового ацидозу:

- *пошкодження проксимальних канальців* супроводжується порушенням процесів канальцевого ацидо- й амоніогенезу, що знижує секрецію іонів амонію і водню в обмін на реабсорбцію іонів натрію. Це зумовлює виникнення проксимального канальцевого ацидозу (див. главу IV «Роль нирок у збалансуванні кислотно-основного стану»);
- *пошкодження збірних трубок* проявляється порушенням секреції іонів водню в обмін на іони калію або натрію (див. главу IV «Роль нирок у збалансуванні кислотно-основного стану»), що призводить до розвитку дистального канальцевого ацидозу.

Порушення секреції сечової кислоти супроводжується підвищенням концентрації у крові сечової кислоти та її солей (гіперурикемія), розвитком ниркової форми подагри. Такий стан часто спадково зумовлений і передається за домінантним типом.

Порушення секреції чужорідних речовин – лікарських засобів (антибіотики), барвників (фенолрот), йодумісних рентгеноконтрастних препаратів тощо, які пошкоджують ниркові каналці, особливо проксимальні, – трапляється при ураженні нирок з подальшим тяжким тубулоінтерстиціальним синдромом. Затримка в крові цих речовин, зокрема пеніциліну і продуктів його перетворення, може супроводжуватися їх токсичним впливом.

Патогенез ниркових синдромів

У результаті обмеженості кількості ниркових процесів, які забезпечують численні функції нирок, клінічна картина ниркових захворювань, зумовлених різними етіологічними факторами, має багато спільного і проявляється чотирма великими нирковими синдромами, а саме:

- нефротичним синдромом;
- гострою нирковою недостатністю;
- хронічною нирковою недостатністю;
- тубулоінтерстиціальним синдромом.

Ці синдроми можуть супроводжувати один одного або переходити один в одного, змінюючи картину перебігу захворювання. У свою чергу на певних етапах можливе виникнення інших ниркових синдромів, до яких належать:

- сечовий синдром;
- набряковий синдром;
- гіпертонічний синдром;
- анемічний синдром;
- уремічний синдром.

Сечовий синдром характеризується змінами кількісного та якісного складу сечі внаслідок пошкодження клубочків і каналців. До них належать олігурія, анурія, поліурія, гіпо- та ізостенурія,

протеїнурія, натрійурія, глюкозурія, аміноацидурія, фосфатурія, еритроцитурія, лейкоцитурія, циліндрурія.

Слід зазначити, що за винятком анурії, еритроцитурії та клубочкової протеїнурії, усі інші зміни в сечі зумовлені пошкодженням або порушенням регуляції ниркових каналців. Виявлення сечового синдрому належить до найпоширеніших лабораторних досліджень і є важливою діагностичною ознакою патології нирок. Також важливо пам'ятати, що зміни діурезу можуть бути не пов'язані з функціональним станом нирок і залежать від водного балансу організму, який завжди потрібно враховувати.

Набряковий синдром. Патологія нирок часто супроводжується виникненням набряків, які спочатку проявляються характерними «мішками» під очима, а в подальшому призводять до накопичення рідини в плеврі, перикарді та ін. Збільшення загальної кількості рідини в організмі, особливо у позаклітинному секторі, розвивається як результат посиленої реабсорбції натрію (первинно) і води (вторинно). Слід зазначити, що при патології нирок головну роль у підвищенні реабсорбції натрію відіграє гіперсекреція ангіотензину II та альдостерону в результаті активації РААС. У свою чергу причини цього можуть бути як позанирковими, так і нирковими. Гіперсекреція альдостерону може бути наслідком первинного чи вторинного гіперальдостеронізму.

Первинний гіперальдостеронізм виникає при доброякісних пухлинах клубочкової зони надниркових залоз, що синтезують надлишок альдостерону. В цьому випадку набряки не характерні. Це зумовлено тим, що інтенсивна реабсорбція натрію у дистальному відділі нефрону і збірних трубках компенсується зменшенням реабсорбції натрію у проксимальному відділі нефрону, оскільки при первинному гіперпродукуванні альдостерону пригнічується синтез реніну та ангіотензину II.

Набряки виникають лише в разі вторинного гіперальдостеронізму на тлі одночасної інтенсифікації вироблення реніну,

ангіотензину II й альдостерону; отже, посилюється реабсорбція натрію як у проксимальних канальцях, так і в збірних трубках. Зокрема це трапляється при серцево-судинній недостатності, коли зменшення УОС і ХОС призводить до зниження артеріального тиску та активації РААС. При цьому зростає реабсорбція натрію і води, що й зумовлює появу набряків унаслідок збільшення об'єму позаклітинної рідини. Іншою причиною вторинного гіперальдостеронізму є зниження онкотичного тиску крові та зменшення об'єму внутрішньосудинної рідини при гіпопротеїнемії, яка виникає в разі голодування, патології печінки та нефротичного синдрому (див. патогенез нефротичного синдрому в цій главі).

Синдром артеріальної гіпертензії розвивається або внаслідок активації РАС і утворення потужного вазоконстриктора – ангіотензину II, який здатний впливати на системний кровообіг, або в результаті пригнічення продукування у мозковій речовині і сосочках нирок вазодилататорних простагландинів і кінінів через пошкодження нирок у разі хронічного пієлонефриту. Активація РАС трапляється при гіпоксії, серцевій недостатності, порушенні ниркового кровотоку у разі звуження (закриття) отворів ниркових артерій або їх гілок унаслідок аномалії розвитку, атеросклерозу, тромбозу, емболії, здавлення рубцем або пухлиною, при пошкодженні клубочків ниркових тілець і проксимальних канальців, при гострій і хронічній нирковій недостатності.

Механізми виникнення ниркової гіпертензії викладено в главі III «Роль нирок у розвитку артеріальної гіпертензії».

Анемічний синдром. При хворобах нирок, що супроводжуються порушенням функції клубочків і канальців (гострій і хронічній гломерулонефрит, діабетична нефропатія, амілоїдоз, пієлонефрит тощо), часто розвивається анемія. Як правило, вона є нормоцитарною, нормохромною, гіпорегенераторною.

Патогенетично виникнення таких видів анемії пов'язують переважно з пригніченням продукування еритропоетину на тлі посиленої секреції інгібітора еритропоезу. До наслідків пригнічення або випадання еритропоетичної функції нирок належать гальмування синтезу ДНК в еритропоетинчутливих клітинах кісткового мозку, порушення їх проліферації і диференціювання, пригнічення дозрівання нормоцитів і виходу ретикулоцитів із кісткового мозку в кров.

Додаткову роль у розвитку ниркової анемії відіграють пригнічення функцій кісткового мозку азотовмісними речовинами, гематурія, а також зумовлені цими факторами й зниженою реабсорбцією дефіцит заліза, втрата трансферину із сечею при вираженій протеїнурії, дефіцит кобаламіну.

Уремичний синдром є наслідком значного зниження ШКФ та накопичення у крові токсичних продуктів обміну речовин. Уремія (сечокрів'я) переважно зумовлена накопиченням у крові сечовини, сечової кислоти, креатиніну, меншою мірою – амінокислот, а також токсичних продуктів (індикану, фенолів, індолу, скатолу, молекул середньої маси – продуктів гідролізу білка), що утворюються при метаболізмі в тканинах або в результаті гниття у кишках.

Рівень азотемії може бути різним: від 35,7 ммоль/л (трохи вище від верхньої межі норми залишкового азоту) до 142,8–357,0 ммоль/л. Визначальним чинником є ступінь зниження ШКФ.

Унаслідок порушення екскреторної функції нирок при зниженні ШКФ затримується також виведення фосфатів, сульфатів й органічних кислот, підвищується концентрація їх у крові.

При *ретенційній азотемії* й уремії виникає інтоксикація організму, описана нижче (див. патогенез хронічної ниркової недостатності в цьому розділі). Смерть настає від *уремичний коми*, яка розвивається унаслідок отруєння головного мозку азотистими шлаками.

Нефротичний синдром

Нефротичний синдром супроводжує різні за етіологією захворювання нирок, які проявляються пошкодженням клубочкового фільтра і масивною неселективною клубочковою протеїнурією, гіпопротеїнемією, гіпоонкією, набряками, диспротеїнемією і гіперліпідемією. Характерний приклад такого захворювання – гломерулонефрит, у разі якого відбувається імунокомплексне або цитотоксичне автоімунне ураження клубочків нефрону.

Етіологія. За походженням нефротичний синдром поділяють на первинний і вторинний.

Первинний нефротичний синдром не пов'язаний з жодною із попередніх хвороб нирок. Здебільшого його спричиняє генетично зумовлений дефект обміну речовин (ліпоїдний нефроз) або трансплацентарне перенесення специфічних протиниркових антитіл від матері до плода (вроджений споріднений нефроз) та ін.

Вторинний нефротичний синдром зумовлений деякими хворобами нирок (гломерулонефрит) або інших органів (нефропатія вагітних, цукровий діабет, амілоїдоз, системний червоний вовчак, сироваткова хвороба, стафілококовий сепсис тощо). Спостерігають також після отруєння солями важких металів, при значних опіках, променевому ураженні, відторгненні ниркового трансплантата, вживанні деяких лікарських засобів (сульфаніламідні препарати, пеніцилін, кортикостероїди), порушенні кровопостачання нирок.

Патогенез. Здебільшого розвиток нефротичного синдрому зумовлений імунними механізмами, переважно гіперчутливістю уповільненого типу. У цьому разі антигени можуть бути як екзогенного (бактеріальні, вірусні, паразитичні, лікарські, харчові тощо), так і ендогенного (денатуровані ДНК, нуклеопротеїни, білки пухлинної природи, тиреоглобулін) походження. Антитіла, що утворюються у відповідь на надходження антигенів, в основному належать до IgM.

Ураження клубочків нефронів пов'язують з відкладенням на поверхні або в самій базальній мембрані капілярів амілоїду, гліко- й ліпопротеїдів, фібриногену з активацією гуморальних і клітинних механізмів запальної реакції. Як наслідок, порушується структурна цілісність базальної мембрани, змінюються її склад і фізико-хімічні властивості, різко підвищується проникність клубочкового фільтра для білків плазми крові.

У розвитку нефротичного синдрому беруть участь Т-лімфоцити, що продукують фактор, який активує хемотаксис нейтрофілів і їх пошкоджувальну дію, призводячи до підвищення проникності капілярів клубочків. Одним з механізмів може бути втрата від'ємного заряду базальної мембрани капілярів, що сприяє полегшеній фільтрації дрібнодисперсного білка через базальні мембрани капілярів в ультрафільтрат, це у свою чергу зумовлює виражену селективну клубочкову протеїнурію (понад 3,5 г/добу). Основною ланкою патогенезу нефротичного синдрому є масивна неселективна клубочкова протеїнурія та спричинена нею гіпоальбумінемія (менше 35 г/л). Зменшення концентрації альбумінів у плазмі крові призводить до зниження рівня онкотического тиску, що спричиняє перехід частини рідини, що знаходиться у судинному руслі, у позасудинний простір.

Зниження унаслідок цього ОЦК зумовлює зменшення кількості крові, що надходить до серця, і, як результат, зниження УОС. Це сприймається симпатичним відділом нервової системи та юктагломерулярним апаратом нирок як прояв гіповолемії і серцевої недостатності, для ліквідації яких необхідно збільшити об'єм крові шляхом затримки нирками натрію і води. Така адаптивна реакція нирок відбувається за рахунок активації РААС. Крім того, зменшення припливу венозної крові до серця супроводжується недостатнім розтягуванням передсердь, особливо правого, що викликає гальмування секреції цими відділами передсердного натрійуретичного пептиду, унаслідок чого його гальмівна дія на

секрецію альдостерону і реабсорбцію натрію також слабшає. Усе це за механізмом хибного кола призводить до затримки в організмі натрію і води та посилення гіпоонкії і набряків.

Крім змін водно-електролітного обміну при нефротичному синдромі виникають метаболічні порушення. Основним з них є гіперліпідемія – підвищення у крові рівня вільного й етерифікованого холестерину, іноді тригліцеридів, що пов'язують також з гіпоальбумінемією і зниженням у крові рівня ферментів, необхідних для розщеплення ліпопротеїдів і метаболізму ліпідів. При нефротичному синдромі порушується і гемостаз з ознаками гіперкоагуляції.

Гостра ниркова недостатність

Гостра ниркова недостатність (ГНН) – патологічний синдром різної етіології, який характеризується значним і швидким зменшенням ШКФ, що порушує здатність нирок підтримувати нормальний об'єм і склад рідин організму.

Етіологія. Фактори, що зумовлюють розвиток ГНН, можна об'єднати в три групи: преренальні, ренальні, постренальні.

Преренальні фактори пов'язані зі зниженням системного артеріального тиску в результаті:

- зменшення ОЦК після крововтрати, опіку, нестримного блювання, профузного проносу, у разі застосування діуретиків, інтенсивного потовиділення або гіпервентиляції, при підвищенні проникності судинної стінки і в разі виходу рідини із крові в тканини;
- різкого розширення під дією вазодилаторів об'єму циркуляторного русла при судинних формах шоку (септичний, анафілактичний), колапсу;
- порушення насосної функції серця при гострій (інфаркт міокарда, емболія легеневої артерії) і хронічній серцевій недостатності.

Ренальні фактори:

- місцеві порушення кровообігу в нирках (тромбоз, емболія ниркової артерії, тромбоз ниркових вен, ішемія, зумовлена преренальними факторами, ДВЗ-синдром);
- гострі запальні, автоалергічні та інфекційні хвороби нирок (гострий інтерстиціальний нефрит, гострий гломерулонефрит, васкуліт, лептоспіроз);
- нефротоксичні впливи (антибіотики, солі важких металів, органічні розчинники, рентгеноконтрастні речовини, грибні та зміїні отрути, анаеробна інфекція, ендогенна інтоксикація при токсикозі вагітних, діабетичній комі, сепсисі, перитоніті, печінковій недостатності);
- пошкоджувальна дія пігментів (гемоглобіну – у разі масивного гемолізу, міоглобіну – у разі масивного травматичного й нетравматичного рабдоміолізу).

Постренальні фактори:

- обструкція сечоводів (камені, пухлина, згустки крові, некротичні маси – зсередини; компресія сечоводів (пухлина, збільшені лімфатичні вузли, спайки) – ззовні);
- затримка виділення сечі на рівні виходу із сечового міхура (аденома, пухлина передміхурової залози, камені).

Патогенез ГНН головним чином зумовлений або прямим ураженням клубочків або спазмуванням приносячих (аферентних) артеріол під дією ангіотензину II, що є наслідком активації РАС при зниженні артеріального тиску й активації у зв'язку з цим симпатoadреналової системи (див. «Гостре пошкодження нирок» в главі V «Механізми прогресування ниркових хвороб та функціональний нирковий резерв»). Іншою причиною інтенсивного продукування ангіотензину II є порушення реабсорбції натрію нефроцитами щільної плями (*macula densa*) при ураженні дистальних каналців, що сприймається секреторними клітинами юстагломерулярного апарату як нестача натрію в організмі. Спазмування аферентних

артеріол зумовлює зниження ШКФ, виникнення ішемії кіркової речовини нирок, її гіпоксії та некрозу. До додаткових факторів зниження ШКФ при ГНН належать зменшення площі фільтруючої поверхні стінки капілярів клубочків при спазмуванні мезангіальних клітин під впливом ангіотензину II, мікротромбоз ниркових судин і підвищення тиску в канальцях нефрону.

Клінічні прояви. У клінічному перебігу ГНН виділяють чотири стадії:

- *початкову*, або *латентну*, яка триває від декількох годин до декількох діб;
- *олігурії* (зменшення діурезу нижче ніж 500 мл/добу), *анурії* (зменшення діурезу нижче ніж 100 мл/добу);
- *поліурії* (збільшення діурезу понад 1500 мл/добу), що переважно свідчить не про відновлення фільтрації, а про порушення канальцевої реабсорбції;
- *завершальну* (смерть або одужання).

Значні розлади гомеостазу спостерігають у стадії *оліго-* й *анурії*. У результаті різкого зменшення (або відсутності) діурезу розвивається гіперазотемія, гіперволемія, гіпертензія, порушується обмін води, електролітів і КОС, виникають системні набряки.

Основні клінічні прояви цієї стадії: набряк головного мозку, інтерстиціальний набряк легень, виражені порушення діяльності органів кровообігу (ослаблення насосної функції міокарда, порушення ритму серця на зразок екстрасистолії, брадикардії, блокади, артеріальна гіпотензія з подальшим переходом у гіпертензію), дихання Куссмауля, тяжкі розлади функцій нервової системи (головний біль, блювання, арефлексія, порушення свідомості, судоми, кома), прогресивна анемія тощо.

Більшість хворих помирають в олігоануричній стадії ГНН від гіперволемії та різкого підвищення артеріального тиску, який викликає гостру серцеву недостатність із набряком легень чи головного мозку.

Якщо *поліурія*, яка розвивається в результаті пошкодження проксимальних каналців і порушення реабсорбції, зумовлює зменшення гіперволемії і зниження артеріального тиску, то людина може уникнути швидкої смерті, але при збереженні низької ШКФ помре через кілька тижнів від уремії, яка є наслідком ішемічного ураження кортикальних нефронів і наростання зниження ШКФ.

Патогенетична терапія при ГНН полягає переважно у швидкому відновленні ШКФ за допомогою медикаментозної блокади РАС і усуненні причини її активації.

Хронічна ниркова недостатність

Хронічна ниркова недостатність (ХНН) – поліетіологічний синдром, який характеризується повільно прогресуючим, довго непомітним зниженням ШКФ унаслідок зменшення кількості (маси) діючих нефронів.

Етіологія. У розвитку ХНН відіграють роль хронічні прогресуючі хвороби:

- *преренальні* – тривале підвищення артеріального тиску або стеноз ниркової артерії;
- *ренальні* – хронічні захворювання нирок запального (хронічний пієлонефрит), алергічного (хронічний гломеруло-нефрит, ревматоїдні васкуліти, системний червоний вовчак) і метаболічного (цукровий діабет, метаболічний синдром, амілоїдоз, подагра) характеру, полікістоз та ін.;
- *постренальні* – тривала обструкція сечових шляхів.

Патогенез зумовлений прогресуючим зменшенням кількості функціонуючих нефронів. Початкові ознаки ХНН спостерігають у разі зменшення кількості нефронів до 50–30 % початкової. Клінічно виражена картина розвивається у тому випадку, якщо гинуть 70–90 % нефронів, а величина клубочкової фільтрації становить менше 20 % від початкової. Подальше зниження клубочкової філь-

трації (нижче 10 %) призводить до розвитку уремії (термінальна стадія ниркової недостатності).

За клінічним перебігом виділяють такі стадії ХНН:

- *латентну*, яка може тривати багато років без будь-яких клінічних проявів;
- *початкову*, або *стадію поліурії*, яка розвивається після загибелі понад 50 % нефронів і характеризується поліурією в результаті порушення реабсорбції натрію та води;
- *олігурії і анурії*, що виникають при загибелі понад 70 % нефронів і зниженні ШКФ нижче 20 % норми;
- *уремії*, яка розвивається при зниженні ШКФ нижче 10 %.

При ХНН діурез змінюється неістотно, а в початковій стадії він може бути дещо збільшеним (поліурія), що зумовлено обмеженням реабсорбції води з дистальної частини каналців нефронів і збірних трубочок і зниженням концентраційної здатності нирок (гіпо-, ізостенурія).

Порушення осмотичного й об'ємного гомеостазу при ХНН не відіграють вирішальної ролі, як при ГНН. Ці ознаки, а також азотемія виникають лише в термінальній стадії ХНН, коли значно сповільнюється фільтрація і виникає олігурія. При поліурії можливі також гіповолемія, внутрішньо- й позаклітинна дегідратація, гіпонатріємія, більш постійні гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпермагніємія. Набряків у цій стадії немає. В олігоануричній стадії ХНН спостерігають гіперволемію, гіпергідратацію поза- і внутрішньоклітинного простору, тобто клінічну картину водного отруєння (набряк головного мозку, легень), гіпонатріємію, гіперкаліємію, гіпокальціємію, з якою пов'язують розвиток остеодистрофії та остеомаліяції. Істотного значення набувають також порушення КОС на зразок ренального (азотемічного) ацидозу.

Уремія (сечокрів'я) – термінальна стадія ХНН, яка характеризується зменшенням маси діючих нефронів і ШКФ нижче 10 %. Основні прояви уремії зумовлені насамперед ретенційною азотемі-

єю в результаті зниження екскреції кінцевих продуктів азотистого обміну. Ступінь азотемії відображає ступінь зменшення кількості нефронів. Виявлено понад 200 токсичних речовин, накопичення яких у крові при ХНН викликає інтоксикацію організму і пов'язані з нею анорексію (патологічне зниження апетиту), диспепсію (блювання, пронос), зменшення маси тіла, загальну слабкість, головний біль, апатію, порушення смаку, слуху, болісний свербіж шкіри, поліневрит, розлади дихання, прогресуючу анемію, уремичний перикардит, міокардит, плеврит, артрит, судоми, кому. Основним показником, пропорційним зменшенню кількості нефронів, є підвищення рівня креатиніну в плазмі крові.

Наростання інтоксикації ЦНС супроводжується розвитком уремичної коми (затьмарення свідомості, відсутність активних рухів і рефлексів).

У розвитку цих порушень важливу роль відіграють розлади метаболізму: гіперкаліємія, гіперфосфатемія, гіпермагніємія, гіпо- або гіпернатріємія, метаболічний ацидоз, гіпергідратація, які виникають у результаті порушення усіх функцій нирок. Велике значення мають і гормональні порушення у зв'язку з ренальною затримкою в організмі гормону росту, глюкагону, інсуліну, пролактину та ін. Недостатнє утворення в нирках ЕП спричиняє анемію, яка одночасно з порушеннями функції серцево-судинної системи призводить до гіпоксії. У нирках менше утворюється кальцитріолу, що зумовлює виникнення гіпокальціємії.

Патогенетичною основою прогресування ХНН є поступове й незворотне зменшення кількості функціонуючих нефронів унаслідок їх загибелі. Нині відомо два основних механізми прогресуючої загибелі нефронів.

Перший – *імунологічний* – як наслідок автоімунного пошкодження нефронів, коли в результаті первинного етіологічно зумовленого ураження у нирках утворюються білки-автоантигени

зі зміненою структурою, які в подальшому стають об'єктом імунного пошкодження, насамперед клубочків.

Другий – *зумовлений гіперфільтрацією діючих нефронів*, яка є механізмом компенсації при зменшенні кількості нефронів, але сама по собі в результаті функціонального перевантаження каналцевого відділу (зростання реабсорбції натрію, білка тощо) призводить до виснаження каналців і їх пошкодження з подальшою загибеллю нефронів або розвитком тубулоінтерстиціального синдрому. Останній супроводжується дистрофічно-атрофічними процесами в ниркових каналцях з утворенням сполучної тканини в інтерстиції нирок, особливо в мозковій речовині (див. «Роль гіперфільтрації в прогресуванні ХХН та її залежність від натрієвого балансу» в главі V. «Механізми прогресування ниркових хвороб та методи визначення функціонального стану нирок»).

Тубулоінтерстиціальний синдром

Тубулоінтерстиціальний синдром – особлива форма ураження нирок, для якої характерна атрофія епітелію каналців нефронів у поєднанні з вираженим склерозом стромы й порушенням основних каналцевих функцій, що виникають у відповідь на вплив різних токсичних, метаболічних, фізичних (іонізуюче випромінювання) та інфекційних факторів.

Тубулоінтерстиціальний синдром є одним із головних патологічних станів, що визначають швидке прогресування пошкодження ниркових каналців і розвиток хронічних захворювань нирок. Патоморфологічно він поєднує в собі дифузну гіалінову, гіаліново-гідропічну дистрофію або атрофію каналців нирок та зміни ниркового інтерстицію у вигляді клітинних інфільтратів, набряку і склерозу.

Патогенез. Розвиток тубулоінтерстиціального синдрому починається, як правило, з патології проксимального відділу нефрону,

оскільки він є дуже чутливим до гіпоксії та токсичних уражень. Порушення функції проксимальних каналців нефрону проявляються ренальною глюкозурією, ренальною фосфатурією, нирковим каналцевим ацидозом, синдромом Фанконі тощо.

Оскільки тонка регуляція водно-електролітного обміну здійснюється переважно дистальними каналцями й збірними трубками, то їх пошкодження при тубулоінтерстиціальному синдромі призводить до порушення механізмів осмотичного концентрування і розбавлення сечі.

Порушення реабсорбції натрію нефроцитами *macula densa* дистального відділу нефрону сприймається юкстагломерулярними (секреторними) клітинами приносячої артеріоли ниркових клубочків кіркових нефронів як нестача натрію в організмі. Це стимулює вироблення юкстагломерулярними клітинами протеолітичного ферменту – реніну, який утворює ангіотензин I із ангіотензиногену плазми крові. Ангіотензин I далі під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) перетворюється, в тому числі безпосередньо в нирках, на ангіотензин II (АТ II), тобто активується ниркова ренін-ангіотензинова система (РАС).

Під впливом АТ II відбувається спазм приносячих артеріол ниркових клубочків, що призводить до зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), а отже і зменшення фільтраційної фракції іонів натрію. Крім того, АТ II стимулює вироблення альдостерону в клубочковій зоні кори надниркових залоз, що підсилює реабсорбцію натрію в збірних трубках до тих пір, поки вони ще функціонують. Ці два механізми забезпечують функціонування *тубулогломерулярного і тубулотубулярного зворотніх зв'язків*, які дозволяють зменшити втрату організмом натрію за умови порушення його проксимальної реабсорбції. Це є дуже важливим, оскільки за нормальних умов проксимальні каналці реабсорбують 65 % профільтрованого натрію.

Спазмування аферентних артеріол, крім зниження ШКФ, зумовлює виникнення ішемії кіркової речовини нирок, її гіпок-

сію, некроз та склерозування, що може призвести до фатального пошкодження та руйнування і проксимальних, і дистальних звивистих канальців.

Активация ниркової РАС при тубулоінтерстиціальному синдромі стимулює фіброз і склерозування ниркового інтерстицію ще й за рахунок того, що АТ II, крім зазначених вище впливів, також є потужним фактором росту, який активує міграцію і проліферацію клітин сполучної тканини та синтез ними колагену і протеогліканів.

АТ II з кров'ю потрапляє в мозкову речовину нирок і в сосочки, де спазмує судини, викликає венозну гіперемію, тромбоз, гіпоксію з наступною заміною фібрину на колаген, а паренхіми на сполучну тканину.

Порушення осморегулюючої функції нирок з розвитком ізогіпостенурії обумовлено перш за все склеротичним пошкодженням ниркового сосочка, що доповнює первинне пошкодження коркової і мозкової речовини нирок.

Ішемічне і реперфузійне пошкодження приносної артеріоли із зниженням її чутливості до АТ II за участі реакцій перекисного окиснення ліпідів, а також розповсюдження вазоконстрикторного впливу АТ II на виносну артеріолу викликає збільшення ШКФ з розвитком гіперфільтрації в кожному нефроні.

Темпи прогресування токсичних та ішемічних нефропатій, що супроводжуються розвитком тубулоінтерстиціального синдрому, мало пов'язані з імунними механізмами. Вони визначаються в основному рівнем гіперфільтрації, який залежить від швидкості втрати функціонуючих нефронів у гострому періоді захворювання, вмісту солі та білка в раціоні харчування, впливу певних медіаторів і гормонів. Особливо важливу роль в прогресуванні нефропатії з тубулоінтерстиціальним синдромом грає патологічна активация ниркової ренін-ангіотензинової системи у відповідь на токсичне та ішемічне пошкодження ниркової тканини.

Глава II

РОЛЬ НИРОК У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ

Водно-електролітний обмін – підтримання сталої кількості води в організмі з певним перерозподілом її між водними секторами (компартаментами) і суворим підтриманням їх іонного складу й осмолярності.

Нормальна життєдіяльність клітин, що є основною морфофункціональною одиницею організму людини, може здійснюватися лише в умовах їх оточення водним розчином сталої складу, який Клод Бернар назвав внутрішнім середовищем організму. Вода як універсальний біологічний розчинник міститься також і всередині клітин, що забезпечує обмін речовин і метаболізм. Причому, якщо склад внутрішньоклітинних розчинів дещо відрізняється в різних органах і організмах, то іонний склад позаклітинної рідини завжди однаковий і подібний до океанської води (табл. 1).

Таблиця 1

Середні значення концентрації основних іонів у біологічних рідинах людини

Рідина	Na ⁺ , мекв/л	K ⁺ , мекв/л	Cl ⁻ , мекв/л	HCO ₃ ⁻ , мекв/л
Внутрішньоклітинна	12–38	100–150	4–50	12
Плазма крові	142	4,5	104	24
Міжклітинна	140	4,4	117	27
Шлунковий сік	60	15	130	0
Вміст тонкої кишки	130	10	70	80
Вміст товстої кишки	30	80	20	25
Діарейна рідина	60	45	40	50
Піт	30	5	35	0

Це пов'язано з тим, що перші клітини виникли й мільярди років розвивалися в первісному океані, неорганічний склад якого багатоклітинні організми навчилися відтворювати штучно в міжклітинній рідині, щоб забезпечити гомеостаз і нормальну життєдіяльність своїх клітин.

Вміст води в організмі та її перерозподіл між компартментами. Загальна кількість води у новонароджених (табл. 2) досягає 75–80 %, а у дітей віком 5 років і дорослих чоловіків – 60 %. У жінок і чоловіків з надлишковою масою тіла вміст води в організмі становить 50–55 %, а в осіб похилого віку – 45–55 %.

Таблиця 2
Середнє значення загального вмісту води в організмі й деяких його компартментах відносно маси тіла (%)

Вік, стать, кількість жиру	Загальна кількість води	Внутрішньо- клітинна вода	Позаклітинна вода	
			плазми	інтерстицію
Новонароджені	75–80	34	5,5	34–39
Дорослі	60	40	4,5	14
Худі чоловіки	65	41	5	17
Чоловіки і жінки з над- лишковою масою тіла або особи похилого віку	50	36	4	9

Уся вода розподіляється між двома основними компартментами (водними секторами, просторами): внутрішньоклітинним і позаклітинним. У дорослої людини 2/3 води міститься всередині клітин, у дитини грудного віку – близько половини, а у новонародженого – ще менше. При цьому внутрішньоклітинний об'єм найбільш сталий, а зміна загальної кількості води відбувається за рахунок позаклітинного компартменту. Позаклітинна рідина ділиться на внутрішньосудинну (плазма крові), інтерстиціальну і трансцелюлярну, до якої належать спинномозкова, плевральна,

перикардіальна, внутрішньоочеревинна, синовіальна рідини, а також вода, що міститься у травному каналі.

Найбільш сталим з усіх позаклітинних компартментів є об'єм внутрішньосудинної рідини, від якого залежить нормальна робота серцево-судинної системи, а отже, й існування організму. Він майже не відрізняється у дітей і дорослих. Якщо у дорослих плазма крові становить близько 5 % маси тіла, а сама плазма на 90 % складається з води і на 7 % – з білка, то внутрішньосудинна вода становить близько 4,5 % маси тіла. Менш стабільна інтерстиціальна, або міжклітинна, рідина, до якої належить і лімфа. У новонароджених вона становить близько 1/2 всієї води, а у дорослих – лише 1/4. Частина трансцелюлярної води в нормальних умовах становить 1–3 % маси тіла, але може значно збільшуватися, наприклад при асциті.

Осмотично активні речовини й осмотичний тиск у нормі і при патології. Вода утримується у рідинних компартментах завдяки розчиненим у ній речовинам, які поділяють на електроліти та неелектроліти. Електроліти – це речовини, що дисоціюють у розчині на заряджені катіони й аніони, а неелектроліти – це речовини, які не дисоціюють, наприклад, глюкоза, сечовина, креатинін, білірубін. Концентрація розчинених речовин зумовлює осмотичний тиск розчинів, тому ці речовини називаються *осмотично активними*. Концентрація осмотично активних речовин, або осмотичний тиск, тобто сила, з якою притягується й утримується вода, визначається не розмірами, а кількістю іонів, молекул, колоїдних частинок. Осмотичний тиск виражається осмолярністю, тобто кількістю мілімолів розчинених речовин в 1 л розчинника (одиниця вимірювання – мосмоль/л), або осмоляльністю, тобто кількістю мілімолей розчинених речовин в 1 кг розчинника (одиниця вимірювання – мосмоль/кг). Завдяки наявності в плазмі крові білка її осмоляльність трохи вища від осмолярності, проте відмінність між ними в біологічних рідинах несуттєва.

Кожний компартмент відокремлений від іншого перегородками, проникними для води завдяки тому, що стінки капілярів легко пропускають між ендотеліоцитами воду і солі, а ліпідні мембрани більшості клітин, у тому числі ендотеліоцитів, мають білкові водні канали – aquaporins. Тому осмотичний тиск однаковий у всіх водних секторах і в нормі становить 290 ± 10 мосмоль/л, що відповідає осмолярності первісного океану. У нормальних умовах збільшення або зменшення осмолярності не перевищує 1 %. Осмолярність плазми крові понад 300 мосмоль/л називають *гіперосмолярністю*, а нижче 280 мосмоль/л – *гіпоосмолярністю*. Осмолярність вище 340 мосмоль/л або нижче 260 мосмоль/л є причиною розвитку коми.

Ефективні осмотично активні речовини як головна рушійна сила переміщення води між компартментами. Усі осмотично активні речовини діляться також на ефективні та неефективні. До ефективних речовин належать ті, які не можуть вільно перетинати межу між двома компартментами, а тому утримують воду в одному з них. На межі між кров'ю й інтерстицієм ефективними осмотично активними речовинами є лише білки плазми крові, оскільки солі, глюкоза й сечовина вільно проходять через стінку капіляра. Тиск, що створюється білками плазми крові (альбумінами, α_1 -глобулінами), називається *онкотичним*. Його частка в загальному осмотичному тиску крові незначна, всього 2 мосмоль/л, але зміна саме цього показника викликає переміщення води між судинним руслом і тканинами.

Через плазматичну мембрану клітин вільно проникають алкоголь та інші жиророзчинні речовини. При наявності на клітинній мембрані aquaporins через клітини проходять вода й фізіологічна кількість сечовини, а за наявності достатньої кількості ГЛЮТ – нормальна кількість глюкози, а солі й надлишок глюкози не проходять. Тому на межі позаклітинної та внутрішньоклітинної рідини ефективними осмотично активними речовинами є внутрішньоклі-

тинні білки, іони солей і надлишок глюкози. Оскільки, як видно з табл. 5, осмолярність плазми крові й міжклітинної рідини на 90 % залежить від натрію і супутніх йому аніонів, то й об'єм позаклітинної рідини в першу чергу визначається кількістю у ній натрію.

Підвищення осмолярності позаклітинної рідини при гіпернатріємії або гіперглікемії спричиняє пасивний вихід води з клітин через ацварогіни за осмотичним градієнтом, що зумовлює зморщування клітин, а зниження осмолярності позаклітинної рідини призводить до набухання клітин. Це особливо небезпечно для функціонування клітин головного мозку і може спричинити розвиток коми. Тому для забезпечення оптимальних умов існування клітин організм насамперед підтримує сталість осмолярності, а не об'єму позаклітинної рідини.

Механізми підтримки нормальної осмолярності позаклітинної рідини. Підвищення осмолярності позаклітинної рідини порівняно з нормальною лише на 1 % подразнює осморорецептори гіпоталамуса, активуючи секрецію антидіуретичного гормону (АДГ) нейронами супраоптичного й паравентрикулярного ядер гіпоталамуса через задню частку гіпофіза. Під впливом АДГ в люменальну мембрану нефроцитів збірних трубок вбудовується трансмембранний білок аквапорин-2 (АКП-2), який підвищує проникність цього відділу нефрону для води й сечовини та активує їх реабсорбцію. При цьому АДГ, стимулюючи синтез простагландинів у нирках, зумовлює і натрійуретичний ефект, який прискорює ліквідацію гіперосмії. Гіперосмолярність за допомогою впливу на центральні осморорецептори викликає відчуття спраги, яке змушує людину пити воду. Крім того, підвищення концентрації Na^+ і Cl^- в крові та канальцевій рідині в зоні масива денса гальмує продукування реніну, що пригнічує синтез ангіотензину II і альдостерону, а це, у свою чергу, гальмує реабсорбцію і посилює екскрецію Na^+ нирковими канальцями.

Зниження осмолярності позаклітинної рідини, навпаки, зумовлює блокування секреції АДГ, зникнення відчуття спраги й активацію ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС). Все це спричиняє прискорене виведення з організму води, затримку натрію і, як результат, підвищення осмолярності позаклітинної рідини до норми.

Механізми підтримання сталості об'єму і тиску крові. Іншими стимулами для посилення спраги й секреції АДГ є **зменшення ОЦК** або **зниження артеріального тиску**. Інформацію про зміни об'єму і тиску крові сприймають барорецептори, розташовані в стінках аорти й сонних артерій, у передсердях, шлуночках серця, вінцевих судинах і легеневицях венах. Ці рецептори є механорецепторами, що реагують на розтягнення судинної стінки або серця. Для механізмів регуляції об'єму рідини, ймовірно, більш важливі серцево-легеневі барорецептори, які реагують на зміну центрального венозного тиску й об'єму крові, а тому називаються *волюморекцепторами*. Зменшення ОЦК або зниження артеріального тиску не менше ніж на 10 % знижує інтенсивність імпульсів, що надходять від волюморекцепторів у гіпоталамус, це посилює спрагу та підвищує секрецію АДГ, а від барорецепторів аорти й сонних артерій – у судиноруховий центр довгастого мозку, який підвищує активність симпатoadреналової системи. Активація симпатoadреналової системи за допомогою впливу на β -адренорецептори викликає тахікардію, на α -адренорецептори – підвищує тонус судин, на β_1 -адренорецептори гранулярних клітин юкстагломерулярного апарату нирок – стимулює секрецію реніну і, впливаючи переважно через α_1 -адренорецептори на Na^+/H^+ -антипорт (протипереносник), безпосередньо підвищує реабсорбцію Na^+ в проксимальних канальцях нефрону. Крім того, гранулярні клітини, які синтезують і секретують ренін, самі діють як барорецептори і посилюють секрецію при зниженні артеріального тиску. Активація РААС збільшує

реабсорбцію Na^+ , що підвищує осмолярність крові, а це, у свою чергу, ще більше стимулює секрецію АДГ і, відповідно, посилює реабсорбцію води. Крім того, активована симпатoadреналова система й АДГ, звужуючи артеріоли ниркових клубочків, знижують швидкість клубочкової фільтрації і, відповідно, екскрецію натрію та води. Ангіотензин II до того ж є потужним стимулятором нейронів гіпоталамуса, які відповідають за відчуття спраги.

При збільшенні об'єму позаклітинної рідини, особливо ОЦК, або при підвищенні артеріального тиску більш ніж на 10 % реакції організму будуть, навпаки, спрямовані на виведення натрію та води із сечею. Крім гальмування РААС і пригнічення секреції АДГ розтягнення передсердь у разі збільшення ОЦК стимулює секрецію кардіоміоцитами передсердного (атріального) натрійуретичного пептиду (ПНП), який знижує реабсорбцію Na^+ в проксимальних каналцях нефрону, гальмує синтез реніну, альдостерону й АДГ і підвищує швидкість клубочкової фільтрації. Натрійуретичну дію також справляють простагландини (ПГ, PG) E_2 та I_2 і NO, що утворюються в нирках при підвищенні артеріального тиску.

За допомогою **зіставлення механізмів підтримання осмолярності з механізмами забезпечення сталості об'єму** встановлено, що, по-перше, для організму пріоритетним є підтримання осмолярності, по-друге – в обох випадках задіяно однакові діуретичні, антидіуретичні, натрійуретичні й антинатрійуретичні механізми. Відмінність полягає у тому, що при забезпеченні сталості об'єму або тиску крові активація чи зниження реабсорбції води збігається з активацією або пригніченням реабсорбції натрію, тоді як при порушенні осмолярності все відбувається навпаки. Так, при підвищенні осмолярності позаклітинної рідини посилення реабсорбції води супроводжується пригніченням реабсорбції натрію, а при зниженні – зменшення надходження та прискорене виведення води із сечею відбувається на тлі посиленої реабсорбції натрію.

Види, причини та наслідки порушень водно-електролітного обміну

Порушення балансу між надходженням і виведенням води викликає зневоднення (дегідратацію, ексікоз, гіпогідратацію, гіпогідрію) або накопичення води в організмі (гіпергідратацію, гіпергідрію). Залежно від змін осмолярності позаклітинної рідини гіпо- та гіпергідратацію поділяють на *ізоосмолярну*, *гіпоосмолярну* і *гіперосмолярну* (рис. 1).

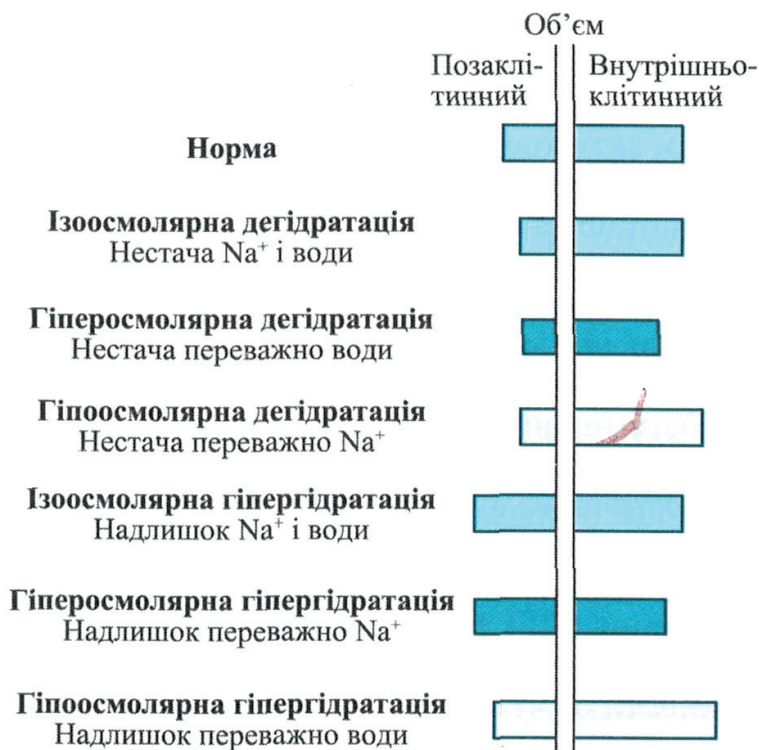


Рис. 1. Співвідношення позаклітинної (ліворуч) і внутрішньоклітинної (праворуч) рідини в нормі та при патології

Дегідратация розвивається у тих випадках, коли виведення води перевищує її надходження (негативний водний баланс). Причинами можуть бути порушення надходження води до організму (водне голодування, розлад ковтання, атрезія стравоходу, коматозний стан тощо) або підвищена її втрата (пронос, блювання, крововтрата, поліурія, гіпервентиляція, посилене потовиділення, втрата рідини з ексудатом і трансудатом – опік тощо), а також поєднання цих порушень.

Зневоднення зумовлює тяжкі наслідки, пов'язані зі зменшенням ОЦК (гіповолемія) і підвищенням в'язкості крові. Порушення кровообігу спричиняє гіпоксію тканин, яка впливає насамперед на ЦНС. Це може проявлятися затьмаренням свідомості, галюцинаціями, розвитком коматозного стану. Порушуються також функції нервових центрів, ритм дихання, підвищується температура тіла. Значне зниження артеріального тиску може супроводжуватися порушенням клубочкової фільтрації, олігурією, гіперазотемією та негазовим ацидозом.

Добре відомо, що при нормальній концентрації глюкози в крові осмолярність позаклітинної рідини досить точно можна розрахувати за формулою:

$$P \text{ (мосмоль/л)} = 2 \cdot \{[Na^+] + [K^+]\} \text{ (мекв/л)}.$$

Отже, осмолярність плазми крові й міжклітинної рідини залежить переважно від кількості в них іонів натрію. Оскільки вміст травного каналу (див. табл. 1), сеча при нецукровому (порушення секреції або рецепції АДГ) і цукровому діабеті й особливо піт і пара містять менше порівняно з плазмою крові солей натрію, то блювання, пронос, гіперсаливація, гіпервентиляція, посилене потовиділення та поліурія спричиняють *гіперосмолярну дегідратацию*. Гіперосмолярність (гіпернатріємія) особливо виражена у дітей раннього віку, що зумовлено високим рівнем ангіотензину II й аль-

достерону в крові, зниженою швидкістю клубочкової фільтрації, низькою концентраційною здатністю нирок, порівняно великою площею поверхні тіла, прискореним диханням і недосконалістю регуляторних механізмів, що забезпечують екскрецію надлишку натрію. Унаслідок цього у дітей перших років життя гіперосмолярне зневоднення при гострих захворюваннях травного каналу, що супроводжуються блюванням і/або діареєю, а також у разі посиленого потовиділення та гіпервентиляції, які виникають при гарячці й у спекотну погоду, спостерігається частіше, ніж у дорослих, і є тяжким ускладненням, яке може призвести до смерті.

Підвищення осмотичного тиску позаклітинної рідини спричиняє вихід води з нервових клітин за осмотичним градієнтом і їх *зморщування*, що зумовлює відчуття спраги, дратівливість, сонливість і судоми. Якщо доросла людина при цьому п'є воду, *гіперосмолярність змінюється на нормосмолярність, а в разі надмірного вживання безсольових напоїв – на гіпоосмолярність*, яка викликає надходження води всередину клітин. Дітям грудного віку рідину слід давати часто, але дрібними порціями, щоб запобігти як гіперосмолярній дегідратації, так і гіпоосмолярній гіпергідратації. Дорослим у спекотну погоду необхідно пити підсолену воду.

Гіпоосмолярна дегідратація виникає також у результаті втрати натрію з сечею при недостатності кіркової речовини надниркових залоз (хвороба Аддісона), при інтенсивному застосуванні діуретиків і в поліуричній фазі гострої ниркової недостатності. Оскільки при гіпоосмолярній гіпогідратації основні втрати рідини спостерігаються у позаклітинному секторі, то швидко розвиваються ознаки дегідратації зі зменшенням ОЦК: зниження тургору шкіри, сухість слизових оболонок, тахікардія, ортостатична гіпотензія, слабка пульсація яремних вен та олігурія. Зниження осмотичного тиску в позаклітинній рідині зумовлює перехід води в клітини і їх *набухання* з розвитком симптомів підвищеного внутрішньочерепного тиску (блювання, головний біль, затьмарення свідомості, бра-

дикардія, апатія). Переміщення води у внутрішньоклітинну рідину посилює гіповолемію, згущення крові й порушення кровообігу.

Ізоосмолярна дегідратація, класичними прикладами котрої є гостра крововтрата й виражений опік шкіри, у разі яких організм рівномірно втрачає солі й воду, супроводжується зменшенням об'єму позаклітинної рідини без зміни кількості води всередині клітин.

Гіповолемія (зменшення ОЦК), що супроводжує виражену дегідратацію будь-якої осмолярності, може викликати розвиток колапсу і шоку з гострою нирковою недостатністю.

Гіпергідратація буває загальною та з переважним скупченням рідини в окремих компартментах. Так, накопичення води в інтерстиції називається набряком (*oedema*), у плазмі крові – гіперволемією, у внутрішньоклітинній рідині – набуханням клітин, а в серозних порожнинах – водянкою (*hydrops*); водянку черевної порожнини називають асцитом (*ascites*), плевральної порожнини – гідротораксом (*hydrothorax*), шлуночків мозку – гідроцефалією (*hydrocephalus*), порожнини перикарда – гідроперикардом (*hydropericardium*). Скупчення незапальної рідини має назву «транссудат», а запальної – «ексудат».

Ізоосмолярна гіпергідратація, яка може виникнути при надмірному введенні ізотонічного розчину NaCl або інших сольових кровозамінників, характеризується збільшенням кількості води в позаклітинній рідині без істотної зміни об'єму внутрішньоклітинної рідини.

Гіперосмолярна гіпергідратація у дорослих спостерігається при вторинному гіперальдостеронізмі (серцева або печінкова недостатність, нефротичний синдром) і дуже рідко – при вживанні сольових розчинів; у дітей можлива в період новонародженості й у віці до 1 року при надлишковому вживанні натрію. При цьому вода накопичується переважно в позаклітинній рідині з розвитком генералізованих набряків.

Гіпоосмолярна гіпергідратація (водне отруєння) може виникати або у дітей раннього віку у зв'язку з недорозвиненням нирок і систем їх регуляції, або у дорослих і дітей різного віку при неадекватно підвищеній секреції АДГ чи при надлишковому парентеральному введенні розчинів, що не містять електролітів (наприклад, розчин глюкози, який після утилізації глюкози перетворюється на дистильовану воду). При цьому вода потрапляє у клітини, що спричиняє їх набухання.

В експерименті на тваринах гіпоосмолярну гіпергідратацію можна викликати повторним введенням води в шлунок. Одноразове водне навантаження у здорових тварин зазвичай не призводить до тяжких наслідків. Згідно з результатами досліджень, при надлишковому надходженні води в кров, навіть в об'ємі, що дорівнює масі крові, об'єм води в крові мало змінюється (М. Н. Зайко). Це зумовлено затримкою води в печінці, м'язах, селезінці, шкірі, а також посиленням виведенням її з організму. Однак при порушенні регуляції водного обміну навіть незначне водне навантаження може призвести до гіпергідратації. Так, експериментальну гіпергідратацію можна викликати шляхом водного навантаження з одночасним введенням вазопресину, альдостерону або видаленням надниркових залоз. Та обставина, що адреналектомовані тварини, які переважно гинуть від втрати солей натрію та зневоднення, погано переносять водне навантаження, пояснюється зниженням артеріального тиску, а отже, і швидкості клубочкової фільтрації після видалення надниркових залоз.

Гіперволемія при вираженій гіпергідратації будь-якої форми може спричинити гостру серцеву недостатність і набряк легень.

Набухання клітин можливе й без зміни осмолярності позаклітинної рідини. Це пов'язано з тим, що плазматичні мембрани не є абсолютно непроникними для іонів. Останні можуть проходити через клітинні мембрани селективними іонними каналами. Іони калію за градієнтом концентрації постійно «виходять» із клітин,

а іони натрію – «заходять» у клітини. Це зумовлює збільшення кількості Na^+ в клітинах лише в умовах недостатності Na^+, K^+ -АТФази, що виникає у разі енергодефіциту клітин, наприклад, в умовах гіпоксії. Оскільки кожен іон натрію зв'язує 14 молекул води, а іон калію – лише 10, накопичення натрію у клітинах викликає їх набухання, унаслідок чого підвищується проникність цитолемі через механо- й АТФ-залежні канали і прискорюється надходження натрію та кальцію всередину клітин і вихід калію з клітин, що, у свою чергу, пошкоджує клітини, а також порушує біоелектричні процеси в нервових і м'язових клітинах (міоцитах).

Набряки, відповідно до теорії Е. Старлінга (1896), виникають або внаслідок посилення фільтрації води з капілярів у міжклітинну рідину під впливом підвищеного гідростатичного тиску крові на венозному кінці капіляра, або в результаті гальмування осмотичного висмоктування інтерстиціальної рідини білками плазми крові при зниженні онкотичного тиску крові і/або підвищенні онкотичного тиску тканин (рис. 2).

Найчастіше причиною підвищення гідростатичного тиску крові в умовах патології є вади клапанів серця, які зумовлюють застійну правошлуночкову серцеву недостатність і застій крові у венах. Крім того, венозний тиск підвищується у результаті здавлення та закупорювання (тромбозу) вен, порушення їх клапанного апарату, під час тривалого перебування у положенні стоячи.

Підвищення гідростатичного тиску крові спостерігається також при збільшенні ОЦК. Гіперволемія, у свою чергу, може бути наслідком затримки натрію та води при нирковій недостатності або у разі посилення їх реабсорбції. Останнє, зокрема, спостерігається при лівошлуночковій серцевій недостатності, коли зменшується приплив артеріальної крові до юктагломерулярного апарату нирок і знижується артеріальний тиск у приносячій артеріолі без зменшення ОЦК. Усе це імітує крововтрату та викликає, згідно з вищеописаними механізмами, стимуляцію РААС, розвиток вторин-

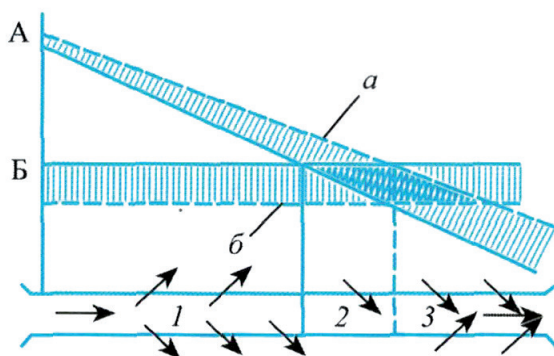


Рис. 2. Механізм розвитку набряку в результаті змін гідростатичного (А) й онкотичного (Б) тиску (за Старлінгом, 1896):

1 – артеріальна частина капіляра (рідина входить у судини);
2 – зона рівноваги; **3** – венозна частина капіляра (рідина з тканин надходить у кров); **пунктирні лінії: а** – підвищення гідростатичного тиску крові; **б** – зниження онкотичного тиску крові при патології; **суцільні лінії:** нормальні показники гідростатичного й онкотичного тиску крові

ного гіперальдостеронізму і підвищення секреції АДГ, що посилює ниркову реабсорбцію натрію та води з розвитком гіперволемії. Так виникає «помилка регуляції», яка посилює набряк. Ганс Сельє назвав подібні явища *хворобами адаптації*.

Локальне підвищення гідростатичного тиску крові в системі ворітної вени при цирозі печінки та застійній серцевій недостатності спричиняє розвиток асцити.

Зниження онкотичного тиску крові виникає внаслідок порушення синтезу білків плазми крові при голодуванні та печінковій недостатності, або у разі їх втрати з сечею при нефротичному синдромі, або внаслідок виходу білків з крові в інтерстицій при підвищенні проникності стінки капілярів. Останнє виникає при дії на судинну стінку кінінів, амінів, NO і ейкозаноїдів (проста-

гладини та лейкотрієни) в умовах алергії та запалення, інфекції, гіпоксії, ацидозу і токсикозу. Білки плазми крові, які виходять у міжклітинну рідину, можуть повернутися в кров лише через лімфатичну систему. Оскільки лімфатичні капіляри при набряку здавлюються, білки крові затримуються в інтерстиції, що зумовлює підвищення онкотичного тиску тканин. При запаленні, алергії та гіпоксії виникає місцевий і/або системний ацидоз, який активує протеолітичні ферменти, що руйнують макромолекули в тканинах і тим самим збільшують кількість осмотично активних речовин. Це у свою чергу зумовлює підвищення онкотичного тиску тканин.

Зниження онкотичного тиску крові й підвищення онкотичного тиску тканин спричиняє вихід води із судин у міжклітинну рідину, наслідком чого є зменшення ОЦК. Регуляторні системи сприймають це як ознаку крововтрати і стимулюють реабсорбцію натрію та води нирками згідно з вищеописаними механізмами. Таким чином, у патогенезі системних (генералізованих) набряків будь-якої етіології має місце надлишкова затримка нирками натрію та води.

Залежно від причини й механізму виникнення розрізняють системні набряки внаслідок ураження серця (недостатності кровообігу), нирок, печінки, при голодуванні (кахектичний) і переважно локальні (запальний, токсичний, нейрогенний, алергічний, лімфогенний та ін.).

Набряк унаслідок серцевої недостатності (застійний набряк) виникає переважно як результат венозного застою та підвищення венозного тиску, яке супроводжується посиленням фільтрації плазми крові в капілярах. Гіпоксія, що розвивається, зумовлює порушення трофіки та посилення проникності судинної стінки. Велике значення при цьому має затримка натрію та води, викликана активацією РААС (Рис. 3).

Набряк унаслідок ураження нирок. У патогенезі набряку при гострій нирковій недостатності первинне значення набуває



Рис. 3. Патогенез набряку, внаслідок серцевої недостатності

зменшення швидкості клубочкової фільтрації, що зумовлює затримку води в організмі. Підвищується також реабсорбція натрію у проксимальних канальцях, у чому, очевидно, певну роль відіграє вторинний гіперальдостеронізм, оскільки антагоніст альдостерону – спіронолактон (синтетичний стероїд) – дає діуретичний і натрійуретичний ефект. При нефротичному синдромі основним механізмом набряку є зниження онкотичного тиску крові в результаті протеїнурії, яка призводить до виникнення гіпопротеїнемії.

У розвитку *набряку внаслідок ураження печінки* найважливішу роль також відіграє гіпопротеїнемія, зумовлена порушенням синтезу білків у печінці. Певне значення має порушення інактивації альдостерону. До розвитку асцити при цирозі печінки призводять погіршення кровообігу в печінці та підвищення гідростатичного тиску крові в системі ворітної вени.

Причинами *кахектичного (голодного) набряку* є аліментарна дистрофія (голодування). В основі його патогенезу лежить зниження онкотичного тиску крові внаслідок гіпопротеїнемії, зумовленої порушенням синтезу білків, і підвищення проникності стінки капілярів, пов'язаного з порушенням трофіки судин.

У патогенезі *запального, алергійного й токсичного набряків*, які є переважно локальними (місцевими), основну роль відіграє зниження онкотичного тиску крові та підвищення онкотичного тиску тканин унаслідок підвищення проникності стінки капілярів й активації протеолітичних ферментів у пошкоджених тканинах. Певне значення у патогенезі цих набряків має підвищення гідростатичного тиску крові внаслідок розвитку артеріальної та венозної гіперемії, які виникають у вогнищі ураження під впливом вазоактивних медіаторів (БАР і метаболіти).

У розвитку набряку різної етіології слід розрізняти дві стадії. У першій стадії надлишкова рідина, яка надходить у міжклітинний простір, накопичується переважно в гелеподібних структурах

(колагенові волокна й основна речовина сполучної тканини), збільшуючи масу немобільної, фіксованої міжклітинної рідини. Коли маса фіксованої рідини збільшується приблизно на 30 %, а тиск сягає атмосферного, починається друга стадія, для якої характерне накопичення вільної міжклітинної рідини (рис. 4). Ця рідина здатна переміщатися у міжклітинному просторі під дією сили тяжіння і зумовлює симптом ямки після натискання на набряклу тканину.

Наслідки набряку залежать від його ступеня та локалізації.

Значне скупчення рідини викликає здавлювання тканин, порушення їх трофіки та функцій (див. рис. 4).

Особливо небезпечним є набряк мозку і легень. Скупчення рідини в серозних порожнинах тіла порушує функцію прилеглих органів (утруднення дихання внаслідок гідротораксу).

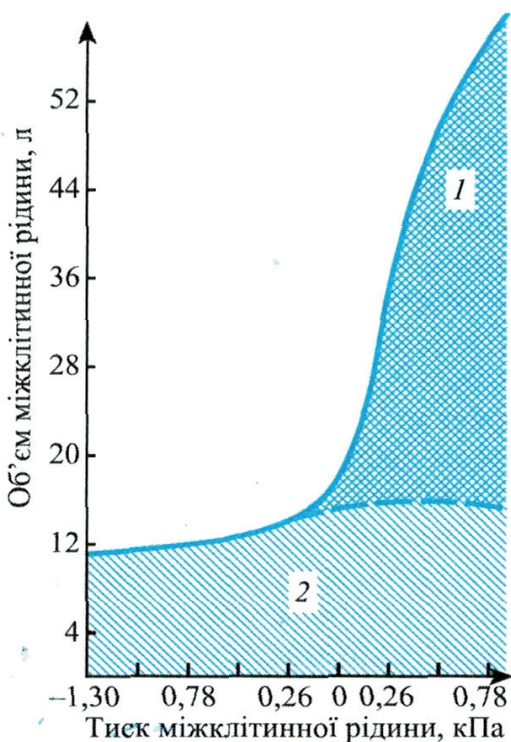


Рис. 4. Залежність об'єму вільної (1) та фіксованої (2) міжклітинної рідини від її тиску, що характеризує дві стадії розвитку набряку (за А.С. Guyton, 1975)

Обмін електролітів і його порушення

Дотепер ми розглядали електроліти винятково як осмотично активні речовини, кількість яких визначає більшу частину осмолярності, а отже, й об'єм компартментів. Ця функція електролітів дуже важлива, але не єдина. Зокрема від градієнта концентрації катіонів у цитоплазмі й інтерстиції залежать збудливість і провідність нервової та м'язової тканин, а від співвідношення фіксованих катіонів та аніонів – КОС організму. Тому здатність підтримувати сталу концентрацію електролітів у позаклітинній рідині (ізоіонія) – одна з найважливіших функцій організму.

Обмін натрію і його порушення. Натрій є головним катіоном позаклітинної рідини, який забезпечує понад 90 % її катіонної осмолярності. У середньому організм людини містить близько 60 мекв Na^+ на 1 кг маси тіла, що становить близько 0,15 % загальної маси тіла: 50 % натрію міститься у позаклітинній рідині, 43 % – у кістках і лише 7 % – усередині клітин. При цьому 70 % натрію можуть вільно обмінюватися. У нормі концентрація Na^+ в плазмі крові становить 135–145 мекв/л, тобто її коливання не перевищують 10 %. Водночас розбіжність показників внутрішньоклітинної концентрації натрію в різних тканинах перевищує 50 %. Потреба організму в натрії, який дуже добре всмоктується в кишках, становить 1–1,5 мекв/кг на добу. Проте доросла людина зазвичай використовує 2,5–3,1 мекв/кг, або 4–5 г натрію на добу у вигляді кухонної солі. Потужна система регуляції обміну натрію, про яку йшлося вище, дає змогу дорослим зберігати баланс цього електроліту при значних змінах у його вживанні. Виведення надлишку натрію, а в разі необхідності – його затримка в нормі здійснюються переважно нирками. Тонка регуляція цієї функції нирок забезпечується альдостероном, який стимулює реабсорбцію Na^+ у збірних трубках. Від альдостерону залежить реабсорбція лише 2 %

профільтрованого натрію, але це становить близько 30 г NaCl на добу. У разі необхідності нирки здатні реабсорбувати і повертати в кров 99,9 % профільтрованого натрію. Крім того, альдостерон стимулює всмоктування натрію у товстій кишці. Тому дефіцит натрію у дорослої людини не спостерігається навіть у разі його вживання по 0,5 г/добу.

Вище згадувалося про те, що нирки дітей раннього віку не здатні виводити надлишок натрію. Це може призвести до розвитку набряків. Однак навіть у разі помірного вживання натрію у дітей спостерігається позитивний натрієвий баланс, оскільки збільшення маси тіла на 1 кг потребує затримки 3 г натрію.

Патологічна затримка натрію в організмі зумовлена значним зменшенням швидкості клубочкової фільтрації або посиленою реабсорбцією натрію під впливом ангіотензину II й альдостерону при вторинному гіперальдостеронізмі, який спостерігається при серцевій, печінковій недостатності й нефротичному синдромі. Вторинним такий гіперальдостеронізм називається тому, що йому передуює посилення вироблення ангіотензину II, який стимулює реабсорбцію Na^+ в проксимальних канальцях. Реабсорбція 1 мекв Na^+ спричиняє затримку 6 мл H_2O в позаклітинній рідині, що при значному накопиченні натрію в організмі призводить до розвитку набряку.

Первинний гіперальдостеронізм, зумовлений утворенням альдостеронпродукуючої пухлини в кірковій речовині надниркових залоз, не є причиною значної затримки натрію та води. Це пов'язано з тим, що в умовах стабільної роботи серця і нормального онкотичного тиску крові затримка Na^+ і H_2O збільшує ОЦК й підвищує артеріальний тиск, унаслідок чого гальмується активність симпатoadреналової та ренін-ангіотензинової систем і підвищується секреція atrial natriuretic peptide, простагландинів і NO. Зниження активності симпатичних нервів і зменшення концентрації angiotensin II зумовлюють пригнічення реабсорбції

Na^+ в проксимальних каналцях, що компенсує посилену альдостеронзалежну реабсорбцію натрію у збірних трубках. Крім того, ПНП, ниркові ПГЕ₂, ПГІ₂ й ендотеліальний релаксуючий фактор (NO) гальмують реабсорбцію натрію і води переважно в збірних трубках.

Дефіцит натрію виникає внаслідок порушення його реабсорбції у нирках при недостатності кіркової речовини надниркових залоз і введенні діуретиків або втрати натрію при діареї та потовиділенні. Наслідки нестачі натрію залежать від характеру змін осмолярності позаклітинної рідини, про що йшлося вище.

Обмін калію і його порушення. Калій є основним катіоном внутрішньоклітинної рідини. Його вміст в організмі людини – близько 54 мекв/кг, що становить 0,2 % всієї маси тіла; 98 % калію міститься всередині клітин і лише 2 % – у позаклітинній рідині; 95 % усього калію може вільно обмінюватися. Концентрація калію всередині різних клітин значно відрізняється. В еритроцитах вона найнижча (100–110 мекв/л), у м'язах – найвища (140–160 мекв/л). У плазмі крові у дорослих концентрація калію в нормі становить 3,8–5,1 мекв/л. Протягом першого тижня життя новонародженого спостерігається гіперкаліємія, тобто підвищення рівня калію у плазмі крові від 5,7 до 8 мекв/л. Це пов'язано з тим, що кількість іонів калію у позаклітинній рідині визначається не стільки його вмістом в організмі, скільки КОС. Ацидоз, який має місце в цьому віці, як правило, супроводжується гіперкаліємією, про що йдеться у відповідному розділі, а алкалоз – гіпокаліємією, тобто зниженням концентрації калію у плазмі крові нижче 3,5 мекв/л. Крім того, оскільки висока внутрішньоклітинна концентрація калію створюється лише завдяки активності Na^+, K^+ -АТФази, навіть незначне її пригнічення при гіпоксії або пошкодженні клітин здатне істотно підвищити концентрацію калію у позаклітинній рідині без зміни загальної кількості цього катіона в організмі. І навпаки, при первинних змінах кількості калію у позаклітинній рідині він

активно «закачується» у клітини за допомогою Na^+, K^+ -АТФази або пасивно виходить із них через селективні калієві канали. Na^+, K^+ -АТФаза у м'язах і деяких інших клітинах активується інсуліном та адреналіном, що дає змогу запобігти гіперкаліємії після їди і під час фізичного навантаження. Головним регулятором балансу калію в організмі, як і інших фіксованих іонів, є нирки. Вони здатні реабсорбувати близько 90 % профільтрованого калію. Фізіологічна втрата калію з сечею та калом становить 1,2 мекв/кг на добу, тому добова потреба організму дорослої людини в цьому електроліті – 1,2–1,5 мекв/кг. У дітей у процесі росту і розвитку потреба в калії досягає 3–7 мекв/кг на добу. Головними джерелами калію для організму є м'ясо, фрукти й овочі.

Гіпокаліємія може виникати в разі: недостатнього надходження калію з їжею; первинного й вторинного гіперальдостеронізму; надлишкового вироблення (хвороба Іценка–Кушинга) або введення глюкокортикоїдів; втрати калію при блюванні, діареї, лікуванні діуретиками й ниркового каналцевого ацидозу I типу; переміщення калію усередину клітин при алкалозі й уведенні інсуліну. Оскільки мембранний потенціал спокою нервових і м'язових клітин прямо залежить від співвідношення внутрішньоклітинної та позаклітинної концентрації калію, зменшення його кількості в позаклітинній рідині зумовлює вихід калію із клітин, гіперполяризацію клітинної мембрани й зниження її збудливості. Тому гіпокаліємія проявляється швидкою стомлюваністю, парестезіями, м'язовою слабкістю, гіпорексисєю, спазмом м'язів нижніх кінцівок, порушенням перистальтики із закрепамі й паралітичною непрохідністю кишок, підвищенням чутливості серцевого м'яза до дигіталісу. На ЕКГ характерні подовження інтервалу $Q-T$, сплюснення зубця T й поява зубця U ; можливі атріовентрикулярна блокада, тахіаритмія. Гіпокаліємія нижче 1,5 мекв/л спричиняє параліч м'язів і зупинку серця.

Гіперкаліємія виникає в разі ниркової недостатності, гіпоальдостеронізму та гіпокортицизму, ацидозу, інсулінової недостат-

ності й надлишкового введення калію. Підвищення концентрації калію у позаклітинній рідині знижує мембранний потенціал спокою, що посилює збудливість нервових і м'язових клітин. При ще більшому підвищенні концентрації калію у позаклітинній рідині потенціал спокою може досягти порогового рівня, що спричинить різке зниження збудливості, загальну слабкість і параліч. Гіперкаліємія проявляється дратівливістю, діареєю, кишковими спазмами, патологічним впливом на серцеву діяльність. Оскільки підвищення концентрації калію порушує провідність і серцевий ритм, на ЕКГ зубець *T* стає високим і загостреним, інтервал *P–Q* подовжується, комплекс *QRS* розширюється; можливі блокада пазухо-передсердного вузла та брадіаритмія. При гіперкаліємії понад 7,5 мекв/л можуть виникнути пароксизмальна тахікардія, фібриляція шлуночків й асистолія.

Обмін магнію і його порушення. Рівень магнію в організмі людини становить менше ніж 0,036 % маси тіла, але він є другим за кількістю внутрішньоклітинним катіоном і четвертим – за абсолютним умістом в організмі. Близько 60 % магнію міститься у кістках, 1/3 з якого здатна до обміну. Лише 1 % магнію міститься у позаклітинній рідині, де його концентрація становить 0,75–1,25 ммоль/л. Близько 30 % магнію плазми крові зв'язано з білками та іншими речовинами. Решта кількості магнію перебуває в іонізованому стані. Саме ця його частина є біологічно активною. У м'язах концентрація магнію становить близько 10 ммоль/л, а в еритроцитах – близько 2,5 ммоль/л. Як і у випадку з кальцієм, при гіпоальбумінемії загальна кількість магнію зменшується, проте рівень іонізованого магнію може і не змінюватися. Зниження рН сприяє підвищенню концентрації іонізованого магнію.

Людина отримує магній переважно із зеленими овочами, горіхами, бобовими, арахісом, цитрусовими, шоколадом, чаєм, морепродуктами. У нормі в тонкій кишці абсорбується близько 35 % магнію, що надходить з їжею. Жирні кислоти, фітин та

алкоголь знижують його абсорбцію у кишках. Добова потреба в магнії дорослої людини становить 0,4 ммоль на 1 кг маси тіла, у вагітних і дітей – в 1,5–2 рази більше. Нирки здатні реабсорбувати близько 95 % магнію здебільшого в товстій висхідній частині петлі Генле (Henle's loop). Алкоголь, мінералокортикоїди, внутрішньовенне введення кальцію і глюкози знижують його реабсорбцію. Абсорбція магнію в кишках і його реабсорбція у нирках, так само як і кальцію, активуються паратгормоном і вітаміном D. Інсулін стимулює перехід магнію з позаклітинної рідини в клітини.

Внутрішньоклітинний магній є кофактором та активатором багатьох ферментів, позаклітинний – бере участь у нейром'язовому збудженні, діючи на цей процес подібно до кальцію і протилежно до калію.

Гіпомагніємія виникає при зменшенні його надходження в організм, зниженні всмоктування у кишках і посиленні виведення із сечею. Дефіцит магнію спостерігається при білково-калорійній дієті, ентериті, ураженні ниркових каналців, введенні діуретиків, гіперальдостеронізмі. У дорослих основною причиною гіпомагніємії є алкоголізм. Симптоми гіпомагніємії виникають при концентрації магнію нижче 0,5 ммоль/л і зумовлені підвищенням нервової та м'язової збудливості, що проявляється тремором, судомами нижніх кінцівок, атаксією, запамороченням, безсонням, депресією, іноді – галюцинаціями й психозом, анорексією, нудотою, блюванням, проносом, парестезіями. Часто розвиваються артеріальна гіпертензія, тахікардія й екстрасистолія.

Гіпермагніємія найчастіше буває результатом гіпервітамінозу D. Вона також спостерігається при нирковій і наднирковозалозовій недостатності й у випадку застосування препаратів, що містять магній. Симптоми виникають при концентрації магнію у плазмі крові понад 2 ммоль/л. Спостерігається гальмування проведення нервового імпульсу, що проявляється зниженням сухожилкових рефлексів, м'язовою слабкістю, гіпотонією, нудотою, блюванням,

почервонінням шкіри з відчуттям жару, пітливістю, сонливістю. При концентрації магнію в плазмі крові понад 5 ммоль/л розвиваються пригнічення дихального центру, порушення провідності міокарда й кома, а при концентрації вище 7,5 ммоль/л – зупинка серця.

Обмін хлору і його порушення. Хлор – головний аніон позаклітинної рідини й шлункового соку. Його загальна кількість в організмі становить близько 0,12 % маси тіла. У внутрішньоклітинній рідині міститься усього 12,4 % хлору. Його концентрація у різних тканинах неоднакова: у скелетних м'язах вона становить 4 мекв/л, у серцевому м'язі – 7 мекв/л, у печінці – 12 мекв/л, в еритроцитах – 50 мекв/л. Рівень хлору в плазмі крові мало залежить від віку і становить 99–105 мекв/л. Іони хлору відіграють важливу роль у підтриманні осмолярності й КОС позаклітинної рідини. Зменшення співвідношення Na^+ і Cl^- зумовлює розвиток негазового ацидозу, а збільшення – негазового алкалозу. Можливість зміни співвідношення Na^+ й Cl^- зумовлена тим, що абсорбція та секреція хлору в травному каналі і його реабсорбція у нирках відносно незалежні від транспорту натрію. Так, у кишкових ворсинках частина Cl^- всмоктується через міжклітинні щілини за електрохімічним і концентраційним градієнтом, створеним при активній реабсорбції натрію. Інша частина хлору абсорбується у кишках і секретується у шлунку трансцелюлярно за допомогою $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ – протипереносника (протитранспортера). Реабсорбція хлору в каналцях нефрону також частково залежна (Na^+ , K^+ , 2Cl^- і Na^+ , Cl^- – котранспорт, парацелюлярний транспорт), а частково – незалежна від транспорту натрію ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ – антипорт у вставних клітинах В-типу, K^+ , Cl^- – симпорт у проксимальних каналцях і петлі Генле, селективні хлорні канали).

Гіпохлоремія найчастіше виникає при блюванні й посиленому потовиділенні. Крім того, причиною гіпохлоремії може бути застосування хлорних діуретиків і муковісцидоз. Зниження

концентрації хлору в плазмі крові на понад 20 мекв/л спричиняє розвиток тяжкого алкалозу.

Гіперхлоремія виникає при нирковій недостатності або при відносно більшій втраті натрію та води, ніж хлору, що спостерігається при канальцевому ацидозі, недостатності мінералокортикоїдів і діареї. Головним результатом гіперхлоремії є розвиток ацидозу.

Обмін кальцію і його порушення. Кальцій – найпоширеніший катіон організму людини, вміст якого становить близько 2 % маси тіла; 99 % усього кальцію міститься у кістках і зубах переважно у формі кристалів гідроксіапатиту. Не менш ніж 1 % кальцію кісток здатні до обміну, а через 5–6 років він повністю оновлюється. Близько 1 % кальцію міститься у позаклітинній рідині. Його концентрація у плазмі крові дорослих у нормі становить 2,2–2,5 ммоль/л. Внутрішньоклітинна концентрація кальцію у 10–100 тис. разів нижча. У плазмі крові кальцій перебуває у трьох формах: 40 % його зв’язані з білками, 13 % – з цитратами, фосфатами, карбонатами, а 47 % – в іонізованому стані. Фізіологічною активністю володіє лише іонізований кальцій, концентрація якого у дорослих в нормі становить 1,05–1,15 ммоль/л, або 2,1–2,3 мекв/л. Кількість іонізованого кальцію збільшується при ацидозі й зменшується при алкалозі. При цьому рівень загального кальцію може істотно не змінюватися. Це зумовлено тим, що підвищення рН переводить додаткову кількість білків у форму поліаніонів, а зниження рН чинить протилежну дію. Крім того, ацидоз безпосередньо активує резорбцію кісток остеокластами. Усе це дає змогу при ацидозі вивільнити частину кальцію як від зв’язку з білками плазми, так і з кісток. Рівень загального кальцію у новонароджених становить 2–2,4 ммоль/л, у дітей віком до 1 року і старше – 2,5–2,8 ммоль/л. Гіперкальціємія у дітей раннього віку, ймовірно, пов’язана зі схильністю їх організму до ацидозу та підвищеною чутливістю до вітаміну D.

Кальцій надходить в організм із їжею, переважно з молоком і сиром. У нормі в кишках всмоктується лише 1/4 частина кальцію. Цей процес активний і регульований, а отже, може значно змінюватися залежно від вмісту кальцію в їжі. У нирках може реабсорбуватися до 99 % профільтрованого кальцію; 85 % його реабсорбується у проксимальному відділі і в товстій висхідній частині петлі Генле пасивно й парацелюлярно. Решта кальцію реабсорбується у дистальному відділі нефрону активно й трансцелюлярно за допомогою Ca_2^+ -АТФази і $\text{Ca}_2^+/\text{Na}^+$ -протипереносника. Рівень іонізованого кальцію у плазмі крові підтримується завдяки взаємодії паратгормону, який виробляється прищитоподібними залозами, активованого вітаміну D ($1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$, кальцитріолу) і гормону парафолікулярних С-клітин щитоподібної залози – кальцитоніну. Секреція паратгормону безпосередньо стимулюється зниженням концентрації кальцію у позаклітинній рідині. Паратгормон стимулює активацію вітаміну D і разом з ним посилює резорбцію кісток остеокластами, всмоктування кальцію у кишках і реабсорбцію його в нирках, а також пригнічує ниркову реабсорбцію фосфату. Кальцитонін зменшує резорбцію кісток, але його вплив на гомеостаз кальцію обмежений порівняно з паратгормоном і вітаміном D.

Кількість кальцію, що екскретується із сечею, у дорослих за добу дорівнює кількості кальцію, абсорбованій у кишках, тобто його баланс є нульовим. У вагітних і дітей баланс кальцію, навпаки – позитивний, оскільки він необхідний для побудови скелета дитини. Добова потреба кальцію у дорослих становить 0,8–1,5 г, або 0,3–0,5 ммоль/кг. В останньому триместрі вагітності вона підвищується у 2 рази. У дітей грудного віку добова потреба кальцію становить у середньому 2,5 ммоль/кг, у дітей віком від 1 до 5 років – приблизно 2 ммоль/кг, старше 5 років – 1,5 ммоль/кг.

У процесі перенесення і відкладення кальцію важливу роль відіграють кальційзв'язуючі білки (СаЗвБ). Нині їх описано понад 70: кальмодулін, парвальбумін, СаЗвБ кишок, білок S_{100} головно-

го мозку, протромбін, амелогенін та енамелін емалі зубів, остеокальцин тощо. Зміна активності СаЗВБ відіграє важливу роль у порушенні транспорту кальцію через мембрани, скоротливої функції серцевих, скелетних і непосмугованих м'язів, згортання крові, мінералізації кісток і в механізмі деструкції твердих тканин зубів при карієсі.

Роль кальцію в організмі не обмежується побудовою скелета. Від концентрації позаклітинного кальцію залежать генерація потенціалу дії та згортання крові, а внутрішньоклітинний кальцій забезпечує поєднання збудливості й скоротливості м'язів, активацію ферментів, регуляцію секреції гормонів, передачу гормонального й нервового сигналів, механізми апоптозу та некробіозу.

Гіпокальціємія властива всім новонародженим у зв'язку з різким припиненням надходження цього макроелемента від матері. Зниження рівня кальцію більш виражене у недоношених, а також у новонароджених, які перенесли сильний стрес під час пологів, викликаний асфіксією або травмою. У таких дітей гіпокальціємія зумовлена, по-перше, абсолютною і відносною паратиреоїдною недостатністю у цьому віці; по-друге – гіперпродукуванням глюкокортикоїдів, що знижують реабсорбцію кальцію; по-третє – гіперфосфатемією, яка є результатом інтенсивного дефосфорилювання АТФ і креатинфосфату. У новонароджених можуть спостерігатися лише летаргія, погане смоктання й ознаки підвищеної збудливості (дрібнорозмашистий тремор підборіддя і пальців, прискорене дихання з апное). Легкий перебіг гіпокальціємії у цьому віці пов'язаний із тим, що нестача загального кальцію компенсується підвищенням рівня іонізованого кальцію, яке є наслідком ацидозу. Після п'ятої доби життя у дітей, які отримують суміші на основі коров'ячого молока, може розвинутися тетанія, викликана гіперфосфатемією, що стимулює відкладення у кістках кальцію фосфату. Гіперфосфатемія у таких дітей зумовлена тим, що їх нирки не здатні екскретувати надлишок фосфатів, які над-

ходять із коров'ячим молоком. У дітей старшого віку та дорослих гіпокальціємія спостерігається при абсолютній або відносній недостатності паратгормону і/або активної форми вітаміну D, нирковій і печінковій недостатності, ентериті, панкреатиті, переливанні цитратної крові, введенні петльових діуретиків і глюкокортикоїдів, алкалозі, підвищенні рівня фосфору та зниженні концентрації магнію у плазмі крові. Гіпокальціємія супроводжується підвищенням нейром'язової збудливості, яка проявляється гіперрефлексією, судомами, спазмофілією (тетанією – у дітей віком від 2 міс. до 2,5 року), бронхо- й ларингоспазмом. Характерні періоральні й периферичні парестезії. Можливі аритмії, пілороспазм із блюванням, біль у животі. Недостатнє всмоктування кальцію з кишок при гіповітамінізмі D може призвести до остеомаляції – підвищеного виходу кальцію з кісток. Хронічна гіпокальціємія зумовлює розвиток остеопорозу та переломи кісток.

Гіперкальціємія спостерігається при гіперпаратиреозі, гіпервітамінізмі D, злоякісних новоутвореннях, тривалій нерухомості або невагомості й ацидозі, у тому числі при алкоголізмі. Гіперкальціємія знижує нейром'язову збудливість – виникають нудота, блювання, анорексія, закрепи, гіпотонія м'язів, аритмія, швидка стомлюваність, депресія і, як наслідок, кома. Гіперкальціємія та гіперкальційурія можуть зумовити розвиток нефропатії, яка проявляється зменшенням швидкості клубочкової фільтрації, натрійурезом, зниженням чутливості ниркових каналців до ADH, поліурією, дегідратацією та полідипсією. У разі тривалого впливу патогенних факторів підвищена активність остеокластів призводить до остеопорозу з переломами кісток, а при відсутності гіпофосфатемії – до кальцифікації судин, нирок, рогівки й утворення каменів у нирках.

Обмін фосфору і його порушення. Фосфор в організмі людини становить близько 1 % маси тіла. Він входить до складу органічних і неорганічних сполук переважно у вигляді залишків

ортофосфатної кислоти (H_3PO_4); 85 % усіх фосфатів містяться у кістках і зубах, де 2/3 їх представлені важкорозчинними фосфатами кальцію, а 1/3 – розчинними сполуками (депо фосфатів крові). Усього 1 % фосфатів міститься у позаклітинній рідині; 67 % фосфатів плазми крові представлені фосфоліпідами. Концентрація неорганічних фосфатів плазми крові у дорослих становить 0,9–1,5 ммоль/л, або 1,7–2,6 мекв/л, з яких 10–15 % зв'язані з білками. У дітей першого року життя рівень неорганічних фосфатів плазми крові досягає 1,3–2,3 ммоль/л, а з 2 до 14 років – близько 1,6 ммоль/л. У разі нормального рН 80 % усіх неорганічних фосфатів плазми крові представлені HPO_4^{2-} , 20 % – $H_2PO_4^-$. Внутрішньоклітинна концентрація фосфатів становить 65–100 ммоль/л, з яких близько 98,5 % входять до складу органічних сполук.

Фосфати надходять в організм із тваринними й рослинними продуктами. У нормальних умовах у кишках абсорбується 70 % фосфатів, а при голодуванні – до 90 %. У нирках реабсорбується 70–90 % неорганічних фосфатів, переважно в проксимальному відділі нефрону за механізмом котранспорту з натрієм. Добова потреба дорослих у фосфорі становить 10–15 мг/кг, або 0,3–0,5 ммоль/кг. У вагітних мінімальна добова потреба у фосфатах підвищується до 0,6 ммоль/кг, а у дітей грудного віку – до 0,8 ммоль/кг.

Всмоктування фосфатів у кишках стимулюється $1,25(OH)_2-D_3$, меншою мірою – паратгормоном. Реабсорбція фосфатів у нирках активується вітаміном D і гальмується паратгормоном. У нормальних умовах зменшення надходження фосфатів з їжею і зниження концентрації неорганічних фосфатів у плазмі крові стимулюють утворення $1,25(OH)_2-D_3$, що посилює абсорбцію з кишків і вихід з кісток фосфатів і кальцію. Підвищення концентрації кальцію у свою чергу знижує секрецію паратгормону, тим самим посилюючи реабсорбцію і гальмуючи екскрецію фосфатів із сечею. Навпаки, дієта з підвищеним умістом фосфатів сприяє зниженню вироблення $1,25(OH)_2-D_3$, зумовлюючи пригнічення мобілізації

фосфатів і кальцію з кісток і всмоктування їх у кишках. Розвиток гіпокальціємії при цьому стимулює секрецію паратгормону, який посилює екскрецію фосфатів із сечею.

Підтримання нормальної концентрації неорганічних фосфатів у плазмі крові насамперед необхідне тому, що вони постійно транспортуються усередину клітин, де беруть участь у процесах окисного фосфорилування, тобто переходять з неорганічного пулу в органічний. Фосфати входять до складу фосфоліпідів, фосфопротеїнів, нуклеотидів, нуклеїнових кислот, беруть участь у глікогенезі, глікогенолізі, гліколізі, неоглюкогенезі тощо. Найважливіша роль фосфатів полягає у зберіганні й обміні енергії, необхідній для здійснення руху, активного транспорту та біосинтезу. Вільна енергія, що утворюється внаслідок окиснення харчових субстратів, не може безпосередньо використовуватися організмом. Обов'язковим етапом використання енергії є утворення макроергічних фосфатних сполук – безпосередніх донаторів вільної енергії, до найважливіших із яких належить АТФ. Перенесення фосфорильної групи від АТФ до інших сполук під впливом кіназ слугує засобом обміну енергії, а розщеплення ортофосфату під впливом фосфатаз призводить до вивільнення енергії.

Гіпофосфатемія виникає при голодуванні, мальабсорбції, недостатності вітаміну D, гіперпаратиреозі, вживанні антацидів, хронічному алкоголізмі, недостатності ниркових каналців, зокрема при синдромі Фанконі, гіпофосфатемічному рахіті, проксимальному каналцевому ацидозі, цистинозі. Зниження концентрації неорганічних фосфатів у плазмі крові також може бути результатом поглинання фосфату клітинами при введенні інсуліну з глюкозою або при гострому респіраторному алкалозі. Гіпофосфатемія викликає пригнічення синтезу АТФ, що порушує функцію органів з інтенсивним енергетичним обміном. Гальмування синтезу 2,3-дифосфогліцерату в еритроцитах погіршує надходження кисню у тканини, що зумовлює гіпоксію. Симптомами

гострої гіпофосфатемії є втрата свідомості, оніміння та парестезії кінчиків пальців, судоми, слабкість і біль у м'язах, стенокардія, гемолітична анемія, імунодепресивний стан. Хронічна гіпофосфатемія викликає погіршення пам'яті, летаргію, остеомаліцію, біль у кістках і суглобах, утворення гематом, затримку росту.

Гіперфосфатемія спостерігається при інтоксикації вітаміном D, зокрема у разі передозування ультрафіолетового опромінення, а також при гіпаратиреозі, гострій кишковій непрохідності, нирковій недостатності, переломах кісток, новоутвореннях кісткової тканини. Вона призводить до відкладення фосфату кальцію у м'яких тканинах, суглобах і артеріях, що може зумовити розвиток ниркової недостатності, аритмії, помутніння рогівки. Виражена гіперфосфатемія у тяжких випадках може супроводжуватися гіпокальціємією, яка проявляється анорексією, нудотою, блюванням, гіперрефлексією, тахікардією, тетанією, а у дітей раннього віку – спазмофілією.

Глава III

РОЛЬ НИРОК У РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

У нормі рівні систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску не перевищують відповідно 139 і 89 мм рт. ст. Від них залежить системний артеріальний тиск (сАТ, або Р) – це середній тиск в артеріях, завдяки якому кров надходить до органів і тканин протягом усього серцевого циклу. Його можна вирахувати за формулою: $\text{сАТ} = \text{ДАТ} + 1/3 (\text{САТ} - \text{ДАТ})$. Він однаковий в аорті та інших великих артеріях, тому що всі вони мають великий діаметр і незначний опір.

Артеріальна гіпертензія та її різновиди

Артеріальна гіпертензія – стале підвищення системного артеріального тиску.

У більшості випадків першопричина артеріальної гіпертензії залишається невідомою, і така гіпертензія називається первинною. *Первинна артеріальна гіпертензія* має назву есенціальної (Е. Франк, 1911), або ідіопатичної гіпертензії, що свідчить про неясність її походження. На частку первинної гіпертензії припадає 95 % усіх випадків захворювання. Решта 5 % становить вторинна артеріальна гіпертензія, з них 2/3 випадків зумовлені хворобами паренхіми нирок або їх судин.

Вторинна артеріальна гіпертензія є симптомом (симптоматична гіпертензія), наслідком іншого захворювання (гострий гломерулонефрит, піелонефрит, хронічна ниркова недостатність, полікістоз нирок, стеноз ниркових артерій, нирковий васкуліт,

ренінпродукуюча пухлина, звуження аорти, гіпер- або гіпотиреоз, аденома гіпофіза, пухлини мозкової або кіркової речовини надниркових залоз, пухлини головного мозку, підвищення внутрішньочерепного тиску, ішемічне порушення мозкового кровообігу, введення глюкокортикоїдів, естрогенів, стероїдних протизапальних і контрацептивних засобів та ін.).

Згідно з рекомендаціями ВООЗ (1999), виділяють кілька ступенів (рівнів) підвищення артеріального тиску (табл. 3).

Таблиця 3

Класифікація артеріального тиску залежно від його рівня та ступеня артеріальної гіпертензії

Категорія	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
<i>Артеріальний тиск</i> Оптимальний	≤ 120	≤ 80
Нормальний	< 130	< 85
Високий нормальний	130–139	85–89
<i>Артеріальна гіпертензія</i> I ступінь (м'яка)	140–159	90–99
II ступінь (помірна)	160–179	100–109
III ступінь (тяжка)	≥ 180	≥ 110
Ізольована систолічна	≥ 140	< 90

Експериментальні моделі артеріальної гіпертензії

В експерименті на тваринах постійного підвищення артеріального тиску можна досягти, послідовно впливаючи на різні ланки системи нейрогуморальної регуляції судинного тонуусу.

Значне й тривале підвищення артеріального тиску розвивається при одно- й двобічній ішемії головного мозку, яка настає після

перев'язування артерій, що живлять мозок (хребтових, сонних або їх гілок). Це *центрально-ішемічна гіпертензія*, зумовлена зниженням кровотоку в тканині мозку і накопичення внаслідок цього вуглекислого газу в стовбурі головного мозку, що викликає потужну стимуляцію симпатичних центрів іннервації серця і судин.

Аналогічного ефекту можна досягти за допомогою введення у мозочково-мозкову (велику) цистерну мозку тварин каоліну, частинки якого блокують зворотний відтік спинномозкової рідини периневральними й периваскулярними лімфатичними шляхами. З одного боку, підвищується внутрішньочерепний тиск, з іншого – спостерігається незначна ішемія.

У високоорганізованих тварин (собаки, мавпи) вдалося викликати гіпертензію за допомогою зіткнення процесів гальмування та збудження (вплив диференціовального подразника услід за позитивним без звичайного між ними інтервалу, зіткнення харчового й захисного рефлексів). Розвиток гіпертензії є результатом неврозу. Виникнення артеріальної гіпертензії можливе у разі психоемоційного стресу, в умовах зоосоціального конфлікту.

Моделі другої групи відтворюють артеріальну гіпертензію за допомогою пошкодження депресорних систем.

Гейманс у 1931–1937 рр. і М.М. Горев (Н.Н. Горев) у 1939 р. отримали *рефлексогенну гіпертензію* («гіпертонію розгальмування») після двобічного перерізання у кроликів і собак депресорних нервів і синусних гілок язико-глоткового нерва. Її механізм зумовлений зниженням гальмівної (стримувальної) імпульсації з рефлексогенних зон ділянки дуги аорти й сонної пазухи. Руйнування ядра солітарного тракту шляхом електролітичної дії дає такий самий результат. До депресорних факторів належать ПГА, ПГЕ₁, ПГЕ₂, ПГІ₂. Природно, що пригнічення їх синтезу (при введенні індометацину) супроводжується підвищенням артеріального тиску.

Розроблено також ниркові моделі відтворення артеріальної гіпертензії. У 1934 р. Н. Goldblatt відтворив хронічну артеріаль-

ну гіпертензію за допомогою часткового звуження отворів обох ниркових артерій (*реноваскулярна гіпертензія*). Ця модель має такі особливості: по-перше, вона можлива лише в разі часткового звуження отворів ниркових артерій; по-друге, гіпертензію можна відтворити лише в разі обмеження надходження крові до обох нирок. Однобічне порушення ниркового кровообігу викликає, як правило, нестійку гіпертензію, але якщо при цьому видалити другу (нормальну) нирку, розвивається стійке підвищення артеріального тиску.

Врешті, тривалу гіпертензію можна зумовити видаленням обох нирок (*ренопривна гіпертензія*) при переведенні тварин на гемодіаліз або перитонеальний діаліз для запобігання уремії.

Пресорну дію на судини справляють гормон мозкової речовини надниркових залоз адреналін і гормон гіпоталамуса вазопресин, що виробляється нейронами супраоптичного й паравентрикулярного ядер. Якщо ці гормони вводити в організм протягом тривалого часу, а головне – регулярно, у піддослідних тварин розвивається артеріальна гіпертензія. Її виникнення пов'язують переважно з прямим впливом адреналіну та вазопресину на м'язові елементи артеріальної стінки. Крім того, певне значення має стимуляція адреналіном ренін-ангіотензинової системи (РАС).

В експерименті на тваринах також доведено роль гормонів кіркової речовини надниркових залоз у розвитку артеріальної гіпертензії (Н. Selye, 1943). Особливе значення при цьому мають мінералокортикоїди – дезоксикортикостерон та альдостерон. Постійне їх введення у помірних дозах чутливим тваринам (щуром, собакам, кроликам) з одночасним призначенням їм замість питної води розчину натрію хлориду зумовлює виражений гіпертензивний ефект. При виключенні натрію хлориду з води та їжі артеріальний тиск у відповідь на введення дезоксикортикостерону або альдостерону не підвищується. Вважають, що безпосередньою причиною гіпертензії є збільшення вмісту натрію у судинній стінці, що під-

вищує її чутливість до вазопресорних впливів. Введення натрію хлориду не тільки призводить до розвитку *мінералокортикоїдної гіпертензії*, а й здатне спричинити її без будь-яких додаткових впливів (*сольова гіпертензія*). Слід зазначити, що у 2/3 тварин (щурів) після відміни сольової дієти гіпертензія зберігалася.

Існує пряма залежність між рівнем артеріального тиску та добовою дозою натрію хлориду, тривалістю його вживання, віком тварин (молоді тварини більш схильні до розвитку сольової гіпертензії) і спадковою схильністю. Виведено лінії щурів, схильних або резистентних до розвитку сольової гіпертензії. Причиною цієї схильності у тварин є генетичні дефекти функції нирок або синтезу гормонів, що викликають затримку натрію в організмі. Інші варіанти генетично зумовленої артеріальної гіпертензії ґрунтуються на схильності певних ліній тварин (щурів) до частих інсультів (до 80 %), артеріоліпідозу судин головного мозку, гіперчутливості α -адренергічних структур м'язових елементів судинної стінки до катехоламінів, наявності спадкових дефектів синтезу ПГ.

Етіологія артеріальної гіпертензії

Специфічну причину первинної артеріальної гіпертензії ідентифікувати не вдалося і, напевно, її не існує, оскільки первинна артеріальна гіпертензія ані за етіологією, ані за патогенезом не є єдиною хворобою. У кожному конкретному випадку її розвиток визначається спадковими або набутими факторами, а найчастіше – їх комбінацією з різними варіантами порушення пресорних або депресорних механізмів, більшою чи меншою участю у цьому процесі нервового, ниркового й гормональних чинників.

Спадкові фактори. Нині вважають, що близько 40 % випадків первинної артеріальної гіпертензії зумовлені спадковими факторами. Спадкова схильність до гіпертензії полігенна, тобто може бути зумовлена дефектами або поліморфізмом різних генів. Велика

частина цих генів пов'язана з нирковою екскрецією натрію, а серед них найбільша кількість має відношення до РААС. Це дефекти генів, що кодують рецептори до ангіотензину II, синтез реніну, ангіотензиногену й ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Крім спадкової патології системи РААС вивчено декілька генів, які впливають на нирковий транспорт солі й води і клітинний мембранний транспорт натрію і кальцію. До них, зокрема, належать дефектні гени, що кодують Na^+/H^+ -протипереносник, $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспортер, Na^+, K^+ -АТФазу, атріальний і мозковий натрійуретичні пептиди (фактори, гормони) кардіоміоцитів, адренomedулін мозкової речовини надниркових залоз та ін. У разі синдрому Ліддла мутація генів, що кодують в апікальній мембрані нефроцитів збірних трубочок β - або γ -субодиницю натрієвого каналу, підвищує його активність, зумовлюючи затримку натрію в організмі і розвиток артеріальної гіпертензії. Інші гени, мутація або поліморфізм яких зумовлюють розвиток артеріальної гіпертензії за допомогою модуляції судинного тонуусу, мають відношення до синтази ендотеліального NO, кінази рецептора G-протеїну, адренергічних рецепторів, спадкової симпатикотонії. Важливим спадковим чинником, що призводить до розвитку атеросклерозу і гіпертензії, нині вважають інсулінорезистентність з асоційованою ендотеліальною дисфункцією. Гіперглікемія на тлі гіперінсулінемії пошкоджує ендотелій судин з пригніченням синтезу і секреції NO і простагліцину, порушує структуру і функцію нирок, стимулює тканинний синтез ангіотензину II, сприяє стовщенню судинної стінки і зменшенню діаметра артеріол.

Вік. В осіб похилого віку (старше 60 років) частота виникнення артеріальної гіпертензії становить 60 %. Проте і в молодому віці первинна артеріальна гіпертензія трапляється досить часто.

Стать. До 40 років, починаючи з підліткового віку, чоловіки хворіють частіше, ніж жінки. Після 50 років ці відмінності

згладжуються, а після 70 років більшість хворих на артеріальну гіпертензію становлять жінки.

Стрес. Без сумніву, певну роль у розвитку артеріальної гіпертензії відіграють перенапруження нервових процесів під впливом надмірних емоцій, стресових впливів, що спричиняють гіперактивацію симпатичного відділу автономної нервової системи і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозової системи. Про це свідчать «епідемія» гіпертензії у людей, які пережили блокаду Ленінграда, її висока поширеність в осіб «стресових» професій. Особливе значення в етіології захворювання мають негативні емоції, пригнічений настрій, відчуття тривоги, у відповідь на які не може відбутися рухова реакція, унаслідок чого вся сила їх патогенної дії припадає на систему кровообігу.

Вживання кухонної солі. Результати проведених серед населення деяких країн (Японія, Китай), а також негритянського населення Багамських островів, деяких районів Закарпатської області України епідеміологічних досліджень довели наявність тісного зв'язку між рівнем артеріального тиску і кількістю уживаної кухонної солі. Вважають, що тривале вживання понад 6 г солі на день зумовлює розвиток первинної артеріальної гіпертензії в осіб зі спадковою схильністю. Успішне експериментальне моделювання сольової гіпертензії підтверджує значення надлишкового вживання кухонної солі. З наведеними спостереженнями добре узгоджуються клінічні результати про позитивний терапевтичний ефект низькосольової дієти у пацієнтів з деякими формами первинної артеріальної гіпертензії. Водночас є відомості, які свідчать про те, що зменшене надходження з їжею калію, кальцію і магнію за підвищеної або нормальної кількості натрію також є фактором ризику первинної артеріальної гіпертензії.

Врешті, слід зазначити існування певної залежності між підвищенням артеріального тиску і надмірною масою тіла, знижен-

ням фізичної активності, зловживанням алкогольними напоями, курінням та ін.

Таким чином, визначено кілька етіологічних факторів артеріальної гіпертензії. У кожному разі хвороби важливо з'ясувати, який з них є причиною, а який – лише сприяє її виникненню, особливо в разі спадкової схильності.

Патогенез артеріальної гіпертензії

Згідно з основним рівнянням гемодинаміки $Q = \Delta P/R$, що впливає із закону Ома ($I = E/R$ для електричного струму), об'ємна швидкість системного кровотоку, або кількість крові, яку викидає серце за хвилину (Q , ХОС), прямо пропорційна різниці тиску (ΔP) між аортою і порожнистими венами і обернено пропорційна гідродинамічному опору в судинах (R) або загальному периферичному опору (ЗПО).

Оскільки тиск у порожнистих венах становить 0 мм рт. ст., можна вважати, що $\Delta P = cAT$, а $cAT = ХОС \cdot ЗПО$ або $P = Q \cdot R$. ХОС (Q) у свою чергу залежить від ударного об'єму серця (УОС) і частоти серцевих скорочень (ЧСС) за 1 хв: $Q = УОС \cdot ЧСС$, тобто від роботи серця. Величина УОС, або систолічного об'єму серця (у нормі – 70 мл), визначається ОЦК (у нормі – 4–5 л/хв.), швидкістю венозного повернення крові до серця і силою його скорочення.

На підставі того що ХОС має бути однаковим у кожному відділі судинної системи, зниження тиску крові від лівого шлуночка до правого передсердя залежить виключно від ЗПО. Оскільки в артеріолах створюється найбільший опір току крові порівняно з іншими відділами судинної системи, то і R залежить переважно від їх структури і функції (рис. 5)

Згідно з рівнянням Пуазейля $R = 8 \cdot \eta \cdot \ell / \pi \cdot r^4$, гідродинамічний опір току рідини прямо пропорційний її в'язкості (η) і довжині судини (ℓ) і обернено пропорційний четвертому ступеню внутріш-

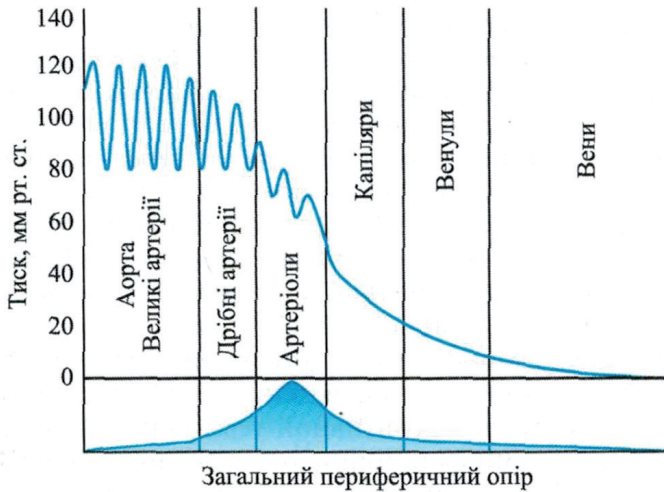


Рис. 5. Тиск і загальний периферичний опір у великому колі кровообігу

нього радіуса судини ($1/r^4$). Оскільки в'язкість крові та довжина судин швидко не змінюються, ясно, що зміна опору артеріол переважно визначається їх радіусом ($R \approx 1/r^4$) унаслідок скорочення або розслаблення м'язової стінки. Так, зменшення діаметра артеріоли лише вдвічі призведе до підвищення опору в ній у 16 разів, а збільшення діаметра в 4 рази, що цілком можливо, знизить опір і посилить місцевий об'ємний кровотік у 256 разів.

Таким чином, артеріальний тиск зумовлений в основному двома факторами: величиною ХОС (Q) й опором, якого кровотік зазнає у судинах (R), що переважно визначається діаметром артеріол. Q залежить від частоти серцевих скорочень і ударного об'єму серця, який, в свою чергу, визначається ОЦК, тобто переважно залежить від функції нирок.

Залежно від того, збільшення якого з двох параметрів (Q або R) сприяє підвищенню артеріального тиску, розрізняють такі

гемодинамічні типи *первинної артеріальної гіпертензії*: 1) гіперкінетичний – збільшений Q, не змінений або дещо знижений R; 2) еукінетичний – збільшення як Q, так і R; 3) гіпокінетичний – значення Q не змінене або дещо зменшене, R – різко підвищене.

Вторинна артеріальна гіпертензія може мати різні гемодинамічні типи. Наприклад, гіпертиреоз унаслідок посилення роботи серця під впливом тиреоїдних гормонів і, відповідно, збільшення Q відповідає гіперкінетичному типу. Гіпотиреоз, навпаки, супроводжується відкладенням мукополісахаридів у стінці артеріол, їх звуженням, підвищенням R, ослабленням серцевої діяльності і зменшенням Q, що відповідає гіпокінетичному типу.

Слід зазначити, що *на початковому етапі первинної артеріальної гіпертензії* у молодому і середньому віці основною її ознакою є підвищення артеріального тиску, зумовлене не збільшенням судинного тону, а посиленою скорочувальною діяльністю міокарда, що відповідає гіперкінетичному типу артеріальної гіпертензії (рис. 6). У разі подальшого розвитку захворювання гіперкінетичний тип переходить в еукінетичний і гіпокінетичний.

Спадкова, стресорна або центрально-ішемічна *гіперактивация симпатичної нервової системи* (рис. 7) безпосередньо і в результаті стимуляції секреції мозковою речовиною надниркових залоз норадреналіну та адреналіну впливає на β_1 -адренорецептори міокарда, що підвищує частоту і силу серцевих скорочень, а за допомогою впливу на α -адренорецептори викликає спазм непосмугованих м'язів артерій, що підвищує периферичний опір у деяких органах. Завдяки одночасній судинно-розширювальній дії адреналіну на β_2 -адренорецептори судин скелетних м'язів, які становлять велику частину судин тіла, активація симпатoadреналової системи призводить до збільшення ХОС за практично незміненої величини ЗПО. Крім того, симпатoadреналова система через α -адренорецептори стимулює вазоконстрикцію вен, збільшуючи приплив венозної крові до серця. Завдяки впливу на β_1 -адренорецептори гранулярних

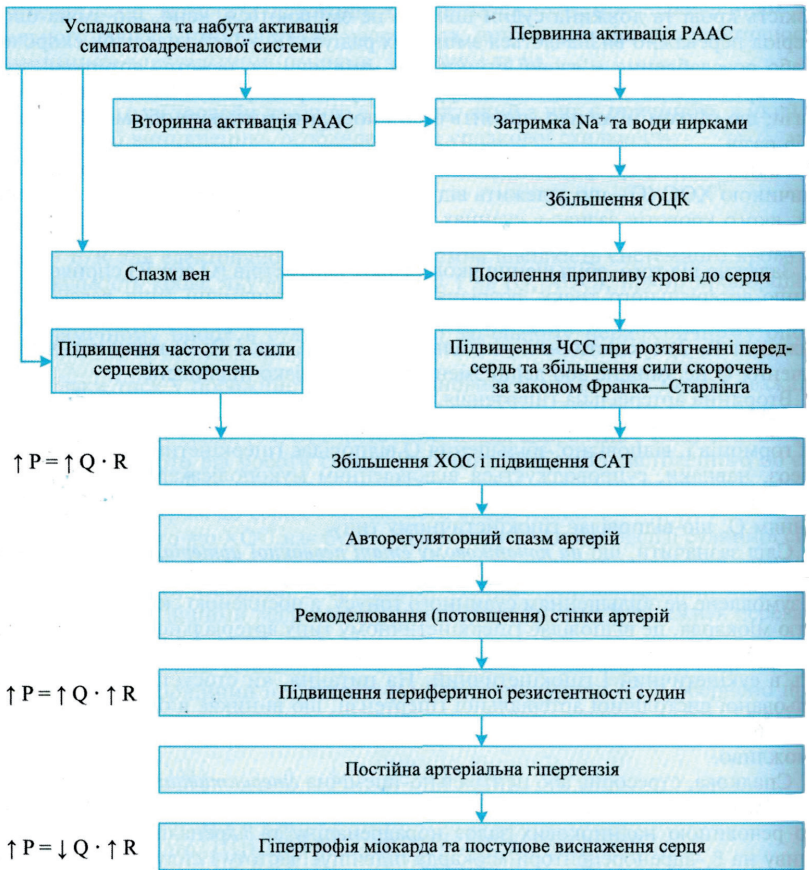


Рис. 6. Патогенез первинної артеріальної гіпертензії

клітин юкстагломерулярного апарату нирок гіперактивація симпатичного відділу нервової системи стимулює секрецію реніну, який активує РААС і, відповідно, ниркову реабсорбцію натрію і води. За допомогою активації α_1 -адренорецепторів симпатoadреналова система стимулює Na^+ , H^+ -протипереносники на апікальній мемб-

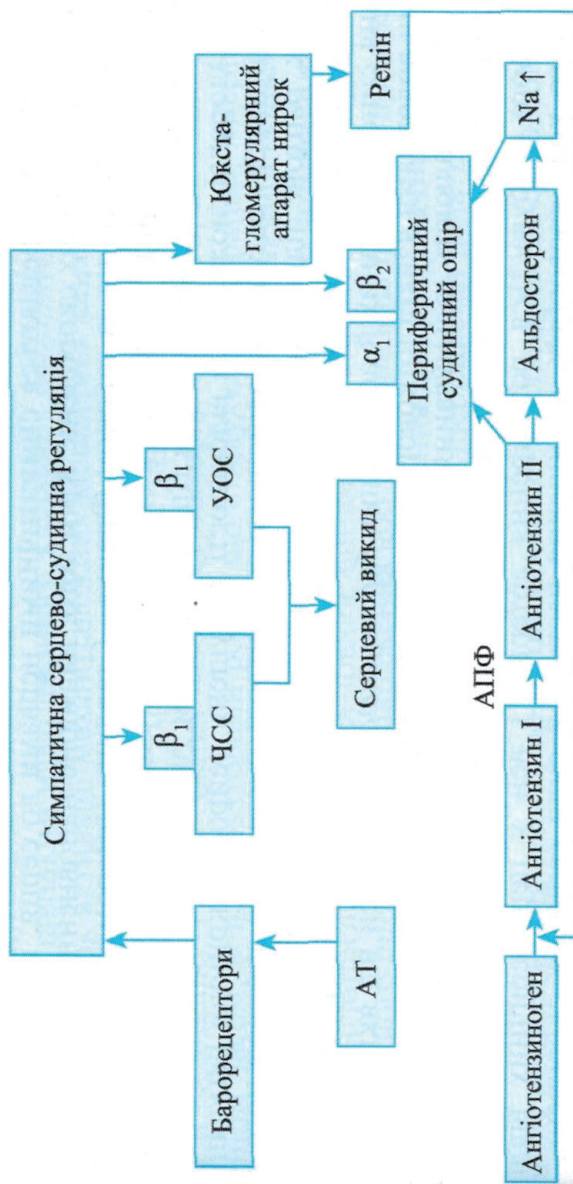


Рис. 7. Симпатична серцево-судинна регуляція (за D. Palm, 1993)

рані нефроцитів, що безпосередньо посилює реабсорбцію натрію у проксимальних канальцях нефрону. Усе це викликає гіперволемію і збільшує приплив крові до серця. Проте найсильніше ОЦК збільшується при спадковій або набутій стимуляції РААС.

Найбільш значущу роль у кардіоваскулярній патології відіграє ангіотензин II (рис. 8). Він може бути як циркулювальним гормоном – компонентом РААС, так і місцевим медіатором, який продукується багатьма тканинами, у тому числі серцем і судинами, у відповідь на їх пошкодження. Ангіотензин II за допомогою AT_1 -рецепторів підвищує вазомоторний тонус унаслідок прямої стимуляції скорочень непосмугованих м'язів судин, пригнічення вивільнення ендотелієм NO і простагліну, а також ініціації вироблення ендотеліоцитами потужного вазоконстриктора – ендотеліну. Ангіотензин II безпосередньо стимулює реабсорбцію натрію у проксимальних канальцях і за допомогою активації секреції альдостерону клубочковою зоною кіркової речовини надниркових залоз збільшує реабсорбцію натрію у збірних трубках.

Посилений приплив крові в праве передсердя призводить до підвищення ЧСС і без попередньої активації симпатичної нервової системи. Частина цього ефекту зумовлена прямим розтягуванням і подразненням атипичних клітин пазухо-передсердного вузла, проте велика роль у прискоренні серцевих скорочень належить розвитку *рефлексу Бейнбриджа*: передсердні рецептори розтягування посилають імпульси аферентними волокнами блукаючого нерва в довгастий мозок, а еферентні сигнали передаються симпатичними нервами до серця, що підвищує частоту і силу серцевих скорочень. Крім того, надмірне наповнення лівого шлуночка і його розтягнення за законом Франка–Старлінга (гетерометричний механізм компенсації) додатково збільшує силу серцевих скорочень і УОС. Усе це підвищує ХОС і артеріальний тиск за гіперкінетичним типом.

У здорової людини (за відсутності порушень нейроендокринної регуляції та функції нирок) безупинно здійснюється контроль

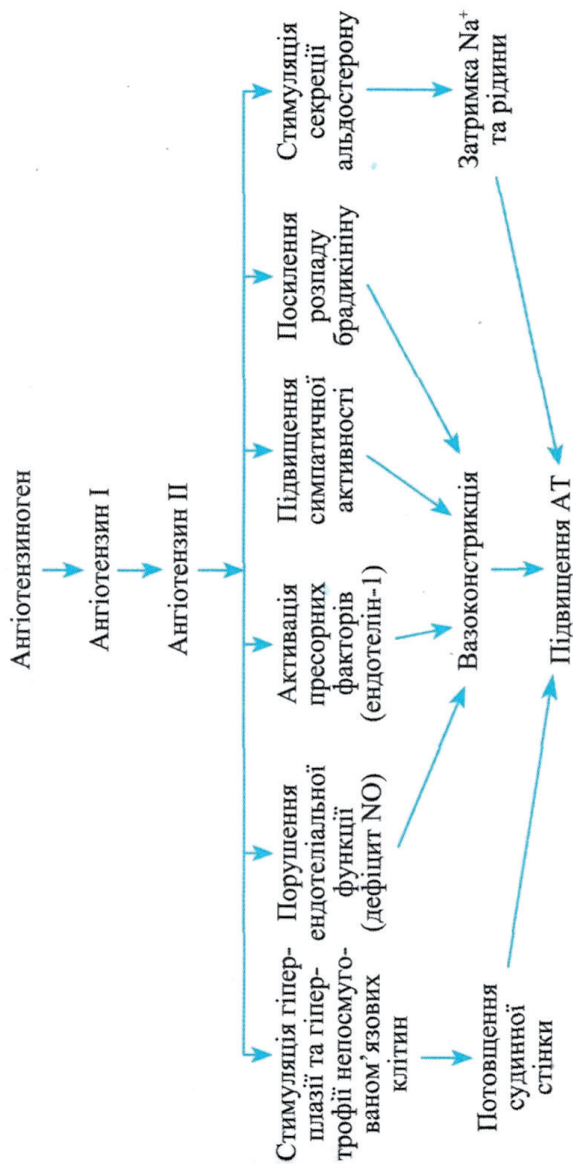


Рис. 8. Механізм пресорної дії ангіотензину II

системного артеріального тиску. Так, раптове підвищення тонуусу симпатичного відділу нервової системи та артеріального тиску при психічному або фізичному навантаженні викликає подразнення синокаротидних й аортальних *барорецепторів*, імпульси від яких аферентними волокнами язикоглоткового й блукаючого нервів надходять у довгастий мозок, де зумовлюють гальмування тонічної активності симпатичних судинозвужувальних нервів і збуджують парасимпатичні центри блукаючих нервів. У результаті цього відбувається розширення артеріол і вен у периферичних відділах великого кола кровообігу, зменшення частоти й сили серцевих скорочень, що знижує артеріальний тиск. Якщо ж фактор підвищення артеріального тиску продовжує діяти понад 1–2 доби, барорецептори звикають до підвищення тиску, перебудовуються і починають сприймати високий тиск як нормальний.

Тривалий контроль артеріального тиску неможливий без нормального функціонування нирок та їх адекватної нейрогормональної регуляції, оскільки сталість тиску залежить від підтримання постійного об'єму крові, який у свою чергу визначається здатністю нирок забезпечити нормальний рівень натрію і води в організмі за допомогою вищеописаних механізмів (див. главу II «Роль нирок у забезпеченні водно-електролітного обміну»). Якщо ж через наявність спадкових або набутих порушень захисні рефлекторні механізми не здатні швидко відновити нормальний рівень артеріального тиску, то в цьому випадку артеріальна гіпертензія набуває хронічного перебігу.

На другому етапі патогенезу первинної гіпертензії хронічне підвищення артеріального тиску призводить до вазоконстрикції, пошкодження судинної стінки з її подальшим перманентним потовщенням (ремоделюванням), звуженням отвору артеріол і підвищенням периферичного опору (див. рис. 8). Це відповідає закону Лапласа: $T = P \cdot r$, який свідчить, що напруження судинної стінки (T) прямо пропорційно до тиску (P) в судині і його радіуса (r). Відпо-

відно до цього закону, якщо в кровоносних судинах підвищується артеріальний тиск, то для збереження цілості судинної стінки та забезпечення нормального обміну речовин, який прямо залежить від сталості T , необхідно зменшити r . Ці теоретичні міркування підтверджуються законом *Остроумова–Бейліса*, сформульованим на підставі клінічних спостережень, який свідчить, що підвищення артеріального тиску призводить до генералізованого спазму артеріол і зростання ЗПО. Це забезпечує сталість кровотоку в периферичних органах і тканинах і запобігає розриву дрібних судин.

Звуження артеріол відбувається поетапно завдяки таким механізмам. Збільшення серцевого викиду і різке підвищення артеріального тиску, що супроводжуються прискоренням кровотоку, згідно з міогенною теорією авторегуляції кровотоку призводять до розтягування непосмугованих м'язових клітин стінки артерій і артеріол, що за законом Франка–Старлінга спричиняє їх подальше спазмування, зменшення радіуса судин, підвищення ЗПО і зменшення швидкості кровотоку до нормального рівня. Механізм посиленого скорочення після попереднього розтягування як непосмугованих м'язів, так і кардіоміоцитів, за сучасними уявленнями, пов'язаний зі швидким надходженням кальцію з позаклітинної рідини в саркоплазму внаслідок активації механозалежних кальцієвих каналів сарколеми.

Пролонговане і значне підвищення артеріального тиску викликає пошкодження судинної стінки, що стимулює місцеве утворення і секрецію ангіотензину II й ендотеліну-1 – потужних вазоконстрикторів. Крім того, як стало відомо останнім часом, вони є факторами росту, що стимулюють міграцію, гіпертрофію і гіперплазію непосмугованих м'язових клітин і фібробластів судинної стінки, синтез ними колагену, еластину, протеогліканів, що призводить до потовщення медії й інтими. Ангіотензин II також зумовлює виникнення гіпертрофії та фіброзу міокарда після ішемічного його пошкодження або у відповідь на постійне

підвищення артеріального тиску. Проліферативне потовщення артеріол значно посилюється за наявності інсулінорезистентності, оскільки гіперглікемія додатково пошкоджує ендотелій, а надлишок інсуліну є фактором росту. Гіпертензивне й гіперглікемічне пошкодження ендотелію також викликає прилипання до судинної стінки тромбоцитів і моноцитів з розвитком запального процесу, що супроводжується набряком і проліферацією фібробластів інтими судин. Проліферативне потовщення медії й інтими залишає артеріоли перманентно звуженими, незалежно від наявності або відсутності стимулів, що зумовлюють вазоконстрикцію. З цього моменту ЗПО постійно підвищений, а артеріальна гіпертензія набуває ознак еукінетичного, а після гіпертрофії міокарда, кардіосклерозу і виснаження серця – гіпокінетичного типу.

Наслідки артеріальної гіпертензії. Рання стадія гіпертензії, як правило, не має клінічних проявів, крім підвищеного артеріального тиску, і тому називається латентною. Вона досить небезпечна, оскільки хворі не звертаються за медичною допомогою і хвороба прогресує. Майже у 5 % хворих із первинною або вторинною артеріальною гіпертензією спостерігається схильність до швидкого й значного підвищення артеріального тиску (САТ > 200 мм рт. ст., ДАТ > 120 мм рт. ст.). Ця патологія називається злоякісною гіпертензією та за відсутності лікування може спричинити смерть протягом 1–2 років.

У більшості хворих клінічні прояви артеріальної гіпертензії пов'язані з ремоделюванням стінки артеріол і розвитком артеріосклерозу та атеросклерозу. Перманентне звуження просвіту артеріол зумовлює ішемічне ураження серця, нирок, ЦНС, сітківки ока та ін.

Орган, що страждає найбільше, – серце. Крім абсолютної і відносної вінцевої недостатності, яка проявляється стенокардією та інфарктом міокарда, артеріальна гіпертензія супроводжується гіпертрофією міокарда, оскільки лівий шлуночок постійно пере-

вантажується збільшеним об'ємом крові і/або підвищеним опором току крові. Гіпертрофія міокарда поступово зумовлює розвиток кардіосклерозу і хронічної серцевої недостатності. У разі значного й різкого підвищення артеріального тиску може виникнути гостра лівошлуночкова серцева недостатність, що супроводжується набряком легень.

Гіпертензивне звуження мозкових судин зумовлює ішемію головного мозку, активацію симпатичного відділу нервової системи і посилення артеріальної гіпертензії за механізмом порочного кола. Дуже небезпечні для життя і здоров'я людини такі ускладнення артеріальної гіпертензії, як гіпертензивна енцефалопатія, інсульт, крововилив у сітківку ока, набряк зорового нерва та ін.

Гіпертонічне порушення кровообігу в нирках не лише призводить до хронічної ниркової недостатності в результаті зменшення кількості функціонуючих нефронів, а й спричиняє значне прогресування артеріальної гіпертензії.

Відомо, що нирки можуть сприяти як підвищенню, так і зниженню артеріального тиску. Перше залежить від функції юкстагломерулярних (епітеліоїдних, міоепітеліальних) клітин, які у вигляді манжетки оточують приносну клубочкову артеріолу юкстагломерулярного апарату нирок. У юкстагломерулярних клітинах утворюється ренін – протеолітичний фермент, субстратом для якого є α_2 -глобулін плазми крові – ангіотензиноген. Посилення секреції реніну супроводжується ферментативним перетворенням ангіотензиногену крові на ангіотензин I. Цей поліпептид (декапептид) під впливом АПФ крові перетвориться, переважно в легенях, на ангіотензин II, який окрім багатьох інших вищеописаних ефектів, стимулює синтез альдостерону. Оскільки секреція реніну регулюється, зокрема, ступенем розтягування приносних артеріол клубочків і парціальним тиском кисню, зрозуміло, що гіпертонічне звуження ниркових артерій і артеріол призводить до ішемічної стимуляції вироблення реніну, ангіотензину II й альдостерону.

Період напівжиття ангіотензину II, виділеного із сироватки крові коня, свині чи бика, становить у середньому 200 с. Таке швидке зникнення ангіотензину II із системи кровообігу пояснюється його руйнуванням у крові й тканинах (переважно в нирках) під впливом ферменту ангіотензінази. Здорова нирка (при порушенні кровообігу в другій нирці) утворює велику кількість ангіотензінази, тим самим запобігаючи розвитку стійкої гіпертензії. У разі порушення гемодинаміки в обох нирках, що трапляється при артеріальній гіпертензії, їх здатність виробляти ангіотензіназу різко знижується, зумовлюючи постійне підвищення артеріального тиску. Таким чином, при порушенні кровообігу в нирках артеріальна гіпертензія частково зумовлена активацією РААС, частково – зменшенням утворення ангіотензінази.

Однак підвищена секреція реніну ішемізованими нирками визначається лише в перші дні після експериментального звуження ниркових артерій, тоді як артеріальна гіпертензія знаходиться на високому рівні протягом тривалого часу. Цей факт, а також постійна гіпертензія після видалення обох нирок дає змогу припустити, що хронічна гіпертензія може бути викликана порушенням депресорної функції нирок (ренопривна гіпертензія). Це припущення повністю підтвердилося. Нині загальноновизнано, що нормальні нирки здатні контролювати дію як ниркових, так і позаниркових пресорних речовин (ангіотензин II, вазопресин, катехоламіни), тобто володіють антипресорною (протигіпертензивною) функцією. Ця функція здійснюється за допомогою синтезу нирками простагландинів і кінінів.

Особливий інтерес становлять простагландини – похідні поліненасичених жирних кислот. Основним місцем їх утворення у нирці є інтерстиціальні зірчасті клітини мозкової речовини, що мають мезенхімальне походження. Контролювання секреції простагландинів здійснюється за допомогою ангіотензину II, ка-

техоламінів і вазопресину. Підвищена кількість їх у плазмі крові стимулює утворення простагландинів.

ПГЕ₂ і ПГІ₂ чинять як виражений місцевий, так і помірний системний вазодилатаційний ефект. Крім розширювальної дії на артеріоли простагландини блокують реабсорбцію натрію у ниркових каналцях і спричиняють посилене виділення його із сечею, що також запобігає розвитку артеріальної гіпертензії. Аналогічна дія властива нирковій калікреїн-кініновій системі.

Отже, пригнічення антипресорної функції нирок при ішемічному їх пошкодженні, як і системне гальмування продукування ендотеліоцитами NO і простагландину під дією ангіотензину II, зумовлюють переважання вазопресорних механізмів над депресорними і виникнення артеріальної гіпертензії.

Розвиток хронічної ниркової недостатності (синдром первинно-зморщеної нирки) унеможливорює виведення з організму надлишку натрію і води, що зумовлює гіперволемію, яка є основною передумовою стабільного підвищення артеріального тиску. Таким чином, наведені відомості переконливо свідчать про важливу патогенетичну роль ниркового фактора у виникненні, розвитку та прогресуванні артеріальної гіпертензії.

Глава IV

РОЛЬ НИРОК У ЗБАЛАНСУВАННІ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СТАНУ

кисотно-основний стан (кислотно-основний гомеостаз або баланс) – підтримання концентрації іонів водню (протонів, H^+) у біологічних рідинах організму на дуже низькому рівні і в дуже вузьких межах коливань.

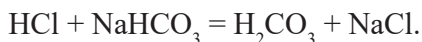
У нормі концентрація іонів водню (H^+) у позаклітинній рідині становить 40 некв/л, що відповідає рН 7,4. Така концентрація H^+ в 100 тис. разів нижча, ніж концентрація K^+ , і в 1 млн разів нижча, ніж концентрація Na^+ . Нормальні коливання рН від 7,35 до 7,45 відповідають змінам концентрації H^+ лише на 10 некв/л, а зміна рН у межах від 7,0 до 7,8, сумісна з життям, – на 86 некв/л. Це пов'язано з тим, що іони водню мають дуже високу біологічну активність. Порушення КОС, тобто зсув рН за межі норми, зумовлює зміни активності ферментів, проникності мембран, чутливості рецепторів, активності БАР, секреції гормонів, стану колоїдів, нервово-м'язової збудливості, порушення синтезу АТФ тощо.

Тим часом у процесі метаболізму жирів, білків і вуглеводів щодоби утворюється 15 000–20 000 ммоль вуглекислого газу. Частково розчиняючись у воді, він перетворюється на вуглекислоту. Крім того, у реакціях проміжного обміну у разі нормальних умов за добу в організмі людини утворюється приблизно 50–100 мекв нелетких кислот, з яких 1/3 становить сульфатна (сірчана) кислота, синтезована в процесі метаболізму метіоніну та цистеїну, 1/3 – молочна кислота, ацетоацетат і β -гідроксибутират, що утворюються у разі неповного окиснення вуглеводів і жирів. Ще 1/3 нелетких кислот є результатом обміну фосфоліпідів, фосфопротеїдів і солей з органічними катіонами, що метаболізуються. Кількість кислот, що

утворюються, залежить від вмісту білка в їжі і різко зменшується при дотриманні молочно-рослинної дієти. Значна активація вироблення органічних кислот відбувається при гіпоксії, голодуванні й цукровому діабеті.

Механізми підтримання сталості КОС. У нормі рН міжклітинної рідини та крові становить 7,4, цитоплазми – 7,0–7,2, активованих лізосом – 5,0–5,5. При цьому рН дистильованої води при температурі 37 °С становить 6,8. Отже, рН позаклітинної рідини має більш лужну реакцію, ніж вода, яка є універсальним біологічним розчинником. Наявність градієнта концентрації іонів водню між різними компартментами (водними секторами) організму і їх суворе підтримання у дуже вузьких межах, з одного боку, необхідні у зв'язку з тим, що фізіологічні реакції можуть відбуватися лише при певних значеннях рН, з іншого – вони забезпечуються відповідними фізико-хімічними (робота буферів та іонообмін) і фізіологічними (функціонування легень і нирок) механізмами.

Головний фізико-хімічний механізм підтримання сталості рН – буферні системи, які становлять суміш слабких кислот з їх солями, утвореними сильними основами. Після додавання у буферний розчин сильної кислоти більшість іонів водню зв'язуються з парною основою, утворюючи нейтральну сіль і слабку кислоту, яка не дисоціює. Це зменшує кількість вільних іонів водню і запобігає зсуву рН, як, наприклад, у такій реакції:



Якщо прийняти всю буферну ємність крові за 100 %, то гідрокарбонатний (бікарбонатний) буфер становить 53 %, з яких гідрокарбонат плазми – 35 %, а еритроцитів – 18 %; 35 % становить ємність гемоглобінового буфера, 7 % – білкового буфера плазми крові, 3 % – органічних фосфатів еритроцитів, 2 % – неорганічних фосфатів плазми крові й еритроцитів.

Отже, найважливішим буфером крові є гідрокарбонатний буфер. У міжклітинній рідині, об'єм якої в 3 рази перевищує об'єм крові, буферна ємність майже винятково визначається гідрокарбонатним буфером. Крім того, унікальною властивістю цього буфера є його відкритий характер. Це видно з рівняння Гендерсона–Гассельбалха:

$$pH = pK + \lg \frac{[\text{іонізована форма}]}{[\text{неіонізована форма}]},$$

яке для системи $\text{HCO}_3^- - \text{H}_2\text{CO}_3$ набуває такого вигляду:

$$pH = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-](\text{метаболический компонент; контролюється нирками})}{[\text{H}_2\text{CO}_3](\text{респіраторний компонент; контролюється легеньми})}.$$

Оскільки H_2CO_3 утворюється у процесі гідратації розчиненого CO_2 , а концентрація останнього дорівнює $p\text{CO}_2$, помноженому на коефіцієнт розчинності (0,03 ммоль/л на 1 мм рт. ст.), то рівняння може мати такий вигляд:

$$pH = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[0,03 \cdot p\text{CO}_2]}.$$

Напруження вуглекислого газу в артеріальній крові людини перебуває у рівновазі з його парціальним тиском в альвеолярному повітрі – приблизно 40 мм рт. ст. при температурі 37 °С. Таким чином, кількість вуглекислого газу, розчиненого в плазмі крові, а отже, і концентрація H_2CO_3 , дорівнюють:

$$[\text{CO}_2] \text{ розчин.} = 0,03 \cdot p\text{CO}_2 = 0,03 \cdot 40 = 1,2 \text{ ммоль/л.}$$

За рахунок того, що легені, виводячи вуглекислий газ (респіраторний компонент буфера), підтримують концентрацію

розчиненого вуглекислого газу, а отже, і H_2CO_3 , на сталому рівні, можна легко розрахувати концентрацію гідрокарбонату в позаклітинній рідині, необхідну для підтримання нормального рН.

Позаяк відомо, що $7,4 = 6,1 + \lg \frac{[NaHCO_3]}{[H_2CO_3]}$, то відповідно $\lg \frac{[NaHCO_3]}{[H_2CO_3]} = 1,3$.

Оскільки $1,3 = \lg 20$, то при нормальному рН крові співвідношення $\frac{[NaHCO_3]}{[H_2CO_3]} = 20$.

Звідси, знаючи концентрацію в крові H_2CO_3 , рівняння можна записати в такому вигляді:

$$7,4 = 6,1 + \lg \frac{24 \text{ ммоль/л } NaHCO_3}{1,2 \text{ ммоль/л } H_2CO_3}.$$

Отже, ефективність роботи гідрокарбонатного буфера з підтримання рН на нормальному рівні залежить від збереження співвідношення $[гiдрокaрбонaт]/[CO_2]_{розчин}$ у межах, близьких до 20. Резервні ж можливості цього буфера в разі нормального pCO_2 будуть найбільшими при концентрації гідрокарбонату в плазмі крові близько 24 мекв/л. Сталість респіраторного компонента цього буфера залежить від функціонування легень і дихального центру, метаболічного – визначається діяльністю нирок. Відкритий характер і швидка регенерація гідрокарбонатного буфера забезпечують нейтралізацію переважної більшості кислот та основ, що утворюються в організмі людини.

Етіологія, патогенез та форми порушення кислотно-основного стану

Оскільки буферна ємність позаклітинної рідини, а отже, і її рН визначаються головним чином станом гідрокарбонатного буфера, очевидно, що зміна співвідношення респіраторного та метаболічного компонентів цього буфера зумовить порушення КОС організму у вигляді ацидозу або алкалозу.

Ацидоз – патологічний стан, для якого характерні зниження рН або тенденція до зниження рН у результаті зменшення співвідношення метаболічного та респіраторного компонентів гідрокарбонатного буфера.

Алкалоз – патологічний стан, що характеризується підвищенням рН або тенденцією до підвищення рН у результаті збільшення співвідношення метаболічного та респіраторного компонентів гідрокарбонатного буфера.

Якщо внаслідок порушення виведення легеньми вуглекислого газу $p\text{CO}_2$ перевищить 40 мм рт. ст., це спричинить розвиток ***газового ацидозу***. Якщо ж унаслідок гіпервентиляції $p\text{CO}_2$ зменшиться, виникне ***газовий алкалоз***. Відповідно в разі первинного зниження концентрації гідрокарбонату в плазмі крові нижче 24 мекв/л розвинеться ***негазовий ацидоз***, а в разі первинного її підвищення – ***негазовий алкалоз***. Якщо при цьому рН завдяки роботі механізмів компенсації залишатиметься у межах норми, ***ацидоз та алкалоз будуть компенсованими***. Якщо внаслідок недостатності механізмів компенсації рН вийде за межі норми, ***ацидоз та алкалоз будуть декомпенсованими***.

Взаємозв'язок КОС із мінеральним обміном. Концентрація H_2CO_3 в нормі, як відомо, залежить від $p\text{CO}_2$ в альвеолярному повітрі та від газообміну в легнях. Виникають запитання: від чого залежить концентрація гідрокарбонату, чому вона саме така і чому може змінюватися? Для того щоб відповісти на ці запитання, по-

трібно згадати, що згідно з законом електронейтральності, графічним вираженням якого є іонограма Гембла (рис. 9), сума катіонів у біологічних рідинах завжди дорівнює сумі аніонів, а всі катіони й аніони діляться на: 1) фіксовані (їх вміст у позаклітинній рідині організму відповідає їх концентрації у водах первинного океану, де зародилося життя на нашій планеті, і може змінюватися лише в результаті введення їх в організм або виведення; до них належать Na^+ , K^+ , Ca_2^+ , Mg_2^+ , Cl^- , HPO_4^{2-} тощо); 2) напівфіксовані (утворюються і метаболізуються у процесі обміну вуглеводів, жирів і білків з невисокою швидкістю – NH_4^+ , лактат, піруват, кетонів тіла, білки); 3) нефіксовані (утворюються та зникають у процесі метаболізму практично миттєво – HCO_3^- та іон H^+).

Якщо вміст іонів водню у біологічних рідинах цілком визначається станом буферних систем, головним чином гідрокарбонатного буфера, то концентрація гідрокарбонату патогенетично залежить від співвідношення фіксованих і напівфіксованих катіонів та аніонів. Саме швидка зміна концентрації гідрокарбонату забезпечує електронейтральність біологічних рідин у разі зміни кількості інших аніонів або катіонів. Надлишок катіонів, насамперед натрію, підвищує концентрацію нефіксованого аніону – гідрокарбонату, а їх дефіцит – знижує її. На підставі цього можна вважати, що *негазовий ацидоз виникає в результаті зниження концентрації гідрокарбонату, зумовленого зменшенням співвідношення фіксованих катіонів та аніонів, а негазовий алкалоз – унаслідок підвищення концентрації гідрокарбонату, викликаного збільшенням співвідношення фіксованих катіонів та аніонів.*

Етіологія та класифікація негазових порушень КОС. Залежно від причини порушення співвідношення катіонів та аніонів позаклітинної рідини негазовий ацидоз поділяють на: 1) метаболічний; 2) видільний; 3) екзогенний.

Метаболічний ацидоз виникає при надлишковому утворенні органічних кислот, наприклад, лактату при гіпоксії та цукровому

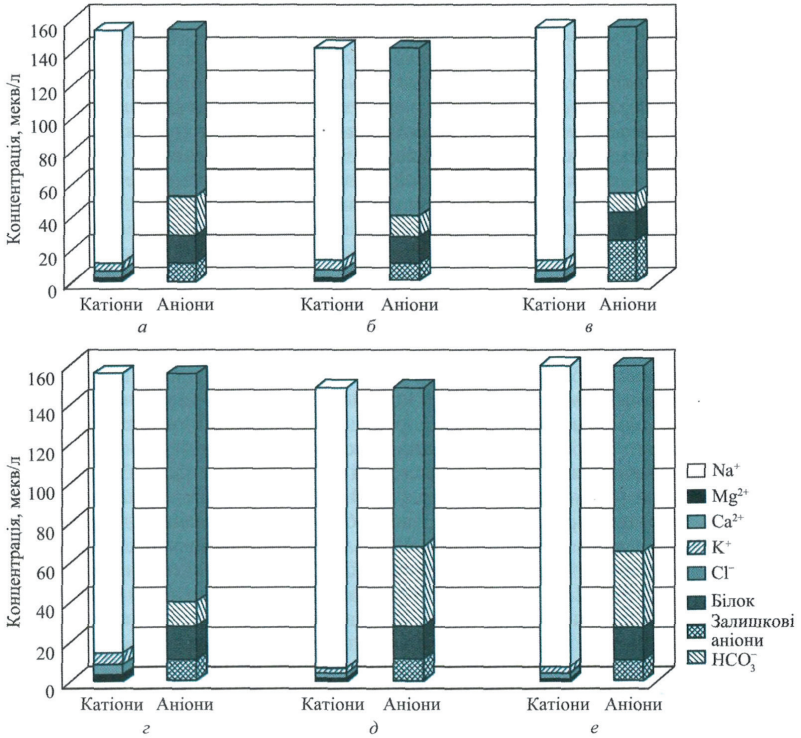


Рис. 9. Залежність концентрації HCO_3^- від співвідношення інших іонів і катіонів (іонограми Гембла) у біологічних рідинах: *а* – норма; *б* – гіпонатріємичний ацидоз (видільний); *в* – лактат- або кетоацидоз (метаболічний); *z* – гіперхлоремічний ацидоз (екзогенний); *д* – гіпохлоремічний алкалоз (видільний); *е* – гіпернатріємичний алкалоз (екзогенний)

діабеті, кетонівих тіл – при голодуванні й цукровому діабеті, пірвіноградної й α -кетоглутарової кислот – при дефіциті вітаміну B_1 тощо.

Негазовий видільний ацидоз може розвиватися при патології нирок. У цьому випадку його причиною є порушення виведення

аніонів нелетких кислот при значному зниженні клубочкової фільтрації або порушення функцій ниркових каналців. **Канальцевий ацидоз** ділиться на кілька типів: I – *гіпокаліємічний дистальний канальцевий ацидоз* виникає у разі порушення реабсорбції іонів калію в обмін на іони водню, що секретуються вставними клітинами А-типу збірних трубок, і характеризується унеможливленням зниження рН сечі менше ніж 5,3 порівняно з нормою, при якій рН може знижуватися до 4,5; II – *проксимальний канальцевий ацидоз* спостерігається при порушенні реабсорбції профільтрованого натрію гідрокарбонату; III – *ацидоз I типу у дітей*; IV – *гіперкаліємічний дистальний канальцевий ацидоз* зумовлений порушенням секреції K^+ і H^+ в обмін на Na^+ в головних клітинах збірних трубок при гіпоальдостеронізмі або резистентності до мінералокортикоїдів. Канальцевий ацидоз також може виникати при порушенні синтезу та секреції іонів амонію у проксимальних каналцях, що характерно для хронічної ниркової недостатності.

Крім ниркового до видільного належить ацидоз, що розвивається при посиленому виведенні гідрокарбонату з кишок унаслідок діареї. Великі кількості $NaHCO_3$ і $KHCO_3$ утворюються у кишках у процесі метаболізму натрієвих і калієвих солей органічних кислот.

Негазовий екзогенний ацидоз виникає після введення в організм кислот (наприклад хлоридної або оцтової) чи солей сильних кислот з катіонами, що метаболізуються, зокрема NH_4Cl ; останній після проходження через печінку втрачає іон амонію у процесі біосинтезу сечовини, внаслідок чого в кров потрапляє іон хлору й утворюється HCl . Надходження в організм етиленгліколю зумовлює утворення щавлевої кислоти, метанол перетворюється на мурашину кислоту, етанол – на оцтову.

Негазовий алкалоз поділяють на: 1) **видільний**, який розвивається внаслідок посилення реабсорбції іонів натрію в нирках без супутніх іонів хлору при гіперальдостеронізмі, у разі тривалого введення мінерало- чи глюкокортикоїдів, при порушенні реабсорб-

ції іонів хлору після призначення петльових діуретиків або при блюванні, коли організм втрачає Cl^- ; 2) *екзогенний*, що виникає після введення в організм основ або солей з органічними аніонами, які метаболізуються, наприклад, натрію сукцинату або натрію лактату, метаболізм яких завершується утворенням NaHCO_3 .

Механізми впливу порушень кисотно-основного стану на організм

Надлишкова концентрація вуглекислого газу (гіперкапнія) при газовому ацидозі так само, як і іони водню та калію, чинять пряму судинорозширювальну дію у більшості тканин, особливо в головному мозку, внаслідок чого підвищується внутрішньочерепний тиск. Крім того, гіперкапнія стимулює вазомоторний центр у довгастому мозку. Вплив активації нейронів вазомоторного центру, опосередкований симпатичним судинозвужувальним відділом нервової системи, зумовлює спазм артеріол у периферичних тканинах. Цей центральний судинозвужувальний ефект вуглекислого газу більш потужний, ніж прямий периферичний судинорозширювальний вплив вуглекислого газу, що викликає підвищення при гіперкапнії системного артеріального тиску, рефлекторне виникнення брадикардії унаслідок впливу на барорецептори артерій і може зумовити розвиток лівошлуночкової серцевої недостатності.

Гіпокапнія при газовому алкалозі викликає звуження судин головного мозку, що проявляється запамороченням, втратою свідомості та парестезіями. При цьому пригнічення вазомоторного центру знижує тонус периферичних судин і, відповідно, артеріальний тиск.

При декомпенсації газових і негазових порушень КОС і зсуві рН за межі норми виникає поліорганна недостатність, зумовлена зміною активності ферментів, проникності мембран, порушенням синтезу АТФ, зміною нервово-м'язової збудливості, гуморальної

регуляції тощо. Порушення функції головного мозку є причиною запаморочення, сплутаності і втрати свідомості, ступору, коми і смерті.

Напруження регуляторних систем організму, що супроводжує порушення КОС, зумовлює їх дисбаланс, призводячи до розвитку різних патологічних змін. Так, негазовий ацидоз сприяє викиду катехоламінів і активації симпатичної частини автономної (вегетативної) нервової системи з одночасним підвищенням тону парасимпатичної частини та зниженням чутливості α - і β -адренорецепторів. Усе це спричиняє вегетосудинну дистонію, бронхоспазм, підвищення секреції слизу, блювання, пронос. При негазовому алкалозі підвищується збудливість β -адренорецепторів серця, судин, бронхів, кишків, знижується тонус блукаючого нерва, що супроводжується тахікардією, зниженням артеріального тиску, уповільненням перистальтики кишків.

Патологічний вплив порушень КОС на вуглеводний обмін. Помірний компенсований ацидоз значно підвищує зв'язування інсуліну з рецепторами і знижує спорідненість тканин до глюкозону (М.В. Кришталь, 1989). Виражений декомпенсований ацидоз викликає інсулінорезистентність. Хронічний негазовий ацидоз і хронічний негазовий алкалоз зумовлюють гіперглікемію натще та знижують толерантність до глюкози. Першопричиною діабетогенної дії хронічного ацидозу є виснажлива стимуляція β -ендокриноцитів (В-клітин) острівців підшлункової залози гіперглікемією, яка виникає внаслідок посилення неоглюкогенезу, зумовленого гіперпродукуванням глюкокортикоїдів. Алкалоз справляє первинну гальмівну дію на β -ендокриноцити й активує α -ендокриноцити (А-клітини) острівців підшлункової залози (М.В. Кришталь, Е.Г. Гарєєва, 1993).

Патологічний вплив ацидозу на білковий обмін. При синтезі іонів амонію в нирках, в процесі якого відбувається виведення з організму переважної кількості аніонів нелетких кислот у ви-

гляді амонійних солей, як субстрат використовується глутамін, який утворюється у процесі переамінування різних амінокислот. Основним джерелом амінокислот для ниркового амоніогенезу є АТФ-залежний убіквітин-протеасомальний протеоліз, який при ацидозі стимулюється глюкокортикоїдами. Активація протеолізу при хронічному ацидозі стимулює катаболізм білків м'язів і кісток, що спричиняє втрату м'язової маси й остеопороз кісток на тлі негативного азотистого балансу (М.В. Кришталь, 2003).

Механізми компенсації порушень кислотно-основного стану

Механізми тимчасової компенсації порушень КОС. Негазові ацидоз та алкалоз можуть тимчасово компенсуватися за рахунок зміни роботи легень (табл. 4).

Таблиця 4

Основні параметри КОС у разі його порушення, при компенсаторних реакціях і відновленні

Вид порушення	pH	[H ⁺]	Основні порушення	Тимчасова компенсація	Остаточна корекція
Негазовий ацидоз	↓	↑	↓[HCO ₃ ⁻]	↓pCO ₂	↑[HCO ₃ ⁻]
Негазовий алкалоз	↑	↓	↑[HCO ₃ ⁻]	↑pCO ₂	↓[HCO ₃ ⁻]
Газовий ацидоз	↓	↑	↑pCO ₂	↑[HCO ₃ ⁻]	↓pCO ₂
Газовий алкалоз	↑	↓	↓pCO ₂	↓[HCO ₃ ⁻]	↑pCO ₂

Так, при негазовому ацидозі внаслідок стимуляції іонами водню дихального центру виникає гіпервентиляція, яка призводить до зниження pCO₂, а в разі негазового алкалозу спостерігається деяка затримка дихання, що сприяє незначному підвищенню pCO₂. При зниженні концентрації гідрокарбонату на 1 мекв/л pCO₂ змен-

шується на 1,2 мм рт. ст. Це дає змогу до певної міри зберігати нормальне співвідношення метаболічного й газового компонентів гідрокарбонатного буфера, а отже, і підтримувати рН у межах норми, однак знижує резервні можливості буферної системи, оскільки кількість NaHCO_3 при цьому не відновлюється. Такий стан відповідає компенсованій стадії негазового ацидозу. Повну нормалізацію КОС позаклітинної рідини й усього організму в разі негазових ацидозу та алкалозу здатні забезпечити лише нирки.

При газовому ацидозі нирки залучаються у компенсаторну реакцію, посилюючи реабсорбцію натрію гідрокарбонату. Однак цей механізм менш ефективний і більш тривалий, ніж гіпервентиляція. Так, у разі гострого респіраторного ацидозу концентрація гідрокарбонату в плазмі крові підвищується лише на 1 мекв/л на кожні 10 мм рт. ст. збільшення pCO_2 , у разі хронічного – приблизно на 3,5 мекв/л. Повну й остаточну нормалізацію КОС при газовому ацидозі може забезпечити лише нормалізація системи зовнішнього дихання.

Швидке часткове відновлення нормального співвідношення фіксованих катіонів та аніонів, а отже, і концентрації гідрокарбонатів крові досягається за рахунок ще одного фізико-хімічного механізму компенсації – іонообміну. При позаклітинному ацидозі з клітин виходять іони калію, а з кісток – іони кальцію, магнію та натрію. При цьому в клітини входять іони хлору. Кожна зміна рН на 0,1 супроводжується протилежною зміною концентрації калію у плазмі крові приблизно на 0,6 мекв/л. Виняток становлять лише окремі різновиди канальцевого ацидозу та діарея, при яких організм втрачає разом з натрієм велику кількість калію. У разі позаклітинного алкалозу відбуваються прямо протилежні зміни. Виникає враження, ніби при ацидозі зайві іони водню заходять у клітини в обмін на іони калію. Насправді цей процес набагато складніший, і точний механізм його досі не встановлено, хоча,

ймовірно, він пов'язаний зі зміною активності Na^+ , K^+ -АТФази, Na^+/H^+ і $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ протипереносників і селективних калієвих каналів.

Значення нирок в остаточній корекції негазових порушень КОС визначається тим, що вони забезпечують виведення нелетких кислот, регенерують метаболічний компонент гідрокарбонатного буфера, який був витрачений на нейтралізацію сильних нелетких кислот, реабсорбують увесь гідрокарбонат, профільтрований у первинну сечу. Проте дуже часто під виведенням кислот помилково розуміють екскрецію іонів водню. Однак виведення катіонів без аніонів, по-перше, неможливе, а по-друге, екскреція іонів водню не мала б ніякого сенсу, адже їх кількість в організмі залежить лише від стану буферів. І до того ж кислоти, які вводяться в організм або утворюються в процесі метаболізму, потрапляють у нирки переважно в забуференому стані у вигляді натрієвих солей, тому немає можливості здійснювати екскрецію кислот як таких. Не можна виводити кислоти з організму й у вигляді натрієвих солей, оскільки це може призвести до втрати води з подальшим розвитком гіповолемії.

Виходячи з того, що основною патогенетичною ланкою нереспіраторних порушень КОС є порушення співвідношення фіксованих і напівфіксованих катіонів та аніонів у позаклітинній рідині, слід визнати, що *функція нирок у компенсаторних реакціях організму в разі негазових ацидозу й алкалозу полягає у відновленні нормального співвідношення фіксованих катіонів та аніонів плазми крові. У цьому процесі роль нирок визначальна, оскільки тільки вони здатні забезпечити ізоіонію крові.*

При ацидозі нирки виконують функцію повернення у кров дещо більшої кількості натрію, ніж аніонів нелетких кислот, при алкалозі їх дія протилежна. Цю функцію нирки здійснюють за допомогою механізмів селективної реабсорбції і секреції катіонів та аніонів. Селективна реабсорбція натрію забезпечується обміном його на іони амонію, що утворюються у проксимальних каналів-

цях нефрону, на іони водню, що секретуються у проксимальних канальцях, товстій висхідній частині петлі нефрону (Генле) і у вставних клітинах А-типу збірних трубок, а також на іони калію, що секретуються у головних клітинах кортикальних збірних трубок. При алкалозі вставні клітини В-типу кортикальних збірних трубок секретують у сечу гідрокарбонат в обмін на хлор і реабсорбують у кров іони водню та хлору. У цьому обміні беруть участь селективні іонні канали і переносники (рис. 10).

Натрій, більша частина якого реабсорбується у проксимальному відділі нефрону, повертається в кров у вигляді натрію гідрокарбонату. Останній та іони водню, що секретуються в первинну сечу в обмін на натрій, утворюються під час реакції, яку каталізує ниркова карбоангідраза. Секреція іонів водню у проксимальному відділі й петлі нефрону забезпечує реабсорбцію NaHCO_3 , профільтрованого з крові в первинну сечу. Частина іонів водню, взаємодіючи з профільтрованим Na_2HPO_4 , перетворює його на NaH_2PO_4 , що дає змогу реабсорбувати іони натрію у вигляді NaHCO_3 .

Збереження основної кількості натрію та регенерація тим самим гідрокарбонатного буфера, витраченого на нейтралізацію нелетких кислот при ацидозі, забезпечується *нирковим амоніогенезом*. Раніше було прийнято вважати, що в процесі ниркового амоніогенезу з глутаміну і частково з інших амінокислот в нефроцитах проксимальних канальців продукується аміак (NH_3), який в первинній сечі з'єднується з іоном водню й утворює амоній (NH_4^+), що сприяє виведенню з організму іонів водню. Однак тепер відомо, що рК системи аміак–амоній дорівнює 9,2. Це означає, що при рН 7,4 понад 99 % аміаку перебуває у вигляді амонію. Оскільки внутрішньоклітинний рН становить 7,0–7,2, то всередині клітин ниркових канальців уміст амонію в 10 тис. разів більший, ніж аміаку.

Таким чином, амоніогенез не може бути засобом забуферування та виведення із сечею іонів водню. *Нирковий амоніогенез сприяє*

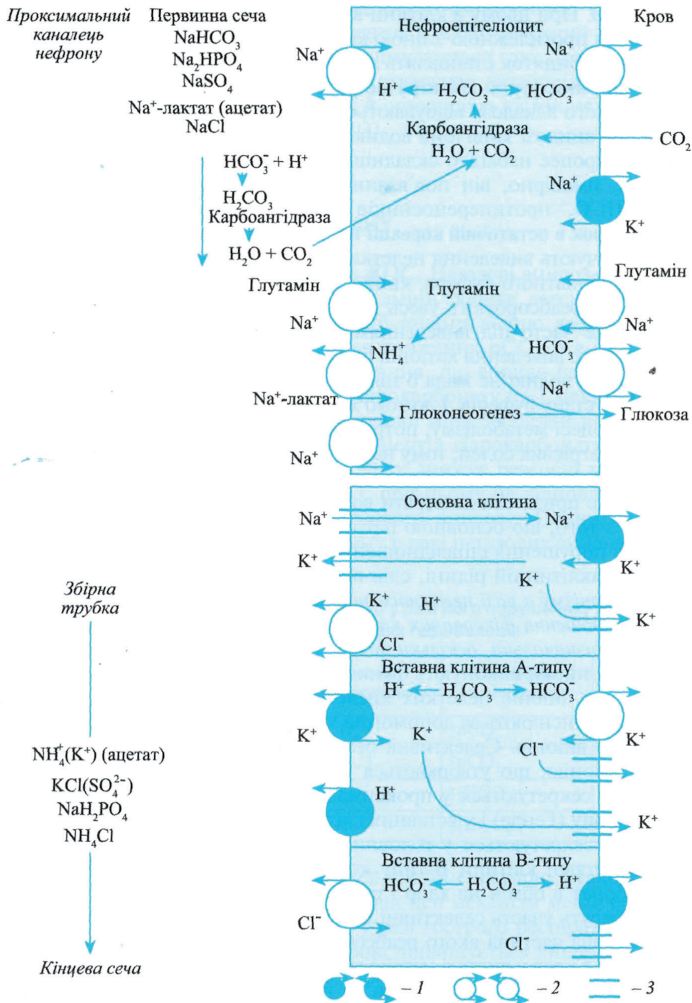


Рис. 10. Механізми, що забезпечують регуляцію КОС нирками: 1 – первинно активні переносники і протипереносники, що використовують АТФ; 2 – вторинно активні ко- й протипереносники, що використовують концентраційний градієнт однієї речовини для транспорту іншої; 3 – селективні іонні канали

виведенню з організму надлишку аніонів нелетких кислот у вигляді амонійних солей без втрати іонів натрію, які реабсорбуються в обмін на іони амонію. Амоніогенез і карбоангідразна реакція забезпечують таким чином регенерацію гідрокарбонатного буфера за рахунок відновлення нормального співвідношення катіонів та аніонів плазми крові.

Частина органічних аніонів реабсорбується епітелієм ниркових каналців і метаболізується у них до глюкози, яка надходить у кров. Решта органічних аніонів і надлишок усіх неорганічних аніонів виводяться з організму як амонійні й калієві солі, а також у меншій кількості – у вигляді так званих титрованих кислот, переважно дигідрофосфатів.

Регуляція ниркових ацидо-, амоніо- й глюконеогенезу, а також активності селективних іонних переносників і каналів здійснюється як місцево, під впливом метаболічних факторів (гіперкаліємія, рН, pCO_2 тощо), так і дистанційно – за допомогою нейрогуморальних факторів, серед яких нині відомі катехоламіни, допамін, альдостерон, ангіотензин II, глюкостероїди, інсулін, вазопресин, паратгормон, механізми впливу яких на ниркові процеси при порушенні КОС нині вивчаються.

Відновлення завдяки роботі нирок нормального співвідношення фіксованих катіонів та аніонів плазми крові автоматично нормалізує концентрацію гідрокарбонату, а отже, і КОС організму.

Патогенетична роль механізмів компенсації порушень КОС. Численні порушення функцій організму виникають ще на етапі компенсованого ацидозу й алкалозу, оскільки механізми компенсації, задіяні при порушеннях КОС, самі можуть відігравати патогенетичну роль. Так, у разі негазового ацидозу розвиваються *гіперкаліємія, гіперкальціємія та гіпокапнія*, негазового алкалозу – *гіпокаліємія та гіпокальціємія*. Гіперкаліємія може призвести до зупинки серця, гіпокаліємія – до м'язової слабкості, артеріальної гіпотензії, аритмії. Гіпокальціємія здатна викликати судоми й

тетанію. Гіпокапнія супроводжується ішемією та гіпоксією головного мозку, запамороченням, сонливістю і може призвести до затьмарення свідомості. Виведення кальцію з кісток при тривалому ацидозі сприяє розвитку остеопорозу та нефролітіазу. Видалення з організму надлишку NaHCO_3 на тлі алкалозу може спричинити гіповолемію.

Принципи корекції порушень КОС полягають у лікуванні хвороб, що зумовили порушення pCO_2 або концентрації HCO_3^- . При негазовому ацидозі або алкалозі необхідно виявити причину порушення нормального співвідношення фіксованих катіонів та аніонів і усунути її. Якщо це не вдається зробити швидко, то доцільними будуть нормалізація буферних систем організму, усунення супутніх розладів водно-електролітного обміну та симптоматичне лікування.

Глава V

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ НИРКОВИХ ХВОРОБ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ

Етіологія та патогенез основних ниркових захворювань

Хвороби нирок різного походження спостерігають у 1,5–2 % населення, вони становлять близько 5,5–6 % загальної захворюваності та характеризуються тяжким перебігом і високою летальністю. Причому останнім часом частота патології нирок, а також фінальної стадії – ХНН – зростає.

Умовно основні захворювання нирок можна розподілити на дві групи. По-перше, це хвороби, при яких патологічний процес відбувається безпосередньо в нирках: гломерулонефрит, пієлонефрит, токсичні нефропатії, спадкова патологія нирок. До другої групи належить ураження нирок при патології інших органів і систем: цукровому діабеті, артеріальній гіпертензії, амілоїдозі. Як наслідок, на початку захворювання патогенез цих нозологічних форм має істотні відмінності.

Проте хронічний перебіг усіх хвороб супроводжується поступовим переважанням загальних механізмів патогенезу, що в клінічній практиці призводить до розвитку ХНН.

Гломерулонефрит

Гломерулонефрит – дифузна хвороба нирок запального характеру з переважним імунним ураженням клубочків нефронів.

Різні зміни в клубочках зумовлені поєднанням ексудативного й проліферативного процесів, які розвиваються інтракапілярно. У разі тяжкого перебігу хвороби з розвитком некротичних змін відбувається повна деструкція клубочків. У патологічний процес залучається вся маса клубочків обох нирок. Розрізняють гострий і хронічний гломерулонефрит.

Гострий (дифузний) гломерулонефрит – хвороба нирок інфекційно-алергічної природи з переважним ураженням капілярів клубочків.

Експериментальні моделі. У 1901 р. В.К. Ліндемман у лабораторії І.І. Мечникова спостерігав основні прояви нефриту у кролика після внутрішньовенного введення йому нефротоксичної сироватки гвінейської свинки, попередньо імунізованої суспензією нирки кролика. Застосовуючи аналогічну схему, японський учений Masugi в 1933 р. відтворив клінічну картину нефриту у кролика за допомогою введення йому сироватки крові качок, імунізованих тканиною нирки кролика. Інший варіант моделі нефриту Masugi здійснив за схемою шур–кролик–щур.

У 1909 р. російський хірург П.А. Герцен, намагаючись з'ясувати механізм виникнення «окопного» нефриту (нефрит воєнного часу), отримав його експериментальну модель у кролика за допомогою охолодження (заморожування хлоретилом) нирки. При цьому в крові піддослідних тварин було виявлено специфічні протиниркові антитіла. Особливістю цієї моделі виявилось пошкодження не лише охолодженої, а й інтактною нирки. Ця модель уперше привела до думки про можливість автоімунного походження зазначеної хвороби.

Італійські вчені, подружжя Ковелті (1945), відтворили гломерулонефрит у кроликів шляхом уведення їм у черевну порожнину клітинної суспензії ниркової тканини й культури стрептококів. З достатньою надійністю гострий гломерулонефрит відтворюється введенням тваринам чужорідного білка, сироватки.

R. Stablay (1962) відтворив гломерулонефрит у овець імунізацією їх базальними мембранами клубочків нефрону нирки людини з повним ад'ювантом Фрейнда.

W. Neumann і співавтори (1965) викликали експериментальний нефрит у щурів за допомогою активної імунізації суспензією гомологічної або аутологічної нирки з повним ад'ювантом Фрейнда. У новозеландських мишей лінії NZB/BL визначено спонтанне виникнення серологічних і морфологічних ознак автоімунного гломерулонефриту й інших автоімунних хвороб: системного червоного вовчаку, автоімунної гемолітичної анемії. На базальній мембрані уражених клубочків виявлено аутологічні γ -глобуліни, які є автоантитілами до ниркових аутоантигенів. Розвиток хвороби реєструється з 5-місячного віку.

Етіологія. Гострий гломерулонефрит виникає на тлі (або після) будь-якої інфекції, переважно стрептококової. Вважають, що гемолітичний стрептокок групи А (типи 4, 12) – це специфічний «нефритогенний» штам. Певне значення мають також інші інфекційні агенти (віруси, паразити). У розвитку гломерулонефриту доведено етіологічну роль переохолодження, опіку, дифузних уражень сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, вузликівий поліартеріїт), попередніх вакцинацій або застосування гетерологічних сироваток.

Патогенез. Часта відсутність інфекційного агента, наприклад стрептококів, при розвитку в нирках дифузного запального процесу, наявність латентного періоду (1–3 тиж.) упродовж постінфекційного гломерулонефриту, виникнення його на тлі хвороб автоімунної етіології, сироваткової хвороби, після вакцинації, під час

експериментального моделювання за допомогою імунологічного втручання, а також результати серологічних та імуофлуоресцентних досліджень дають змогу припустити алергічне й автоалергічне походження цієї хвороби. Відповідно до цього виділяють два основних механізми ураження клубочків:

- ураження базальної мембрани клубочків антитілами до її антигенів – *цитотоксичний (нефротоксичний) гломерулонефрит* (відрізняється швидким прогресивним перебігом). Носієм антигенних властивостей базальної мембрани є глікопротеїд;
- розвиток запального процесу в клубочках унаслідок фіксації на базальній мембрані й інтрамембранно імунних комплексів – *імунокомплексний гломерулонефрит*.

Як антиген у разі цього механізму виступає екзогенна (інфекційного або неінфекційного походження) або ендогенна (тканинний білок, ДНК) субстанція. Антитіла (IgG, IgM), які утворюються безпосередньо в сироватці крові, взаємодіють з антигенами, потім у вигляді імунних комплексів (антиген–антитіло–комплемент) надходять у клубочки, відкладаючись на їх базальній мембрані. Пошкоджувальна дія імунних комплексів, як і нефротоксичних антитіл, реалізується за допомогою індукції імунного запалення.

У більшості випадків (не менше ніж 80 %) гломерулонефрит є імунокомплексним, у тому числі й гломерулонефрит, який розвивається у результаті стрептококової інфекції, у разі системного червоного вовчаку, сироваткової хвороби тощо.

Клінічні та патофізіологічні прояви гострого гломерулонефриту відображають зміни ниркових і позаниркових функцій. До провідних ознак класичного перебігу хвороби належать стрімкий початок, олігурія, протеїнурія, азотемія, артеріальна гіпертензія, набряк (унаслідок затримки натрію, гіпопротеїнемії, гіперволемії, підвищеної проникності стінки капілярів), гематурія, порушення з боку ЦНС.

Хронічний (дифузний) гломерулонефрит – тривала прогресуюча хвороба, для якої характерні дифузне двостороннє запальне ураження нирок імунозапальної природи, неоднорідне за походженням, клінічними проявами й патогенезом.

Етіологія. Хронічний гломерулонефрит може виникнути як результат гострого гломерулонефриту, але здебільшого є первинним процесом. Розрізняють такі форми хронічного гломерулонефриту:

- *інфекційну* (постстрептококовий, у разі затяжного бактеріального ендокардиту, малярії, сифілісу, туберкульозу та інших інфекцій);
- *неінфекційну* (сироватковий, поствакцинальний, лікарський, травматичний, при отруєнні різними отрутами, переохолодженні, тромбозі ниркових вен, дифузних хворобах сполучної тканини – ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку, геморагічному васкуліті та ін.);
- *особливу* (постеклампсичний, променевиий, спадковий тощо).

Патогенез. Загальноновизнаною є імунологічна концепція розвитку хронічного гломерулонефриту. Крім двох основних механізмів, з якими пов'язують виникнення як гострого, так і хронічного гломерулонефриту, певне значення має гіперчутливість уповільненого типу.

За клінічними ознаками функціонально-компенсованої фази хвороби розрізняють чотири форми хронічного гломерулонефриту:

- *латентну* (65 % усіх хворих на хронічний гломерулонефрит), яка проявляється ізольованим сечовим синдромом – помірною протеїнурією, гематурією. У частини хворих (20–25 %) виникають набряк і транзиторна гіпертензія;
- *гіпертензивну* (32 % хворих), що характеризується стійким підвищенням артеріального тиску. В 1/3 хворих спостері-

гають набряк, у 2/3 – гематурію, у половини – циліндрурію і лейкоцитурію, у всіх хворих – протеїнурію;

- *нефротичну* (2–4 % хворих), що відрізняється наявністю набрякового синдрому (у 2/3 хворих), вираженої протеїнурії та циліндрурії (у всіх хворих), характерних змін у крові (гіпопротеїнемія, гіперліпідемія);
- *змішану*, або *нефротично-гіпертензивну* (2 % хворих), яка проявляється набряком та артеріальною гіпертензією (у всіх хворих), змінами в сечі, як і при нефротичній формі, однак, на відміну від неї, характерних змін у крові немає. Кількість діючих нефронів у більшості хворих збережена або дещо зменшена за рахунок імунопатологічних механізмів.

Подальший розвиток хвороби відбувається із залученням як імунопатологічних, так і неімуних механізмів патогенезу. До перших слід віднести аутоімунні механізми пошкодження нирок, серед яких найбільшу роль відіграють механізми клітинного імунітету з появою сенсibiliзованих до антигенів нирки Т-лімфоцитів.

Неімуні механізми ураження нирок включають протеїнурію при пошкодженні клубочків з подальшим накопиченням профільтрованого білка в проксимальних канальцях, ураження яких зумовлене активацією ПОЛ і лізосомальних ферментів.

Активация внутрішньониркової РАС, яка спостерігається при гломерулонефриті, індукує заміщення паренхіми нирок сполучною тканиною з поширенням патологічного процесу на інші структури нирки, особливо інтерстицій. Це пов'язано з тим, що ангіотензин II є фактором росту, який активує проліферацію клітин.

Гіперфільтрація нефронів, які функціонують, дає змогу підтримувати нормальний рівень загальнониркової ШКФ в умовах зменшення кількості нефронів, але разом з тим розглядається як основний механізм неімуного пошкодження нефронів і їх загибелі, що зумовлює постійне зменшення кількості функціонуючих нефронів.

Клінічні прояви гломерулонефриту включають усі ниркові синдроми: сечовий, набряковий, нефротичний, гіпертонічний, анемічний, а також порушення згортання крові, канальцевий ацидоз і, в кінцевому підсумку, розвиток ниркової недостатності.

У фазі декомпенсації внаслідок значних склеротичних змін та зменшення кількості нефронів, що функціонують, хронічний гломерулонефрит переходить у ХНН.

Пієлонефрит

Пієлонефрит – інфекційно-запальна хвороба, при якій у патологічний процес залучаються слизова оболонка сечових шляхів і паренхіма нирок (одночасно або послідовно) з переважним ураженням інтерстиціальної тканини нирок.

Етіологія та патогенез. Інфекція потрапляє в нирки гематогенно, лімфогенно або у висхідному напрямку поширюється сечовими шляхами. Як правило, збудниками є кишкова паличка, коки.

Виникненню хвороби, переходу гострого пієлонефриту в хронічний сприяють різні фактори, що викликають застій сечі (звуження, закупорювання сечоводів, аденома передміхурової залози), порушення трофіки сечових шляхів, хвороби та стани (цукровий діабет, атеросклероз, ожиріння, хронічна інтоксикація тощо), що знижують реактивність організму.

Розвивається пієлонефрит гостро й найчастіше (за винятком випадків повного одужання) після латентної, малосимптомної фази переходить у хронічну форму, яка закінчується зморщуванням нирок і нирковою недостатністю.

Патологічний процес починається з епітелію міхурово-мискової системи з подальшим переходом на епітелій канальців, спочатку розташованих у мозковій речовині нирок, а згодом – на

інтерстицій цієї ділянки. Потім уражається і кіркова речовина. Зрештою частина уражених нефронів гине.

Основні функціональні порушення зумовлені двома видами пошкоджень: зменшенням кількості нефронів, що функціонують, і ураженням переважно прямих канальців, які розташовані у сосочковій і мозковій речовині нирок і головним чином забезпечують осморегулювальну функцію. Надалі у патогенезі та клінічній картині провідною ознакою стає зменшення кількості функціонуючих нефронів, тобто формується ХНН.

Клінічні прояви пієлонефриту відповідають таким у разі тяжкого інфекційного процесу: інтоксикація (особливо в гострий період); артеріальна гіпертензія (у 25 % випадків у початковій стадії і в 75 % – у стадії розвитку); помірний набряковий синдром та анемія; сечовий синдром (поліурія, у пізній стадії – олігурія, полакіурія – часте сечовипускання, гіпостенурія, у завершальній стадії – ізостенурія, лейкоцитурія, гематурія, помірна (5–10 г/л) протеїнурія, циліндрурія).

Порушення клубочково-канальцевої рівноваги характеризується переважанням канальцевих дисфункцій над клубочковими, особливо в початкових стадіях хвороби (своєрідна функціональна дисоціація). Про це свідчать зниження здатності нирок до концентрування сечі внаслідок порушення процесу реабсорбції води в збірних трубочках, ранній і тяжкий канальцевий ацидоз, викликаний розладом активації ацидо- й амоніогенезу у проксимальних канальцях, втрата солей, в основі якої – різке зниження канальцевої реабсорбції іонів натрію. Як наслідок, можуть розвиватися небезпечні для життя порушення водно-електролітного обміну і КОС.

Прогресування пієлонефриту супроводжується наростанням описаних порушень, зменшенням кількості функціонуючих нефронів і переходом тубулоінтерстиціальної недостатності в ХНН.

Гостре пошкодження нирок

Робочою групою Active Dialysis Quality Initiative (ADQI) в 2000 р. введено більш широке ніж **гостра ниркова недостатність (ГНН)** поняття «**гостре пошкодження нирок**» (ГПН).

Термінологія та класифікація стадій ГПН прийняті на 2-й міжнародній консенсус-конференції робочою групою ADQI у 2004р. Класифікація отримала назву **RIFLE**, що відповідає першим літерам назви стадій розвитку ГПН: ризик ниркового пошкодження (**Risk**), пошкодження нирок (**Injury**), недостатність ниркової функції (**Failure**), втрата функції нирок (**Loss**) та термінальна стадія хвороби нирок (**End-stage renal disease**). Критеріями діагностики цих стадій стали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендogenous креатиніну та зміни діурезу. Оскільки зміни діурезу не завжди відповідають змінам ШКФ, тут ми подаємо лише останні. Так, стадія ризику характеризується зниженням ШКФ на 25 %, стадія пошкодження – зменшенням ШКФ на 50 %, стадія недостатності – на 75 % і більше. Стадія втрати функції нирок визначається неспроможністю екскреції всіх токсичних продуктів обміну азоту на протязі 4-х тижнів, а термінальна стадія – зниженням ШКФ ≤ 15 мл/хв до 3-х місяців і розвитком азотемії.

У 2007 р. міжнародною робочою групою Acute Kidney Injury Network (AKIN) були прийняті зміни до класифікації **RIFLE**. Так, останні стадії LE віднесені до прогресування ГПН, а стадії RIF, які по суті відповідають ГНН, названі 2, 3 і 4-ю та доповнені 1-ю, яку характеризують відсутність змін ШКФ при невеликому збільшенні концентрації креатиніну в сироватці крові (≥ 26 мкмоль/л) та наявність маркерів сечового синдрому, або зниження ШКФ при нормальному значенні креатиніну крові.

Таким чином, *гостре пошкодження нирок – це швидке, потенційно оборотне пошкодження ниркової паренхіми різно-*

манітної етіології із зниженням екскреторної функції нирок і з розвитком сечового синдрому

Етіологія. Фактори, що викликають ГПН, поділяються на преренальні, ренальні та постренальні. Всі ці фактори аналогічні тим, що викликають ГНН (див. «Гостра ниркова недостатність» в главі I «Ниркові функції, процеси та синдроми»).

Патогенез. На відміну від ГНН пошкодження нефронів спочатку можуть не викликати значного порушення екскреторної функції нирок з виникненням азотемії та порушенням водно-солевого гомеостазу. Найчастіше першим з критеріїв пошкодження нирок при ГПН є розвиток сечового синдрому: олігурія, іноді поліурія, зменшення щільності сечі (гіпостенурія, ізогіпостенурія), натрійурія, глюкозурія, протеїнурія, лейкоцитурія, еритроцитурія, циліндрурія (див. «Патогенез ниркових синдромів» в главі I «Ниркові функції, процеси та синдроми»).

Кожне з цих порушень, як правило, залежить від особливостей дії етіологічних чинників та виявляється у різній мірі. Основним біомаркером пошкодження нирок при захворюваннях різної етіології є **протеїнурія**. Але за механізмом виникнення протеїнурія може бути переважно клубочкова, тубулярна або змішана.

Після пошкодження клубочкового фільтра при гломеруло-нефриті й інших аутоімунних, запальних та деяких інфекційних захворюваннях нирок виникає *неселективна клубочкова протеїнурія*, яка характеризується значною втратою білка (до 120 г/добу) з молекулярною масою понад 70 000 Да та розвитком нефротичного синдрому. Менш значна, *неселективна клубочкова протеїнурія*, зумовлена пошкодженням клубочків нефронів, виникає при місцевій недостатності кровообігу, інфекційних хворобах та деяких токсичних станах.

Пошкодження клубочкової мембрани, зокрема стінки гемокapілярів, при вогнищевому нефриті, гострому та хронічному гломеруло-нефриті може супроводжуватися також нирковою клу-

бочковою гематурією – виходом еритроцитів в канальці і появою у свіжій сечі вилужених еритроцитів.

Ішемічне чи токсичне, зокрема, при отруєнні солями важких металів (ртуть, свинець, уран), ураження канальців нефронів пригнічує синтез АТФ у нефроцитах з блокадою роботи Na^+, K^+ -АТФази, що зумовлює порушення первинно активної реабсорбції натрію. Це у свою чергу блокує роботу вторинно активного транспорту, який здійснюють натрійзалежні переносники глюкози, амінокислот, аніонів, мікроелементів тощо, тобто виникає тотальне порушення канальцевої реабсорбції.

Порушення функції проксимальних канальців, розташованих у кірковій речовині нирок, супроводжується зниженням реабсорбції натрію, глюкози, амінокислот, фосфату, гідрокарбонату, білка та їх появою у сечі. Розвивається селективна канальцева протеїнурія, що характеризується наявністю у сечі невеликої кількості білка з низькою молекулярною масою (від 7000 до 40 000 Да), який може фільтруватися і в нормі майже весь реабсорбується.

При пошкодженні й руйнуванні клітин канальців у сечі з'являється великомолекулярний білок разом з зернистими, гіаліновими й епітеліальними циліндрами – зліпками отворів канальців. Це неселективна канальцева протеїнурія.

Специфічним маркером ішемічного пошкодження нефроцитів проксимальних канальців є наявність в сечі молекул пошкодження нирок-1 (kidney injury molecule-1), які є глікопротеїном апікальної поверхні нефроепітеліоцитів проксимальних канальців.

При пошкодженні й порушенні функції прямих канальців петлі Генле та збірних трубок, розташованих у мозковій речовині і сопочках нирок, порушується гормонально-залежна факультативна реабсорбція натрію і води. Внаслідок цього нирки втрачають здатність концентрувати та розбавляти сечу. Виникає ізостенурія, при якій відносна густина сечі (у нормі – 1,002–1,035) становить

1,010, як і в первинній сечі, і не змінюється залежно від режиму вживання людиною води.

Канальцева секреція також здійснюється за механізмами первинно активного транспорту (H^+ -АТФаза, K^+, H^+ -АТФаза), вторинно активного транспорту (K^+/Cl^- котранспортер і Cl^-/HCO_3^- і Na^+/NH_4^+ -протипереносники) і полегшеної дифузії (калієві й хлорні канали). У проксимальних канальцях секретуються переважно катіони (K^+ , H^+ , NH_4^+) в обмін на Na^+ , а в дистальних канальцях і збірних трубках – переважно аніони.

Наслідком пошкодження канальців також можуть бути порушення секреції, які зокрема викликають канальцеві форми негасового ацидозу:

- пошкодження проксимальних канальців супроводжується порушенням процесів канальцевого ацидо- й амоніогенезу, що знижує секрецію іонів амонію і водню в обмін на реабсорбцію іонів натрію. Це зумовлює виникнення проксимального канальцевого ацидозу (див. главу IV «Роль нирок у збалансуванні кислотно-основного стану»);
- пошкодження збірних трубок проявляється порушенням секреції іонів водню в обмін на іони калію або натрію (див. главу IV «Роль нирок у збалансуванні кислотно-основного стану»), що призводить до розвитку дистального канальцевого ацидозу.

Таким чином, введення в нефрологію нового поняття – гостре пошкодження нирок (ГПН) дозволяє діагностувати порушення структури та функції різних відділів нефрону на ранніх етапах, ще до того як тимчасове збільшення в крові та сечі біомаркерів пошкодження нирок призведе до тяжких метаболічних і клінічних наслідків, притаманних гострій нирковій недостатності (ГНН), що дозволяє провести своєчасне лікування хвороб, які призводять до ниркових пошкоджень, і корекцію порушень метаболізму.

Наявність сечового синдрому вже вказує на те, що в нирках функціонують пошкоджені нефрони, які не виконують свої функції, що потенційно може призвести до розвитку ГНН або ХНН.

Зниження ШКФ, а отже, й уповільнення утворення первинної сечі з порушенням процесу очищення крові від шлаків спостерігають або при зниженні ефективного фільтраційного тиску, або при зменшенні площі фільтраційної поверхні в капілярах клубочків (див. «Порушення процесу клубочкової фільтрації» в главі I «Ниркові функції, процеси та синдроми»).

Зменшення ефективного фільтраційного тиску в свою чергу відбувається або при зниженні гідродинамічного тиску крові в капілярах клубочків, або при підвищенні гідростатичного тиску первинної сечі в капсулі Шумлянського–Боумена чи онкотичного тиску крові.

Низький гідродинамічний тиск крові в капілярах клубочків *при преренальній формі ГПН* є наслідком зменшення системного артеріального тиску або тромбозу ниркових артерій. Проте, **головна причина падіння гідродинамічного тиску крові в капілярах клубочків**, а отже, і зниження ШКФ при зменшенні системного артеріального тиску полягає в спазмуванні аферентних (приносних) артеріол клубочків кіркових нефронів під впливом ангіотензину II. При цьому синтез ангіотензину II значно зростає завдяки впливу на β_1 -адренорецептори гранулярних клітин юктагломерулярного апарату нирок, які виробляють ренін, гіперактивованої зниженням артеріального тиску та гіпоксією симпатoadреналової системи. Крім того, активація ренін-ангіотензинової системи (РАС) нирок знижує ШКФ шляхом зменшення площі фільтраційної поверхні капілярів клубочків за рахунок спазмування зірчастих мезангіальних клітин під впливом ангіотензину II, що призводить до тимчасового зменшення кількості функціонуючих капілярів у клубочках.

Спазмування під впливом ангіотензину II аферентних артеріол ниркових клубочків призводить до зменшення кровопостачання

кіркової речовини нирок по еферентних артеріолах, що веде до її ішемії, гіпоксії, пошкодження проксимальних і дистальних каналців з порушенням каналцевих процесів і функцій.

При ренальній формі ГПН, яка супроводжується переважним пошкодженням каналцевого відділу нефрону, також виникає активація внутрішньониркової РАС, що призводить до спазмування аферентних артеріол під впливом ангіотензину II і зниження ШКФ. Проте механізм активації гранулярних клітин юктагломерулярного апарату нирок тут інший, ніж при преренальній формі ГПН. При первинному пошкодженні каналців нефрону нефроепітеліоцити, у тому числі й нефроцити щільної плями (macula densa), зменшують здатність реабсорбувати натрій, що сприймається секреторними гранулярними клітинами юктагломерулярного апарату як ознака нестачі натрію в організмі, що і призводить до гіперактивації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), підсиленого синтезу реніну і ангіотензину II та значного зменшення ШКФ.

Це зменшення спочатку є частиною адаптаційних механізмів, які спрацьовують при пошкодженні ниркових каналців і спрямовані на зниження ренальних втрат іонів, в першу чергу натрію, яке може спричинити зменшення рідини в позаклітинному, в тому числі внутрішньосудинному просторі, що порушує стан центральної гемодинаміки. Єдиним можливим механізмом, який запобігає втратам натрію та рідини з організму при пошкодженні каналців та зменшенні в них реабсорбції іонів і води, є падіння швидкості клубочкової фільтрації, яке супроводжується зменшенням фільтраційного заряду натрію до таких величин, коли реабсорбція натрію в пошкоджених нефронах забезпечує повернення профільтрованого натрію в організм та нормалізацію об'єму позаклітинної рідини. Тобто зменшення ШКФ є пристосувальною реакцією нирок при їх пошкодженні, але яка в свою чергу є причиною розвитку гіперво-

лемії, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, набряків, а в подальшому – азотемії.

При постренальній формі ГПН, яка виникає при обструкції сечовивідних шляхів, ефективний фільтраційний тиск, а отже і ШКФ спочатку знижуються переважно за рахунок підвищення гідростатичного тиску первинної сечі в капсулі Шумлянського–Боумена. При подальшому пошкодженні, внаслідок застою сечі та її підвищеного тиску, канальцевого епітелію підключаються механізми активації внутрішньониркової РАС, які супроводжуються спазмуванням аферентних артеріол під впливом ангіотензину II.

Еволюція функції нирок при ГПН залежить від ступеня пошкодження органу, особливо канальцевого відділу нефрону, та одночасно від стану репаративних процесів. Кінцевим результатом ГПН може бути або розвиток ГНН, що відбувається у разі швидкого пошкодження проксимальних канальців більш ніж 50 % усіх кіркових нефронів з порушенням реабсорбції ними натрію, активацією ренін-ангіотензинової системи, спазмуванням приносячої артеріоли клубочків та розвитком олігурії і анурії; або перехід гострого пошкодження в хронічну хворобу нирок (ХХН) при більш повільному ушкодженні та загибелі великої кількості нефронів з поступовим розвитком уремії; або, нарешті, в третьому випадку можливе одужання, коли відновлювальні процеси сприяють нормалізації структури та функції нефронів, які спроможні ефективно підтримувати іонний, в першу чергу, натрієвий гомеостаз.

Клінічні прояви. На етапі до розвитку ГНН специфічна клінічна ниркова симптоматика може бути відсутньою. При прогресуванні ГПН клінічна симптоматика відповідає проявам або ГНН, або ХНН. Ступінь пошкодження нирок, яка призводить до розвитку ГПН, залежить від характеристик етіологічних чинників: чим більш тривала ішемія нирок або кількість токсичних речовин, які пошкоджують паренхіму, тим ступінь ушкодження більша. В

залежності від чого ГПН може виявлятися або лише у вигляді сечового синдрому, або зменшенні ШКФ аж до виникнення ГНН.

При преренальній формі ГПН через декілька годин або днів після початку дії етіологічного фактору може розвинутися олігурія або анурія, яка при постренальній формі може виникнути відразу. Олігоанурія ускладнюється гіперволемією і значним підвищенням артеріального тиску, що може призвести до гострої серцевої недостатності з набряком легень або до набряку мозку, які є головними безпосередніми причинами смерті при ГНН.

Як показали наші досліді, своєчасне медикаментозне пригнічення активації РАС або блокування рецепторів ангіотензину II попереджають спазмування приносних артеріол ниркових клубочків та різке зниження ШКФ з розвитком ГНН.

При преренальному ГПН з часом, а при ренальній формі ГПН відразу в клінічній картині починають переважати наслідки порушення каналцевих процесів: реабсорбції та секреції. Це проявляється зникненням олігурії та появою поліурії, що дозволяє хворим уникнути швидкої смерті внаслідок гіперволемії. В той же час виникають гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіперфосфатемія, ацидоз, внаслідок порушення синтезу в нирках кальцитріолу може розвинути гіпокальціємія, наростає анемія. Порушення іонного балансу та ацидоз призводять до м'язової слабкості, екстрасистолій, брадикардії, серцевої блокади, судом. Якщо причини пошкодження нирок продовжують діяти, кількість функціонуючих нефронів зменшується, а ШКФ знижується, що веде до наростанням азотемії та розвитку уремії.

Накопичення різноманітних ендотоксинів та ацидоз призводять до схуднення, апатії, блювання, проносу, свербіжа шкіри, порушення смаку і слуху, поліневриту, плевриту, перикардиту, артрити і, в кінцевому рахунку, коми з диханням Куссмауля.

Хронічна хвороба нирок і механізми її прогресування

Поняття про «хронічну хворобу нирок», яке прийшло у клінічну практику суттєво не змінює уявлення про патофізіологічне поняття «хронічна ниркова недостатність». Тим не менш, воно є корисним в тому плані, що звертає увагу і робить наголос на початкових етапах розвитку цієї підступної хвороби. Оскільки тепер зрозуміло, що всяка нефропатія будь-якої етіології потенційно може перетворитись на ХНН, слушним є включення в визначення і класифікацію стадій ХНН ранніх ознак пошкодження нирок.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) – це наявність маркерів пошкодження нирок, які вказують на структурні та/або функціональні порушення нирок зі зниженням або без зниження ШКФ менше 60 мл/хв, що спостерігаються більше 3-х місяців. Отже після 60 років більша половина людства справедливо може бути віднесена до хворих на ХХН, що змусить звернути увагу на дієту і спосіб життя.

За клінічним перебігом виділяють такі стадії ХХН:

1. Ознаки пошкодження нирок, нормальна ШКФ ≥ 90 мл/хв
2. Ознаки пошкодження нирок, незначне зниження ШКФ 60-89 мл/хв
3. Поліурія, помірне зниження ШКФ 30-59 мл/хв
4. Олігурія, значне зниження ШКФ 15-29 мл/хв
5. Анурія, уремія, термінальна стадія ХХН ШКФ ≤ 15 мл/хв

Етіологія. Фактори, що викликають ХХН, поділяються на преренальні, ренальні та постренальні. Всі ці фактори аналогічні тим, що викликають ХНН (див. «Хронічна ниркова недостатність» в главі I «Ниркові функції, процеси та синдроми»). Проте, слід зауважити, що найголовнішими причинами розвитку ХХН є цукровий діабет, метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія і гломерулонефрит.

Патогенез. Існують два механізми, які сприяють прогресуванню ХХН шляхом ураження нефронів та зменшення їх кількості: імунні та неімунні.

Перший імунологічний механізм спостерігається здебільшого при гломулонефриті, коли за рахунок імунокомплексного або аутоімунного механізмів пошкоджуються в першу чергу клубочки з подальшим їх склерозуванням та загибеллю нефронів.

На сьогодні головним механізмом прогресування ХХН, яка розвивається при всіх нозологічних формах патології нирок, включаючи гломерулонефрити, є неімунні механізми, серед яких основним є *гіперфільтрація*. Показано, що при зменшенні кількості функціонуючих нефронів при усіх захворюваннях нирок і навіть при віковому зменшенні ШКФ, в тих нефронах, які залишились та функціонують, зростає ШКФ з метою видалення з організму людини усіх ендогенних токсинів, які є кінцевими продуктами метаболізму. Тобто таким чином забезпечується необхідний рівень екскреторної функції нирок при зменшеній кількості нефронів. Доказано, що чим менше кількість функціонуючих нефронів, тим більша у них гіперфільтрація, яка і є основним патогенетичним чинником, котрий викликає подальше вторинне пошкодження, а потім загибель нефронів, які знаходяться у стані гіперфільтрації. Вважається, що механізм гіперфільтрації полягає в тому, що в залишившихся нефронах відбувається постійне спазмування еферентної (виносної) артеріоли при дилатації аферентної (приносної) артеріоли, що збільшує кровонаповнення капілярів клубочків, підвищує ефективний фільтраційний тиск та ШКФ з перевантаженням транспортних систем натрію у каналцях. Таким чином, підтримання клубочкової фільтрації досягається за рахунок ішемії та некрозу каналців нефрону, що і призводить до їх загибелі.

Клінічні прояви включають симптоматику основної хвороби та відповідають ступеню ХНН. На ранніх стадіях розвитку ХХН

основним маркером зменшення кількості функціонуючих нефронів є *зниження функціонального ниркового резерву* (див. нижче). Характерними симптомами є також порушення здатності до концентрування сечі з розвитком гіпостенурії. Потім знижується здатність виводити надлишки калію, фосфатів, азотистих шлаків та інших токсинів. Виникають аритмії, судоми та інші ознаки, які описані в попередньому розділі. Характерна ніктурія та неможливість швидко виводити надлишок випитої води. В термінальну стадію втрачається здатність ефективно розводити та концентрувати сечу, що проявляється ізостенурією.

Патогенетична терапія поєднує у собі медикаментозну терапію, яка спрямована на лікування основної нозології та корекції метаболічних порушень. Обов'язкова дієтотерапія. При необхідності застосовується діаліз та пересадка донорської нирки.

Функціональний нирковий резерв як показник компенсаторних можливостей нирок

В нормі функція нирок в залежності від змін гемодинамики та водно-сольового обміну може змінюватися, в першу чергу, за рахунок збільшення чи зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) без зміни кількості непошкоджених нефронів, які здатні функціонувати. Відомо, що у більшості людей із здоровими нирками за умов значного підвищення функціональних потреб організму (навантаженні нирок) ШКФ може зростати вдвічі, що забезпечує виконання гомеостатичних функцій.

Така *здатність підвищувати ШКФ в умовах навантаження отримала назву функціонального ниркового резерву (ФНР)*. Навантаженням може бути фізична робота, нейро-емоційне збуджен-

ня, вживання білків (особливо м'яса), алкоголю, надлишку води, натрію, деяких ліків (наприклад допаміну) тощо.

Наявність ФНР полягає в тому, що в періоди між прийманням їжі функціонують не всі нефрони. Частина нефронів, розташованих переважно поверхнево, лишаються резервними. Крім того, не всі капіляри у клубочках функціонуючих нефронах за спокійних умов заповнюються кров'ю. Вважається, що при навантаженні під впливом вазодилататорів розширяється просвіт як аферентних, так і еферентних артеріол як постійно функціонуючих, так і резервних нефронів, що забезпечує збільшення площі фільтруючої поверхні капілярів капсули Шумлянського–Боумана всіх нефронів, а отже і збільшення ШКФ.

При патології нирок, особливо при ХХН, основним критерієм розвитку хвороби є величина ШКФ, яка розглядається як величина кількості функціонуючих нефронів. Але враховуючи можливість наявності ФНР особливо до появи ознак ХНН для визначення загальної кількості функціонуючих нефронів слід визначати поряд із ШКФ в стаціонарних умовах також і ФНР. Це дає змогу визначити загальну кількість нефронів в нирках, яка складається із функціонуючих та нефункціонуючих резервних нефронів та дійти до висновку про компенсаторні можливості нирок.

Відсутність ФНР, навіть при нормальних показниках ШКФ свідчить про те, що компенсаторні можливості нирок вичерпані, а ШКФ підтримується за рахунок процесу гіперфільтрації, який веде до подальшого пошкодження та руйнування нефронів.

Випадки, коли при визначенні ФНР виявляється його наявність, але ШКФ, тим не менш, зменшена, свідчать про те, що частина нефункціонуючих нефронів виключена повністю або частково внаслідок їх пошкодження. Такий висновок обумовлює можливість проведення нефропротекторної терапії, спрямованої

на відновлення функціональної повноцінності пошкоджених нефронів та попереджує прогресування ХХН.

Найбільш фізіологічно обґрунтованою методикою визначення ФНР є проба з навантаженням розчином 0,45-0,5% хлориду натрію, яка дозволяє швидко та точно визначати ФНР по показникам порівняння ШКФ до та після виконання навантажувальної проби.

Таким чином визначення величини ФНР дозволяє зробити висновок про кількість нефронів, що наявні в нирках, їх функціональний стан та прогнозувати подальший перебіг ХХН і перехід у ХНН.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алиев Р.А. Роль этиологических и других факторов в развитии хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 358-364.
2. Ажгихин И. С. Простагландины. – М.: Медицина, 1978. – 416 с.
3. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Часто задаваемые вопросы о скорости клубочковой фильтрации // Клиническая нефрология. – 2009. – №3. – С. 35-42.
4. Бернар К. Лекции по экспериментальной патологии. – Л.: Биомедгиз, 1937. – 512 с.
5. Борисов И.А. Хроническая почечная недостаточность // В мире лекарств. – 1999. – 1№. – С. 18-21.
6. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек // Нефрология. – 1999. – Т. 3, № 4. – С. 23-27.
7. Бреннер Б.М., Лазарус Дж.М. Хроническая почечная недостаточность: патофизиологические и клинические особенности: Пер. с англ. – СПб., 2000. – 187 с.
8. Вандер А. Физиология почек: Пер. с англ. – СПб, 2000. – 256 с.
9. Васильев В. Н., Чугунов В. С. Симпато-адреналовая активность при различных функциональных состояниях человека. – М.: Медицина, 1985. – 270 с.
10. Возіанов О.Ф., А.І. Гоженко, О.С. Федорук Гостра ниркова недостатність. – Одеса, 2004. – 488 с.
11. Гайтон А. Физиология кровообращения: минутный объем сердца и его регуляция [пер. с англ.]. – М.: Медицина, 1969. – 472 с.
12. Ганонг Вільям Ф. Фізіологія людини: Підручник [пер. з англ.]. – Львів: БаК, 2002. – 784 с.
13. Гоженко А.И. Взаимосвязь функционального почечного резерва и скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.С. Кузнецова, С.Г. Кузнецов, В.В. Шухтин и др. // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2015. – № 1(39) . – С.161-166.

14. Гоженко А.И. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей / А.И. Гоженко, С.И. Доломатов, П.А. Шумилов и др. // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 44-48.
15. Гоженко А.И. Возрастные особенности состояния почечного функционального резерва у интактных крыс / А.И. Гоженко, С.И. Доломатов, Л.В. Романив, Е.А. Доломатова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 42-45.
16. Гоженко А.И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А.И.Гоженко, Н.И.Куксань, Е.А.Гоженко // Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 70-73.
17. Гоженко А.І. Патогенез поліуричної стадії нефротоксичної гострої ниркової недостатності / А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий, О.С. Федорук, І.А. Кузьменко // Журнал Академії медичних наук України. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 775-782.
18. Гоженко А.І. Патогенез токсичних нефропатій // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2006. – № 2(4) . – С. 9-15.
19. Гоженко А.І. «Приховане» ушкодження проксимального відділу нефрону / А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий, О.С. Федорук // Одеський медичний журнал. – 2001. – № 5. – С. 16-19.
20. Гоженко А.І. Роль оксиду азоту в молекулярно-клітинних механізмах функції нирок // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т. 74, № 4а. – С. 96-97.
21. Гоженко А.И. Состояние кровотока в корковом веществе почек при нефротоксической форме острой почечной недостаточности // Кровообращение. – 1986. – Т. 19, № 13. – С. 57-58.
22. Гоженко А.І. Спосіб діагностики сечового синдрому за Гоженко / А.І. Гоженко, С.І.Доломатов, О.К. Лобанов та інші // Клінічна та експериментальна патологія. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 32-34.
23. Гоженко А.І. Спосіб діагностики ниркового функціонального резерву // Реєстр галузевих нововведень. – 2002. – Вип. 14-15. – С. 23-25.
24. Гоженко А.И., Гоженко Е.А. Функциональный почечный резерв в физиологии и патологии почек // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3(63), ч. 2. – С. 18-25.
25. Гоженко А.І. Функціональний нирковий резерв: механізми та роль у гомеостазі // Фізіологічний журнал. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 273-274.

26. Гоженко А.І. Функціональний нирковий резерв: монографія / А.І. гоженко, А.В. Кравчук, О.П. Никитенко та інші. – Одеса: Фенікс, 2015. – 182 с.
27. Гоженко А.И. Функциональный почечный резерв: физиология, патофизиология и диагностика. Применение в практике / Гоженко А.И., Иванов Д.Д., Никитенко О.П. и др. – К.: Издатель Заславский А.Ю., 2019. – 146 с.
28. Гормоны и почки / Под ред. Б. М. Бреннера [пер. с англ.]. – М.: Медицина, 1983. – 336 с.
29. Горн М. М., Хейтц У. И., Сверинген П. Л., при участии Вебер К. С. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс: Краткое рук-во [пер. с англ.] – СПб.-М.: «Невский Диалект» – «Издательство БИНОМ», 1999. – 320 с.
30. Губський Ю. І. Біологічна хімія: Підручник / За ред. Ю. І.Губського. – Вінниця: Нова Книга, 2007. – 656 с.
31. Дж. Теппермен, Х. Теппермен. Физиология обмена веществ и эндокринной системы [пер. с англ.]. – М.: «Мир», 1989. – С. 637.
32. Джеймс А. Шейман. Патофизиология почки [пер. с англ.]. – М.-СПб.: «Изд-во БИНОМ» – «Невский диалект», 2002. – 206 с.
33. Джонсон П. Периферическое кровообращение [пер. с англ.]. – М.: Медицина, 1982. – 440 с.
34. Дзизинский А. А., Гомазков О. А. Кинины в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. – Новосибирск: Наука СО, 1976. – 207 с.
35. Елисеев О. М. Отеки в клинике внутренних болезней. Патогенез и лечение. – М.: Медицина, 1970. – С. 5-60.
36. Елисеева Ю. Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль // Вопросы мед. химии. – 2001. – №1. – С. 16-19.
37. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Нефропротективная роль малобелковой диеты: эволюция взглядов // Урология и нефрология. – 2013. – № 47. – С. 18-23.
38. Жалко-Титаренко В. Ф. Водно-электролитный обмен и кислотно-основное состояние в норме и при патологии. – К.: Здоровье, 1989. – 200 с.
39. Зайчик А. Ш. и соавт. Патофизиология сердечно-сосудистой системы. – Л.: ЛПМИ, 1987. – Ч. 1. – 131 с.
40. Зайчик А. Ш. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения): Учебник для студентов медицинских вузов, 3-е изд., доп. и испр. Т. 2 / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ, 2007. – 768 с.

41. Зайчик А. Ш. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии): Учебник для студентов мед. ВУЗов, 4-е издание / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб: ЭЛБИ. – 2008. – Т. 1. – 656 с.
42. Зилва Дж. Ф., Пэннелл П. Р. Клиническая химия в диагностике и лечении [пер. с англ.] – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
43. Зуб Л.О. Характеристика деяких прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих з різними клінічними варіантами хронічного гломерулонефриту // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1(13). – С. 31-33.
44. Іванов Д.Д. Гіперактивність симпатичної системи та ризик розвитку хронічної ниркової недостатності // Врacheбная практика. – 2002. – № 2. – С. 26-30.
45. Ігнатова М. С., Вельтищев Ю. Е. Детская нефрология. – Л.: Медицина, 1989. – 455 с.
46. Клар С. Почка и гомеостаз в норме и при патологии: Пер. с англ. – М., 1987. – С. 170-216.
47. Команденко М.С., Шостка Г.Д. Основные механизмы развития тубулоинтерстициальных повреждений при болезнях почек // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 10-16.
48. Комарова О.В. Хроническая болезнь почек. Современные представления // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 4. – С. 47-49.
49. Кон Р. М., Рот К. С. Ранняя диагностика болезней обмена веществ [пер. с англ.]. – М.: Медицина, 1986. – 637 с.
50. Костюк П. Г., Костюк О. П., Лук'янець О. О. Іони кальцію у функції мозку – від фізіології до патології. – Київ: Наукова думка, 2005. – 198 с.
51. Кришталь М. В. Вплив хронічного ацидозу на білковий обмін // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, №5. – С. 58-42.
52. Кришталь М. В. Механізми змін обміну глюкози при ацидозі // Клін. та експерим. патол. – 2004. – Т.3, №2. – Ч. 2. – С. 400-402.
53. Кришталь М. В. Патологічна фізіологія обміну вітамінів // Патологія: Підручник, 4-е вид. / За ред. М. Н. Зайка, Ю. В. Биця., М. В. Кришталь. – К.: Медицина, 2014. – С. 428-449.
54. Кришталь М. В., Биць Ю.В. Патологічна фізіологія розладів кровообігу, пов'язаних із порушенням функції судин // Патологія: Підручник,

- 6-е вид. / За ред. М. Н. Зайка, Ю. В. Биця, М.В. Кришталь – К.: Медицина, 2017. – С. 460-487.
55. Кришталь М.В., Гоженко А.І. Патологічна фізіологія нирок // Патофізіологія: Підручник, 6-е вид. / За ред. М. Н. Зайка, Ю. В. Биця, М.В. Кришталь – К.: Медицина, 2017. – С. 588-606.
56. Кришталь М. В., Кукоба Т. В. Ниркові механізми протекторної дії калію при есенціальній гіпертензії // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 38-42.
57. Кришталь М. В., Порушення кислотно-основного стану // Патофізіологія: Підручник, 6-е вид. / За ред. М. Н. Зайка, Ю. В. Биця, М.В. Кришталь – К.: Медицина, 2017. – С. 152-161.
58. Кришталь М. В., Сукманський О. І. Порушення водно-електролітного обміну // Патофізіологія: Підручник, 6-е вид. / За ред. М. Н. Зайка, Ю.В. Биця, М. В. Кришталь. – К.: Медицина, 2017. – С. 162-180.
59. Кришталь Н.В. Адренергическая и дофаминергическая регуляция кислотновыделительной функции почек // Физиол. журн. – 1992. – Т. 38, № 2. – С.63-68.
60. Кришталь Н. В. Адренергические влияние на функцию почек и их механизмы // Физиол. журн. – 1991. – Т. 37, №3. – С.70-75.
61. Кришталь Н. В. Влияние ацидоза на способность тканей связывать инсулин и глюкагон // Проб. патол. в exper. и клин. – Львов, 1989. – Т. 11. – С.104-105.
62. Кришталь Н. В. Влияние простагландина E_2 на ионорегулирующую и кислотовыделительную функции почек // Проб. эндокринологии. – 1992. – Т. 38, №2. – С. 56-57.
63. Кришталь Н. В. Патогенетические механизмы эндотоксической нефропатии // Актуальн. проб. трансп. мед. – 2006. – Т. 4, №2. – С. 34-37.
64. Кришталь Н.В. Эндокринная регуляция селективного транспорта хлора в канальцах нефрона // Проб. эндокрин. – 1992. – Т. 38, №2. – С. 63-66.
65. Кришталь Н. В. Эндокринная регуляция транспорта ионов хлора в почках крыс // Проб. эндокрин. – 1993. – Т. 39, №3. – С. 50-52.
66. Кришталь Н. В., Гареева Э. Г. Механизмы нарушения метаболизма углеводов при изменениях кислотно-щелочного состояния // Бюл. exper. биол. и мед. – 1993. – Т. 116, №9. – С. 248-249.

67. Кришталь Н. В., Гоженко А. И. Роль гипофизарно-надпочечной системы в регуляции кислотовыделительной функции почек // Физиол. журн. – 1989. – Т. 35, №1. – С.59-62.
68. Кришталь Н. В., Гоженко А. И., Гареева Э. Г. Механизмы почечной адаптации к нарушениям водно-электролитного обмена при метаболическом ацидозе // Пат. физиол. и экспер. терап. – 1994. – №3. – С.42-44.
69. Кришталь Н. В., Курченко И. Ф. Парасимпатическая регуляция глюкокортикоидной функции коркового вещества надпочечников // Эндокринология. – 1983. – №13. – С.48-51.
70. Кришталь Н. В., Фролов А. Ф., Кухарчук А. Л. Участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе острой почечной недостаточности при эндотоксикозе // Врач. дело. – 1995. – № 3-4. – С. 92-94.
71. Кукоба Т. В., Мойбенко О. О., Кришталь М. В. Участь монооксиду вуглецю в регуляції кардіогемодинаміки щурів з експериментальним діабетом // Клін. та експерим. патол. – 2003. –Т. 2, №1. – С. 22-26.
72. Кулинич Р.Л., Сычев Р.А. Изменение функционального состояния почек при гипертонической болезни // Патология. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 68-71.
73. Кутырина И.М., Рогов В.А., Шестакова М.В. Гиперфльтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // Терапевтический архив. – 1992. – № 6. – С. 10-15.
74. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А. // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 53-58.
75. Кэттайл В. М. Патофизиология эндокринной системы [пер. с англ.] / Под ред. В. М. Кэттайл, Р. Арки. – СПб.: «Невский Диалект», 2001. – 336 с.
76. Лабори А. Регуляция обменных процессов. – М.: Медицина, 1970. – 384 с.
77. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. – Л., 1950. – 108 с.
78. Лебедева Т.Л., Гоженко А.И., Грач Ю.И. Особенности ионорегулирующей функции почек экспериментальных животных при проведении нагрузочных проб, приготовленных на водопроводной и дистиллированной воде // Нефрология. – 2007. – № 4. – С. 55-59.
79. Линдемман В. К. Цитолизины как причина токсических нефритов. – М., 1901. – 58 с.
80. Мальцев С.В., Михайлова Т.В., Винокурова С.С. Состояние парциальных функций почек и функционального резерва при хроническом пиелонефрите у детей // Педиатрия. – 2006. – № 5. – С. 14-17.

81. Мецлер Д. Биохимия: химические реакции в живой клетке. – М.: Мир, 1980. – Т.3. – 375 с.
82. Минкин Р. Б. Болезни сердечно-сосудистой системы. – СПб.: Акация, 1994. – 273 с.
83. Митюшов М. И. Гипофизарно-адrenalовая система и стресс // В сб.: «Гипофизарно-адrenalовая система и мозг». – Л.: Наука, 1985. – С. 192-202.
84. Мокрій В. Я., Зябліцев С. В., Кришталь М.В., Особливості формування окисного стресу у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від тривалості захворювання та статі // Міжнародний ендокринологічний журнал – 2016. – №5(77) – С.67-71.
85. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы [пер. с англ.]. – СПб.: «Питер», 2000. – 249 с.
86. Морозкина Т. С., Мойсеёнок А. Г. Витамины. – Минск: Асар, 2002. – 112 с.
87. Мухин И.В., Морозенко О.В. Современные представления о факторах и механизмах прогрессирования хронической болезни почек и основные направления ренопротекции //Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 3(15) . – С. 45-49.
88. Наточин Ю.В. Соотношение фильтрационно-реабсорбционных и секреторных процессов и эволюция осмо- и ионорегулирующей функций почек // Эволюционная биохимия и физиология. – 1973. – Т. 9, № 1. – С. 346-354.
89. Наточин Ю. В. Физиология почки: формулы и расчеты // Матер. Науч. совета по комплексным проблемам физиологии человека и животных АН СССР. – Л.: Наука, 1974 . – 59 с.
90. Наточин Ю. В. Основы физиологии почки. – Л.: Медицина, 1982. – 208 с.
91. Наточин Ю.В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почек (к 200-летию со дня рождения Ф.Г.Я. Генле) // Клиническая нефрология. – 2009. – № 4. – С. 25-31.
92. Наточин Ю.В., Кутина А.В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза // Нефрология. – 2009. –Т.13, № 3. – С. 19-23.

93. Непомнящий В.В. Клінічна патологія в нефрології: мембранозний гломерулонефрит // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1(13). – С. 42-51.
94. Нефрология: руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – 248 с.
95. Николаев А.Ю. Место блокаторов РААС в нефропротективной стратегии при хронической болезни почек // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 36-45.
96. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма [пер. с англ.] / Под ред. Э. Ньюсхолма. – М.: «Мир», 1977. – 397с.
97. Пасхина Т. С. Биохимические основы патологии сердечно-сосудистой системы: механизм образования, обмен и роль при сосудистых патологиях кининов плазмы крови // В кн.: «Молекулярные основы патологии». – М.: Медицина, 1966. – С. 123-178.
98. Патологическая физиология: Учебник в 3 томах / Под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – Т. 1. – С. 56-93.
99. Патологическая физиология. Курс лекций: Учеб. пособие / Под ред. П. Ф. Литвицкого. – М.: Медицина, 1995. – 752 с.
100. Патологическая физиология: Учебник в 2 т., 5-е изд., перераб. и доп. / Под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – Т. 1. – 848 с.; Т. 2. – 640 с.
101. Патологическая физиология: Підручник, 4-е вид. / За ред. М. Н. Зайка, Ю. В. Биця, М. В. Кришталя. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 752 с.
102. Патологическая физиология: Учебник / Под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця, Н. В. Крышталя. – К.: ВСВ «Медицина», 2015. – 744 с.
103. Патологическая физиология: Підручник, 6-е вид. / За ред. М. Н. Зайка, Ю. В. Биця, М. В. Кришталя. – К.: ВСВ «Медицина», 2017. – 736 с.
104. Пахмурный Б.А., Гоженко А.И. Осморегулирующая функция почек при хроническом нефрите // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1984. – № 4. – С. 57-60.
105. Пішак В. П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубулоінтерстечійний синдром. – Чернівці: Медакадемія, 2002. – 221 с.
106. Почки и гомеостаз в норме и при патологии [пер. с англ.] / Под ред. С. Клара. – М.: Медицина, 1987. – 445 с.
107. Риккер Г. Шок. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

108. Рогов В.А., Кутырина И.М., Тареева И.Е. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме // Терапевтический архив. – 1990. – № 6. – С. 55-58.
109. Рубцовенко А. В. Патологическая физиология. – М.: Медпресс-информ, 2006. – 608 с.
110. Рут Г. Кислотно-щелочное состояние и электролитный баланс: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1978. – 118 с.
111. Рябов Г. А. Патофизиология кровопотери и геморрагического шока // В кн.: «Экстренная анестезиология». – М.: Медицина, 1983. – С. 83-88.
112. Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б. Диагностика болезней почек. – Ленинград: Медицина, 1979. – 256 с.
113. Рябов С. И., Наточин Ю. В. Функциональная нефрология. – СПб.: Изд-во «Лань», 1997. – 304 с.
114. Свірський О.О., Пшевлотька В.Г., Панов Б.В., Топор О.А. Особливості діяльності нирок хворих на артеріальну гіпертензію за умов навантаження сольовим розчином // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2006. – № 2(4) . – С. 102-106
115. Селье Г. Стресс без дистресса, 1979. – 123 с.
116. Семидоцкая Ж.Д., Оспанова Т.С., Бильченко О.С. Факторы прогрессирования хронической почечной недостаточности: современный взгляд на проблему // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2002. – № 1. – С. 63-65.
117. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А., Мухін І.В., Пилипенко В.В. Роль тубулоінтерстиціального компоненту в прогресуванні хронічного гломерулонефриту // Врачебная практика. – 2005. – № 5. – С. 75-80.
118. Сорокина З. А. Состояние калия, натрия и воды в цитоплазме клеток. – Київ: Наукова думка, 1978. – 211 с
119. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца. – М.: Медицина, 1988. – Т. 2. – 593 с.
120. Страйер Л. Биохимия в 3-х т. [пер. с англ.] – М: Мир, 1985. – Т. 3. – 400 с.
121. Сукманский О. И. Аквапорины. Стоматологические аспекты / О. И. Сукманский, И. О. Сукманский // Вісн. стоматол. – 2011. – №1. – С. 99-103.
122. Физиология и патология сердца: в 2 т. / Под ред. Н. Сперелакиса: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1990. – 456 с.

123. Физиология человека / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. – М.: Мир, 1996. – Т. 3. – 288 с.
124. Хронічна ниркова недостатність / Л.А. Пиріг, Д.Д. Іванов, О.І.Таран та інші. – К.: Аврора-плюс, 2004. – 96 с.
125. Хуснутдинова Л.А., Максудова А.Н., Салихов И.Г. Значение функционального почечного резерва при хронических заболеваниях почек // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 3. – С. 425-428.
126. Цветкова М. Н., Захарова В. П., Кришталь Н. В. и др. Реакция эластических систем аортальной стенки и сыворотки крови на введение дифтерийного токсина: экспериментальное исследование // Сердце и сосуды. – 2011. – №3(35). – С. 66-67.
127. Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии): Учебник для студентов мед. ВУЗов. Издание 5-е. – СПб: 2015. – «ЭЛБИ-СПб». – 656 с.
128. Шамхалова М.Ш., Курумова К.О., Клефтортова И.И. Факторы развития тубулоинтерстициального повреждения почек у больного сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 134-141.
129. Шейман Дж.А. Патофизиология почки: Пер. с англ. – М., 1997. – 224 с.
130. Шулуток Б.И., Макаренко С.В. Тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек // Нефрология. – 2004. – № 1. – С. 89-98.
131. Шустер Х. П. и соавторы. Шок: возникновение, распознавание, контроль, лечение. – М.: Медицина, 1981. – 110 с.
132. Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите: монография / О. В. Синяченко, С. В. Зяблицев, П. А. Чернобривцев. – Донецк: ООО «Типография «Новый мир», 2006. – 152 с.
133. Ader J.L., Tack I.G., Lloveras J.J. Renal functional reserve in cyclosporine-treated recipients of kidney transplant // Kidney Int. – 1994. – V. 45, № 6. – P. 1657-1667.
134. Alaveras A., Thomas S., Sagriotis A. Promoters of progression of diabetic nephropathy: The relative roles of blood glucose and blood pressure control // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – V. 12. – P. 71-74.
135. Amiel C. et al. Renal functional reserve // Nephrol. Dial. Transplant. – 1990. – V. 5. – P. 763-770.

136. Andersen J.L. et al. Osmoregulatory control of renal sodium excretion after sodium loading in humans // *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* – 1998. – V. 275, N 6. – P. 1833-1842.
137. Andersen J.L., Sangaard N.C., Bie P. Volume expansion during acute angiotensin II receptor (AT₁) blockade and NOS inhibition in conscious dogs // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – V. 282, N 4. – P. 1140-1148.
138. Andreoli T. E. The posterior pituitary // *Cecil's Textbook of Medicine*, 18th Ed. / J. B. Wyngaarden, L. H. Smith. – Philadelphia a. c.: W. B. Saunders, 1988. – V. 1-2. – P. 1305-1313.
139. Atkins R. The epidemiology of chronic kidney disease // *Kidney Int.* – 2005. – V. 67, N 94. – P. 14-18.
140. Bach D. et al. Renal functional reserve in patients with IgA glomerulopathy // *Ren. Fail.* – 1994. – V. 16, N 5. – P. 617-627.
141. Bakris G.L. Hypertension and the progression of renal disease // *Dialysis and Transplantation.* – 2004. – V. 29, N 4. – P. 187-191.
142. Bauer C., Malamud M.L., Hostetler T.H. Staging of chronic kidney disease: Time for a course of correction // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – N 19. – P. 844-846.
143. Barnett A., Bain S., Bouter P. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – V. 35. – P. 1952-1961.
144. Boron W.F., Boulpaep T.L. *Medical physiology: A cellular and molecular approach*, 2nd ed. – Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2009. – 1337 p.
145. Bosch J.P., Saccaggi A., Lauer A.W. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate // *Am. J. Med.* – 1983. – V. 75, N 6. – P. 943-950.
146. Bouchard J., Macedo T., Soroco S. Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – N 25(1). – P. 102-107.
147. Braunwald U. Edema // *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed. – N.Y. a. c.: McGraw-Hill, 1994. – V. 1-2. – P. 183-186.
148. Brenner M/D., Kurokawa K.K. *International handbook of renal disease* // Chippenham. – 1999. – 93 p.

149. Brenner M.D., Meyer T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in pathogenesis of progressive glomerular sclerosis on aging, renal ablation and intrinsic renal disease // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – V. 307. – P. 652-659.
150. Burnstock G. Mechanisms of vasodilatation // *Basel. Karger.* – 1978. – P. 278-284.
151. Buzio C. et al. Protein-induced changes in kidney function depend on the time of administration but not on the dietary source // *Nephrol.* – 1990. – V. 56, N 33. – P. 234-240.
152. Caetano E.P., Zatz R., Praxedes J.N. The clinical diagnosis of hypertensive nephrosclerosis – how reliable is it? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – V. 14. – P. 288-290.
153. Cotran R. S., Kumar V., Robbins S. L. Robbins' Pathologic Basis of Disease, 4th ed. – Philadelphia a.c.: W. B. Saunders, 1989. – 878 p.
154. Cotran R. S., Kumar V., Robbins S. L., Schoen F. Robbins' Pathologic Basis of Disease, 5th ed. – Philadelphia a.c.: W. B. Saunders, 1994. – 986 p.
155. Cryer Ph. E. The adrenal medulla and the sympathetic nervous system // *Cecil's Textbook of Medicine*, 18th ed. / J. B. Wyngaarden, L. H. Smith. – Philadelphia a.c.: W. B. Saunders, 1988. – Vol. 1-2. – P. 1461-1467.
156. Czerny K. Die exudativ // *Diathese, Jahrb. f. Kind.* – 1909. – Bd. 70.
157. Eddy A.A. Progression in chronic kidney disease // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2010. – V. 12. – P. 353-365.
158. Evans M., Elinder C.G. Chronic renal failure from lead: myth or evidence-based fact? // *Kidney Int.* – February 1, 2011. – V. 79, N 3. – H. 272-279.
159. Fliser D., Ritz E., Franek e. renal reserve in elderly // *Semin. Nephrol.* – 1995. – V. 15, N 5. – P. 463-467.
160. Gabbai F.B. Renal reserve in patients with high blood pressure // *Semin. Nephrol.* – 1995. – V. 15, N 5. – P. 482-487.
161. Gabbai F.B. et al. Role of angiotensin in the regulation of renal response to proteins // *Semin. Nephrol.* – 1995. – V. 15, N 5. – P. 396-404.
162. Gao X., Wu J., Dong Z. A low-protein diet supplemented with ketoacids plays a more protective role against oxidative stress // *Br. J. Nutr.* – 2010. – V. 103, N 4. – P. 608-616.

163. Garcia G. E. et al. Effect of angiotensin II on renal response to amino acid in rats // *Am. J. Kidney Dis.* – 1996. – V. 28, N 1. – P. 115-123.
164. Giassock R.J., Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: Fact or fiction? // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2008. – N 23. – P. 1117-1121.
165. Giassock R.J., Winearls C. CKD – fiction not fact // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2008. – N 23. – P. 2695-2696.
166. Gozhenko A.I. et al. Acute kidney damage in inflammatory processes and way of their correction // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2016. – 6(1). – P. 349-368.
167. Gozhenko A.I. Urinary syndrome and diagnosis of renal pathology in seafarers // 9th International Symposium on Maritime Health: Book of abstracts. – Esbjerg, Denmark, 2007. – P. 2-7.
168. Gozhenko A., Kravchuk A., Romaniv L., Sirman V. Clinical pathophysiology of proteinuria in diabetics // *Journal of Health Sciences.* – 2013. – 3(10) . – P. 635-648.
169. Gutierrez K. J., Peterson Ph. G. Pathophysiology. – Philadelphia: W.B. Saunders, 2002. – 462 p.
170. Guyton A. et al. Overall control of circulation // *Proc. Austral. Physiol. Pharmacol. Soc.* – 1979. – V. 10, N 2. – P. 74-79.
171. Hall J. E., Guyton A. C. Guyton and Hall textbook of medical physiology, 13th ed. – Elsevier, 2016. – 1145 p.
172. Heering P. et al. Influence of renin-angiotensin system and atrial natriuretic peptide on renal functional reserve // *Nephrol.* – 1994. – V. 66, N 1. – P. 14-20.
173. Hogg R.J., Furth S.R., Lemeley K.V. Mechanisms of renal reserve in children // *Pediatrics.* – 2003. – V/ 111, N 6. – P. 1416-1421.
174. Hostetter T.H. Renal hemodynamic response to a meat meal in humans // *Kidney Int.* – 1984. – V. 25. – P. 168.
175. Hostetter T.M., Olson J.L., Rennke H.G. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation // *Am. J. Physiol.* – 1981. – V/9. – P. 85-93.
176. Ingert C. et al. Effects of dietary salt changes on renal renin-angiotensin system // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2002. – V. 283, N 5. – P. 995-1002.
177. Ivanov D.D. When should We start using angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers in diabetic kidney disease? // *Почки. Нирки. Kidney.* – 2017. – Vol. 6, №1. – P. 12-16.

178. James W. H. T. The Adrenal Gland, 2nd ed. – N.Y.: Raven Press, 1992. – 244 p.
179. Kingston M. Fluid-Electrolyte; Acid-Base Metabolism and Disorders. – USA: Xlibris Corporation, 2012. – 818 p.
180. Krishtal N.V. Diabetes Mellitus // Pathophysiology : textbook / editor by N.V. Krishtal, V.A. Mikhnev. – Kyiv : AUS Medicine Publishing, 2017. – P. 554-565.
181. Krishtal N.V. Inflammation // Pathophysiology : textbook / editor by N.V. Krishtal, V.A. Mikhnev. – Kyiv : AUS Medicine Publishing, 2017. – P. 218-250.
182. Krishtal N.V. Pathophysiology of Acid-Base Homeostasis // Pathophysiology : textbook / editor by N.V. Krishtal, V.A. Mikhnev. – Kyiv : AUS Medicine Publishing, 2017. – P. 122-131.
183. Krishtal N.V. Pathophysiology of Vitamins Metabolism // Pathophysiology : textbook / editor by N.V. Krishtal, V.A. Mikhnev. – Kyiv : AUS Medicine Publishing, 2017. – P. 173-193.
184. Krishtal N.V., Byts Y.V. Pathophysiology of Cardiovascular disorders caused by Vessels dysfunction // Pathophysiology : textbook / editor by N.V. Krishtal, V.A. Mikhnev. – Kyiv : AUS Medicine Publishing, 2017. – P. 390-416.
185. Krishtal N.V., Gozhenko A.I. Pathophysiology of The Kidneys // Pathophysiology : textbook / editor by N.V. Krishtal, V.A. Mikhnev. – Kyiv : AUS Medicine Publishing, 2017. – P. 508-565.
186. Krishtal N.V., Sukmanskyy O.I. Pathophysiology of Water-Electrolyte Balance // Pathophysiology : textbook / editor by N.V. Krishtal, V.A. Mikhnev. – Kyiv : AUS Medicine Publishing, 2017. – P. 132--150.
187. Kumar V., Abbas A. K., Aster J. C., Perkins J. A. Robbins basic pathology, 9th ed. – Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2013. – 910 p.
188. Langer Glenn A. Understanding disease / Fort Bragg. – Calif.: QED Press, 1999. – 524 p.
189. LeFever Kee J., Paulanka B. V., Polek C. Handbook of Fluid, Electrolyte and Acid-base imbalance, 3th ed. – USA, Delmar: Cengage Learning, 2010. – 418 p.
190. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. A new equation to estimate glomerular filtration rate // Ann. Intern. Med. – 2009. – V. 150. – P. 604-612.
191. Levin E. R. Endotelins // New Engl. J. Med. – 1995. – V. 333. – P. 356.

192. Loo C.S., Zaki M., Sulaiman A.B. acute protein loading in the assessment of renal reserve // *Med. J. Malaysia*. – 1994. – V/ 49, N 1. – P. 36-43.
193. Lopez-Novoa Jm., Martinez-Saldago C., Rodriguez-Pena A. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: Therapeutic perspectives // *Pharmacol. Ther.* – 2010. – V. 128. –
194. Margulius H. S. Kallikreins and kinins // *Hypertension*. – 1995. – V. 26. – P. 221.
195. McCance K. L., Huether S. E. Pathophysiology: The biological basis for disease in adults and children. – N.Y.: Mosby inc., 2002. – 1541 p.
196. McPhee S. J., Ganong W. F. et al. Pathophysiology of disease: An Introduction to Clinical Medicine, 5th ed. – USA: McGraw-Hill, 2006. – 726 p.
197. McPhee S. J., Hammer G. D. Pathophysiology of disease: An introduction to clinical Medicine, 6th ed. – New York: McGraw-Hill Medical, 2010. – 737 p.
198. McPhee S. J. et al. Pathophysiology of disease: An Introduction into Clinical Medicine, 2nd ed. – Stamford: Appleton & Lange, 1997. – 604 p.
199. McPhee S. J. Pathophysiology of Disease, 5th ed. / S. J. McPhee, W. F. Ganong. – N.Y.: Principles & Practice of Medicine, 2006. – 761 p.
200. Mizuiri S., Hayash I., Ozawa T. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме: Пер. с англ.: В.А. Рогов, И.М. Кутырина, И.Е. Тареева // *Терапевтический архив*. – 1990. – № 6. – С. 55-58.
201. Moslov K., Blobel R. A trans-membrane precursor of secretory component: receptor for trans-cellular transport of polymerized immunoglobulin // *A. J. Biol. Chem.* – 1982. – V. 257, N 19. – P. 11816-11821.
202. Myerburg R. G., Castellanos A. Cardiovascular collapse, cardiac arrest and sudden death // *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13 ed. – N.Y. a.e.: McGraw-Hill, 1994. – V. 1-2. – P. 193-196.
203. Nelms M., Sucker K. P., Lacey K., Roth S. et. al. Nutrition Therapy and Pathophysiology, 2nd ed. – USA, Cengage Learning, 2010. – 841 p.
204. Norris K., Vaughn C. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease // *Expert. Rev. cardiovasc. Ther.* – 2003. – V. 1(1). – P. 51-63.
205. O'Connor D.T., Tyrell E.A., Kailasan M.T. Early alteration in glomerular reserve in humans at genetic risk of essential hypertension // *Hypertension*. – 2001. – V. 37. – P. 898-992.

206. Onuigbo M.A. Analytical review of the evidence for renoprotection by renin-angiotensin-aldosterone system blockade in CKD – a call for caution // *Nephron*. – 2009. – V. 113. – P. 63-70.
207. *Pathophysiology : textbook / editor by N.V. Krishtal, V.A. Mikhnev*. – Kyiv : AUS Medicine Publishing, 2017. – 656 p.
208. Porth C. *Essentials of pathophysiology: Concepts of altered health states / Carol Mattson Porth, Kathryn J. Gaspard*. – Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. – 1146 p.
209. Remuzzi G., Bertani N. Pathophysiology of progressive nephropathies // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – V. 339, N 20. – P. 1448-1456.
210. Renal function in patients with AIDS / A.I. Gozhenko, O.P. Gorobets, V.S. Goydyk et al. // *Education, tourism and health for people*. – Lviv – Poznan – Warsaw, 2010. – P. 61-68.
211. Risdon R.A., Schainuk L. Pathophysiology of chronic kidney diseases // *N. Engl. J. Med.* – 1970. – V. 19(11) . – P. 1148-1156.
212. Ritz E. Hypertension and kidney disease // *Clin. Nephrol.* – 2010. – V. 74, N 1. – P. 39-43.
213. *Robbins and Cortan pathologic basis of disease: 8th ed. / V. Kumar et al.* – Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2010. – 1450 p.
214. *Robbins Pathology basis of disease / R. S. Cotran, V. Kumar, S. L. Robbins*. – Philadelphia, 2000. – 1250 p.
215. Robertson R. P. Eicosanoids and human disease // *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13rd ed. – N.Y. a.e.: McGraw-Hill, 1994. – V. 1-2. – P. 431-436.
216. Rondeau E. et al. Role of the renin-angiotensin system on the renal functional reserve in renal transplant recipients // *Kidney Int.* – 1993. – V . 44, N 1. – P. 165-172.
217. Rose B. D., Rennke H. G. *Renal Pathophysiology // The Essentials*. – USA: Williams & Wilkins, 1994. – 246 p.
218. Rosenberg I. H. Nutrition and nutritional requirements // *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th Ed. – N. Y. a.e.: McGraw-Hill, 1994. – V. 1-2. – P. 437-440.
219. Rossing K., Christensen P.K., Hovind P. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients // *Kidney Int.* – 2004. – V. 66, N 4. – P. 1596-1605.

220. Rowell L. B. Human cardiovascular control. – Oxford: Univ. Press, 1993. – 380 p.
221. Schiepati A., Remuzzi G. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implications // *Kidney Int.* – 2005. – V. 68(Suppl. 98). – P. 7-10.
222. Segerer S., Nelson P., Schlondorff D. Chemokines, Chemokine Receptors, and Renal Disease: From Basic Science to Pathophysiological and Therapeutic Studies // 2010. – N 11. – P. 152-176.
223. Selye H. Calciphylaxis. – Chicago: Univ. Press, 1962. – 552 p.
224. Selye H. Perspectives in Stress Research // *Persp. In Biol. and Med.* – 1959. – V. 2, N 4. – P. 403.
225. Silverthorn D. Human physiology: an integrated approach, 4th ed. – San Francisco: Pearson-Benjamin Cummings, 2007. – 821 p.
226. Sodemann W. A., Sodemann Th. M. Pathologic physiology. – Philadelphia: W. B. Saunders, 1985. – 480 p.
227. Sperelakis N. Physiology and Pathophysiology of the Heart. – Kluwer, 1995. – 256 p.
228. Sue E. Huether, Kathryn McCance L. Understanding pathophysiology. – St.Louis: Mosby/Elsevier, 2008. – 1183 p.
229. Swales J. D. Textbook of Hypertension. – Blackwell, 1994. – 320 p.
230. Tank J.E., Henrich W.L., Moe O.W. Regulation of glomerular and proximal tubule renin mRNA by chronic changer in dietary NaCl. – 1997. – V. 273, N 6. – P. 892-898.
231. Tesch G.H. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: a pathophysiological perspective // *Nephrology.* – 2010. – V. 15. – P. 609-616.
232. Theiling F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria // *Ann. Anat.* – 2010. – V. 192. – P. 125-132.
233. Tomlinson S. Mechanisms of disease: an introduction to clinical science, 2nd ed. / S. Tomlinson et al. – Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2008. – 325 p.
234. Ueda H., Ishimura E., Shoji T. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2003. – V. 26. – P. 1530-1534.
235. Vender Arthur I. Human physiology: the mechanisms of body functions, 8th ed. – N.Y., 2001. – 781 p.

236. Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – V. 3, N 3. – P. 844-861.
237. Wee P.M., Ter Geerlings W., Rosman J.B. testing renal reserve filtration capacity with an amino acid solution // *Nephrol.* – 2005. – V. 41. – P. 193-199.
238. Wolf G., Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptors blockers to halt progression of chronic renal disease: Pathophysiology and indications // *Kidney Int.* – 2005. – V. 67. – P. 799-812.
239. Woods L.L. Intrarenal mechanisms of renal reserve // *Semin. Nephrol.* – 1995. – V. 15, N 5. – P. 12-16.

Навчальне видання

Микола Васильович Кришталь
Анатолій Іванович Гоженко
Віктор Мірчович Сірман

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ НИРОК

Навчальний посібник

Підписано до друку 21.07.2020 р.
Формат 60x84/16. Ум-друк. арк. 8,38.
Наклад 100 прим. Зам. № 2007-11.

Видано і віддруковано в ПП «Фенікс»
(Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 1044 від 17.09.02).
Україна, м. Одеса, 65009, вул. Зоопаркова, 25.
Тел. +38 050 7775901 +38 048 7959160
e-mail: fenix-izd@ukr.net
www.feniksbooks.com