

Патолошка физиологија уринарног система

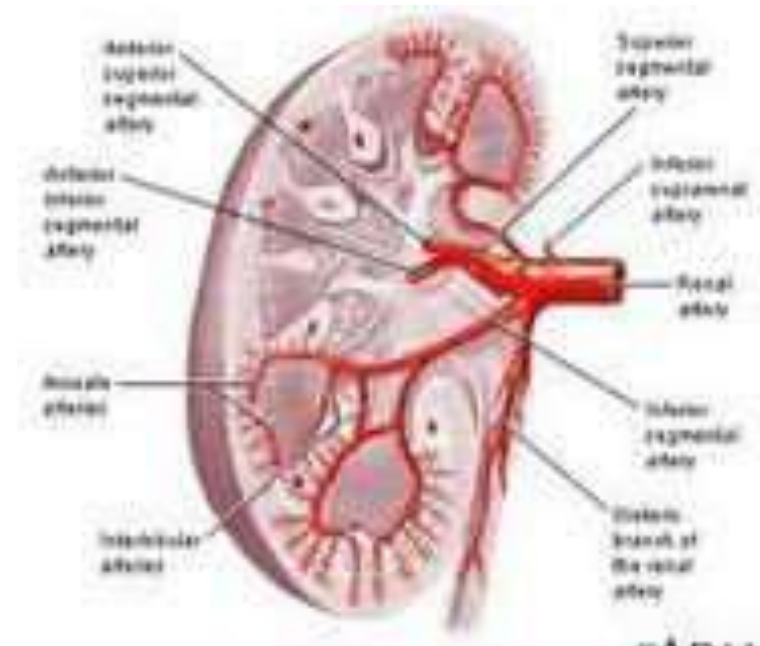
Проф. др Олгица Б. Михаљевић

Садржај предавања

- Подела поремећаја функције бубрега
- Поремећаји функције гломерула и тубула
- Акутна тубулска некроза
- Васкуларни поремећаји бубрега
- Акутна и хронична бубрежна инсуфицијенција
- Нефролитијаза

Подела поремећаја функције бубрега

- **Преренални** (узроковани хипоперфузијом бубрега)
- **Ренални**
 - **Гломеруларни** (нефритисни и нефротски)
 - **Негломеруларни** (васкуларни, тубулски, интерстицијски)
- **Постренални** (опструкција мокраћних путева)



Преренални поремећаји функције бубрега

- **Настају услед:**
 - **Болести крвних судова бубрега**
(опструкција крвног суда тромбом, емболусом, накупином српастих еритроцита; директно оштећење зидова крвних судова имунолошким факторима, хипертензијом и сл.)
 - **Поремећаја у системској циркулацији**
(пад минутног волумена и ефективног протока крви кроз бубреге)
 - Проток крви кроз бубреге $1/5$ минутног волумена срца
 - Поремећај системског крвотока \longrightarrow смањење капиларног притиска у гломерулима и пад гломерулске филтрације \longrightarrow Инсуфицијенција бубрега

Поремећаји функције гломерула

- Примарно или секундарно настало **оштећење гломерулских структура нефрона**
- **Гломерулонефритис** или гломерулопатија – инфламаторно обожење бубрега које се манифестује **протеинуријом и/или хематуријом**.
- **Протеинурија** $> 150 \text{ mg/дан}$
- **Хематурија** — појава крви у мокраћи (нормално у седименту урина 1-3 еритроцита по видном пољу у тј. $7 \times 10^6/\text{L}$)

Гломерулонефритиси - подела

- У зависности од дистрибуције патолошког процеса:
 - **Дифузни** (захватају све гломеруле)
 - **Фокални** (захватају само неке гломеруле)
 - **Сегментни** (захватају само део гломерула, нпр. капиларну петљу)
- На основу имунопатогенетских механизма:
имунокомплексни и **цитотоксични**
- Према патоморфолошким променама:
непролиферативни и **пролиферативни**
- На основу клиничке слике: **акутни, субакутни** и **хронични**

Основни механизми оштећења гломерула

| механизам | узрок | болест |
|------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| имунолошки | Специфична аутоантитела | Имунокомплексни и цитотоксични гломерулонефритис |
| метаболички | хипергликемија | Дијабетесна нефропатија |
| хемодинамски | хипертензија | Хипертензивна нефропатија |
| токсични | НСАИЛ | Тромботична микроангиопатија |
| болести таложења | Амилоидна влакна | Амилоидна нефропатија |
| наследни | Дефицит гена за поједине структуре колагена | Алпортов синдром |
| инфективни | Вируси, бактерије, протозое | гломерулонефритиси |

Гломерулонефритиси настали имунолошким механизмима

- **Имунокомплексни и цитотоксични** тип
- **Имунокомплексни** – **антитела на егзогене или ендogene негломеруларне антигене** стварају циркулишуће комплексе који се пасивно таложе у гломерулу (*нпр постстрептококни*)
 - **Таложење комплекса:** субепително, субендотелно, интрамембрански или у мезангијском матриксу
- **Цитотоксични** – **аутоантитела усмерена на антигене базалне мембране** или неке друге структуре гломерула (*нпр рапидно прогредијентни*)

Постстрептококни гломерулонефритис

- Настаје 1-2 недеље после инфекције ждрела или **коже** узроковане **β хемолитичким стрептококом групе А**
- **антитела на компоненте мембране стрептокока формирају циркулишуће комплексе са антигеном**
- Депонованье комплекса у мембрани гломерула
- Агрегација ПМН леукоцита и тромбоцита
- Фагоцитоза и ослобађање лизозомалних ензима са деструкцијом базалне мембране и ћелија ендотела
- Појава протеина и еритроцита у мокраћи
- ↓ ГФ и појава олигурије, едема (нефритисни тип), умерена хипертензија
- Оздрављење у 90% случајева код деце, 30-50% код одраслих

Последице оштећења гломерулске функције

- **Промене састава мокраће**

(протеинурија и/или хематурија услед појаве хетеропора и ↓ негативног наелектрисања ГКМ)

- **Промене јачине гломерулске филтрације**

(↓ укупне јачине ГФ услед смањења филтрационе површине, касније и због редукције протока крви)

- **Промене крвног притиска**

(појава хипертензије услед ↑ екстрацелуларног волумена и ефеката вазоактивних супстанци)

- **Настанак едема**

(нефритисни и нефротски тип).

Механизми настанка бубрежних едема

Смањење гломерулске филтрације



Појачана реапсорпција На и воде



Пораст волумена крви и хидростатског притиска

Нефритисни едем

Протеинурија



Хипоалбуминемија



Смањење онкотског притиска

Нефротски едем

Клиничко испољавање гломерулонефритиса

- Акутни нефритисни синдром
- Хронични нефритисни синдром
- **Нефротски синдром**
- Брзо прогресивни нефритисни синдром
- Рекурентна или перзистентна хематурија и/или протеинурија

Нефротски синдром

- **изразито повећање пропустљивости ГKM за беланчевине** услед оштећења епителног слоја зида гломерулских капиlara (талoжење релативно малих имунокомплекса у субепителном простору).
- **Карактеристике:**
 - **Масовна протеинурија** ($> 3.5 \text{ gr}/24\text{h}$)
 - **Хипоалбуминемија**
 - **Едеми**
 - **Хиперлипидемија** (компензаторно повећана синтеза триглицерида у јетри у одговору на хипоалбуминемију)
 - **Хиперкоагуабилност крви** (повећана синтеза фибриногена, повећан губитак антитромбина III урином).

Тубулоинтерстицијске болести бубрега

- Група обољења код којих примарно долази до **оштећења тубулског сегмента нефрона и припадајућег интерстицијума**
- **Општи и селективни поремећаји**

Тубулоинтерстицијске болести бубрега

- **Општи:**

- **примарни** (токсини, исхемија, инфекције, опструкција тубула, развојне аномалије)
- **секундарни** (последица ГН, васкуларних болести бубрега, опструкције мокраћних путева).

- **Селективни поремећаји:**

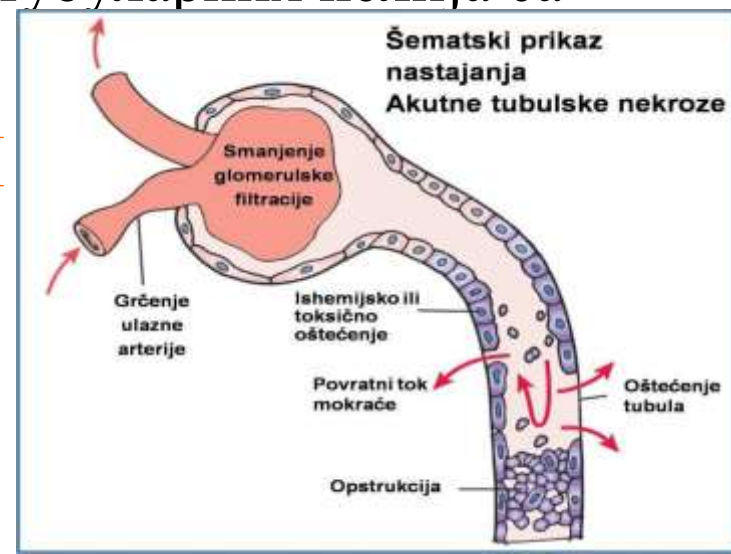
- углавном **наследни**, условљени **променама на нивоу гена који контролишу синтезу специфичних носача** за пренос појединих супстанци у бубрежним каналићима.

Етиопатогенеза тубулоинтерстицијских болести

- Доминирају поремећаји тубулских функција
- **Смањење концентрационе способности бубрега**
- Појава **полиурије**
- **Протеинурија** умереног степена (<1.5 g/дан)
- Присуство **ћелија тубулског епитела, леукоцитурија (пиурија), хематурија и цилиндри** (у зависности од типа поремећаја)

Акутна тубуларна некроза

- Етиологија: **исхемија бубрега** или **токсично дејство** различитих (нефротоксичних) супстанци
- Карактеристике:
 - ✓ **постисхемична**-местимична некроза дуж целог нефрона са оштећењем базалне мембране тубула
 - ✓ **нефротоксична**- дифузна некроза тубуларних ћелија са неоштећеном базалном мембраном
- Најчешћи разлог реналне **АБИ**



Токсини као разлог настанка акутне тубуларне некрозе

егзогени

- Антибиотици (аминогликозиди)
- Радиоконтрасна средства
- Циклоспорин
- Хемиотерапија
- Органски растварачи

ендогени

- Хемолиза
- Рабдомиолиза
- Мокраћна киселина
- Оксалати
- Мултипли мијелом-лаки ланци

Акутна тубуларна некроза

Пијелонефритис

- Тубулоинтерстицијске болести **узроковане инфекцијом**
- Најчешћи узрочник акутног пијелонефритиса **грам негативне бактерије** (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*...); стафилокок и стрептокок
- **Узлазно ширење инфекције** из доњих мокраћних путева, ређе последица хематогеног/лимфогеног ширења
- Присуство леукоцитурије, леукоцитних цилиндара и сигнификантне бактериурије

Пијелонефритис

- **Хронични пијелонефритис:** прогресивно скврчавање бубрега уз присуство ожиљних промена
- **Оштећење концентрационе способности** бубрега, полиурија, никтурија

Бубрежна хипертензија

- Реноваскуларна хипертензија
- Ренална паренхимска хипертензија

Реноваскуларна хипертензија

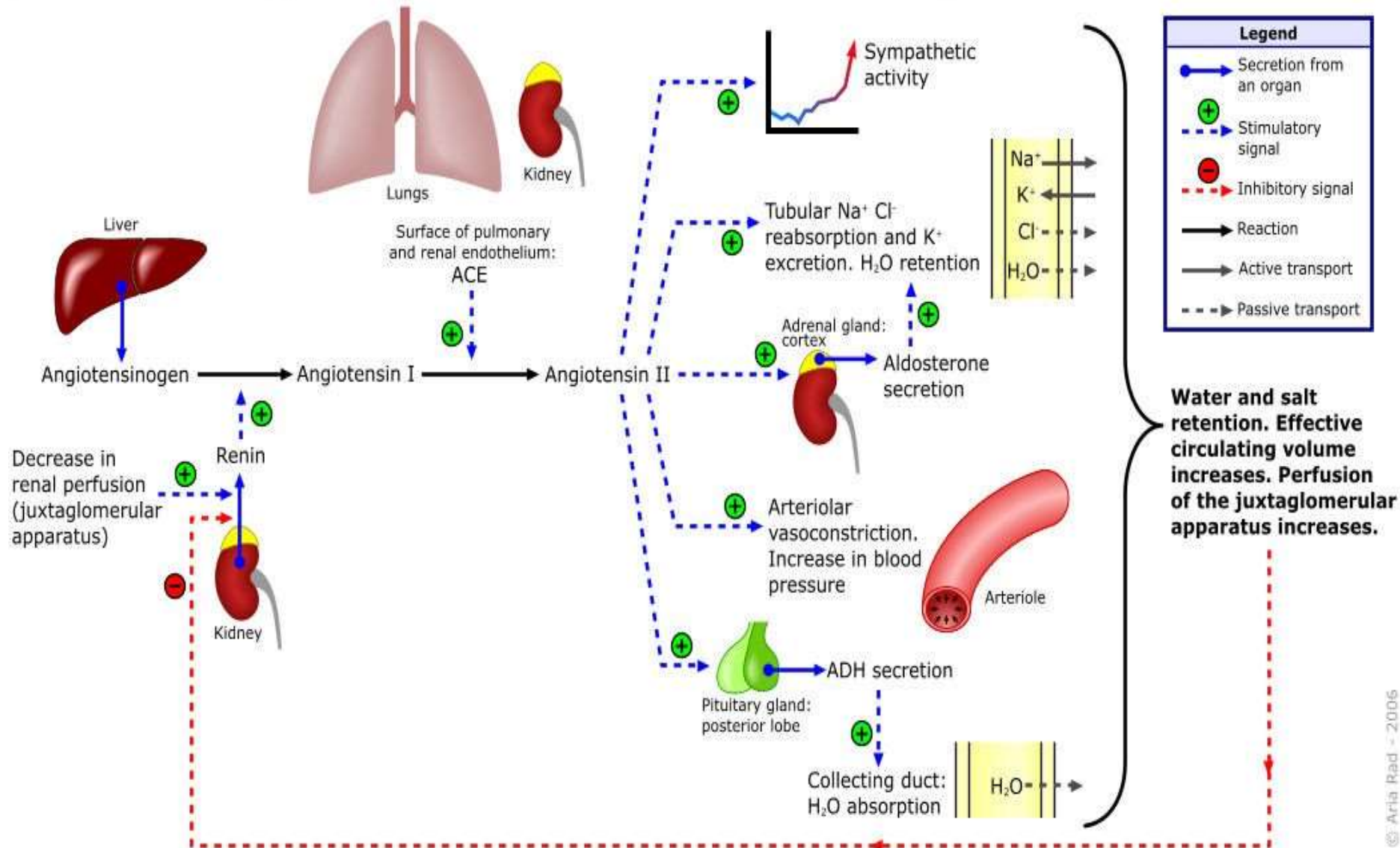
- Стеноза реналне артерије
- Узрок: **фибромускуларна дисплазија** (млади) или **атеросклероза** (старије особе)
- Функционално значајна стеноза реналне артерије

➡ ↓ бубрежног протока крви ➡

хипоксија бубрежног паренхима ➡

**активација ренин-ангиотензин-алдостерон
система**

Renin-angiotensin-aldosterone system



Ренална паренхимска хипертензија

- Последица поремећаја функције бубрега узрокованих различитим **обољењима бубрежног паренхима**
- **Акутни гломерулонефритис** - ↓ЈГФ уз очувану функцију тубула и **↑ волумена екстраћелијске течности** (волумски зависна хипертензија)
- **Хроничне паренхимске болести** — поремећаји гломерулско-тубулске равнотеже, **↑ ренинске активности плазме, поремећај синтезе вазодилаторних супстанци** (простагландина Е2 и И2, брадикинина)
- **Ренопривна хипертензија**- у терминалном стадијуму ХБИ услед ретенције натријума и воде.

Бубрежна инсуфицијенција

- **Акутна бубрежна инсуфицијенција (АБИ)**
- **Хронична бубрежна инсуфицијенција (ХБИ)**

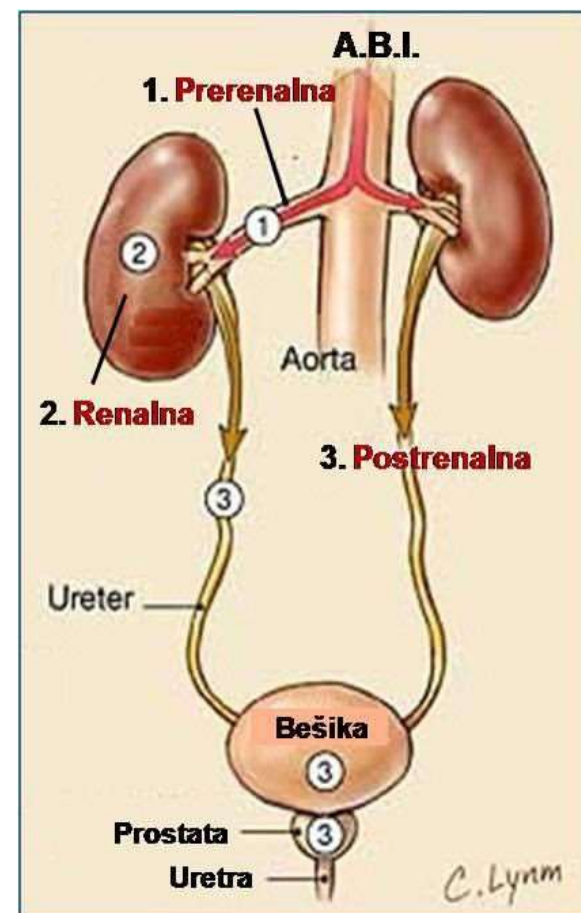


Акутна бубрежна инсуфицијенција

- Синдром који се карактерише **наглим падом јачине гломерулске филтрације**, ретенцијом азотних материја и променама запремине екстраћелијске течности, електролита и ацидобазног статуса.
- Потенцијално **реверзибилна**
- Доводи до појаве **синдрома акутног затајивања бубрега** (eng acute renal failure)
- Учесталост: 5% болнички лечених пацијената, 15-30% у интензивној нези
- Болесници су често **олигурични**, мада **нормална диуреза НЕ искључује АБИ**

Акутна бубрежна инсуфицијенција

- **Преренална** (циркулаторна)-55%
- **Ренална** (паренхимска)- 40%
- **Постренална** (опструктивна)-5%



Преренална АБИ

- **Хипоперфузија бубрега**
- **Етиологија:**
 - ✓ **хиповолемија:** хеморагија, опекотине, повраћање, проливи, диуретска терапија, осмотска диуреза;
 - ✓ **смањен минутни волумен срца:** обољења миокарда, срчане мане, обољења перикарда, плућна хипертензија;
 - ✓ **поремећаји васкуларне резистенције:** системска вазодилатација-сепса, антихипертензивни, анафилаксија, ренална вазоконстрикција-хиперкалцемија, епинефрин, норепинефрин, циклоспорин.

Патогенеза пререналне АБИ

хиповолемија → ↓системског крвног притиска → активација симпатичког нервног система

РАА систем → ослобађање ADH → прерасподела крвотока (централизација) → активација интрареналних компензаторних механизма у условима благе хипоперфузије → ослобађање вазодилататорних простагландина

↓
вазодилатација аферентне артериоле

- **Ангиотензин II** → вазоконстрикција еферент артериоле
- **Код изражене хипоперфузије** → ↓ЈГФ и АБИ.

Ренална АБИ

- **Оштећење бубрежног паренхима**
- **Етиологија:**
 - ✓ **акутна тубуларна некроза:** исхемијска и токсична
 - ✓ **обољења гломерула и микроваскулатуре:** гломерулонефритиси, васкулитиси, ДИК, хемолизно уремијски синдром
 - ✓ **интерстицијски нефритис:** бактеријски, алергијски, вирусни.

Ток исхемијске АБИ

- **Иницијална фаза**
- **Фаза одржавања (олигоануријска фаза)**
- **Фаза опоравка**

Иницијална фаза

- **исхемијско оштећење бубрега** узроковано постојећом **хипоперфузијом**, најизраженије у медулском делу проксималних тубула и медулском делу асцендентног крака Хенлеове петље;
- **↓ ЈГФ услед смањења бубрежног протока крви;**
- **↓ ЈГФ због опструкције протока ултрафилтрата у тубулима** услед зачепљења истих некротично измењеним тубулским епителом;
- **Повратни ток гломерулског ултрафилтрата** у интерстицијум и крвоток због некрозе тубула.

Фаза одржавања

- **Изразито смањење ЈГФ** (5-10ml/min)
- **Перзистентна интратенална вазоконстрикција**
(↓ стварање NO, ↑ ослобађање ендотелина 1)
- **↓ реапсорпција соли у проксималним тубулима**
води порасту концентрације истих у дисталним и
активацији macule dense
- **Констрикција аферентне артериоле**
- **Поремећај хомеостазе.**

Фаза опоравка

- **Фаза ране диурезе**

(постепени опоравак гломерулске функције уз **↑ЈГФ**)

- **Фаза касне диурезе**

(бржи опоравак гломерулске у односу на тубулску функцију због чега је смањена реапсорпција натријума и воде те настаје **изражена полиурија**).

Пострeнална АБИ

- Немогућност елиминације мокраће услед **опструкције уретера, врата мокраћне бешике или уретре**
- **Етиологија:**
 - ✓ **уретери:** калкулуси, крвни угрушци, карцином, компресија
 - ✓ **врат мокраћне бешике:** хипертрофија простате, неурогена бешика, калкулоза, карцином
 - ✓ **уретра:** стриктуре, конгенитална валвула, фимозе.

Патогенеза постреналне АБИ

Немогућност елиминације мокраће



Пораст притиска изнад места опструкције који се преноси све до Bowman-ове капсуле



Смањење ефективног филтрационог притиска и ЛГФ

- У случају **дуготрајне опструкције** повишен интратубуларни притисак изазива оштећење паренхима (**постренална АБИ прелази у реналну АБИ**).

Патофизиолошке последице АБИ

- Развој **уремијског синдрома**
(услед ↓ екскреторне функције бубрега долази до ↑ концентрације уреје, креатинина, мокраћне киселине и других метаболита који садрже азот)
- **Поремећај хомеостазе воде, електролита и ацидо-базне равнотеже**
- **Поремећаји органских система.**

Поремећај хомеостазе воде, електролита и ацидо-базне равнотеже

- **Олигурија или анурија** са хиперхидрацијом и едемима
- **Хипонатријемија**
(утицај вишка течности; немогућност реапсорпције од стране оштећених ћелија тубула у паренхимској АБИ)
- **Хиперкалијемија и хиперфосфатемија**
(↓ излучивање и ослобађање из оштећених ћелија; повишен катаболизам, хипоксија и ацидоза)

Поремећај хомеостазе воде, електролита и ацидо-базне равнотеже

- **Хипокалцијемија**

(одлагање калцијум фосфата у ткива и ↓ ослобађање калцијума из костију због резистенције на паратхормон)

- **Метаболичка ацидоза са повећаним анјонским зјапом**

(↓ излучивање водоникових јона услед оштећења ћелија проксималних тубула, ↓ измена водоника и филтрованог натријума; ↓ излучивање анјона)

Поремећаји органских система у АБИ

- Поремећаји кардиоваскуларног система
- Поремећаји нервног система
- Поремећаји гастроинтестиналног система
- Поремећаји хематопоезног система
- Поремећаји ендокриног система
- Поремећаји имунског система

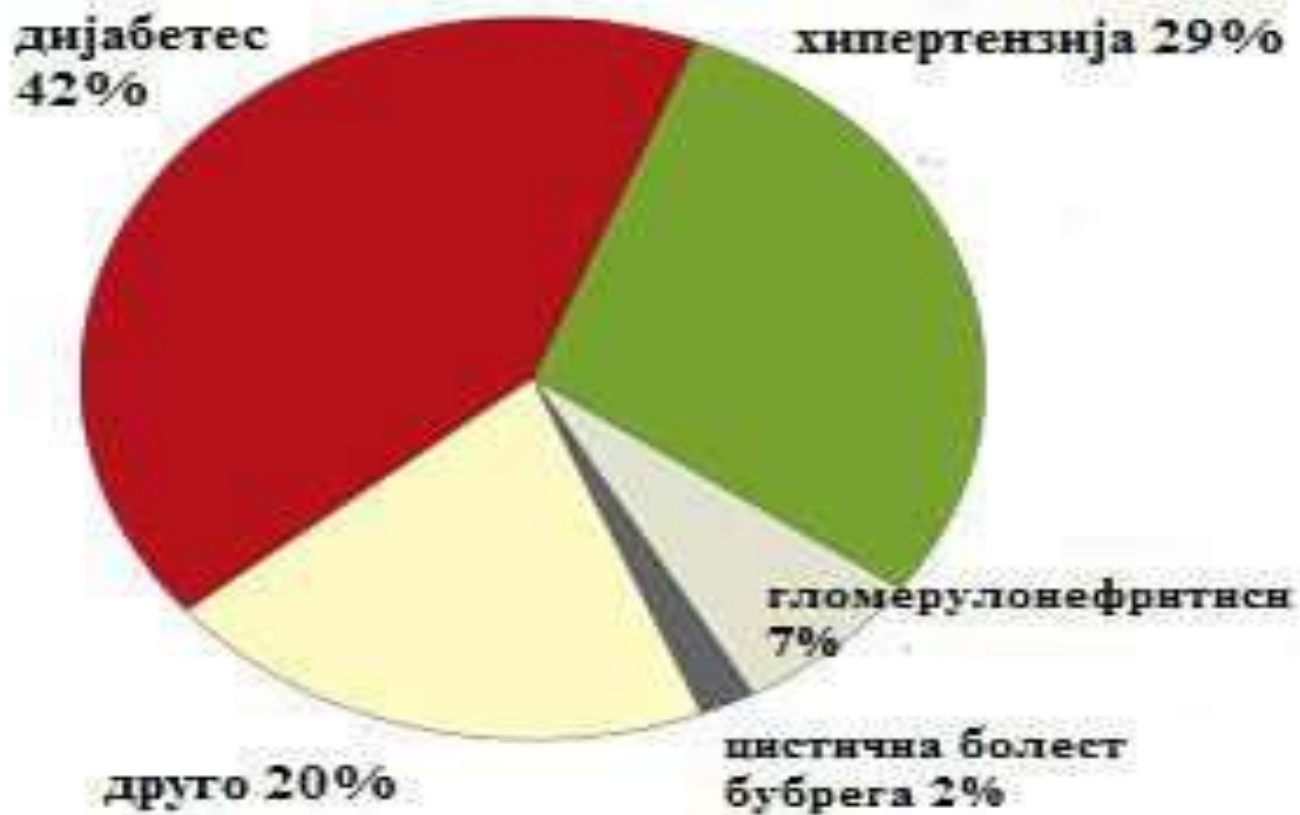
Дијагностика АБИ

- Смањење 24h диурезе на мање од 500 ml
- Пораст плазматске концентрације уреје и креатинина
- Пораст плазматске концентрације калијума и фосфата са падом концентрације калцијума и венског бикарбоната

Хронична бубрежна инсуфицијенција

- **Прогресивно** и **иреверзибилно** смањење укупног броја функционишућих нефрона
- **Потпни губитак функције бубрега**
- Неопходна дијализа или трансплатација.

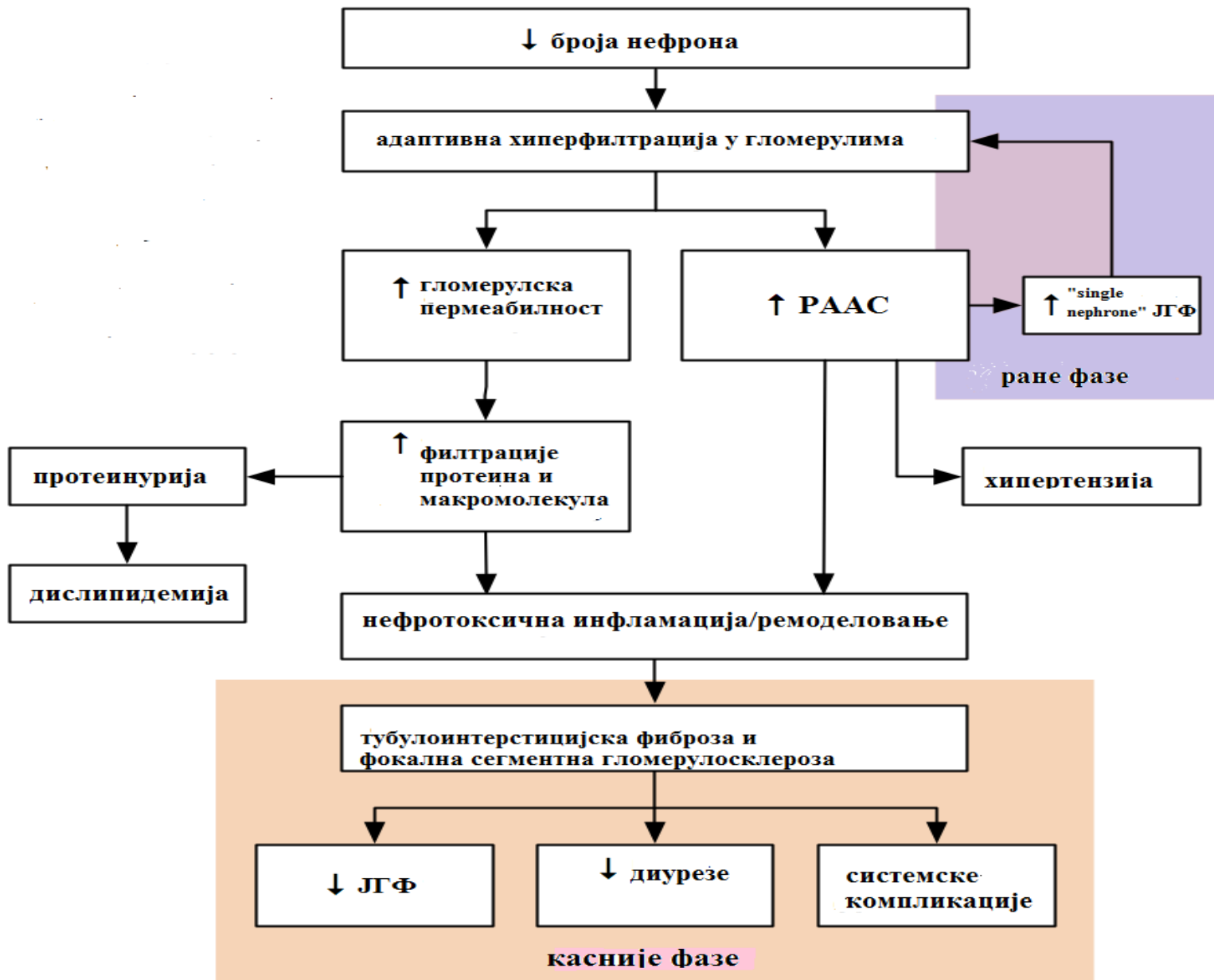
Етиологија ХБИ



Патогенеза ХБИ

- Bricker-ова теорија неоштећених нефрона

Патогенеза ХБИ



Стадијуми ХБИ

| стадијум | опис | ЈГФ (ml/min) |
|----------|------------------------------------------------|-----------------|
| 1. | Оштећење бубрега са нормалном или повећаном ГФ | > 90 |
| 2. | Оштећење бубрега са благим снижењем ГФ | 60-89 |
| 3. | Умерено смањење ГФ | 30-59 |
| 4. | Тешко смањење ГФ | 15-29 |
| 5. | Инсуфицијенција бубрега | < 15 (дијализа) |

Стадијуми ХБИ

(патофизиолошки критеријуми)

| Фазе ретенције | ЈГФ (% редукције) | Концентрациона способност | Азотемија |
|-------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| I бубрежна хипофункција | до 50% | Нормална или лако снижена | Азотне материје нормалне |
| II компензована ретенција | 50-75% | Смањена, полиурија, 500-450 mOsm | Азотне материје лако повећане |
| III декомпензована ретенција | 75-90% | Изразито смањена, 350-300 mOsm | Изражена, пораст Н, К, PO₄, SO₄ |
| IV терминална ХБИ- уремија | > 90% | Изостенурија, олигурија | Тешка ретенција токсина, Na, H₂O |

Патофизиолошке последице ХБИ

- Поремећаји метаболизма
- Хематолошки поремећаји
- Поремећаји телесних течности
- Ренална остеодистрофија
- **Уремијски синдром**
- Гастроинтестинални поремећаји
- Кардиопулмонални поремећаји
- Нервни поремећаји
- Ендокрини поремећаји

Поремећаји метаболизма

- ↓ **метаболизам инсулина** у проксималним тубулама – хиперинсулинемија – ↑ синтеза триглицерида
- ↓ **активност липопротеинске липазе** – ↑ синтеза триглицерида
- **Инсулинска резистенција**, блокада инсулинских рецептора уремијским токсинима – хипергликемија

Хематолошки поремећаји

- **Нормоцитна нормохромна анемија**

- ✓ Смањено стварање еритропоетина
- ✓ Дејство уремијских токсина на мембранску функцију еритроцита
- ✓ Недостатак гвожђа због ГИТ крварења

- **Склоност ка крварењу**

- ✓ тромбоцитопенија
- ✓ Смањена адхезивност и агрегабилност тромбоцита
- ✓ Смањена активност тромбоцитног фактора III

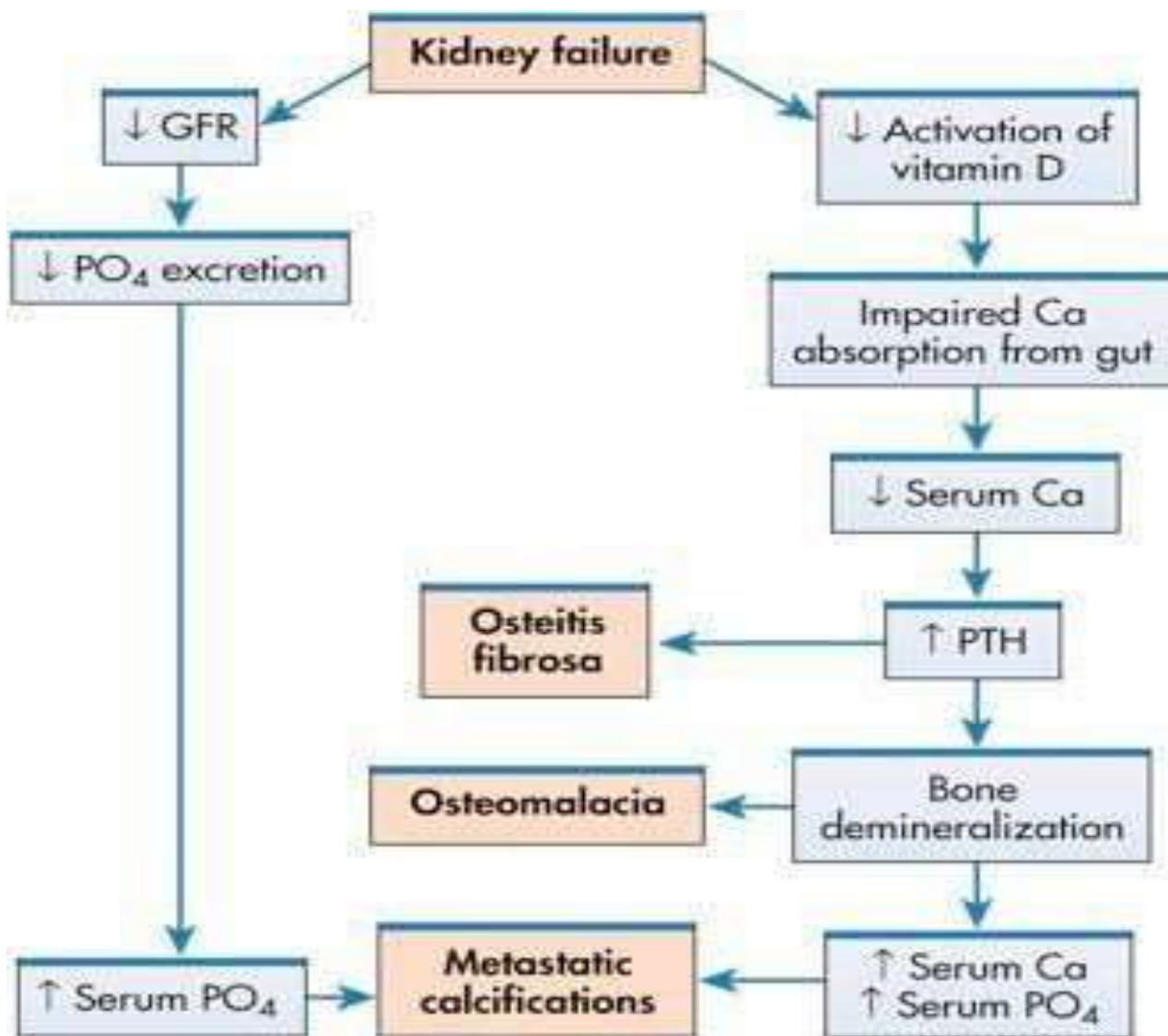
- **Имунодефицијенције**

- ✓ Смањење броја Т и Б лимфоцита
- ✓ Поремећаји целуларног имунитета

Поремећаји телесних течности

- Губитак **концентрационе и дилуционе способности** бубрега
- **Изостенурија**
- **Ретенција Na и воде** у терминалном стадијуму; хиперволемија и хипертензија
- **Хиперкалијемија**
- **Метаболичка ацидоза** са повећаним анјонским зјапом

Ренална остеоодистрофија



Уремијски синдром

- Скуп различитих **поремећаја органа и органских система**, који се јављају у **узнапредовалим стадијумима** бубрежне инсуфицијенције као последица **ретенције разградних продуката метаболизма**.

Уремијски токсини

- **Продукти метаболизма протеина и аминокиселина**
 - ✓ Уреја, гванидинска једињења
- **Завршни продукти метаболизма нуклеинских киселина**
 - ✓ Ксантин, хипоксантин, мокраћна киселина
- **Завршни продукти ароматичних аминокиселина**
 - ✓ Триптофан, тирозин, фенилаланин
- **Остале нитрогене супстанце**
 - ✓ Фенол, индоли

Гастроинтестинални поремећаји

- Анорексија, мучнина и повраћање
- Уремијски фетор
- Мукозне улцерације услед хипергастринемије и хиперкалцијемије
- Акутни и хронични панкреатитис
- Ентероколитис

Кардиопулмонални поремећаји

- Артеријска хипертензија (**ренопривна** ТА)
- Конгестивна срчана инсуфицијенција и/или плућни едем
- Убрзана атеросклероза
- Ексудативни перикардитис
- Ексудативни полисерозитис

Нервни поремећаји

- Губитак концентрације, поспаност, несаница
- Промене понашања и расуђивања
- Неуромускуларни поремећаји
- Миоклонус и хореја; сомноленција, сопор и кома у терминалном стадијуму
- Периферна неуропатија (поремећаји сензибилитета и моторике)

Ендокринолошки поремећаји

- Секундарни хиперпаратиреоидизам
- Секундарна аменореја/олигоспермија и пад либида
- Смањена толеранција гликозе
- Смањена концентрација слободног и укупног ТЗ; смањено излучивање јода
- Продужење серумског полуживота кортизола
- Порст концентрације хормона раста у плазми (TRH стимулише ослобађање из хипофизе)

Нефолитијаза

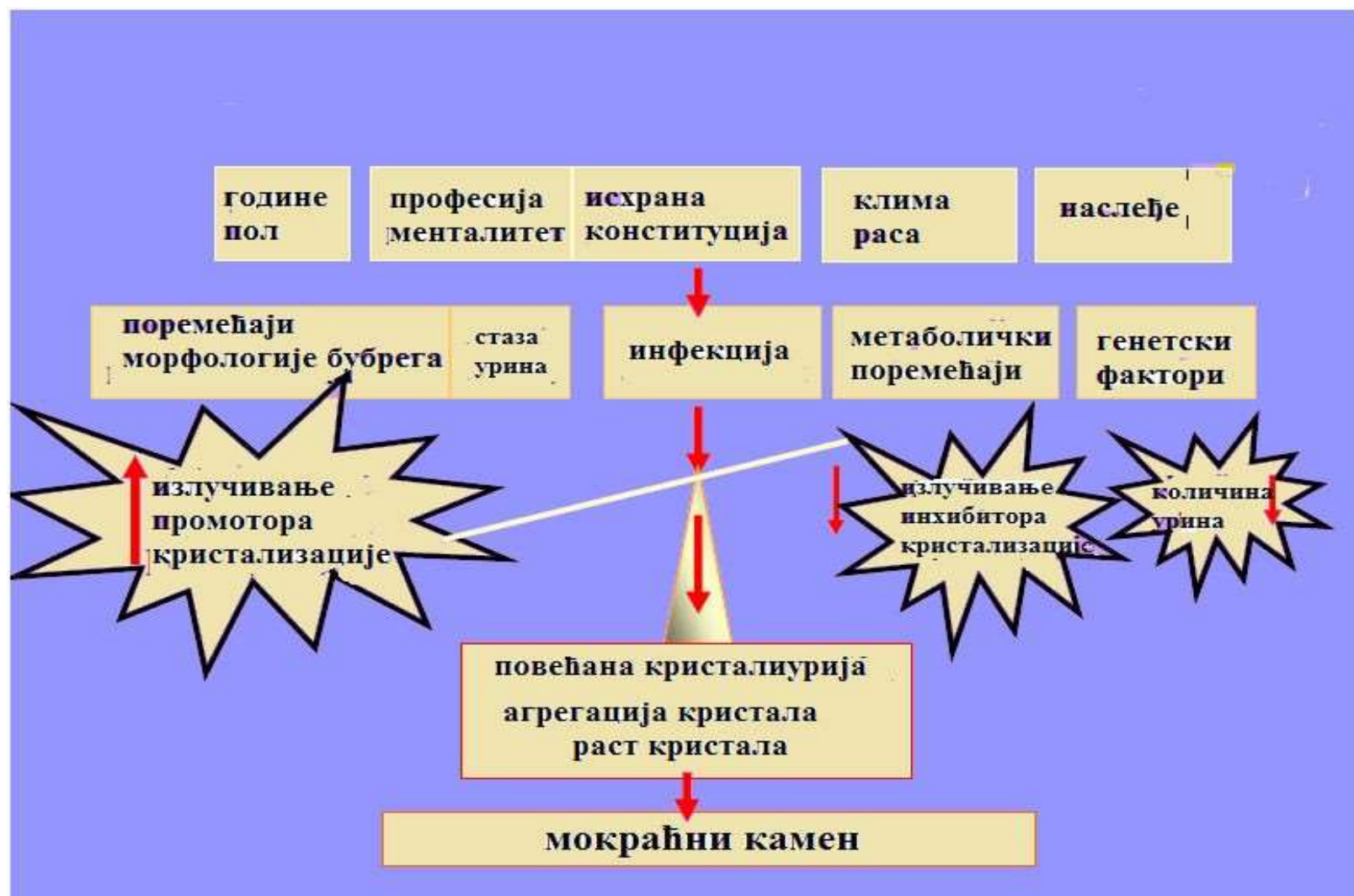
- **Нефролитијаза** - постојање каменаца у бубрежним чашицама и карлици бубрега.
- **Нефрокалциноза** – таложење калцијумових соли у сабирним каналићима и папилама бубрега или бубрежном паренхиму.



Бубрежни каменци

| ВРСТЕ КАМЕНОВА | ПРОЦЕНАТ | УЗРОК |
|---------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Оксалатни каменови | 75%-85% | Хиперкалциурија, дехидрација Састав : Калцијум оксалат или калцијум оксалат помешан са калцијум фосфатом |
| Струвити | 10%-15% | Хронична инфекција мокраћног система бактеријама које растварају уреју Састав: Магнезијум - амонијум - фосфат |
| Уратни каменови | 5%-8% | Гихт Састав: Мокраћна киселина |
| Цистински каменови | 1-2% | Цистинурија Састав: Цистин |
| Ксантински каменови | <1% | Ксантинурија Састав: 2,8– дихидроксиаденин, ксантин и различни метаболити лекова (сулфонамиди) |

Механизам стварања каменаца



Инхибитори и промотори кристализације

ИНХИБИТОРИ

- Пирофосфати
- Цитрати, фосфоцитрати
- Магнезијум
- Кисели мукополисахарид

ПРОМОТОРИ

- Језгро кристализације
- Органски матрикс
- Опструкција мокраћних путева

Клиничко испољавање нефролитијазе

- Хематурија и болови у виду колика
- Учестале инфекције узроковане стазом мокраће
- Опструктивна уропатија и могућност иреверзибилног оштећења бубрежног паренхима

Садржај предавања

- Подела поремећаја функције бубрега
- Поремећаји функције гломерула и тубула
- Васкуларни поремећаји бубрега
- Акутна и хронична бубрежна инсуфицијенција
- Нефролитијаза