

БИОХИМИЯ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Доцент кафедры фундаментальных
дисциплин, к.м.н. Майназарова Э.С.

МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ ПАРНЫЕ ОРГАНЫ (ПОЧКИ), ПАРНЫЕ МОЧЕТОЧНИКИ (ОТХОДЯЩИЕ ОТ ПОЧКИ), МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ, МОЧЕИСПУСКАТЕЛЬНЫЙ КАНАЛ.

- Основными функциями мочевыделительной системы являются:
- Поддержание осмотического давления и водно-солевого баланса в организме;
- поддержание рН тканей внутренней среды;
- выведение продуктов обмена, красителей, избытка гормонов, лекарственных препаратов из организма во внешнюю среду

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

Экскреция и регуляция

- Удаление водорастворимых конечных продуктов метаболизма (мочевины, креатинина, уратов, сульфатов, фосфатов)
- Поддержание водно-электролитного и кислотно-основного баланса

Метаболическая

- Глюконеогенез

Эндокринная

- Продукция ренина
- Продукция эритропоэтина
- Синтез 1,25-дигидроксихолекальциферола
- Катаболизм полипептидных гормонов (например паратгормона, инсулина)

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛОМЕРУЛЯРНОЙ ФУНКЦИИ

Гломерулярный фильтрат представляет собой ультрафильтрат плазмы, имеющий такой же состав, как плазма, лишённая белков. Плазма фильтруется клубочками со скоростью приблизительно 140 мл/мин. Скорость гломерулярной фильтрации (СГФ) зависит от почечного кровотока и давления в гломерулярных сосудах. СГФ прямо соотносится с размерами тела и, следовательно, выше у мужчин по сравнению с женщинами. На уровень СГФ влияет также возраст: с возрастом СГФ снижается.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛОМЕРУЛЯРНОЙ ФУНКЦИИ

Одна из проблем в исследовании функции почек состоит в том, как измерить скорость гломерулярной фильтрации (СГФ). Для этого необходимо определить понятие «клиренс».

КЛИРЕНС ПОКАЗЫВАЕТ, КАКОЙ ОБЪЕМ ПЛАЗМЫ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩАЕТСЯ ОТ ВЕЩЕСТВА ЗА 1 МИН. ИЛИ ИНАЧЕ, КЛИРЕНС - ЭТО ОБЪЕМ ПЛАЗМЫ, КОТОРЫЙ СОДЕРЖИТ ТАКОЕ КОЛИЧЕСТВО ВЕЩЕСТВА, КОТОРОЕ ВЫДЕЛЯЕТСЯ ПОЧКАМИ ЗА 1 МИН.

Максимальная скорость, с которой плазма может быть очищена от какого-либо вещества равна СГФ. Она может быть рассчитана на основании клиренса некоторых компонентов плазмы, которые свободно фильтруются клубочками и не реабсорбируются и не секретируются канальцами.

Для измерения СГФ могут использоваться ^{51}Cr -ЭДТА, маннитол или инулин (растительный углевод), вводимые внутривенно и определяемые в моче. Но на практике чаще всего используется определение креатинина, который всегда присутствует в крови как нормальный продукт мышечного метаболизма и более удобен для этих целей.

Клиренс креатинина

Скорость гломерулярной (клубочковой) фильтрации может быть рассчитана из содержания креатинина в сборе мочи за 24 часа и концентрации вещества в плазме за этот период.

Клиренс креатинина из плазмы прямо отражает СГФ при соблюдении следующих условий:

- моча собрана аккуратно в полном объеме;
- в моче отсутствуют кетоны и нет значительной протеинурии (присутствие указанных веществ может мешать определению креатинина).

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывается по формуле:

$$СГФ = \frac{U \times V}{P}, \text{ где}$$

U — концентрация креатинина в моче;

P — концентрация креатинина в сыворотке или плазме. Необходимо отметить, что эти величины должны быть выражены в одинаковых единицах. Концентрация креатинина в моче обычно выражается в ммоль/л, а сывороточного креатинина в мкмоль/л, поэтому

результат должен быть умножен на 1000 или позднее разделен на 1000 при расчете.

V — дебит мочи в мл/мин. Дебит представляет собой количество мочи, собранной за 24 часа. Эта величина, разделенная на 24х60, будет равна количеству мочи, продуцируемому за 1 минуту.

Креатинин и мочевины сыворотки

Концентрации креатинина и мочевины в образцах сыворотки рассматриваются как удобные, но малочувствительные критерии оценки клубочковой функции.

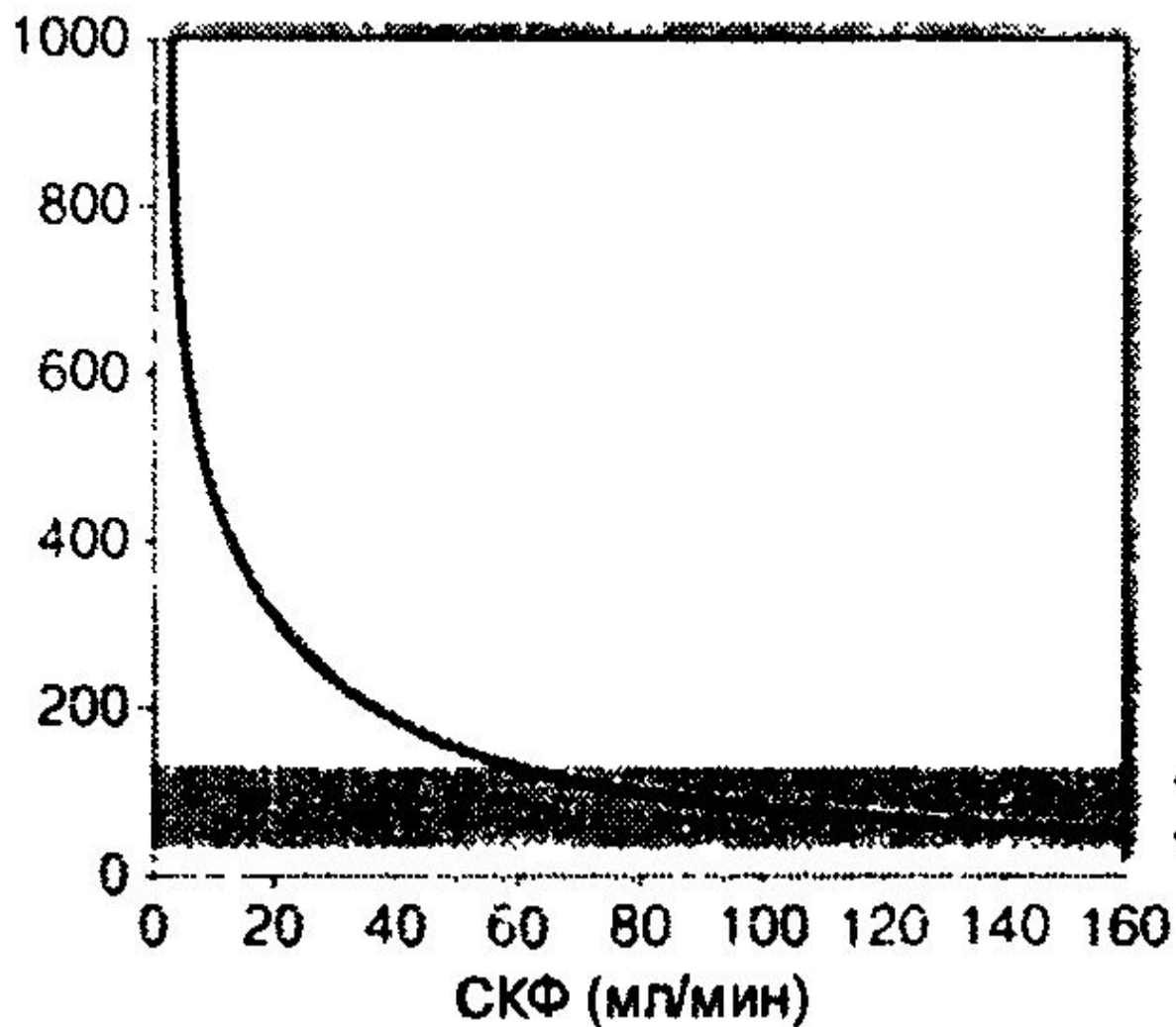
Однако «нормальный» сывороточный креатинин (то есть находящийся в референтных пределах) не всегда свидетельствует об отсутствии патологии. Пределы референтного интервала изменяются с возрастом и зависят от размеров тела. Необходимо помнить, что высокие уровни креатинина в сыворотке (~130 мкмоль/л) могут определяться у некоторых групп асимптоматичных пациентов:

- у девушек это может быть свидетельством аномалии и требует исключения заболевания почек;
- у молодых мужчин с развитой мускулатурой это ожидаемый результат;
- у пожилых лиц это отражает физиологическое снижение СГФ с возрастом.

Определение концентрации мочевины в сыворотке менее употребимо для измерения скорости клубочковой фильтрации, так как на концентрацию мочевины в сыворотке влияет поступление пищевого белка. Желудочно-кишечные кровотечения также могут приводить к подъему уровня мочевины в сыворотке, и этот подъем не свидетельствует о нарушении клубочковой фильтрации.

Мочевина реабсорбируется в канальцах, и ее реабсорбция увеличивается при снижении скорости тока мочи.

Креатинин сыворотки (мкмоль/л)



▲ Референтные
▼ пределы

Протеинурия

Гломерулярная базальная мембрана обычно непроницаема для альбумина и больших белков. В моче обнаруживается небольшое количество альбумина, обычно менее 25 мг/24 ч. Если большие количества белка, превышающие 250 мг/24 ч, определяются в моче, то это свидетельствует о существенном поражении гломерулярной мембраны. Количественные определения белка должны всегда проводиться в объеме мочи, собранном за 24 часа.

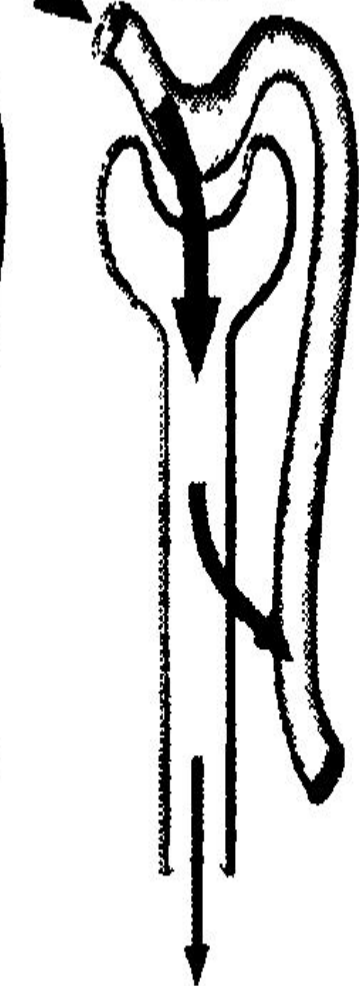
Экскреция альбумина порядка 25—300 мг/24 ч называется **микроальбуминурией**.

Белок появляется в моче при поражении мембраны клубочков, когда ее поры становятся проницаемыми для белка. Это характерно для гломерулонефрита, амилоидоза и других состояний, при которых появляется нефротический синдром.

Норма



Избыточная продукция



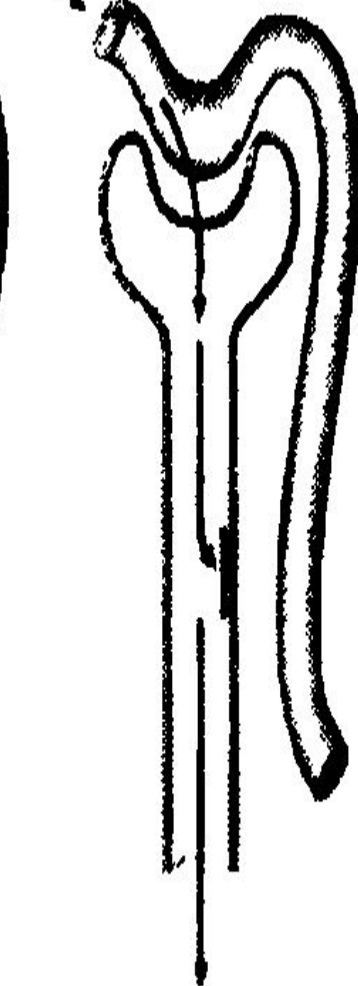
например
протеинурия
Бенс-Джонса

Гломеру-
лярная



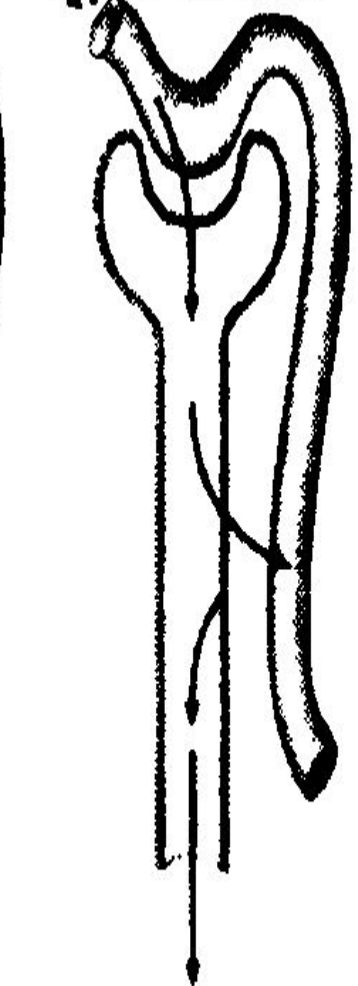
например
альбуминурия

Тубулярная



например
бета2- или альфа1-
микроглобулинурия

Секрети-
рованная



например
протеинурия
Тамм-Хорсфалля

Причины протеинурии

Протеинурия, связанная с гиперпротеинемией

- Нормальные белки
 - Гемоглобин (гемолиз)
 - Миоглобин (рабдомиолиз)
- Аномальные белки
 - Фрагменты иммуноглобулинов (белок Бенс-Джонса)

Гломерулярная протеинурия

- Нарушенная почечная гемодинамика
 - Ортостатическая протеинурия, физические нагрузки
- Повышенная проницаемость клубочков

Канальцевая протеинурия

- Повреждение канальцев
 - Отравление тяжелыми металлами, лекарственными препаратами
- Интерстициальные заболевания
 - Интерстициальный нефрит, пиелонефрит

Секретированная протеинурия

- Протеинурия Тамм-Хорсфалля

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Сосудистые клубочки почек обладают эффективным фильтрационным механизмом для очистки организма от шлаков и токсичных веществ. Для сохранения в организме важных веществ, таких, как вода, натрий, глюкоза и аминокислоты, предотвращения их потерь должен эффективно работать механизм канальцевой реабсорбции.

Некоторые нарушения функции канальцев являются врожденными, например у ряда пациентов рН мочи не снижается ниже 6,5, потому что у них имеет место специфическая недостаточность секреции водородных ионов. Повреждение почечных канальцев часто является вторичным по отношению к таким состояниям, как поражение тяжелыми металлами или нефротоксическими лекарственными препаратами. Поражение почечных канальцев наблюдается и при амилоидозе.

ИЗМЕРЕНИЕ ОСМОЛЯЛЬНОСТИ ПЛАЗМЫ И МОЧИ.

Из всех тубулярных функций одна наиболее часто поражается во время заболеваний — это способность концентрировать мочу. Если канальцы и собирательные трубочки работают эффективно и вазопрессин присутствует в достаточных количествах, канальцы способны реабсорбировать воду. Поэтому ценную информацию о функции канальцев дает измерение концентрации мочи. Это удобно делать определением осмоляльности с последующим сравнением с аналогичным показателем плазмы. У нормальных индивидуумов со средним уровнем поступления жидкости соотношение осмоляльности мочи и плазмы находится в пределах между 1,0 и 3,0. Другими словами, моча более концентрирована, чем плазма. Если соотношение осмоляльности моча/плазма меньше или равно единице, то это свидетельствует о неспособности канальцев реабсорбировать воду.

Причины полиурии

Причина	Осмоляльность	
	мочи (ммоль/кг)	плазмы (ммоль/кг)
Повышенная осмотическая нагрузка, например глюкозой	~ 500	~ 310
Сниженное поступление воды	< 200	~ 280
Несахарный диабет	< 200	~ 300
Нефрогенный несахарный диабет	< 200	~ 300

ТЕСТ ВОДНОЙ ДЕПРИВАЦИИ (ОТМЕНЫ ВОДЫ)

Иногда для определения причины избыточной полиурии необходимым может быть лишение пациента воды. Тест водной депривации состоит в полном лишении жидкости пациента в течение 24 часов и измерении осмоляльности всех образцов мочи, собранных за вторые 12 часов теста. В норме осмоляльность должна достигать более 700 ммоль/кг, а соотношение осмоляльности мочи к осмоляльности плазмы должно составлять 2,0 и более. При полиурии в случае несахарного диабета, когда отсутствует вазопрессин (АДГ), соотношение будет находиться между 0,2 и 0,7 даже после ограничения в воде. Если

Тест водной депривации крайне неприятен для пациентов. Он потенциально опасен, если имеется резко выраженная неспособность удерживать воду. Тест должен быть прекращен, если потеря веса превышает 3 кг или если выводятся более 3 литров мочи.

Тест кислотной нагрузки

Тест кислотной нагрузки иногда используется для диагностики почечно-канальцевого (тубулярного) ацидоза, состояния, при котором метаболический ацидоз возникает как следствие снижения канальцевой секреции водородных ионов.

При тестировании хлорид аммония принимается перорально в желатиновых капсулах. Образцы мочи собираются в течение 8 часов после введения вещества. При нормальной ренальной функции значение рН по крайней мере одного образца должно быть менее 5,3. При необходимости, в затруднительных случаях диагностики, в экскретируемых образцах мочи определяют титруемые кислоты, ионы аммония. В сыворотке определяют концентрацию бикарбонатов.

Глюкозурия

Присутствие глюкозы в моче при нормальном ее содержании в крови обычно отражает неспособность канальцев реабсорбировать глюкозу в результате специфического тубулярного повреждения, при этом превышает почечный порог (емкостная способность канальцев реабсорбировать исследуемое вещество). Это состояние называется *ренальной глюкозурией* и имеет врожденный характер. Глюкозурия также может иметь место при других нарушениях тубулярной функции, например при синдроме Фанкони.

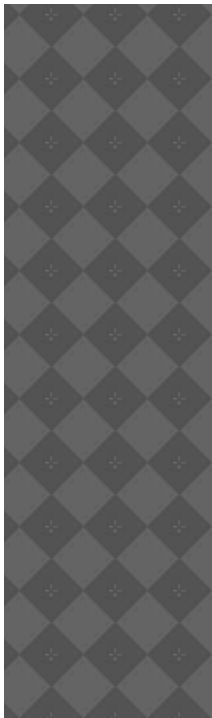
Аминоацидурия

В норме аминокислоты из гломерулярного фильтрата реабсорбируются в проксимальных канальцах. Они могут присутствовать в моче в избыточных количествах в результате повышения их концентрации в плазме (если превышает почечный порог) или в связи с тем, что у пациентов имеет место специфическая недостаточность канальцевого реабсорбционного механизма. Примером последнего состояния может быть врожденное метаболическое нарушение — цистинурия, или часто это связано с приобретенным повреждением почечных канальцев.

Специфические канальцевые нарушения

Синдром Фанкони

Этот термин используется для обозначения генерализованных канальцевых нарушений, таких, как ренальный тубулярный ацидоз, аминоацидурия и тубулярная протеинурия. Это состояние может развиваться в результате отравления тяжелыми металлами, при воздействии других токсинов или наблюдается при врожденных метаболических заболеваниях (таких, как цистиноз).



Почечные камни

Почечные камни вызывают резкую боль и дискомфортное состояние и часто являются причиной обструкции мочевыводящих путей.

Химический анализ почечных камней важен в исследовании причины их появления. Различают несколько типов почечных камней, основу которых составляют такие вещества, как:

- **Кальция фосфат:** могут быть следствием первичного гиперпаратиреозидизма или почечного тубулярного ацидоза.
- **Магний, аммоний и фосфаты:** часто сопровождают инфекционное поражение мочеполового тракта.
- **Оксалаты:** наблюдаются при гипероксалатурии.
- **Мочевая кислота:** может быть следствием гиперурикемии.
- **Цистин:** встречаются редко и являются симптомом врожденного метаболического нарушения цистинурии.

Исследование функции канальцев

- **Химическое исследование — одно из направлений исследования мочи.**
- **Сравнение осмоляльности мочи и сыворотки используется для оценки способности почек концентрировать мочу.**
- **Специфические тесты используются для измерения концентрационной способности и способности удалять введенные извне кислые продукты.**
- **Наличие специфических небольших белков в моче свидетельствует о повреждении канальцев.**
- **Химический анализ почечных камней важен в определении их этиологии.**

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Под почечной недостаточностью понимают нарушение функции почек вплоть до полной ее утраты. При острой почечной недостаточности (ОПН) почки утрачивают функциональную способность в течение нескольких часов или суток.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) развивается в течение месяцев или лет и иногда приводит к терминальной стадии почечной недостаточности. ОПН может быть обратимой, и нормальная функция почек может быть восстановлена, тогда как ХПН необратима.

Преренальные причины

- Снижение объема циркулирующей крови
- Сердечно-сосудистая недостаточность

Ренальные причины

- Окклюзия сосудов
 - Большие сосуды (тромбоз)
 - Малые сосуды (злокачественная гипертензия, васкулит, гемолитический, уремический синдром)
- Гломерулонефрит
- Острый кортикальный некроз
- Острый тубулярный некроз
 - Вазкулярный
 - Токсический
- Острый пиелонефрит
- Острый интерстициальный нефрит

Постренальные причины

- Обструкция
- Разрыв пузыря

Обычно при ОПН выход мочи снижается до 400 мл/ 24ч и ниже; это состояние называется **олигурией**. Пациент может вообще не производить мочу, и такое состояние называется **анурией**.

При преренальной уремии отмечаются следующие биохимические изменения:

- **Мочевина и креатинин сыворотки** повышены. Концентрация мочевины увеличивается относительно больше, чем концентрация креатинина, что связано с усиленной реабсорбцией мочевины клетками канальцев, особенно при низкой скорости тока мочи. Меньшее увеличение концентрации креатинина в сыворотке обусловлено и тем, что это вещество не реабсорбируется в канальцах.
- **Метаболический ацидоз** связан с неспособностью почек экскретировать водородные ионы.
- **Гиперкалиемия** связана со сниженной скоростью гломерулярной фильтрации и ацидозом.
- **Высокая осмоляльность мочи.**

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

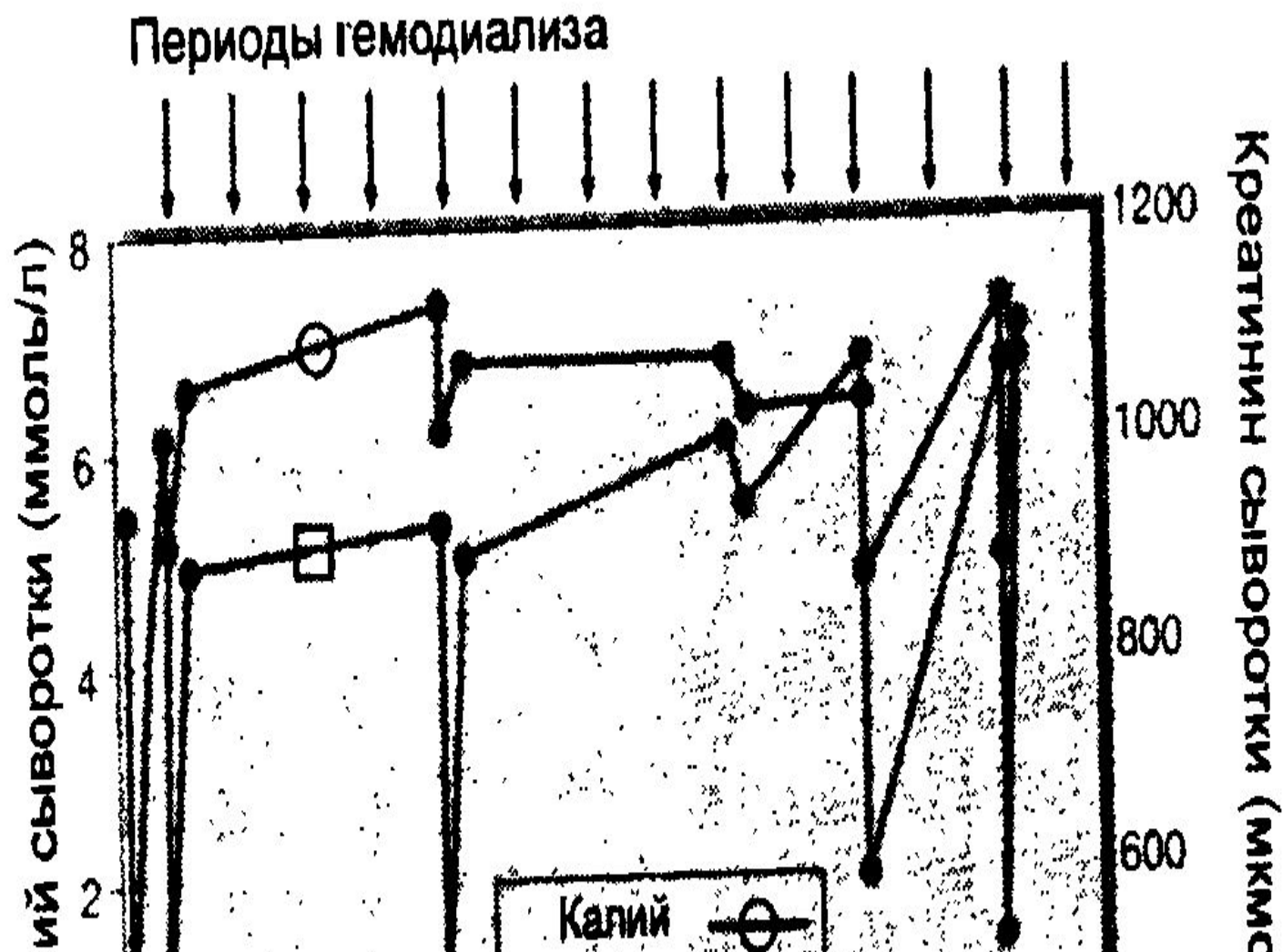
Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — это прогрессирующая необратимая деструкция ткани почек в результате заболеваний, которые в отсутствие диализа или трансплантации могут приводить к смерти пациента. Этиология ХПН связана с широким спектром известных заболеваний почек. Большинство эффектов, наблюдаемых при ХПН, связаны с утратой функционирующих нефронов. Для ХПН характерным является то, что у пациентов может определяться небольшое число симптомов до тех пор, пока скорость клубочковой фильтрации не падает ниже 15 мл/мин (то есть до 10% от нормальных значений) и заболевание не прогрессирует.

Метаболизм натрия и воды

У большинства пациентов с ХПН сохраняется способность к реабсорбции ионов натрия, но почечные канальцы могут утрачивать способность реабсорбировать воду и концентрировать мочу. Полиурия, даже если она имеет место, не является чрезмерной, что обусловлено низкой скоростью гломерулярной фильтрации.

Метаболизм калия

Гиперкалиемия относится к симптомам развернутой ХПН, и это состояние представляет угрозу для жизни (рис. 37)



Кислотно-основное состояние

С развитием ХПН способность почек регенерировать бикарбонаты и экскретировать водородные ионы в мочу нарушается. Накопление ионов водорода становится причиной метаболического ацидоза.

Обмен кальция и фосфора

Способность почечных клеток синтезировать 1,25-дигидроксиолекальциферол снижается в связи с прогрессирующим поражением почечных канальцев. При ХПН снижается всасывание кальция и определяется тенденция к гипокальциемии. Для поддержания уровня кальция в нормальных пределах происходит стимуляция выработки паратиреоидного гормона, и высокие уровни циркулирующего паратирина могут оказывать противоположное влияние на кости при длительном действии гормона.

Синтез эритропоэтина

Хронические заболевания почек часто сопровождаются анемией. Нормохромная нормоцитарная анемия, наблюдаемая у пациентов с ХПН, связана с недостаточностью продукции эритропоэтина. Для лечения анемии при ХПН может применяться биосинтезированный эритропоэтин человека.

Кожа

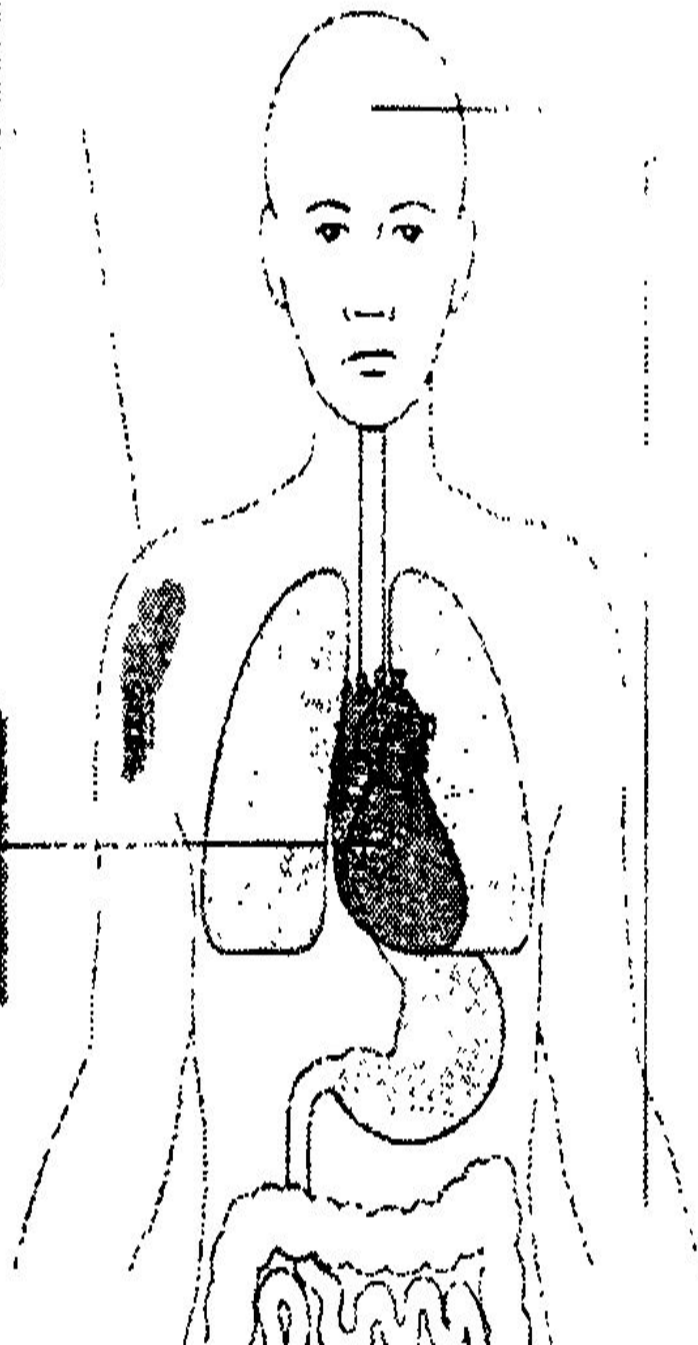
- Зуд
- Пурпура

ЦНС и ПНС

- Заторможенность
- Периферическая
нейропатия

ССС

- Гипертензия
- Перикардит
- Анемия



УКСТ