

ЛД-16

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

Кафедра Биологическая химия

БИОХИМИЯ И ПАТОБИОХИМИЯ ПОЧЕК. МОЧЕВЫЕ СИНДРОМЫ

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по дисциплине Биохимические исследования в клинике

основной профессиональной образовательной программы высшего образования -
программы специалитета по специальности 31.05.01 Лечебное дело,
утвержденной 26.02.2021 г.

Владикавказ, 2021

учебно-методические рекомендации предназначены для обучения работы
студентов
6 курса (12 семестр) лечебного факультета
ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

по дисциплине Биохимические исследования в клинике

Составители:

Зав. кафедрой, доцент, к.м.н. Гурина А.Е.

доцент, к.м.н. Дзоева Л.Х.

Рецензенты:

Джигоев И.Г. д.м.н., зав. кафедрой патологической физиологии, профессор ФГБОУ
ВО СОГМА Минздрава России

Дзагуров Г.К. к.м.н., руководитель ООО «Клинико-диагностическая лаборатория
Дзагуров Г.К.»

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. ВВЕДЕНИЕ

II. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ПОЧЕК.

1. Структура почек.
2. Основные функции почек
3. Нарушение функции канальцев
4. Обмен воды. Понятие осмолярности

III. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК. ОБРАЗОВАНИЕ МОЧИ.

1. Ионный обмен в канальцах.
2. Обмен натрия
3. Обмен калия
4. Реабсорбция бикарбонатов и секреция протонов

IV. НЕКОТОРЫЕ СИНДРОМЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК И ИХ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. Острая почечная недостаточность
2. Хроническая почечная недостаточность (ХПН)

V. ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ НЕФРОНА

1. Тесты на повреждение клубочков
 - 1.1. Клиренсовые методы
 - 1.2. Определение клиренса по эндогенному креатинину
 - 1.3. Микроальбуминурия.
 - 1.4. Серийное определение уровня мочевины и креатинина
2. Нарушение функции канальцев

VI. ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ

1. Правила сбора и оформления анализа мочи
2. Общий анализ мочи

2.1. Физические свойства мочи

2.2. Химическое исследование

2.3. Микроскопия осадка мочи (основной2)

3. Исследование мочи по Нечипоренко

VII.ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МОЧИ С ПОМОЩЬЮ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОЛОСОК

VIII НЕОРГАНИЗОВАННЫЙ ОСАДОК МОЧИ

1. Кристаллурии
2. Процессы образования камней в почках.
3. Патогенетический метод диагностики почечнокаменной болезни

IX ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЙ.

1. Понятие дисметаболических нефропатий
2. Оксалатная нефропатия
3. Уратная нефропатия.
4. Принципы лабораторной диагностики.

X ПРИЛОЖЕНИЯ

Литература

I. ВВЕДЕНИЕ.

Заболевания почек занимают одно из ведущих мест в общей структуре заболеваний. Хотя классическая триада синдромов включает гипертонический, отечный и мочевого синдром, в большинстве случаев основным способом выявления данной группы патологии является констатация мочевого синдрома, который оценивается по результатам тех или иных анализов, проводимых в клинико-диагностической лаборатории. Однако опыт общения с врачами клинической лабораторной диагностики различных регионов России, а также с врачами других специальностей показал, что не всегда анализы и проводятся, и интерпретируются правильно. У врачей отсутствует целостная картина работы почек и связь результатов исследования с теми или иными структурами и функциями органа. Кроме того, много ошибок допускается при сборе и хранении биологического материала, проведении конкретных методов исследования и оценке возможностей метода.

Целью настоящего пособия является изложение принципов оценки результатов лабораторных исследований крови и мочи, обусловленных заболеваниями почек, на основе функционирования и патофизиологии органа.

В задачи данной работы входит изложение в простой и краткой форме аспектов

- 1) наиболее трудных для интерпретации результатов,
- 2) наиболее трудных для методического исполнения,
- 3) вызывающих наибольшее количество вопросов у врачей,
- 4) являющихся причиной диагностических ошибок,
- 5) связанных со сбором и хранением биологического материала.

Методики исследования представлены в общем виде или с точки зрения исправления погрешностей.

Учебное пособие может быть полезно для врачей клинической лабораторной диагностики, врачей других специальностей, студентов медицинских ВУЗов.

II. Структура и функции почек.

1. Структура почек.

Почки - парный орган массой 120-150 г. Почки расположены вблизи аорты и интенсивно снабжаются кровью. В каждой почке различают наружное корковое и внутреннее мозговое вещество. Структурно-функциональной единицей почки является нефрон (рис. 1). В почках содержится около 2 млн. нефронов, из которых в норме работает только половина. Различают поверхностные (кортикальные), среднекортикальные и околomозговые (юктагмедулярные) нефроны.

Нефрон состоит из почечного тельца, системы почечных канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов, нейрогуморальных элементов. Каждый отдел нефрона имеет высокую структурно-функциональную специализацию, которая определяется гистологическими и физиологическими особенностями каждого элемента нефрона.

Почечное тельце образовано клубочком, заключенным в капсулу. Клубочек почечного тельца (гломерула) состоит из 3-4-х переплетенных капилляров, берущих начало от приносящей артериолы и впадающих в выносящую артериолу. Фильтрационная поверхность состоит из 3-х слоев: эндотелия капилляров, базальной мембраны и клеток эпителия. Эпителиальные клетки в месте выхода артериол называются подоцитами. Они внутренней поверхностью обращены в капсулу нефрона. Эндотелиальные клетки имеют отверстия, через которые плазма крови может контактировать с базальной мембраной (фенестрированный эндотелий). Мембрана, в свою очередь, также имеет поры. Подоциты образуют выросты - педикулы, тесно связанные с базальной мембраной.

Канальцы почек. Различают проксимальные канальцы, расположенные ближе к капсуле, петлю нефрона (Генле), в которой выделяют нисходящую часть, колено петли и восходящую часть, дистальные, более удаленные от капсулы, канальцы, и собирательные трубочки. Последние оканчиваются в сосочках, которые открываются в почечные чашечки, переходящие в почечные лоханки. Далее следуют мочевыводящие органы: мочеточники – один на каждую почку, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал.

Юкстамедулярные нефроны находятся на границе с мозговым веществом, составляют около 10% нефронов и содержат особые клетки, которые не встречаются в других нефронах. Эти клетки вместе с нефроном образуют юктагломерулярный комплекс (ЮГК), обладающий секреторной активностью и образующий ренин. ЮГК влияет на уровень кровяного давления и химический состав ультрафильтрата (первичной мочи).

Нефрон выстлан однослойным (почечным) эпителием, структура которого меняется в разных отделах нефрона в зависимости от функции. Так, в проксимальном отделе канальца находится цилиндрический эпителий, имеющий щеточную кайму, нисходящая часть петли Генле содержит уплощенный эпителий, восходящая часть - кубический или цилиндрический, дистальный каналец и собирательные трубочки выстланы эпителием кубической формы. В эпителии собирательных трубочек выделяют главные и вставочные клетки, которые различаются функционально. Почечные лоханки и мочевыводящие пути выстланы преимущественно переходным эпителием, а мочеиспускательный канал у женщин и нижняя треть канала у мужчин - многослойным плоским эпителием.

Корковое вещество почек составляют клубочки, «верхняя» часть проксимальных и дистальных канальцев. В мозговое вещество входит петля нефрона, «нижняя» часть проксимальных и дистальных канальцев. Собирательные трубочки пронизывают всю ткань почки. Для увеличения всасывающей поверхности эпителий проксимальных канальцев имеет щеточную кайму. Клетки петли Генле имеют ворсинки только в нисходящей части. Клетки дистальных канальцев ворсинок не имеют.

В почках новорожденных преобладают медуллярные и среднекортикальные нефроны. Развитие почек, их морфофункциональное созревание осуществляется за счет прироста корковых нефронов, которые появляются ближе к году жизни. Развитие новых нефронов продолжается до 5 лет. Наиболее интенсивные преобразования функций почек соответствуют 1-3 и 10-11 годам с окончательной стабилизацией в юношеском возрасте,

однако полное использование функциональных резервов в стадии напряжения возможно только к 18 годам.

2. Основные функции почек.

Выделяют следующие основные функции почек:

1. Экскреторная – выделение отходов жизнедеятельности организма (мочевина, креатинин и т.д.) и других водорастворимых соединений, в том числе экзогенного происхождения (например, лекарств).
2. Гомеостатическая – поддержание постоянства объема и состава внеклеточной жидкости (рН, осмоляльность, электролиты).
3. Эндокринная – синтез гормонов (эритропоэтинов и их ингибиторов, ренина, кальцитриола).

Функции различных отделов и различных видов нефронов неодинаковы, но их взаимодействие позволяет поддерживать гомеостаз - постоянство внутренней среды организма, в достаточно узких пределах.

3. Обмен воды. Понятие осмоляльности.

Одной из основных функций почек является поддержание объема воды и осмотического давления. Вода составляет 50-70% от массы тела (40-50 л) и распределяется между компартментами (сегментами) организма следующим образом:

1. Внутриклеточная жидкость (30-40% объема воды);

2. Внеклеточная жидкость (20-28%), в том числе

интерстициальная (межклеточная) вода (16-23%)

плазма крови (4-5%)

3. Трансцеллюлярная жидкость (ликвор, плевральная, внутрибрюшинная, синовиальная, глазная - 1-3%).

Все жидкости организма взаимодействуют между собой. Если бы для обмена жидкостей не было никаких препятствий, то вода и растворенные в ней вещества распределились бы равномерно. Однако различные сегменты организма отделены друг от друга мембранами (цитоплазматической, мембраной клеточных органелл, базальной мембраной и др.), которые, как правило, проницаемы для воды, но непроницаемы для ряда растворенных веществ, поэтому называются полупроницаемыми. Такая мембрана, являясь границей компартментов, создает между участками осмотический градиент (разницу) и обуславливает движение воды.

Благодаря наличию полупроницаемой мембраны и других клеточных механизмов состав электролитов в жидкостных компартментах неодинаков (табл. 1). По закону электронейтральности сумма катионов равна сумме анионов.

Таблица 1.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ИОНОВ В ЖИДКОСТНЫХ КОМПАРТМЕНТАХ.

ммоль/л

	Плазма крови	Интерстициальная жидкость	Внутриклеточная жидкость
Na^+	142	144	10
K^+	4	4	160
Ca^{2+}	5	2.5	0
Mg^{2+}	3	1.5	35
Сумма катионов	154	152	205
Cl^-	103	114	2
HCO_3^-	27	30	8
HPO_4^{-2}	2	2	140
SO_4^{-2}	1	1	0
Органические кислоты	5	5	0
Белки	16	0	55
Сумма анионов	154	152	205

Термином осмолярность, если количество растворенного вещества измеряется на 1 л раствора (ммоль/л), или осмоляльность, если количество растворенного вещества измеряется на 1 кг растворителя (ммоль/кг), обозначают осмотическое давление веществ в растворе, которое зависит от количества частиц, но не зависит от природы растворенного вещества. Осмолярность - один из основных показателей гомеостаза, так как именно она определяет движение воды через полупроницаемую мембрану из области с высокой концентрацией воды в область с низкой концентрацией воды. Чем выше осмолярность раствора, тем ниже концентрация воды в нем. Осмоляльность можно измерить на осмометре. Измерение основано на понижении точки замерзания раствора с увеличением в нем концентрации растворенных веществ. Осмолярность плазмы крови можно рассчитать по формуле:

$$P_{\text{осм.}} = 2[\text{Na}^+] + [\text{глюкоза}] + [\text{мочевина}]$$

в скобках обозначены концентрации веществ в ммоль/л.

Na^+ - основной внеклеточный катион, заряд которого уравновешен эквивалентным количеством отрицательно заряженных анионов. В норме осмолярность составляет 285-310 мосм/л. Разницу между измеренной и рассчитанной осмолярностью называют

осмотической разницей. У здоровых людей она обусловлена калием и другими неучтенными веществами и составляет около 10 мосм/л.

Осмоляльность, измеренная на осмометре, не всегда совпадает с расчетной осмолярностью с учетом поправки в 10 мосм/л. Повышение измеряемой осмоляльности по сравнению с расчетной связано с наличием в плазме крови неизмеряемых осмотически активных веществ (этиленгликоль, антифриз, маннитол, глицерин, эндотоксины и др.) и увеличением осмотической разницы (более 10 мосм/л).

От осмолярности надо отличать тоничность, т.е. способность раствора вызывать движение воды в клетку или из клетки. Тоничность зависит от способности растворенного вещества проходить через полупроницаемую мембрану. Если вещество не проходит через мембрану, у него высокая тоничность, так как молекулы раствора будут находиться по одну сторону мембраны, а перемещаться будет только вода. Например, Na^+ практически не поступает в клетки, так как мембрана относительно непроницаема для Na^+ , или натрий выводится из клеток с помощью Na^+ , K^+ -насоса (АТФ-азы). Раствор NaCl обладает высокой тоничностью и называется осмотически эффективным веществом. Мочевина же легко проходит через большинство мембран, и вода распределяется в соответствии с движением мочевины. Мочевина больших потоков воды не вызывает и относится к осмотически неэффективным веществам.

При помещении клеток в гипертонический раствор вода из клеток двигается в раствор до уравнивания осмолярности, клетки обезвоживаются и сморщиваются. В гипотоническом растворе вода поступает внутрь клеток, клетки набухают вплоть до разрыва мембраны.

Из табл.1 видно, что по ионному составу плазма крови отличается от интерстициальной жидкости наличием белка, при этом следует обратить внимание на то, что белки жидкостей тела, и, в первую очередь альбумин, заряжены, как правило, отрицательно. Разница в концентрации белка плазмы крови и межклеточной жидкости связана с отсутствием проницаемости эндотелия сосудов для белка при свободной диффузии воды и ионов. Осмотическое давление, обусловленное наличием белка, называется коллоидно-осмотическим или онкотическим давлением. Оно невелико, и составляет около 5%. Однако в ряде случаев наличие белка обуславливает движение воды из интерстиция в кровь. Снижение концентрации белка плазмы крови может привести к задержке жидкости в межклеточной ткани и отекам.

2. Патопфизиология почек. Образование мочи.

Нормальное функционирование организма возможно благодаря следующим процессам, происходящим в нефроне:

1. клубочковой фильтрации плазмы крови;
2. реабсорбции основной части фильтрата;
3. секреции в канальцах;

4. осмотическому разведению и концентрированию мочи;
5. ионному обмену в канальцах.

Клубочковая фильтрация плазмы крови

Фильтрация плазмы крови осуществляется в клубочках путем диффузии растворенных в плазме веществ и воды под действием фильтрационного давления. Фильтрационное давление представляет разницу между гидростатическим давлением и противоположно направленным к нему осмотическим давлением плазмы крови. В норме фильтрационное давление составляет от 10 до 24 мм рт. ст. Процесс фильтрации пассивный, т.е. не требует затрат энергии клеткой в виде АТФ. Фильтрация возможна при колебании систолического давления крови в пределах 60-180 мм рт.ст. При более высоком и более низком давлении фильтрация снижается вплоть до полного прекращения за счет сосудистой реакции. Через гломерулярный фильтр, состоящий из 3-х слоев - эндотелия капилляров, базальной мембраны и подоцитов, проходят только гидрофильные (водорастворимые) вещества и вода. Гидрофобные (жирорастворимые) соединения в здоровых почках не фильтруются (Рис.2).

Эндотелий капилляров имеет отверстия (фенестры) диаметром 40-100 нм. Его задача - задержать форменные элементы крови. Базальная мембрана обеспечивает размероселективность за счет коллагеновых волокон и зарядоселективность для фильтруемых веществ. Благодаря наличию гепаран-сульфата на мембране формируется отрицательный заряд. Проницаемость мембраны повышается при подъеме клубочкового гидростатического давления. Отростки или ножки подоцитов (педикулы) образуют так называемую щелевую диафрагму с системой пор фильтрации 5-12 нм.

Мелкие гидрофильные молекулы независимо от наличия заряда фильтруются легко. Фильтрация макромолекул, например, белков, ограничивается относительной молекулярной массой (ОММ), формой молекулы и ее зарядом. Обычно сравнительно легко фильтруются низкомолекулярные белки с ОММ менее 70000 Д. К таким белкам относятся миоглобин (ОМН 17000), гемоглобин (ОМН 68000), α -амилаза (ОММ 48000), α_1 -, α_2 -, β_2 -микроглобулины, лизоцим и др. Белки с более высокой молекулярной массой через почечный фильтр практически не проходят, например, иммуноглобулин G (IgG, ОМН 150000 Д). Альбумин, несмотря на сравнительно низкую ОММ 65000 Д, почти не фильтруется. Альбумин, как и базальная мембрана, имеет отрицательный заряд, что эффективно препятствует фильтрации альбумина.

По мере движения плазмы по капилляру клубочка капиллярное давление плазмы падает, а онкотическое, вследствие низкой фильтрации белков, повышается, поэтому фильтрационное давление в конце клубочкового капилляра снижается.

Результатом фильтрации является образование 180-200 л первичной (проvisorной) мочи, что в 4,5 раза превышает объем всей жидкости тела (Рис3). Первичная моча представляет собой жидкую часть плазмы крови, содержащей небольшое количество

низкомолекулярного белка. Состав первичной мочи целиком зависит от состава плазмы крови. В первичную мочу попадают только те вещества, которые содержатся в плазме крови, поэтому ряд параметров первичной мочи совпадает с таковыми в плазме крови. Так, первичная моча имеет такой же рН (около 7,4) и такую же осмолярность (около 300 мосм/л), как и плазма крови.

Осмолярность является важным показателем как для крови, так и для мочи. Однако, если осмолярность плазмы крови можно, в большинстве случаев, рассчитать с достаточной степенью надежности, осмолярность мочи рассчитать практически невозможно, а осмометры часто недоступны, поэтому в лабораториях обычно пользуются измерением показателя, имеющего высокий коэффициент корреляции с осмолярностью. Этим показателем является плотность мочи. Плотность - это масса единицы объема вещества, она измеряется в г/л (например, 1018 г/л), или в г/мл (например, 1,018 г/мл).

Существует формула перехода от плотности к осмолярности:

$$\text{осмолярность} = 33275 \times \text{плотность} - 33270$$

Канальцевая реабсорбция.

Первичная моча, которая является результатом клубочковой фильтрации плазмы крови, имеет характеристики, аналогичные плазме крови: такую же осмолярность (300 мосм/кг) или плотность (1010 г/л), рН (7,4), но отличается низким содержанием белка. Объем первичной мочи составляет около 180 л, что в 4,5 раза превышает общее содержание жидкости в организме и в 40 раз объем плазмы крови. Ультрафильтрат также содержит значительное количество необходимых для организма веществ, в том числе глюкозу, аминокислоты, белок, электролиты и др. Для возвращения в организм воды и растворенных в ней веществ в проксимальных канальцах осуществляется процесс **реабсорбции или обратного всасывания**. Процесс реабсорбции активный, требует затрат энергии в виде АТФ, который образуется в митохондриях (МХ) канальцевого эпителия. Процесс носит название изоосмотического, так как реабсорбция в межклеточную жидкость и кровь растворенных веществ сопровождается адекватным движением воды, осмолярность мочи при этом не меняется и остается равной осмолярности плазмы крови.

Почки являются эффекторным органом регуляции водного обмена, и реабсорбция воды строго регулируется. Глюкоза реабсорбируется практически полностью, так же, как и аминокислоты, и белки. Однако белок реабсорбируется путем пиноцитоза, т.е. захватом клеткой молекул белка с последующим их расщеплением в клетке канальцевого эпителия до аминокислот, поступлением аминокислот в кровь и образованием из них в печени или другом органе новых молекул белка. Реабсорбция электролитов строго контролируется и зависит от потребностей организма (см. ниже). Водорастворимые вещества, всасывание которых не регламентировано, например, маннитол, антифриз, водорастворимые эндотоксины, фильтруются в мочу их плазмы крови и остаются в первичной моче, повышая ее осмолярность. Наличие подобных веществ увеличивает объем мочи и

выведение воды из организма. В результате процессов реабсорбции объем ультрафильтрата уменьшается до 15% от исходного уровня (25-30л), рН и осмолярность (плотность) мочи не меняются.

Секреция в канальцах.

Секреция - процесс, происходящий также в проксимальных канальцах, и частично в дистальных канальцах, в результате которого ряд веществ поступает в мочу через стенку канальца нефрона. Таким путем обычно выводятся ненужные для организма вещества, содержащиеся в избытке, например, красители (метиленовая синь), рентгенконтрастные вещества, антибиотики, некоторые соли, креатинин, особенно при его высоком уровне в крови. Если вещества секретируются, то их содержание в моче представляет сумму от выведения в результате фильтрации и секреции.

Осмотическое разбавление и концентрирование мочи.

Ранее указывалось, что осмолярность крови составляет 285-310 мосм/л, что соответствует плотности 1009-1011 г/л, в то время как осмолярность мочи колеблется в пределах 50-1200 мосм/л (плотность 1001-1035 г/л). Такое колебание осмолярности мочи необходимо для возвращения профильтрованной воды. Так как вода может перемещаться через мембраны только пассивно, для ее реабсорбции необходимо удалить растворенные вещества из нефрона (провести осмотическое разбавление мочи), а затем вернуть воду в межклеточную жидкость и кровь (концентрирование мочи). Осмотическое разбавление мочи осуществляется в петле нефрона (Генле) и, частично, дистальных канальцах, а осмотическое концентрирование - преимущественно в собирательных трубочках.

Осмотическое разбавление мочи в петле Генле и дистальных канальцах обусловлено поступлением Na^+ , K^+ и Cl^- в интерстициальную ткань. Данный процесс возможен благодаря низкой проницаемости восходящего колена петли для воды и высокой способности транспорта хлорида натрия, а также калия, из просвета нефрона. Процесс транспорта электролитов активный, то есть требует затрат энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ), который образуется в клетках эпителия петли в митохондриях (МХ), а расщепляется с высвобождением химической энергии с помощью фермента - Na^+ , K^+ АТФ-азы, локализуемой на базолатеральной поверхности канальцевых клеток.

Итак, в петле Генле и дистальных канальцах происходит энергозависимое осмотическое разбавление мочи за счет поступления в интерстициальную ткань и кровь омывающих капилляров электролитов при сохранении основного количества воды в канальцах.

Осмотическое концентрирование мочи характерно для собирательных трубочек. Для осмотического концентрирования мочи необходимо наличие высокой осмолярности медуллярного интерстиция, поскольку отделы нефрона, отвечающие за осмолярность, находятся преимущественно в мозговом слое почки, а также должна быть обеспечена

проницаемость собирательных трубочек для воды, что определяет и концентрирование, и уменьшение объема мочи до нормальных значений (около 1% исходного количества).

Высокая осмоляльность медуллярного интерстиция создается в процессе транспорта ионов и, отчасти, мочевины из петли нефрона и дистальных канальцев в межклеточную ткань мозгового вещества. Таким образом, разбавление мочи в нефроне сопровождается ростом осмоляльности интерстиция и крови сопутствующих капилляров, что создает осмотический градиент, который является физиологической основой для пассивного транспорта воды. Тем не менее, транспорт воды возможен только при наличии проницаемости собирательных трубочек для воды, которая, в свою очередь, зависит от присутствия антидиуретического гормона (АДГ). АДГ, он же вазопрессин, является гормоном пептидной природы (циклическим октапептидом), вырабатываемым задней долей гипофиза. Действие гормона направлено на 2 локуса: гладкомышечную клетку сосуда, что приводит к ее сокращению, и собирательные трубочки нефрона. АДГ обеспечивает проницаемость собирательных трубочек для воды и позволяет воде перемещаться по осмотическому градиенту из просвета канальцев в кровеносные сосуды и удаляться с кровью. Отсутствие антидиуретического гормона приводит к выделению разбавленной мочи большого объема.

Таблица 2.

**Осмоляльность (мОсм/кг) и плотность (г/л) канальцевой жидкости
в зависимости от наличия антидиуретического гормона (АДГ).**

Сегмент нефрона	<u>АДГ отсутствует</u>		<u>АДГ максимум</u>	
	осмоляльность	плотность	осмоляльность	плотность
Проксимальный каналец	300	1010	300	1010
Собирательная трубочка	50-100	1001-1003	300	1010
Окончательная моча	50	1002	1200	1035

За сутки у взрослого человека выделяется от 0,6 до 2 л мочи, около 2/3 которой выделяется в дневное время. При нормальном функционировании почечных канальцев разброс плотности отдельных порций мочи в течение суток может колебаться от 1004 до

1035 г/л. Нарушение процессов образования мочи описывается следующими основными терминами:

анурия - выделение менее 50 мл мочи в сутки;

олигурия - выделение менее 600 мл мочи в сутки;

полиурия - выделение более 2 л мочи в сутки;

никтурия - преимущественное выделение мочи ночью;

изостенурия - плотность всех порций мочи равна плотности плазмы крови (1010 г/л);

гипостенурия - плотность всех порций мочи меньше плотности плазмы крови (<1010 г/л);

гиперстенурия - плотность всех порций мочи больше плотности плазмы крови (> 1010 г/л).

При повреждении канальцев, как правило, сначала нарушаются процессы концентрирования мочи. Вероятно, это связано с тем, что способность концентрировать мочу появилась относительно недавно. При сравнении строения нефрона у рыб, амфибий, птиц и млекопитающих оказалось, что все из указанных животных способны разбавлять мочу, но только птицы и млекопитающие, нефроны которых снабжены петлей, способны выводить мочу с осмоляльностью, превышающей осмоляльность плазмы крови, т.е. ее концентрировать.

При выявлении нарушения процессов концентрирования мочи необходимо исключить недостаточность секреции АДГ.

В ряде случаев необходимо увеличить объем выделяемой мочи. С этой целью используются фармакологические препараты, повышающие диурез - **диуретики**. Существует несколько классов диуретиков, имеющих различный механизм действия. Так, осмотические диуретики представляют собой осмотически активные водорастворимые вещества, имеющие низкую ОММ, которые легко фильтруются в клубочках и либо практически не реабсорбируются в нефроне, либо их реабсорбция ограничена мощностью канальцевого аппарата (маннитол и др.). Такие диуретики препятствуют осмотическому разбавлению мочи, что уменьшает пассивное перемещение воды по осмотическому градиенту в собирательных трубочках. К “петлевым” диуретикам, в частности, к фуросемиду (лазиксу), чувствителен транспорт Na^+ , K^+ , и Cl^- ионов. Применение фуросемида снижает способность почек к максимальному разбавлению мочи, но в то же время способствует выведению ионов K^+ . Тиазидные диуретики уменьшают выведение Na^+ и Cl^- в дистальном канальце, что также препятствует образованию максимально разбавленной мочи, однако диуретический эффект более слабый и не влияет на уровень калия.

Ионный обмен в канальцах.

Обмен натрия.

Наиболее важным регулятором объема жидкости тела является баланс натрия, поскольку натрий - основной внеклеточный катион, а наиболее важным регулятором баланса натрия является почка. При обычном режиме питания в организм поступает 10г NaCl в сутки, из них 0,5г теряются с потом и выводятся через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), а основная часть баланса определяется почками.

Основным параметром, определяющим выделение натрия почками является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Небольшое изменение СКФ приводит к выраженным изменениям фильтрации натрия. Для сохранения объема тела профильтровавшийся натрий должен транспортироваться из просвета канальца в почечный интерстиций. Транспорт натрия осуществляется на протяжении всего нефрона, однако количество возвращенного натрия и механизмы обратного всасывания различаются между собой, хотя все они энергозависимы (активный транспорт) и обеспечиваются энергией, благодаря работе фермента - Na^+ , K^+ АТФ-азы, расположенной на поверхности клеток эпителия на всем протяжении нефрона.

Перемещение натрия из просвета канальца в клетку может идти двумя путями:

- через клетку, трансцеллюлярный путь,
- между клетками, парацеллюлярный путь.

В клетку натрий может перемещаться совместно с аминокислотами, глюкозой, фосфатами, из клетки в интерстиций - с бикарбонатами, через межклеточное пространство - с хлоридами. Очень важным является механизм обмена натрия на протон и натрия на калий. Последние механизмы конкурирующие, снижение активности одного из них приводит к повышению активности другого. В проксимальных канальцах реабсорбируется до 70-80% профильтровавшегося натрия, в остальных отделах нефрона вплоть до собирательных трубочек реабсорбируется в совокупности до 90% натрия. Выделение оставшегося натрия зависит от потребностей организма и регулируется специальными механизмами.

Регуляция транспорта натрия обеспечивается различными биологически активными веществами.

Повышает реабсорбцию натрия

- высокое онкотическое давление в выносящей артериоле (v. efferens),
- высокая реабсорбция веществ-котранспортеров натрия (глюкоза и др.),
- кортикостероиды, эстрогены, гормон роста,
- внутрипочечные факторы.

Снижает реабсорбцию натрия:

- предсердный натрийуретический фактор,

убаин - низкомолекулярное соединение из гипоталамуса,
прогестерон, паратиреоидный гормон, глюкагон,
внутрипочечные факторы.

Наиболее важным внепочечным регулятором реабсорбции натрия является **альдостерон**, стероидный гормон клубочковой зоны коры надпочечников. Гормон регулирует реабсорбцию около 2% натрия, действует на главные клетки собирательных трубочек коры, открывая натриевые каналы в апикальной, обращенной в просвет канальца, мембране. Повышение реабсорбции натрия приводит к повышенной секреции калия в просвет канальцев.

Секрецию альдостерона регулирует концентрация натрия и калия в плазме крови и аденокортикотропный гормон (АКТГ) гипофиза, однако наибольшее влияние, обеспечивающее коррекцию нарушений объема внеклеточной жидкости, оказывает система **ренин - ангиотензин II-альдостерон**.

Таблица 3.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНГИОТЕНЗИНА II.

Орган-мишень	Эффект
Почка	Стимулирует реабсорбцию натрия, уменьшает СКФ путем вазоконстрикции артериол клубочка.
Центральная нервная система	Активирует симпатические нервы, увеличивает секрецию АДГ и чувство жажды.
Сосуды	Сокращает гладкие мышцы сосудов, сужает артериолы.
Надпочечники	Стимулирует секрецию альдостерона.

СКФ - скорость клубочковой фильтрации, АДГ - антидиуретический гормон.

Ренин - протеолитический фермент, который вырабатывается в головном мозге, матке и юктагломерулярном аппарате (ЮГА) почек, но исключительно почечный ренин ЮГА может регулировать давление и объем внеклеточной жидкости благодаря способности превращать вырабатываемый печенью и содержащийся в плазме крови белок ангиотензиноген в эффекторный белок ангиотензин II. Синтез ренина повышается при снижении объема внеклеточной жидкости и NaCl в дистальном канальце, снижается при повышении объема внеклеточной жидкости и NaCl в дистальном канальце или повышении уровня ангиотензина II.

Обмен калия.

Общие сведения.

Внутриклеточная концентрация калия значительно выше внеклеточной, что позволяет поддерживать разность потенциалов клеточной мембраны, от которой зависит работа мышц и нервов. Резкие изменения гомеостаза калия приводят к нарушению функций мышц, сердца, нервной системы, часто опасному для жизни. Нормальное содержание калия в крови составляет 3,5-5,4 ммоль/л. Содержание калия в крови менее 3,5 ммоль/л называется **гипокалиемией**, а более 5,4 ммоль/л - **гиперкалиемией**. Оба нарушения вызывают мышечную слабость вплоть до паралича, снижают перистальтику кишечника и вызывают сердечную аритмию, которая в тяжелых случаях заканчивается остановкой сердца.

Баланс калия поддерживается двумя способами:

- 1) изменением распределения калия между внутри- и внеклеточными сегментами,
- 2) регуляцией почечной и внепочечной экскреции ионов калия.

Общее содержание калия в организме около 3500 ммоль, из них только 3% локализуется во внеклеточном пространстве. Внутриклеточная концентрация калия 150 ммоль/л, внеклеточная - 4 ммоль/л. Концентрация внеклеточного калия регулируется довольно строго, распределение калия между компартментами поддерживается Na^+ , K^+ АТФ-азой, которая переносит 3 иона Na^+ из клетки в обмен на 2 иона K^+ в клетку.

Потребление калия клетками повышают инсулин, равно как и гиперкалиемия стимулирует, а гипокалиемия угнетает выделение инсулина; а также катехоламины, альдостерон и др.

Калий выделяется через почки, ЖКТ (около 10%) и немного с потом. При диаррее потери калия через ЖКТ могут быть значительными. Нарушение работы почек повышает выделение катиона через ЖКТ до 75% суточного потребления.

Почечные механизмы гомеостаза калия.

Калий, как и другие водорастворимые вещества, фильтруется в клубочках и реабсорбируется в канальцах. Экскретируемый калий обычно составляет 10-15% фильтруемого, но в ряде случаев его количество больше фильтруемого, следовательно, калий в канальцах может и реабсорбироваться, и секретироваться.

Калий реабсорбируется в проксимальном канальце за счет диффузии и толстом восходящем колоне петли Генле пассивно и при участии Na^+ , K^+ АТФ-азы (основная реабсорбция). Калий секретруется в проксимальном канальце и нисходящем отделе петли Генле.

Однако задержка в организме или выделение калия почкой определяется направлением транспорта иона главными клетками собирательных трубочек коры почек. Процесс активный, зависит от работы Na^+ , K^+ АТФ-азы. При высоком содержании калий закачивается из интерстиция в клетку, создавая избыточную концентрацию, а затем через люминальную, обращенную в просвет канальца, мембрану эпителия поступает в каналец в обмен на ионы натрия. При снижении уровня калия процесс имеет обратное направление.

Альдостерон стимулирует секрецию калия в просвет канальца путем активации Na^+ , K^+ АТФ-азы и увеличения числа открытых калиевых каналов.

Реабсорбция бикарбонатов и секреция протонов.

Подкисление мочи.

Одной из основных гомеостатических функций почек является поддержание концентрации ионов водорода (протонов H^+). Все жидкости и ткани организма характеризуются определенным рН, что важно для процессов растворения, комплексообразования, нервно-мышечной проводимости, работы ферментов и т.д. В частности, рН артериальной крови поддерживается в достаточно узких пределах - 7,35-7,45, а для конкретного человека эти пределы еще уже. Однако нормальные физиологические процессы приводят к образованию 40-80 ммоль протонов при окислении аминокислот, неполном окислении энергетических субстратов (молочная кислота, кетокислоты) и др., которые в конечном итоге выводятся почками. Первый этап нейтрализации кислых продуктов осуществляется в плазме крови благодаря действию буферных систем. Буферные системы крови включают бикарбонатный буфер, гемоглобиновый, белковый, и, наконец, фосфатный буфер. Бикарбонатный буфер, представляющий основу буферного действия, состоит из слабой угольной кислоты, которая в соответствии с константой диссоциации частично диссоциирует на протон и ион бикарбоната, и ее натриевой соли.



Угольная кислота образуется при растворении в воде углекислого газа, а при участии фермента карбоангидразы может расщепляться на углекислый газ и воду.



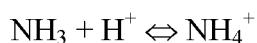
Роль карбоангидразы в нашем организме очень велика. Практически все органы и системы, которые участвуют в поддержании кислотно-основного статуса или образовании кислых или основных продуктов, имеют этот фермент: легкие, эритроциты, почки, эпителий желудка и кишечника. Фермент позволяет регулировать содержание угольной кислоты, бикарбонатов и протонов. Содержание бикарбонатов в крови составляет 25 ммоль/л и занимает второе место после хлоридов (100 ммоль/л) по количеству анионов внеклеточной жидкости. Гемоглобиновый буфер оказывает свое действие через бикарбонатный, поэтому бикарбонатный буфер является основным. Роль фосфатного буфера в крови чрезвычайно мала, так как фосфаты - основные анионы внутриклеточной жидкости, их содержание в крови низко (около 1 ммоль/л) и буферная роль ничтожна. В моче же основным буфером является фосфатный, так как фосфаты выводятся через почки в количестве до 70 ммоль/сутки.

На определенном этапе избыток углекислоты выводится легкими за счет увеличения числа дыханий в минуту (тахипноэ), однако протоны выводятся только почками.

Выведение протонов почками тесно связано с двумя другими процессами: реабсорбцией бикарбонатов и реабсорбцией натрия из почечного фильтрата. (ДАТЬ РИС.). Показано, что почечный эпителий непроницаем для бикарбонатов. Для того, чтобы профильтровавшиеся бикарбонаты, составляющие основу бикарбонатного буфера, вернуть в кровь, они должны соединиться с протоном и образовать угольную кислоту, которая в просвете канальца с помощью карбоангидразы расщепляется до воды и окиси углерода. Последняя диффузией поступает в клетки почечного эпителия, где при участии того же фермента образует через стадию угольной кислоты бикарбонаты. При избытке протонов или недостатке бикарбонатов почки могут образовывать дополнительное количество бикарбонатов из углекислого газа, полученного в результате метаболизма. Реабсорбция бикарбонатов сопряжена с реабсорбцией натрия и секрецией протона, так как натрий обменивается на протон. Секреция протона в свою очередь ограничена реабсорбцией натрия, и возможностями фосфатного буфера мочи, так как протон акцептируется фосфатом.

В сбалансированном состоянии бикарбонаты почти полностью реабсорбируются, что сопровождается секрецией протонов и подкислением мочи. Первичная моча имеет такой же pH, что и плазма крови, т.е. она слабощелочная. При выходе из дистального канальца pH мочи снижается до 5,5-6,5 и она становится слабокислая. Процесс подкисления мочи с помощью указанного механизма наиболее характерен для кортикальных нефронов. В медуллярных нефронах выделение протона идет по схеме аммиогенеза.

При недостаточности указанной выше системы секреции протона, избытке протонов при ацидозе, а также у новорожденных детей до периода развития кортикальных нефронов, значительную роль в процессе выведения ионов водорода играет процесс выведения аммиака. В почках активируется фермент глутаминаза, который усиливает продукцию аммиака. Аммиак диффундирует в собирательные трубочки, где забуферивается протоном с образованием иона аммония. Собирательные трубочки для иона аммония непроницаемы, подкисления мочи не происходит, поэтому у новорожденных детей моча более щелочная.



При оценке вклада почек в регуляцию кислотно-основного состояния не следует забывать, что в дистальных канальцах осуществляется обмен иона натрия на протон и обмен иона натрия на ион калия, и процессы эти конкурирующие. Так, при гипокалиемии ион калия будет задерживаться в организме, а обмен иона натрия на протон усилится. В результате повышение реабсорбции натрия автоматически приведет к усилению реабсорбции бикарбонатов и защелачиванию крови – алкалозу, а также повышению уровня протонов в моче. Таким образом, при гипокалиемическом алкалозе пациент будет выделять кислую мочу.

НЕКОТОРЫЕ СИНДРОМЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК И ИХ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА.

Все заболевания почек независимо от этиологии и патогенеза можно назвать общим термином - нефропатии. При нефропатиях поражается почечная паренхима, представленная нефронами. Нефрон является неделимой структурой. Несмотря на то, что клубочки и канальцы выполняют разные функции, они связаны между собой морфологически и функционально, а также имеют общую систему кровообращения.

Тем не менее, в зависимости от того, что поражено - клубочки или канальцы, определяется характер и течение заболевания. Так, например, при преимущественном поражении клубочков, через которые происходит фильтрация плазмы крови, наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), снижение объема выделяемой мочи (олигурия) и задержка в крови тех веществ, которые у здорового человека выводятся с мочой (мочевина, креатинин, калий, фосфаты, ураты и др.). Если олигурия наступает быстро, в течение часов или нескольких дней, она называется острой. Если за короткий промежуток времени не удастся справиться с острой олигурией, она приводит к нарушению функции почек, так называемой острой почечной недостаточности (ОПН).

Выделяют следующие виды олигурии:

- 1) Почечная олигурия, вызванная заболеваниями почек, например, гломерулонефритом.
- 2) Олигурия, вызванная нарушением кровообращения, например, систолическое давление крови меньше 60 или больше 180 мм рт.ст.
- 3) Застойная олигурия, вызванная нарушением оттока мочи, например, обтурация камнем.

При преимущественном поражении канальцев (отравление тяжелыми металлами и др.) нарушается реабсорбция воды и растворенных веществ из первичной мочи. Это приводит к увеличению объема мочи (полиурии), повышенному выведению с мочой электролитов и некоторых других веществ, что может в ряде случаев привести к снижению их концентрации в крови (например, глюкозы при почечном диабете).

В большинстве случаев в патологический процесс вовлекается весь нефрон, а характер нарушений определяется преимущественным поражением тех или иных отделов нефрона. Степень же нарушения функций определяется долей вовлеченных в патологический процесс нефронов.

У здорового человека при обычных условиях жизни гомеостаз на нормальном уровне способны поддерживать около половины имеющихся нефронов. При поражении небольшого числа нефронов их функцию компенсируют те нефроны, которые до появления патологии были "в резерве". Нарушение функции почек, оцененное, например, по уровню мочевины и креатинина, будет проявляться при снижении СКФ до 30% от исходного уровня и поражении более половины нефронов. Это связано с высокими компенсаторными возможностями почек, сформированными в процессе филогенеза, и наличием большого резерва "свободных" нефронов.

При заболевании почек, независимо от причины, выделяют ряд синдромов, которые будут рассмотрены ниже.

Острая почечная недостаточность (ОПН) - клинический синдром, который характеризуется резким падением функции почек. Обычно обратим.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) - клинический синдром, обусловленный необратимым, часто прогрессирующим повреждением почек.

Азотемия - клинический синдром, связанный с повышением мочевины, креатинина и других азотсодержащих соединений крови.

Уремия (моча в крови) - фаза почечной недостаточности, при которой наблюдаются признаки почечной дисфункции.

Терминальная стадия почечной недостаточности - стадия, на которой возникает необходимость постоянной заместительной терапии в форме гемодиализа или пересадки почки.

Острая почечная недостаточность.

ОПН обусловлена резким падением функции почек за период времени от нескольких часов до нескольких дней. Синдром характеризуется азотемией и, в большинстве случаев, олигурией (диурез менее 600-400 мл/мин).

В соответствии с причинами выделяют три основных вида ОПН:

1. Преренальная (функциональная) ОПН.
2. Ренальная (структурная) ОПН.
3. Постренальная (обтурационная) ОПН,

Преренальная ОПН связана с падением почечного кровотока любой этиологии, например, на фоне гипотонии (шок, кровопотеря, обезвоживание, отеки). ОПН всегда характеризуется олигурией вплоть до анурии, так как обусловлена снижением СКФ. При своевременном лечении обратима.

Ренальная ОПН обусловлена острым некрозом канальцев (ОНК), который может быть вызван заболеваниями почек, ишемией почек или влиянием нефротоксических агентов. ОНК представляет сегментарное поражение канальцев нефрона и выходом фильтрата из нефрона. Повреждения канальцев сопровождаются нарушением оттока мочи и образованием дистальнее участка повреждения цилиндров, которые закупоривают просвет канальца, и, как следствие, вызывают снижение СКФ ("утечка фильтрата"). **Рис.4**

Причины ренальной ОПН следующие:

1. Постишемическая ОПН (сепсис, операции на сердце, аорте, желчных протоках и др., нефротоксическое действие эндотоксинов).
2. ОПН под влиянием нефротоксических препаратов:

А). Антибиотиков. Повреждение почек может быть вызвано водорастворимыми антибиотиками, например, аминогликозидами, которые секретируются в почечных канальцах. Накопление антибиотиков до критической дозы происходит постепенно, и организм не может быстро избавиться от повреждающего фактора. ОНК может развиваться через 7-10 дней после приема лекарств и закончиться после полного избавления от препаратов.

Б). Препаратов, содержащих тяжелые металлы, вызывающих некроз проксимальных канальцев, например, цисплатины.

В). Рентгенконтрастных веществ.

Г). Внутривенного введения наркотиков, вызывающих появление эндогенных токсинов.

ОПН при остром некрозе канальцев может быть неолигурической (диурез более 400 мл/сутки). Протекание неолигурического ОНК легче, прогноз лучше.

Для диагностики ОНК и прогноза заболевания важное значение имеет изучение анамнеза пациента. Наличие заболевания почек и введение нефротоксических препаратов подтверждают диагноз ОНК. В то же время ОПН на фоне известной патологии почек протекает тяжелее и имеет худший прогноз.

Постренальная ОПН, вызванная закупоркой мочевыводящих путей, может быть почечной и внепочечной.

Внутрипочечная постренальная ОПН обычно связана с острой уратной нефропатией на фоне химиотерапии миело- и лимфопролиферативных заболеваний. Характеризуется олигурией вплоть до анурии. В сыворотке крови содержание мочевой кислоты может увеличиваться до 200 мг/л (12 ммоль/л), т.е. в 50-100 раз больше по сравнению с нормой.

Внепочечная постренальная ОПН может быть вызвана камнем, гипертрофией простаты, опухолью, беременностью, анатомическими аномалиями. Как правило, ОПН сопровождается инфекцией. Изменение диуреза непостоянно: от нормы до анурии.

Фазы развития ОПН.

Независимо от этиологии, ОПН проходит три фазы развития.

1 фаза начальных проявлений, обычно олигурическая. Фаза характеризуется азотемией, ацидозом, нарушением обмена воды и электролитов (Табл. 4).

Таблица 4

Биохимические изменения в плазме крови при ОПН.

Повышение	Снижение
-----------	----------

Мочевина, креатинин	Натрий
Протоны	Бикарбонаты
Калий, фосфаты, магний	Кальций
Мочевая кислота, ураты	

Повышение мочевины и креатинина связано со снижением СКФ. Сниженная экскреция протонов и, связанное с ней снижение реабсорбции бикарбонатов, приводят к закислению крови - метаболическому ацидозу. Ацидоз вызывает повреждение клеток и поступление из клеток в кровь калия, фосфатов, уратов. Снижение СКФ вызывает повышение уровня этих веществ в крови.

Повышение концентрации калия наиболее опасно для жизни на начальной стадии ОПН, так как быстрое повышение уровня калия может вызвать остановку сердца. Гиперкалиемия является одним из оснований для назначения больному гемодиализа, чтобы восстановить совместимый с жизнью уровень калия.

Задержка фосфата из-за снижения СКФ и утечка внутриклеточного фосфата приводят к гиперфосфатемии, которая через снижение кальцитриола и паратиреоидного гормона приводит к гипокальциемии. Уровень магния повышается из-за снижения выведения.

Начальная фаза составляет 5-12 дней. В олигурической фазе наблюдается выделение небольшого объема концентрированной мочи высокой плотности с протеинурией и возможным кратковременным высоким содержанием белка (сравнимым с плазмой крови).

2 фаза - полиурическая или фаза диуреза. В этой фазе СКФ и диурез возрастают, объем выделяемой мочи может превышать 5 л/сутки. Повышение объема мочи связано, с одной стороны, с повышением СКФ, с другой стороны, со снижением реабсорбции воды и растворенных в ней веществ в канальцах. Хотя клубочки и канальцы неразрывно связаны между собой, восстановление функции канальцев происходит медленнее, поэтому состав мочи близок к безбелковой части плазмы крови, и функция почки не восстанавливается. В диуретической фазе уровень калия снижается в первые дни, а содержание мочевины и креатинина - только к концу второй фазы. Ацидоз сохраняется до полного восстановления функции канальцев, может наблюдаться гиперкальциемия.

Длительность фазы зависит от тяжести поражения, и, в среднем, составляет 5-10 дней.

3 фаза восстановления. Клетки почечных канальцев постепенно регенерируют, функции нефронов восстанавливаются, диурез нормализуется, и нарушения почечной функции исчезают.

Пациенты, пережившие острую олигурическую фазу, обычно выздоравливают, однако у них сохраняются остаточные расстройства функции почек, которые обычно не

обнаруживаются с помощью простых лабораторных тестов. ОПН, как правило, обратима, что, видимо, связано с тем, что архитектура почки, как правило, не изменена.

Лабораторные параметры, используемые для диагностики и лечения ОПН

1. Определение концентрации мочевины в крови и моче.
2. Определение концентрации креатинина в крови и моче.
3. Определение концентрации мочевой кислоты.
4. Определение содержания электролитов (K^+ , Na^+) в крови и моче.
5. Оценка кислотно-основного состояния (КОС).
6. Оценка уровня интоксикации.
7. Измерение осмоляльности мочи.
8. Измерение белка в моче.
9. Микроскопия осадка мочи.

На основании измеренных параметров можно рассчитать ещё несколько параметров:

а) отношение мочевины/креатинин

- от 48,5 : 1 до 80 : 1 в ммоль/л
- от 12 : 1 до 20 : 1 в мг/л;

б) экскретируемую фракцию натрия (FE_{Na})

$$FE_{Na} = U_{Na} \times P_{KP} / U_{KP} \times P_{Na}, \text{ где}$$

U_{Na} – концентрация Na в моче

U_{KP} – концентрация креатинина в моче

P_{Na} – концентрация Na в плазме

P_{KP} – концентрация креатинина в плазме

Натрий и креатинин должны быть измерены в одних и тех же единицах. $N = 1\%$

На основании полученных данных в некоторых случаях возможна дифференци-альная диагностика преренальной и ренальной форм ОПН (Табл. 5, 6).

Лабораторные показатели при различных формах ОПН

Таблица 5

Плазма крови

Параметры	Пререналь-ная ОПН	Ренальная ОПН
Мочевина, креатинин	↑	↑

Таблица 6

Моча

Параметры	Пререналь-ная ОПН	Ренальная ОПН
Белок	+	+

Мочевина/ Креатинин (ммоль/л)	>80:1	
FE _{Na}	<1	>1
Креатинин мочи/ Креатинин плазмы	<20 (мг/дл)	>40 (мг/дл)

Осмоляль- ность	>450 мосм/л	<350 мосм/л
Осадок мочи	Гиалиновы е и зернистые цилиндры	Эпителиаль- ные и др. цилиндры
Na ⁺ мочи	<10 ммоль/л	>20 ммоль/л

Хроническая почечная недостаточность (ХПН)

ХПН – клинический синдром, обусловленный необратимыми, часто прогрессирующими повреждениями почек. При ХПН происходит постоянное повреждение ткани почки, при котором нормальная ткань почки постепенно замещается рубцовой тканью.

Причины ХПН

1. Сахарный диабет I и II типа. Гистологически определяется как узловой и диффузный склероз клубочков.
2. Гипертензия (у 1/3 больных приводит к нефросклерозу и медленно развивающейся почечной недостаточности).
3. Гломерулонефрит в различных его проявлениях.
4. Хронический интерстициальный нефрит (отравление фармакологическими препаратами, свинцом, при дисметаболических нефропатиях и др.).
5. Наследственная патология (полипозная болезнь почек и др.).

Заболевания, вызывающие ХПН, вначале повреждают один специфический сегмент нефрона и окружающие его кровеносные сосуды, клубочки, каналцы и интерстиций. При повреждении небольшого числа нефронов оставшиеся интактные нефроны компенсируют функцию утраченных, функция почек не нарушена, простые лабораторные тесты не выявляют изменений. При увеличении числа вовлеченных в патологический процесс нефронов, замещении их коллагеном и значительном изменении архитектоники органа, появляются определяемые изменения их функции.

При продолжении процесса снижается СКФ. При ХПН одни нефроны не функционируют, другие, компенсирующие отсутствующие нефроны, работают в режиме гиперфльтрации и повреждаются (фокальный гломерулонефрит). На определенном этапе, при гиперфльтрации, снижается канальцевая реабсорбция, что приводит к временной полиурии. При прогрессировании ХПН полиурия сменяется олигурией с последующей азотемией и уремией.

Скорость прогрессирования ХПН неодинакова у разных людей. Период развития составляет, в среднем, 1-10 лет. Устранение причины заболевания не останавливает прогрессирования болезни, но снижает скорость этого процесса.

Метаболические последствия ХПН

При ХПН уменьшенное число нефронов поддерживает гомеостаз внеклеточной жидкости. В ходе развития болезни клубочковая фильтрация может снижаться без видимых проявлений почечной недостаточности, но на фоне прогрессирования болезни ограничиваются резервные возможности почек, которые проявляются в следующем:

- 1) Снижается способность почек к экскреции солевой нагрузки, что без ограничения потребления соли может привести к задержке натрия, увеличению объема внеклеточной жидкости, гипертонии и отёкам.
- 2) Снижается способность к регуляции водной нагрузки в условиях водной нагрузки и при лишении воды.
- 3) Нарушается выведение калия с последующей гиперкалиемией и необходимостью гемодиализа.
- 4) Задерживаются протоны и развивается метаболический ацидоз. Компенсация ацидоза анионами костной ткани приводит к патологии костей.
- 5) Нарушается минеральный обмен преимущественно с нарушением обмена кальция и фосфора, что приводит к повреждению костей, отложению солей в мягких тканях (мышцах и др.).
- 6) Нарушается обмен лекарств, что связано с их накоплением из-за ограничения клубочковой фильтрации. Избыток лекарств усиливает как их основное действие, так и побочные эффекты. Снижается способность лекарств связываться с белками. Особенно чувствительны почки к аминогликозидам, пенициллинам, ванкомицину, дигоксину и аллопуринолу. Для снятия токсического эффекта необходимо снижение дозы и увеличение интервала введения препаратов.
- 7) Снижается эндокринная функция, то есть выработка таких гормонов как кальцитриол, эритропоэтин.

Таким образом, изменения, которые наблюдаются при ОПН и ХПН аналогичны. Как в одном, так и в другом случае они обусловлены нарушением функции почек, которые едины и не зависят от того, какое заболевание развивается – острое или хроническое. Однако скорость и последовательность развития патологического процесса зависят от причины и характера заболевания. Так, ОПН начинается, как правило, с олигурии, с последующей полиурией и восстановлением функции почек. При ХПН полиурия представляет начальную или промежуточную стадию, в то время как олигурия знаменует выход в уремическую и терминальную стадию, что связано необратимым повреждением нефронов и изменением архитектоники органа.

При ОПН и ХПН нарушаются все функции почек: нарушаются водно-электролитный обмен, кислотно-основной статус, выделительная, в том числе азотовыделительная функция, кальциево-фосфорный обмен, гормональная функция.

Уремия

Уремия («моча в крови») – фаза почечной недостаточности, характеризующаяся проявлением почечной дисфункции. Она может наблюдаться и при ОПН, а при ХПН является обязательной стадией развития болезни. Уремия характеризуется накоплением в крови веществ, которые в норме выводятся с мочой, например, мочевины и креатинина (нарушение выделительной функции), накоплением эндогенных токсинов, в большинстве случаев неидентифицированных, и нарушением всех остальных функций, в том числе гормональной. Пациент жалуется на утомляемость, плохой сон, снижение аппетита, появление тошноты и рвоты, то есть выраженные признаки интоксикации. Объективно наблюдается нарушение деятельности всех органов и систем организма (табл. 7).

При наличии симптомов уремии больному показана заместительная терапия в виде гемодиализа. Симптомы уремии появляются при снижении СКФ до 10 мл/мин (при норме 90-130 мл/мин). Основой для гемодиализа является наличие клинической симптоматики (рвота, кожный зуд, тремор, перикардит и др.). Лабораторными критериями необходимости гемодиализа могут быть:

а) повышение креатинина более 80 мг/л или 700 мкмоль/л;

б) повышение уровня калия.

Гемодиализ имитирует выделительную функцию почки. Он заключается в обмене через полупроницаемую мембрану воды, электролитов и низкомолекулярных веществ между плазмой крови и диализирующей жидкостью. Состав диализирующей жидкости подбирается в соответствии с наиболее выраженными нарушениями. Через мембрану проходит вода и небольшие молекулы, заряженные и незаряженные, преимущественно водорастворимые. Таким образом, кровь удаётся очистить от избытка калия и других ионов, водорастворимых ишемических токсинов, мочевины, креатинина и др. веществ.

Таблица 7

Нарушение функций органов и систем при ХПН

Орган или система	Нарушения	Причины
Нервная система	Тремор, судороги, угнетение сознания (кома), периферическая сенсорная нейропатия	Накопление уремических токсинов
Система кроветворения	Нормохромная нормоцитарная анемия Геморрагический диатез Развитие инфекций	Снижение гемопозтина, уремические токсины Нарушение функции тромбоцитов уремическими токсинами Нарушение иммунной и фагоцитарной функций лейкоцитов
Сердечно-	Гипертензия, застойная	Задержка натрия и воды, выброс

сосудистая система	сердечная недостаточность Атеросклероз Перикардит	ренина Гиперлипидемия Уремические токсины
Костная система	Остеодистрофия Остеомаляция	Гипокальциемия, гипертиреоз, метаболический ацидоз Деминерализация кости
Кожа и мягкие ткани	Кальцификация мягких тканей, кожный зуд	Гиперфосфатемия, уремические токсины
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота, рвота Кровоизлияния слизистых, кровотечение	Уремические токсины Нарушение функции тромбоцитов, артерио-венозные анастомозы
Эндокринные нарушения	Непереносимость глюкозы, резистентность к инсулину Снижение половой функции	Видимо, ишемические токсины Снижение тестостерона, эстрогенов

Контроль за гемодиализом осуществляется по необходимым и достаточным лабораторным показателям: K^+ , Na^+ , Cl^- , КОС, мочевины, креатинин, белок, глюкоза и др. Уровень уремических токсинов контролировать не удастся, так как они не идентифицированы и нет доступных методов их определения. Об очищении крови от уремических токсинов косвенно судят по снижению содержания мочевины, креатинина и веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ) с ОММ до 5000 Д.

Определение молекул средней массы в настоящее время широко используется для оценки синдрома эндогенной интоксикации. До сих пор неизвестно, какие же вещества конкретно отвечают за интоксикацию. Среди этих веществ называют аминокислоты, нуклеотиды, полипептиды и даже гормоны. Некоторые авторы пытаются разделить молекулы тем или иным способом и выявить токсические компоненты. Метод, предложенный Н.И. Габриэлян с соавт, наиболее простой, доступный и достаточно информативный. Он заключается в осаждении белков сыворотки крови 10% ТХУ и последующим определением поглощения света раствором в ультрафиолетовой области спектра при длине волны 254 нм. У здорового человека поглощение находится в пределах 0,3 ед. оптической плотности (ОП). Данный метод был предложен для пациентов с почечной патологией и показал хорошую корреляцию между состоянием пациента и уровнем средних молекул. Результаты научно-практической работы показали, что повышение ОП до 0,8 свидетельствует о высоком уровне интоксикации, а больше 1 - редко совместимо с жизнью.

Попытки использовать данный метод для больных с другими видами патологии, например, при патологии печени, не были столь обнадеживающими. Даже у пациентов с выраженной печеночной недостаточностью уровень МСМ редко превышал 0,6 ед. Данная ситуация становится понятной при рассмотрении основ патофизиологии. Почки - это орган, который по своей природе выделяет водорастворимые соединения. При осаждении белков ТХУ в супернатанте остаются низкомолекулярные гидрофильные вещества, т.е. те, которые могут легко выделяться здоровыми почками. При нарушении функции почек данные вещества накапливаются, вызывают интоксикацию, и по оценке лабораторных тестов поглощают свет указанной длины волны. При заболеваниях печени накапливаются, в основном, жирорастворимые вещества, которые в норме транспортируются альбумином, метаболизируются в печени и выводятся с желчью или мочой. В последнем случае печень путем конъюгации с глюкуроновой кислотой или другими соединениями переводит гидрофобные вещества, например, лекарства, аналогично билирубину в гидрофильную форму, способную выводиться с мочой. Поэтому при оценке печеночной интоксикации лучше пользоваться параллельно другими методами, например, методом определения общей и эффективной концентрации альбумина.

При заболеваниях почек бывает необходимо определять показатели кислотно-основного состояния и содержание электролитов. Данные вопросы представляют отдельную тему и выходят за рамки настоящего пособия. Однако некоторые замечания могут быть полезны.

1. У пациентов с повреждением почечной паренхимы наблюдаются различные виды метаболического (нереспираторного) ацидоза.
2. Определение концентрации ионов натрия может проводиться в сыворотке или плазме крови и разовой порции мочи.
3. Определение концентрации ионов калия может проводиться в сыворотке или плазме крови и суточной моче. Увеличение или снижение выведения калия за сутки может быть подтверждением диагноза гипер- или гипокалиемии соответственно. Иногда снижение выведения калия с мочой является более ранним диагностическим критерием гипокалиемии, чем снижение калия в сыворотке или плазме крови.

V. ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ НЕФРОНА

1. Тесты на повреждение клубочков

1.1 Клиренсовые методы

Показано, что основной функцией клубочков является фильтрация плазмы крови, поэтому тесты, позволяющие выявить повреждение клубочков, будут тестами на изменение скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

СКФ в каждом отдельно взятом нефроне определяется

- 1) величиной сосудистого кровотока,
- 2) градиентом гидростатического давления,
- 3) онкотическим давлением плазмы крови,
- 4) коэффициентом ультрафильтрации.

При росте каждого из этих показателей СКФ будет увеличиваться.

При снижении СКФ содержание таких веществ, как мочевина, креатинин и др., которые в норме выводятся почками, в сыворотке и плазме крови повышается. Однако повышение наблюдается только тогда, когда более половины ткани почек повреждено, что связано с высокой компенсаторной способностью интактных нефронов. Поэтому для выявления ранней патологии обычно пользуются клиренсовыми методами.

Клиренс или коэффициент очищения - это количество плазмы крови, которое очистилось от того или иного вещества за 1 мин. Если вещество не реабсорбируется, не секретируется и не метаболизируется в канальцах, а только фильтруется, клиренс является мерой скорости клубочковой фильтрации.

$$C = \frac{U}{P} \times V \text{ (мл/мин)}$$

где C - клиренс,

U - концентрация вещества в моче,

P - концентрация вещества в плазме крови.

V - минутный диурез в мл/мин,

Если вещество реабсорбируется, его концентрация в моче снижается и клиренс будет меньше СКФ (табл.8).

Если вещество секретируется, его концентрация в моче повышается и клиренс будет больше СКФ (табл.8).

Для соответствия клиренса СКФ в качестве определяемого вещества используют такое, которое только фильтруется. "Золотым стандартом" СКФ является клиренс по сахару инулину, который в организме млекопитающих не синтезируется, содержится в продуктах растительного происхождения, например, в топинамбуре. Инулин приходится пациентам вводить внутривенно, что не всегда удобно.

Таблица 8

Соотношение клиренса и СКФ

Процесс	Содержание в моче	Отношение к СКФ
Фильтрация	const	$C = \text{СКФ}$
Реабсорбция	↓	$C < \text{СКФ}$

Секреция	↑	$C > СКФ$
----------	---	-----------

Реберг предложил в качестве определяемого вещества использовать креатинин, образовавшийся в организме самого пациента - эндогенный креатинин. Данный метод получил название пробы Реберга, хотя в последнее время его чаще называют клиренсом по эндогенному креатинину.

Клиренс является более ранним критерием снижения СКФ, чем уровень мочевины и креатинина, так как только после снижения клиренса до 60 мл/мин (норма 90-130 мл/мин) наблюдается повышение уровня креатинина.

Определение клиренса по эндогенному креатинину доступно любой лаборатории и широко используется в клинике. Однако креатинин секретируется в канальцах. При нормальной СКФ эта разница незначительна. При снижении СКФ канальцевая секреция креатинина значительна, а СКФ, определенная по креатинину, оказывается завышенной. При очень низкой СКФ часть креатинина, которая выделяется в канальцах, разлагается, что также влияет на результаты исследования.

Таким образом, для определения клиренса должны быть обоснованные показания. К числу последних относятся следующие:

- 1) Обследование потенциальных доноров почки для выявления возможных неявных нарушений функции органа.
- 2) Обследование пациентов с минимальными нарушениями почечной функции, когда другие более надёжные показатели находятся в пределах нормы вследствие хорошей компенсации нарушения здоровыми нефронами.
- 3) Определение дозировки и возможности использования нефротоксических препаратов. В ряде случаев в аннотации к лекарству указано, что при снижении клиренса до определенного уровня использование препарата не рекомендуется. При клиренсе выше критического, но ниже нормального, доза и время введения препарата назначается индивидуально, так как у пациентов с почечной патологией метаболизм лекарств снижен, а токсическое действие повышено.
- 4) Оценка функции правой и левой почки отдельно. В этом случае мочу катетером собирают из каждой почки в отдельную посуду, клиренс рассчитывают по каждой порции мочи, и результат исследования сравнивают с половиной нормы, или же результаты клиренса умножают на 2, моделируя ситуацию двух правых и двух левых почек. Метод используется редко.

При наличии радиоизотопной лаборатории более надёжные результаты получаются при выведении этилендиаминтетраацетата (ЭДТА), меченого радиоактивным хромом ^{51}Cr . ЭДТА только фильтруется, но не реабсорбируется и не секретируется.

Для большинства больных с установленной болезнью рекомендуется оценка функция почек посредством серийных определений мочевины и креатинина.

1.2.Определение клиренса по эндогенному креатинину:

$$C_{\text{креат}} = (U_{\text{креат}} / P_{\text{креат}}) \times V \text{ (мл/мин)} \times (1,73 \text{ м}^2 / S \text{ м}^2)$$

Клиренс рассчитывается на основании нескольких измеренных параметров:

креатинина плазмы $P_{\text{креат}}$, который для данного пациента является достаточно постоянной величиной,

креатинина мочи $U_{\text{креат}}$, который зависит от концентрирующей функции почек,

минутного диуреза V (мл/мин), который зависит от объёма выделенной мочи и времени сбора мочи.

При определении каждого параметра могут быть ошибки. Следовательно, несколько измеряемых параметров увеличивают ошибку метода, которая в идеальных условиях составляет 10%, а при нарушениях в сборе мочи результат может увеличиваться в 2-3 раза.

Клиренс рассчитывается на стандартную поверхность тела $1,73 \text{ м}^2$. Однако площадь поверхности тела (S) у разных пациентов различна. Она может быть рассчитана по номограмме или с использованием ряда формул. Для расчета необходимо знать массу тела пациента в кг и рост в см.

Одна из формул следующая:

$$S_{\text{ист}} \text{ м}^2 = 0,0167 \sqrt{\text{рост (см)} \times m \text{ (кг)}}$$

Для снижения ошибки при расчете клиренса необходимо стандартизировать методы сбора мочи и определения креатинина.

1. Креатинин крови и мочи, разбавленной в 100 раз, определяют одним и тем же методом в одной и той же серии исследований.
2. Наибольшие ошибки возникают при неправильном сборе мочи.

Мочу можно собирать суточную (за 24 часа), ночную (за 8 часов) или $2^{\text{х}}$ часовую.

Наиболее предпочтительный суточный сбор мочи. В этом случае небольшие изменения объёма мочи, связанные с неполным опорожнением мочевого пузыря, не играют большой роли. Ошибки обычно связаны с хранением мочи, которая должна находиться в тёмном прохладном месте во избежание контаминации бактериями, которые могут использовать азот креатинина в качестве субстрата.

За последнее время более распространен сбор мочи за 2 часа, который даёт наибольшую ошибку. Ошибка связана с неполным опорожнением мочевого пузыря перед сбором мочи и после $2^{\text{х}}$ часового перерыва. При объёме мочи до 100 мл ошибка в 5-10 мл при её сборе приводит к изменённым результатам. Поскольку считается, что почки работают в оптимальном режиме при минутном диурезе 0,5-2 мл/мин, иногда пациентам дают водную нагрузку (например, 1-2 стакана воды) для увеличения диуреза. Это также приводит к ошибкам, так как водная нагрузка увеличивает СКФ и, соответственно, клиренс. Следовательно, результаты будут завышены.

Удобным является сбор мочи за ночь и утренней порции. Например, в 10 вечера больной опорожнил мочевой пузырь. Далее он собирает мочу за ночь и последнюю порцию в 8 часов утра, итого, например, 900 мл. Период сбора мочи будет 10 часов или 600 минут. Утром берется кровь на креатинин. Минутный диурез V будет равен:

$$V = D \text{ мочи (мл) } / t \text{ (мин) } = 900 \text{ мл} / 600 \text{ мин} = 1,5 \text{ мл/мин}$$

Пример расчета клиренса

Пациент собирал мочу в течение 10 часов (600 мин) и собрал 900 мл мочи. Масса пациента 60 кг, рост 160 см.

$$\text{Минутный диурез } V = 900 \text{ мл} / 600 \text{ мин} = 1,5 \text{ мл/мин}$$

$$\text{Креатинин крови} = 100 \text{ мкмоль/л}$$

$$\text{Креатинин мочи} = 6000 \text{ мкмоль/л}$$

$$6000 \text{ мкмоль/л}$$

$$C_{\text{креат}} = \frac{6000 \text{ мкмоль/л}}{100 \text{ мкмоль/л}} \times 1,5 \text{ мл/мин} = 90 \text{ мл/мин}$$

$$100 \text{ мкмоль/л}$$

$$\text{Поверхность тела } S = 0,0167 \sqrt{60 \text{ (кг)} \times 160 \text{ (см)}} = 1,64 \text{ (м}^2\text{)}$$

$$C = 90 \text{ (мл/мин)} \times 1,73 \text{ (м}^2\text{)} / 1,64 \text{ (м}^2\text{)} = 90 \times 1,05 = 95 \text{ (мл/мин)}$$

Клиренс снижается при снижении скорости клубочковой фильтрации и повышается при повышении СКФ, например, при стимуляции диуреза водной нагрузкой или ростом СКФ при пероральной нагрузке белком. Увеличение уровня креатинина в плазме крови приводит к повышенной секреции креатинина в канальцах.

Для избежания погрешностей, связанных со сбором мочи, иногда пользуются оценкой СКФ по креатинину крови (формула Cockcroft-Gault). Для этого нужно знать возраст (годы) и вес больного (кг). Результаты оцениваются в пересчете на стандартную поверхность тела.

$$(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}$$

$$\text{Мужчины: } \text{СКФ} = 1,23 \times \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}}{\text{Креатинин крови (мкмоль/л)}} \text{ мл/мин}$$

$$\text{Креатинин крови (мкмоль/л)}$$

$$(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}$$

$$\text{Женщины: } \text{СКФ} = 1,05 \times \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}}{\text{Креатинин крови (мкмоль/л)}} \text{ мл/мин}$$

$$\text{Креатинин крови (мкмоль/л)}$$

1.3. Микроальбуминурия.

В настоящее время надежным критерием повреждения почечных клубочков признана микроальбуминурия – выделение с мочой альбумина в низких концентрациях. Она выражается в мг/сутки (референтные значения 30-300 мг/сутки), мкг/мин (референтные значения 20-200 мкг/мин), или мг/л, что менее надежно. Микроальбуминурию можно выражать отношением альбумин/креатинин в утренней порции мочи, что позволяет избежать сбора мочи за определенный промежуток времени (табл.9).

Определение микроальбуминурии актуально для больных сахарным диабетом 1 и 2 типа (инсулинзависимым и инсулиннезависимым), для больных с сосудистой патологией и для пациентов с гломерулонефритом на ранних стадиях заболевания или при обострении болезни.

Таблица 9.

Классификация альбуминурии

	Экскреция альбумина		Концентрация альбумина в моче мг/л	Отношение альбумин/креатинин мочи мг/ммоль
	утренняя порция мкг/мин	За сутки мг		
Нормоальбуминурия	< 20	< 30	< 20	М < 2,5 Ж <3,5
Микроальбуминурия	20-200	30-300	20-200	М 2,5-25 Ж 3,5-25
Макроальбуминурия	> 200	> 300	> 200	> 25

Для определения микроальбуминурии используются радиоиммунные методы, иммунологические методы (иммуноферментный анализ, нефелометрические и имунотурбидиметрические методы). Перечисленные выше методы требуют специального оборудования. При отсутствии приборов для скрининга можно использовать иммунохроматографические тест-полоски, которые позволяют определить концентрацию альбумина в моче полуколичественно.

1.4. Серийное определение уровня мочевины и креатинина крови

Как указывалось выше, при выявленной патологии почек рекомендуется серийное определение уровня мочевины и креатинина. Оба вещества являются фракциями остаточного азота крови, то есть при осаждении белков сыворотки крови кислотой (трихлоруксусной или хлорной) они остаются в надосадочной жидкости (супернатанте).

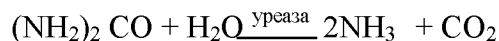
Мочевина

Мочевина – низкомолекулярное гидрофильное соединение с формулой $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$, которое у здорового человека составляет около половины всей фракции остаточного азота. Как видно из состава молекулы, она образуется из 2-х молекул аммиака и 1 молекулы углекислого газа. Аммиак, образовавшийся при дезаминировании аминокислот, в печени соединяется с CO_2 и образует молекулу мочевины. Процесс образования мочевины называется циклом мочевины, и он тесно связан с циклом Кребса, ибо из последнего поступают «промежуточные» аминокислоты, CO_2 и энергия в виде АТФ. Синтез мочевины, который одновременно является способом детоксикации аммиака, является одной из самых стабильных функций печени. Он замедляется только при поражении около 85% её объёма.

Поступившая в кровь мочевина распределяется между плазмой крови и клетками. Так, в эритроцитах содержится около 80% мочевины по сравнению с плазмой крови. В связи с этим результаты, полученные при определении мочевины в сыворотке крови и цельной крови отличаются: в сыворотке крови с учётом гематокрита мочевина на 8-10% выше.

Мочевина выводится через почки: фильтруется через клубочки и реабсорбируется в канальцах, поэтому клиренс мочевины меньше клиренса креатинина и меньше СКФ.

Часть мочевины (около 10%) секретируется в кишечнике, где под действием уреазы бактерий мочевина расщепляется до аммиака и углекислого газа.



Аммиак и углекислый газ снова всасываются в кишечнике, с кровью воротной вены попадают в печень, где снова превращаются в мочевину. Приём адсорбентов пациентами с азотемией несколько улучшает состояние больного за счёт поглощения аммиака, CO_2 и уменьшения нагрузки на печень.

Норма мочевины зависит от возраста: у взрослых составляет примерно 2,5-8,3 ммоль/л, у детей от 1,4 до 6,4 ммоль/л в зависимости от возраста.

У лиц пожилого возраста, особенно у мужчин, уровень мочевины может возрастать примерно до 11 ммоль/л, что связывают, с одной стороны, с задержкой мочевины в организме, с другой стороны, с повышенным катаболизмом белка.

В крови наблюдается повышение и снижение мочевины. Повышение мочевины в крови является основной составляющей азотемии.

Различают 2 вида азотемии:

- 1) Продукционная, обусловленная повышенным расщеплением белка.
- 2) Ретенционная, связанная с задержкой мочевины в организме.

Продукционные азотемии возникают при повышении продукции (образования) мочевины, обусловленной, как правило, усиленным расщеплением белка (потребление большого количества белка, желудочно-кишечные кровотечения, повышение уровня

катаболизма - отёки, распад опухолей, инфаркт миокарда, стресс, обезвоживание). При продукционных азотемиях мочевины обычно повышается не более, чем в 2 раза (до 16 ммоль/л). При условии, что почки не повреждены, продукционная азотемия сопровождается возрастанием выделения мочевины с мочой.

Ретенционная азотемия наблюдается при нарушении функции почек и снижении СКФ. Она связана с задержкой мочевины в организме при острой олигурии, почечной и внепочечной (снижение давления крови, застой мочи), при ХПН, обтурации мочевых путей. При ретенционной азотемии уровень мочевины может повышаться в 10 и более раз. Поскольку ретенционная азотемия вызвана нарушением функции почек, выделение мочевины с мочой уменьшается.

Уремия часто проявляется при содержании мочевины около 50 ммоль/л, однако уровень мочевины не является критерием уремии. Так как мочевина легко проходит через мембраны диализатора, снижение её концентрации в плазме крови не может быть надёжным критерием удаления других токсических веществ. В ряде случаев наблюдается снижение содержания мочевины. Оно может быть связано:

- с диетой, бедной белком и богатой углеводами;
- с повышенной утилизацией белка (дети, беременные на поздних сроках, избыток соматотропного гормона);
- с нарушением всасывания (целиакия);
- с отравлением лекарствами;
- с разбавлением крови, в том числе ранние сроки беременности;
- с тяжёлыми заболеваниями печени, сопровождающимися нарушением синтеза мочевины.

Для дифференциальной диагностики ретенционной и продукционной азотемии полезно определять содержание мочевины в крови, в суточной моче, и содержание креатинина в крови (табл.9).

Таблица 10

Дифференциальная диагностика азотемий.

Азотемия	мочевина крови	мочевина мочи	креатинин крови
Продукционная	↑	↑	N
Ретенционная	↑↑	отN до ↓	↑

↑ - повышено, ↓ - снижено, N – норма

Референтные пределы мочевины мочи 12-20 г/сут (430-710 ммоль/сут)

Методы определения мочевины

В настоящее время в лаборатории используют 3 группы методов:

1. Определение с диацетилмоноксимом, колориметрический метод по конечной точке. В процессе анализа необходимо кипятить смесь, содержащую канцерогены и серную кислоту. Метод вредный для здоровья, может быть использован при наличии вытяжного шкафа с хорошей вентиляцией.
2. Колориметрические уреазные методы по конечной точке, доступные любой лаборатории. Нетоксичные, не требуют кипячения. Недостаток: на результаты реакции могут влиять ионы аммония.
3. Мочевина кинетическая, BUN (Binding Urina Nitrogen). Метод основан на уреазной реакции и тесте Варбурга с использованием фермента глутаматдегидрогеназы (ГлДГ). Метод чувствительный и быстрый, рекомендуется для автоматических анализаторов.

Мочевину мочи определяют теми же методами из суточного количества с учётом диуреза. Перед исследованием мочу разводят в 50 или 100 раз.

Креатинин

Креатинин образуется, в основном, из креатинфосфата мышц (рис.5). Его суточная продукция относительно постоянна и зависит от общей мышечной массы. Небольшое количество креатинина поступает из мясных продуктов питания. Креатинин фильтруется и секретируется почечными канальцами. При нормальном содержании креатинина уровень секреции низок. При росте уровня креатинина секреция вносит существенный вклад в общее содержание креатинина в моче.

Нормальные значения креатинина составляет 60-120 мкмоль/л, однако для конкретного пациента уровень креатинина достаточно стабилен и варьирует в узких пределах. За сутки с мочой выделяется практически постоянное количество креатинина. Ожидаемое количество выделенного креатинина можно рассчитать, так как показано, что за сутки мужчина выделяет 1 мг/кг/час (88 мкмоль/кг/час), а женщина - 0,8 мг/кг/час (70 мкмоль/кг/час) креатинина. По сравнению расчетных результатов ожидаемого количества выделенного креатинина и измеренного количества выделенного креатинина проверяется правильность сбора суточной мочи.

При правильном сборе 24-часовой мочи ожидаемое и измеренное содержание креатинина имеют близкие значения. Кровь на креатинин следует брать натощак, так как мясная пища может завышать результаты.

С возрастом мышечная масса уменьшается, что приводит к снижению продукции креатинина. Однако связанное с возрастом снижение СКФ компенсирует возможное снижение содержания креатинина. При беременности образование креатинина повышается, однако рост СКФ позволяет держаться креатинину на обычном уровне. Снижение концентрации креатинина может быть при голодании, после хирургического вмешательства, при лечении кортикостероидами. Однако изменение содержания креатинина по указанным выше причинам редко ведет к диагностическим ошибкам (табл. 10).

Основная диагностически значимая причина повышения уровня креатинина крови – снижение СКФ. Хотя креатинин и мочевина повышаются примерно в одно и то же время, на уровень мочевины влияет не только скорость выведения, но и скорость

образования, а на уровень креатинина только скорость выведения, т.е. СКФ. Уровень креатинина является более надёжным критерием функции клубочков, на него не влияет диета и заболевания печени.

Таблица 11

Изменение концентрации мочевины и креатинина крови		
	Мочевина крови	Креатинин крови
Повышение 	Белковая диета Повышение распада белка Обезвоживание Застой мочи Снижение СКФ	Жареное мясо (30% через 7ч) Беременность (поздние сроки) Снижение СКФ
Снижение 	Безбелковая диета Повышение утилизации белка (дети, беременные и др.) Тяжелые заболевания печени Гемодиализ	Потеря мышечной массы Операция Продолжительная болезнь Лечение кортикостероидами

При заболеваниях почек на этапе болезни, характеризующемся повышением азотистых веществ (азотемии), достаточно проводить измерения концентрации мочевины и креатинина без определения клиренса. Однако в соответствии с формулой, клиренс и креатинин крови находятся в обратно пропорциональной зависимости, поэтому во многих клиниках для оценки состояния пациента используют величину, обратную креатинину ($1/\text{креатинин}$). Скорость снижения данной величины показывает степень нарушения функции клубочков. Определение клиренса креатинина при его высоком содержании в крови даёт необоснованно завышенные значения СКФ.

Уровень креатинина и мочевины в крови являются одним из критериев для проведения гемодиализа. Обычно гемодиализ проводится при содержании креатинина более 80 мг/л (700 мкмоль/л) и мочевины более 1 г/л (около 80 мкмоль/л).

Определение креатинина в моче используют для оценки правильности сбора мочи и при расчете клиренса. В остальных случаях определения креатинина в моче как отдельный тест имеет небольшое диагностическое значение.

Методы определения

Креатинин чаще всего определяют по реакции Яффе с пикриновой кислотой. Реакция характеризуется низкой специфичностью. Пикриновая кислота, относящаяся к нитросоединениям, реагирует со всеми веществами, имеющими двойные и тройные связи. Часть из них относится к быстро реагирующим (в первые 30-60 сек), часть - к медленно

реагирующим (позднее 20 мин), креатинин находится между ними. Для получения надёжных результатов необходимо жёстко соблюдать все условия проведения методики.

В лаборатории используют 2 основных метода:

1. Определение креатинина после осаждения белков по конечной точке. Метод может использоваться в лаборатории, оснащенной ФЭКаами.

2. Определение креатинина методом фиксированного времени без осаждения белков.

Метод пригоден для лабораторий, имеющих соответствующее оборудование (программируемые фотомеры или биохимические анализаторы).

Ложное повышение вызывают: ишемия, гемолиз, кетоацидоз, температура более 30°C.

Ложное занижение вызывает желтуха.

2. Нарушение функции канальцев.

С помощью лабораторных тестов можно оценить функцию проксимальных и дистальных канальцев. Для оценки функции проксимальных канальцев используют те тесты, которые позволяют оценить функцию обратного всасывания. К ним относится тест на максимальную реабсорбцию глюкозы, реабсорбцию бикарбонатов. Появление глюкозы в моче при ее нормальном или низком содержании в крови, равно как и увеличение выведения аминокислот, свидетельствует о нарушении функции проксимальных канальцев. В последнее время для оценки функции дистальных канальцев используют тесты на экскрецию с мочой канальцевых ферментов и экскрецию β_2 -микроглобулина.

Канальцевые ферменты, такие как N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (НАГ), β -глюкоронидаза и другие, имеют высокую молекулярную массу и у здоровых людей не проходят через почечный фильтр. Высокая активность в моче данных ферментов без протеинурии свидетельствует о повреждении канальцев почек.

Информативным и доступным тестом на реабсорбционную функцию проксимальных канальцев является определение содержания β_2 -микроглобулина. Это низкомолекулярный белок, который свободно фильтруется клубочками и практически полностью реабсорбируется и метаболизируется эпителием проксимальных канальцев. Повышение экскреции данного белка у пациентов без протеинурии указывает на нарушение процесса канальцевой реабсорбции.

Дистальные канальцы отвечают за выведение воды и подкисление мочи. Поэтому для оценки функции дистальных канальцев проводят пробу с депривацией, тест на закисление мочи с хлористым аммонием, пробу по Зимницкому или Рейзельману, клирес свободной воды.

Проба по Зимницкому или Рейзельману позволяет оценить функцию осмотического разведения и осмотического концентрирования мочи почками. Для правильной интерпретации пробы необходимо рассчитать количество полученной жидкости с учетом жидкой и твердой пищи. При пробе по Зимницкому пациент собирает мочу каждые 3 часа (всего 8 порций). При пробе по Рейзельману, которая чаще используется в детской практике, пациент собирает мочу в естественные периоды мочеиспускания с указанием времени сбора мочи. Оценка проб одинаковая. А именно:

- за сутки должно выделиться не менее 65% полученной жидкости;
- за дневное время должно выделиться около 2/3 всей мочи;
- разброс плотности в разных порциях мочи должен быть не ниже, чем 7 г/л. Большой разброс свидетельствует о лучшей функции почек.

Определение белка в каждой порции мочи не входит в указанную выше пробу, однако знание его уровня очень полезно с клинической точки зрения. Проба доступна любой клинико-диагностической лаборатории, простая, дешевая, информативная, поэтому широко распространена.

Определение клиренса свободной воды (C_{H_2O}) имеет ограничения, так как предполагает наличие осмометра. Для проведения данной пробы необходимо измерять осмоляльность плазмы крови и мочи по точке заморзания. Нормальные значения данных показателей составляют 285-310 ммосм/л для плазмы и 50-1500 мосм/л для мочи.

$$C_{осм} = U_{осм} / P_{осм} \times V,$$

где $C_{осм}$ - осмотический клиренс,

$U_{осм}$ - осмоляльность мочи,

$P_{осм}$ - осмоляльность плазмы,

V - минутный диурез.

Если осмоляльность мочи равна осмоляльности плазмы крови ($U_{осм} = P_{осм}$), то осмотический клиренс равен минутному диурезу ($C_{осм} = V$). В этом случае почка не выполняет никакой работы по регулированию водного обмена.

Если осмоляльность мочи больше осмоляльности плазмы крови

($U_{осм} > P_{осм}$), то почка концентрирует мочу. Концентрационная функция нарушается, как правило, раньше.

Если осмоляльность мочи меньше осмоляльности плазмы крови

($U_{осм} < P_{осм}$), то почка разводит мочу. Функция осмотического разведения мочи обычно нарушается позднее.

Воду, выделяемую с мочой, условно делят на две фракции:

1. Воду, обеспечивающую осмоляльность мочи, равную осмоляльности плазмы крови, то есть ту воду, которая попадает в мочу по законам осмоса без активной работы канальцев нефрона.
2. Чистую от солей осмотически свободную воду.

$$C_{H_2O} = V - C_{осм.}, \text{ или } V = C_{H_2O} + C_{осм.}$$

Клиренс свободной воды позволяет оценить эффективность водовыделительной функции почек. Часто данным методом пользуются при проведении водной нагрузки.

Если моча гиперосмолярная, определяют реабсорбцию осмотически свободной воды (T_{H_2O}).

$$T_{H_2O} = C_{осм.} - V$$

Обычно реабсорбцию осмотически свободной воды оценивают при проведении пробы с депривацией (при ограничении жидкости).

Следует помнить, что концентрирующая функция почек изменяется в течение суток, что связано с суточными ритмами выделения АДГ, а также диетой, температурой окружающей среды и др. Максимальное концентрирование мочи наблюдается в утренние часы. У новорожденных детей и людей пожилого возраста концентрационная функция снижена. Функция концентрирования мочи, как было указано ранее, нарушается раньше, чем функция осмотического разведения мочи.

VI. ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ

Для диагностики заболеваний почек и контроля за проводимой терапией информативным и доступным методом является исследование мочи. Различают общий анализ мочи, определение отдельных показателей, микроскопию осадка мочи, анализ мочи по Нечипоренко, биохимическое исследование мочи и другие специальные методы.

Результаты анализа и их интерпретация зависят от многих факторов, которые в реальной жизни не всегда учитываются. Много ошибок связано со сбором и хранением биологического материала. Для анализа в зависимости от задач собирают разовую порцию порцию мочи - утреннюю или случайную, среднюю порцию мочи, суточную мочу.

1. Правила сбора и оформления анализа мочи.

Скрининговым (отборочным) методов выявления заболеваний почек или мочевыводящих путей является общий анализ мочи. Для стандартизации условий при плановом проведении исследования и диспансеризации населения собирают всю порцию мочи после туалета наружных половых органов утром в одну посуду. Полная порция мочи нужна для того, чтобы выявить любую патологию, связанную как с заболеваниями почек, так и заболеваниями мочевыводящих путей. При обнаружении патологии могут проводиться дополнительные исследования, направленные на установление ее локализации. Моча должна исследоваться не позднее, чем через 2 часа после сбора. При длительном хранении моча становится более щелочной, часть солей при охлаждении до комнатной температуры может выпасть в осадок, а некоторые клеточные элементы, например, эритроциты, разрушиться. Данное правило на практике часто нарушается не только среди амбулаторных больных, но и пациентов стационара, что приводит к ошибкам, не связанным с работой лаборатории (внелабораторные ошибки). В экстренных ситуациях может быть исследована случайная порция мочи, однако некоторые параметры

у нее могут отличаться от показателей утренней порции. Контейнер для сбора мочи необходимо тщательно вымыть. Следы детергентов (моющих средств) могут приводить к ошибкам.

Анализ сопровождается направлением, в котором указаны ФИО, пол, возраст пациента, предполагаемый диагноз, проводимая терапия. Это связано с тем, что

- нормы отличаются у пациентов разного пола и возраста,
- диагноз в направлении помогает более эффективной и слаженной работе специалистов различных подразделений КДЛ,
- ряд фармакологических препаратов влияет на результаты лабораторных исследований, например, аскорбиновая кислота.

Для анализа мочи по Нечипоренко собирают среднюю порцию мочи. Нефрологи советуют мочу собирать, не прерывая струи. Считается, что первая порция мочи выявляет воспалительные процессы в мочеиспускательном канале, средняя порция мочи выявляет патологию почек, а последняя - патологию мочевого пузыря. В определенном смысле данное разделение условно, однако средняя порция более «чистая». Анализ мочи по Нечипоренко не рекомендуется сдавать в один день с общим анализом мочи, что на практике постоянно нарушается. Скрининговым является общий анализ мочи. Если его показателей недостаточно для постановки диагноза и назначения лечения, проводится анализ мочи по Нечипоренко. Неправильное назначение анализов приводит к необоснованной затрате средств, нагрузке лаборатории ненужной работой и неадекватности интерпретации полученных результатов.

При сборе суточной мочи первая утренняя порция мочи, например, в 7ч утра, выливается. Далее все порции собираются в одну посуду. Последнюю порцию добавляют в 7 ч утра следующего дня, т.е. ровно через сутки. Если к моче необходимо добавить консервант, например, кислоту, его добавляют к первой порции мочи в ту же посуду. Моча должна храниться в темном прохладном месте для предотвращения роста бактерий. Перед отправкой в лабораторию необходимо убедиться, что моча хорошо перемешана и объем измерен правильно, так как плохое перемешивание и неправильное измерение объема автоматически приведет к ошибке в результатах.

2. Общий анализ мочи.

Общий анализ мочи складывается из оценки физических свойств, химического исследования и микроскопии осадка.

2.1. Физические свойства мочи

Физические свойства мочи включают количество, цвет, мутность и плотность.

Количество мочи зависит от разных факторов, поэтому патология предполагается только при очень малых и больших объемах.

Цвет мочи в норме включает все оттенки желтого. Особое внимание заслуживает красный цвет мочи. Если моча красная и мутная, это свидетельствует о макрогематурии («цвет мясных помоев»). Красная и прозрачная моча может встречаться при наличии гемоглобина, миоглобина, порфиринов, некоторых лекарств или пищевых красителей. Причину красного цвета мочи всегда нужно выяснять. В редких случаях цвет мочи при стоянии меняется с желтого на красный, что может наблюдаться при редком

наследственном заболевании - печеночной порфирии Шведского типа за счет превращения низкомолекулярных неокрашенных предшественников порфиринов (дельта-аминолеулиновой кислоты и порфобилиногена) в окрашенные в красный цвет порфирины. Моча «цвета пива» наблюдается при наличии прямого билирубина.

Прозрачность. Считается, что свежевыпущенная моча прозрачна. Мутность может быть обусловлена клетками, солями, слизью и бактериями. Оценка прозрачности по шкале полная - неполная, предполагает чтение газетного шрифта через пробирку с мочой. Опыт показывает, что шрифт в лабораториях не читают. Поэтому в бланке лучше указывать прозрачная, мутноватая или мутная в соответствии с визуальной оценкой.

Плотность. Плотность мочи зависит от времени суток, приема и потери жидкости и др. Как указывалось ранее, разброс плотности в течение суток может быть значительным. Утренняя порция мочи, как правило, концентрированная, следовательно, ее плотность больше плотности плазмы крови (> 1010 г/л). Измерение плотности в большинстве лабораторий проводится урометром. Перед измерением плотности перед отливанием в цилиндр мочу необходимо тщательно перемешать для равномерного распределения форменных элементов по всему объему мочи. Важно знать, при какой температуре откалиброван урометр, так как изменение температуры на 3°C меняет плотность на 1 г/л. При увеличении температуры плотность уменьшается. Плотность мочи увеличивает глюкоза (1% на 4 г/л), белок (4 г/л белка на 1 г/л) и соли. Плотность измеряется в г/л или в г/мл, например, 1018 г/л соответствует 1,018 г/мл.

При малом количестве мочи плотность можно измерять с помощью рефрактометра по коэффициенту преломления света или с помощью диагностических полосок.

2.2. Химическое исследование мочи.

Обязательное химическое исследование мочи включает определение pH, белка и глюкозы. К дополнительным методам, проводимым по показаниям, относится определение кетоновых тел, билирубина, уробилиноидов, гемоглобина (Hb) и миоглобина (Mb), нитритов.

Химическое исследование мочи проводится двумя основными способами:

- 1). Определение параметров традиционными химическими методами.
- 2). Определение параметров с помощью диагностических полосок.

Каждый из этих способов имеет свои преимущества и недостатки, которые будут изложены ниже.

При определении химических параметров традиционными методами мочу необходимо перемешать, отцентрифугировать (1500 об/мин 10 мин) и нужные показатели определять в надосадочной жидкости (супернатанте). После центрифугирования слизь и клеточные элементы осаждаются, прозрачность повышается и возможность ошибки при определении снижается. Если моча кислая, то остальные параметры определяются согласно методике. При щелочной моче ту часть супернатанта, которая используется для

химического исследования, необходимо подкислить несколькими каплями слабой уксусной или соляной кислоты. Это связано с тем, что в щелочной моче ряд показателей (белок, билирубин и др.) могут быть ложноотрицательными, так как химическая реакция рассчитана на нормальную слабокислую мочу. Подкисление или подщелачивание мочи также позволяет растворить ряд солей.

Реакция (pH) мочи. Так как почки осуществляют специальную функцию подкисления мочи, у здорового человека моча, как правило, слабокислая (pH 5,5-6,5). Однако в некоторых ситуациях моча может быть либо более кислой, либо щелочной, причем реакция мочи не всегда соответствует реакции плазмы крови, например, при гипокалиемии кислая моча выделяется на фоне щелочной реакции крови (алкалозе). Обычно с течением времени моча ощелачивается. При туберкулезе почек pH мочи стабильно кислый в течение суток (Табл.10).

pH мочи определяется с помощью индикаторных полосок, что просто и достаточно точно. Реактив Андреева позволяет грубо определить реакцию мочи - кислая, нейтральная, щелочная.

Таблица 12

Реакция мочи при различных видах патологии.

Реакция мочи	Клинические ситуации
Кислая	Белковая пища, диабетическая кома, лихорадочные состояния, заболевания почечной паренхимы, туберкулез почек, лейкозы, избыток мочевой кислоты и уратов, гипокалиемия.
Щелочная	Углеводистая и овощная диета, инфекции почек и мочевыводящих путей, диарея, рассасывание отеков.

Белок в моче.

Определение белка в моче является одним из наиболее важных показателей при диагностике заболеваний почек. Этот параметр определяется в любой лаборатории, однако именно с ним возникает наибольшее количество сложностей.

У каждого человека в любое время суток выделяется небольшое количество белка. Установлено, что за сутки с мочой выделяется от 50 до 150 мг белка (0,05-0,15 г/сутки). Больше белка выделяется в дневное время, особенно при наличии физической нагрузки, меньше - в ночное время в спокойном состоянии. Выделение белка связано с работой нефрона, так как белки фильтруются в клубочках, затем реабсорбируются в канальцах. При всем совершенстве механизма реабсорбции почки не в состоянии вернуть из мочи

профильтрованные вещества полностью. Небольшое количество обязательно остается в моче. Следовательно, все соединения, которые находятся в моче, в просвет канальцев попадают из плазмы крови. Все вещества, которые попали в фильтрат, обязательно присутствуют в конечной моче, но иногда в таком малом количестве, что обычными химическими методами не определяется. К таким веществам относятся белок, глюкоза, аминокислоты и некоторые другие. Кроме того, незначительное количество белка выделяется в мочу клетками почечного эпителия.

Белок мочи здорового человека состоит из:

- А). Белков, которые не реабсорбировались (40% составляет альбумин).
- Б). Белка мочевого тракта (Тамма-Хорнфалля).
- В). Некоторых других белков.

Фильтрация белков ограничена ОММ (< 70000 Д), формой молекулы и наличием отрицательного заряда. Альбумин (ОММ 65000 Д), который составляет около половины белков плазмы крови, в моче составляет мизерную часть, так как фильтруется не более 1% альбумина. Низкое содержание альбумина в первичной моче связано с тем, что альбумин практически не фильтруется из-за наличия отрицательного заряда молекулы и отрицательного заряда базальной мембраны, которые взаимно отталкиваются. При минимальных повреждениях клубочков на начальных стадиях заболевания почек (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, гломерулонефрит и др.), снижается отрицательность зарядамембраны, что сопровождается увеличением фильтрации альбумина. У пациента возникает **микроальбуминурия**, которая является информативным тестом для выявления начальной стадии заболевания почек. В частности, по материалам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определение микроальбумина является обязательным тестом для пациентов с сахарным диабетом

Другие белки фильтруются в соответствии с ОММ, которая не должна превышать 70000 Д. Следовательно, через почечный фильтр проходят легкие цепи иммуноглобулинов (ОММ 17000 Д), миоглобин (17000 Д), гемоглобин (68000 Д), альфа-амилаза (48000 Д) и др. Попавшие в первичную мочу белки почти полностью реабсорбируются путем пиноцитоза, и только незначительная часть остается и выделяется с мочой.

В России принято за следы принимать количество белка, равное $0,033$ г/л. Эта величина спорная, установлена такими методами, которые не позволяют гарантировать степень точности до 3-го знака после запятой. В ряде стран за следы белка принимают значение, равное $0,1$ г/л. Если уровень белка превышает допустимое значение, у пациента выявляют **протеинурию** (Табл.11).

Различают два основных вида протеинурий.

1. Функциональную, не связанную с органическим поражением тех или иных органов.
2. Органическую, связанную со структурным или метаболическим поражением тех или иных органов.

Органическая протеинурия разделяется на:

- 2.1 Преренальную протеинурию, связанную с избытком низкомолекулярного белка в плазме крови.
- 2.2 Ренальную протеинурию, обусловленную заболеваниями почек.
- 2.3 Постренальную протеинурию, сопровождающую воспалительные заболевания мочевыводящих путей (МВП), половых органов или вызванную нарушением оттока мочи.

Примером функциональной протеинурии может служить протеинурия напряжения, например, при тяжелой физической работе, протеинурия при гипертермии, ортостатическая протеинурия, связанная с изменением положения тела. При протеинурии при гипертермии анализ необходимо повторить после нормализации температуры тела. Ортостатическая протеинурия, которая встречается часто в подростковом возрасте, нуждается в наблюдении, так как в 15-20% случаев она может быть связана с анатомическими или гистологическими аномалиями почек.

Органическая протеинурия связана не только с заболеваниями почек. Так, при преренальной протеинурии повышение белка в моче обусловлено увеличением его фильтрации из-за повышенного содержания низкомолекулярного белка в плазме крови. Например, при миеломной болезни в плазме крови накапливается большое количество легких цепей иммуноглобулинов с ОММ 17 000 Д, которые легко проходят в мочу. При синдроме длительного раздавливания фильтруется низкомолекулярный миоглобин, который скапливается в канальцах, создавая механическое препятствие оттоку мочи, а затем может вызывать острый некроз канальцев. Постренальная протеинурия наблюдается при цистите, закупорке мочеточника опухолью, некоторых заболеваниях половых органов и т.д.

Ренальная протеинурия связана с заболеваниями почек. Она может быть связана с повышением фильтрации белка (клубочковая), с нарушением реабсорбции белка (канальцевая), или с тем и другим одновременно (смешанная). Наиболее выражена клубочковая протеинурия. Так, при ОПН содержание белка в моче кратковременно может превышать уровень белка в плазме крови (норма белка в плазме крови примерно 65-85 г/л).

Табл.13

Виды протеинурий.

Функциональная	Органическая		
Ортостатическая Напряжения Гипертермия	Преренальная - избыток низкомолекулярного белка (миелома, Краш-синдром и др.)	Ренальная - клубочковая, канальцевая, смешанная (болезни почек)	Постренальная (воспалительные заболевания МВП и половых органов)

В зависимости от количества выделяемого за сутки белка различают

умеренную протеинурию	до 1 г/сутки,
среднюю протеинурию	до 3 г/сутки,
выраженную протеинурию	более 3 г/сутки.

Если количество выделяемого белка превышает 3,5 г/сутки, у пациента диагностируется **нефротический синдром**, т.е. синдром, который характеризуется выраженной протеинурией, гипопроотеинемией, гиперлипидемией и отеками. Первые два признака являются обязательными. Гипопроотеинемия обусловлена протеинурией - потерей белка через почки. Снижение уровня белка, особенно альбумина, в плазме крови приводит к снижению онкотического давления и задержке воды в тканях, или, другими словами, отекам. Отеки при нефротическом синдроме относятся к разряду безбелковых. Причина гиперлипидемии окончательно не установлена. Одним из предположений является повышение содержания липидов как компенсация снижения белка.

Причинами нефротического синдрома (НС) могут быть:

1. Заболевания почек (гломерулонефриты, липоидный нефроз, нефропатия беременных и др.).
2. Общие системные заболевания с периодическим течением (амилоидоз, красная системная волчанка, ревматизм, серповидно-клеточная анемия, сахарный диабет и др.).
3. Инфекции (сифилис, малярия, туберкулез и др.).
4. Токсические агенты (тяжелые металлы, противосудорожные препараты и др.).
5. Аллергические влияния (змеиный яд, вакцинация, введение сывороток).
6. Нарушение кровообращения (крайне редко).

НС может встречаться у лиц любого возраста, но чаще он наблюдается у детей до 5 лет и у взрослых до 35 лет. Количество выделяемого белка может колебаться от 3,5-6 до 20-50 г/сутки. От того, какой белок выделяется - низкомолекулярный или высокомолекулярный, зависит прогноз заболевания. Если с мочой выделяется низкомолекулярный белок, например, альбумин, прогноз заболевания благоприятен, и протеинурию классифицируют как селективную (избирательную). Это значит, что почки фильтруют тот белок, который легко проходит через почечный фильтр. Если с мочой выделяется высокомолекулярный белок, например, альфа-2-макроглобулин, иммуноглобулины, прогноз заболевания неблагоприятен, и протеинурию классифицируют как неселективную. Это значит, что почки фильтруют любой белок, избирательность почечного фильтра нарушена.

Для оценки селективности протеинурии обычно используют клиренсовые методы и электрофорез белков. В нашей стране чаще проводят электрофорез белков мочи параллельно с электрофорезом белков сыворотки крови. Как правило, электрофореграмма белков мочи дополняет электрофореграмму сыворотки крови. Электрофорез белков мочи - трудоемкая и длительная процедура, так как включает этапы диализа мочи, концентрирования мочи и непосредственно электрофореза белков мочи и сыворотки крови. В настоящее время появились приборы для электрофореза белков мочи, которые позволяют провести разделение фракций без диализа и концентрирования. Это высокочувствительные тесты, позволяющие выявить гломерулярную, тубулярную и смешанную протеинурии. Кроме того, с помощью электрофореза можно определить

белок Бенц-Джонса, который встречается при миеломной болезни и аналогичных заболеваниях. Другие методы определения данного белка не унифицированы.

Методы определения белка в моче делятся на качественные, полуколичественные и количественные. Сначала рекомендуется проводить качественное определение белка, а затем в пробах с положительным результатом - количественное. При определении белка в моче измеряется весь растворимый белок, попавший в мочу. Задача лаборатории заключается в том, чтобы выявить белок, а затем с помощью дополнительных методов определить источник его происхождения.

Самым чувствительным *качественным методом* является проба с 20% сульфосалициловой кислотой. Проба простая, быстрая, надежная, дешевая и доступна любой клинико-диагностической лаборатории. При добавлении кислоты белок коагулирует, раствор мутнеет. Результат оценивается визуально на темном фоне по сравнению с интактной мочой. Пробу щелочной мочи требуется подкислить для исключения ложноотрицательных результатов. Анализ проводится в моче после центрифугирования. При наличии значительных количеств гемоглобина и миоглобина преципитат белка будет иметь коричневый оттенок.

К полуколичественным методам относится определение белка путем наслаивания на пробу мочи 50% азотной кислоты или реактива Ларионовой, а также определение белка в моче с помощью диагностических полосок. Результаты метода наслаивания зависят от освещения, времени оценки пробы, остроты зрения, добросовестности и опыта лаборанта. Появление между второй и третьей минутой тонкого кольца преципитата на границе раздела двух сред теоретически соответствует 0,033 г/л белка в пробе. Эта величина в определенной степени условна, но у нас принята. Если кольцо широкое или появилось раньше, мочу разводят до тех пор, пока первоначальные условия не будут соблюдены. В этом случае 0,033 г/л умножают на разведение. Метод субъективный, может быть использован в лабораториях, не оснащенных фотометрами. В настоящее время не унифицирован.

К количественным методам относится определение белка в моче биуретовым методом, который очень трудоемкий и в лабораториях обычно не используется, методом турбидиметрии на фотометре с 3% сульфосалициловой кислотой, и с пирогалловым красным. Определение белка с сульфосалициловой кислотой - наиболее доступный и распространенный метод, приводимый практически во всех руководствах. Для получения достоверных результатов необходимо правильно построить калибровочный график, точно выдерживать время инкубации, отмечая начало инкубации по первой пробе, перемешивать реакционную смесь перед измерением, ставить бланк образца (пробу мочи с физ. раствором). Наиболее чувствительным и надежным является определение белка с пирогалловым красным, так как краситель одинаково хорошо реагирует с белками различных классов. В результате реакции комплексообразования реагента с белком красный цвет раствора переходит в синий. Метод также рекомендуется для определения белка в ликворе.

Глюкоза в моче. Определение глюкозы в моче относится к разряду обязательного химического исследования. Глюкоза, являясь низкомолекулярным водорастворимым

соединением, легко фильтруется в клубочках, затем реабсорбируется в канальцах. Фильтрация глюкозы в неповрежденном клубочке практически ничем не лимитируется. Реабсорбция относится к разряду сложных процессов. Она зависит от наличия энергии (АТФ), активности ферментов, ионного состава и т.д. Поэтому реабсорбция глюкозы ограничена возможностями канальцевого аппарата. У здорового человека способность канальцев реабсорбировать глюкозу значительно выше, чем количество ее поступления, поэтому практически вся глюкоза возвращается в кровь. Как указывалось ранее, несмотря на уникальность и совершенство нефрона, полностью реабсорбировать глюкозу, как и другие вещества, почка не может, поэтому в моче любого человека глюкоза присутствует, но уровень ее очень мал и примерно составляет 0,1-0,8 ммоль/л и не более 2,78 ммоль/сутки. Физиологический уровень глюкозы в моче не определяется обычными лабораторными методами, поэтому тесты дают отрицательный результат.

Появление определяемой глюкозы в моче может быть связано

- с повышением уровня глюкозы в крови (гипергликемией),
- со снижением реабсорбции глюкозы в почках.

Нормальный уровень глюкозы в крови натощак составляет примерно 3,5-6 ммоль/л. Уровень глюкозы зависит от возраста (повышается), метода определения и от биологического материала, в котором проводится исследование. Так, в сыворотке и плазме крови содержание глюкозы на 8-10% выше, чем при определении в цельной крови. У пациента на смешанном питании содержание глюкозы в крови после приема пищи повышается, достигая максимума примерно через час. Однако при нормальном потреблении глюкозы печенью, мышцами и другими органами он обычно не повышается более, чем в 1,7-1,8 раза и не превышает уровня 9-10 ммоль/л. При повышении уровня глюкозы в крови ее фильтрация также увеличивается, но реабсорбционной мощности почек достаточно для возвращения профильтровавшейся глюкозы в кровь, поэтому уровень глюкозы в моче остается нормальным и обычными методами не определяется. При более высоком содержании глюкозы в крови (гипергликемии) она также легко фильтруется, но энергетических или ферментативных возможностей почек становится недостаточно, чтобы вернуть глюкозу в кровь. Глюкоза появляется в моче и определяется обычными лабораторными методами. У пациента наблюдается глюкозурия. Предельный уровень глюкозы в крови, при котором она появляется в моче, называется почечным порогом для глюкозы, а глюкоза - пороговой величиной. Почечный порог для глюкозы индивидуален. У ребенка он выше: 10,5-12,5 ммоль/л, у взрослого человека - 9-10 ммоль/л. У ряда больных сахарным диабетом почечный порог значительно повышается, и глюкоза в моче не всегда определяется при повышенных значениях глюкозы в крови. Так как глюкоза относится к осмотически активным веществам, она в моче действует как осмотический диуретик, увеличивая объем выделяемой жидкости. Для пациентов с глюкозурией характерна полиурия.

Гипергликемия выше почечного порога всегда вызывает глюкозурию, независимо от этиологии. Следовательно, панкреатические гипергликемии (сахарный диабет, панкреатит), и внепанкреатические гипергликемии (алиментарная, нервная, гормональная, при заболеваниях печени), сопровождаются глюкозурией. Алиментарная (пищевая) гипергликемия возникает после приема одномоментно более 100 г глюкозы.

Практика показывает, что часто забывают о другом виде глюкозурии, связанном со снижением реабсорбции глюкозы в канальцах, так называемой почечной (ренальной) глюкозурии. При врожденном (первичном) или приобретенном в результате органического поражения почек (вторичном) нарушении работы ферментных систем, или, реже, недостатке химической энергии способность почек реабсорбировать глюкозу снижается, что выражается уменьшением почечного порога для глюкозы и появлением глюкозы в моче при нормальном или низком уровне глюкозы в крови. По литературным данным, почечный порог может снижаться до 6-0,8 ммоль/л. Так как уровень глюкозы в крови определяется поступлением глюкозы с пищей, потреблением глюкозы тканями и выделением глюкозы почками, резкое снижение почечного порога приводит к значительному выделению глюкозы с мочой и снижению уровня глюкозы в крови. Таким образом, глюкозурия может быть причиной гипогликемии (Табл.12).

Таблица 14

Основные причины гипер- и гипогликемий и глюкозурии.

Глюкоза в крови	Глюкозурия
Гипергликемии	
1. Панкреатические (сахарный диабет, гемохроматоз, острый панкреатит, панкреатический цирроз	Как следствие гипергликемии
2. Внепанкреатические (алиментарные, нервные, гормональные, печеночные)	Почечный порог
Нормальные значения	Почечные:
Гипогликемии (обеднение гликогеновых депо или неиспользование их, усиление ассимиляции глюкозы, избыточное выделение глюкозы)	первичные вторичные беременных

Из изложенного выше следует, что тест на глюкозу в моче не может играть роль диагностического при выявлении сахарного диабета, так как есть ряд других причин, вызывающих глюкозурию. С другой стороны, тест очень важен при химическом исследовании мочи, поскольку позволяет определить тактику обследования пациента.

Качественное определение глюкозы в моче проводят с реактивом Гайнеса. Метод относится к унифицированным, хотя не отличается высокой чувствительностью и надежностью.

В последнее время определение глюкозы в моче проводят полуколичественно с помощью диагностических полосок. Чувствительность полосок у разных производителей может отличаться, однако в среднем она составляет около 2 ммоль/л и физиологическую концентрацию глюкозы в моче не определяет. Ряд веществ, например, аскорбиновая кислота могут влиять на результаты теста, поэтому необходимо внимательно ознакомиться с инструкцией.

Количественное определение глюкозы может проводиться поляриметрическим методом и химическими ферментативными методами, которые используются для определения глюкозы в крови (глюкозооксидазный, гексокиназный). Определение концентрации глюкозы с помощью поляриметра основано на свойстве сахаров вращать плоскость поляризованного света вправо. По степени отклонения луча определяют содержание глюкозы в моче. Обязательное условие определения - прозрачность мочи. К мутной и окрашенной моче добавляют подкисленный уксуснокислый свинец и фильтруют. Некоторые фармакологические препараты, например, тетрациклины, также обладают оптической активностью и могут давать ложноположительные результаты.

При количественном определении глюкозы ферментативными методами проба мочи разводится в 10-20 раз физ. раствором, затем результат умножают на разведение.

Формула перевода концентрации глюкозы с ммоль/л в г/100 мл (%):

$$\text{С глюкозы г/100мл (\%)} = \text{С глюкозы ммоль/л} \times 0,018$$

Формула перевода концентрации глюкозы с ммоль/л в г/л:

$$\text{С глюкозы г/л} = \text{С глюкозы ммоль/л} \times 0,18$$

При определении глюкозы в суточной моче необходимо добавлять консервант (тимол, толуол и т.д.) для предотвращения потребления глюкозы бактериями. Моча должна храниться в темном прохладном месте.

Кетоновые тела. Кетоновые тела образуются в печени из продуктов липолиза и кетогенных аминокислот, а также как побочные продукты при β -окислении жирных кислот. Кетоновые тела поступают в кровь, а затем фильтруются в мочу. За сутки выделяется 20 -50 мг кетоновых тел. (Табл.13).

Табл.15

Содержание кетоновых тел в крови и моче.

Кетоновые тела	Содержание в крови	Содержание в моче	Метод определения
Ацетоуксусная кислота	<1 ммоль/л	30-45 %	Нитропруссид натрия (реакция Легалья)

β-оксимасляная кислота	20-270 мкмоль/л	60-70 %	Ферментный
Ацетон	<0,34 ммоль/л	3-4 %	Газожидкостная хроматография, реакция Легала

Принятым методом определения кетоновых тел является проба с нитропруссидом натрия (реакция Легала). Чувствительность метода составляет около 50 мг/л. Особенность исследования заключается в том, что данный метод позволяет определить наличие ацетоуксусной кислоты и ацетона, причем чувствительность пробы к ацетону в 20-30 раз ниже, чем чувствительность к ацетоуксусной кислоте. β-оксимасляная кислота с помощью данной пробы не определяется, хотя она составляет основную часть кетоновых тел и образуется в большом количестве при декомпенсации сахарного диабета. При лечении больных сахарным диабетом инсулином β-оксимасляная кислота превращается в ацетоуксусную, что свидетельствует об эффективности лечения, но по пробе Легала уровень кетоновых тел возрастает, так как данным методом определяется ацетоуксусная кислота.

Повышение уровня кетоновых тел наблюдается при ряде заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, особенно обмена липидов. Так, уровень ацетоуксусной кислоты повышается при диабетическом кетоацидозе, избыточном введении инсулина, длительном голодании, строгом ограничении углеводов в диете, при упорной рвоте, после наркоза, при повышении уровня метаболизма (лихорадка, тиреотоксикоз), беременности, стрессе. Некоторые лекарственные препараты (цистеин, леводопа и др) могут приводить к ложноположительным результатам.

β-оксимасляная кислота повышается при алкогольном кетоацидозе, молочнокислом ацидозе, шоке, болезнях печени, инфекциях, отравлении фенформинами и салицилатами. Высокий уровень β-оксимасляной кислоты, наблюдаемый при диабетическом кетоацидозе, снижается при его лечении инсулином на фоне роста концентрации ацетоуксусной кислоты. Определение β-оксимасляной кислоты - более надежный тест в мониторинге лечения больных диабетическим кетоацидозом, но для ее определения нужно использовать ферментный метод, который доступен не каждой лаборатории.

Уровень ацетона повышается при диабетическом и голодном кетоацидозе, истощении, строгом ограничении углеводов, отравлении изопропанолом. Пробой Легала ацетон определяется, но с более низкой чувствительностью, рекомендуемым методом является газожидкостная хроматография.

При диабетическом кетоацидозе появление кетоновых тел сочетается с наличием глюкозы в моче. У пациентов с выраженной алкогольной интоксикацией проба Легала может быть отрицательной, так как кетоновые тела представлены, в основном, β-оксимасляной кислотой, которая данной пробой не определяется.

Желчные пигменты. К желчным пигментам, определяемым в моче, относится билирубин и уробилиноиды или уробилиновые тела. Билирубин образуется при

расщеплении гема в клетках ретикуло-гистеоцитарной системы и называется свободным билирубином. Он не дает прямой реакции с диазосмесью, поэтому принятое название билирубина - непрямой билирубин. Непрямой билирубин является токсичным жирорастворимым веществом, которое легко проходит в те органы и ткани, которые наиболее проницаемы для гидрофобных веществ, а именно: в нервные клетки и жировую ткань. Через почечный фильтр, проницаемый только для гидрофильных соединений, непрямой билирубин не проходит. Исключение составляют новорожденные дети до 7-10 дневного возраста, почки которых в ряде случаев могут пропускать непрямой билирубин. В печени к непрямому билирубину присоединяется глюкуроновая кислота, которая меняет свойства билирубина: он становится гидрофильным и теряет свою токсичность. Билирубин с глюкуроновой кислотой называется конъюгированным, он выделяется в желчь, а так как дает прямую реакцию с диазосмесью называется прямым билирубином. Прямой билирубин проходит через почечный фильтр. Обычная концентрация билирубина в крови очень мала (менее 21 мкмоль/л), а прямой билирубин может составлять от 0 до 25% общего билирубина. Так как через почки фильтруется только прямой билирубин, которого в крови ничтожное количество, в моче билирубин практически отсутствует. Повышение уровня прямого билирубина в крови выше почечного порога приводит к появлению прямого билирубина в моче. Моча приобретает «цвет пива». Все заболевания, сопровождающиеся ростом прямого билирубина, вызывают появление билирубина в моче. К таким заболеваниям относятся механическая и паренхиматозная желтухи, синдромы Дабина-Джонсона и Ротора.

Уробилиноиды являются продуктами превращения билирубина в желчевыводящих путях или кишечнике под действием кишечной флоры. Известно 4 уробилиноида, но на практике приходится встречаться с двумя: уробилиногеном и стеркобилиногеном. Уробилиноген образуется в желчевыводящих путях, всасывается в кишечнике и с кровью воротной вены возвращается в печень, где разрушается до пирролов. У здорового человека уробилиноген не попадает в общую систему кровообращения, отсутствует в крови и, соответственно, в моче. Повышение уровня уробилиногена в крови и моче наблюдается при заболеваниях печени, например, гепатитах, и некоторых наследственных билирубинемиях (синдромы Дабина-Джонсона и Ротора). Стеркобилиноген, образующийся в кишечнике, частично всасывается через геморроидальные вены в кровь и выделяется с мочой. Примерный уровень стеркобилиногена в моче составляет 5-17 мкмоль/л. Основная масса неокрашенного стеркобилиногена в прямой кишке под действием кислорода воздуха превращается в окрашенный стеркобилин и обеспечивает нормальный цвет кала. При холестазах нарушается поступление желчи в кишечник и содержание стеркобилиногена снижается вплоть до полного отсутствия в кале (ахоличный кал) и моче. При гемолитических желтухах, сопровождающихся избыточным выделением билирубина в желчь, уровень стеркобилиногена и в кале, и в моче повышается.

Уробилиноид, определяемый в моче, называют часто уробилиногеном, так как он выделяется с мочой, хотя по химической структуре это стеркобилиноген. Для разделения уробилиноидов необходима высокоэффективная жидкостная хроматография, которая недоступна обычным клинико-диагностическим лабораториям. Те методы, которые реально используются, не позволяют разделить уробилиноиды по химической структуре и определяют их суммарное количество.

Прямой билирубин, выделяемый почками, окрашивает мочу в «цвет пива». Уробилиноиды могут при большом количестве придать красноватый оттенок моче, но, как правило, заметного изменения окраски не наблюдается. Для появления красноватой окраски необходимо

- выделение стеркобилиногена в количествах, превышающих в десятки раз значения нормы, например, при гемолизе, связанном с переливанием несовместимой крови,

- моча должна несколько часов постоять на воздухе, чтобы неокрашенный стеркобилиноген под действием кислорода воздуха превратился в окрашенный стеркобилин.

Анализ мочи на желчные пигменты подразумевает два исследования: определение билирубина и уробилиноидов, при этом уробилиноиды мочу окрашивают редко. Сочетание билирубина и уробилиноидов в моче может быть самое разное в зависимости от природы заболевания. Во многих лечебных учреждениях существует тенденция отождествлять анализ мочи на желчные пигменты с анализом мочи на билирубин. Примеры, приведенные в таблице 14, помогут понять это заблуждение.

Табл. 16

Билирубин и уробилиноиды в моче при некоторых видах патологии.

№	Билирубин	Уробилиноиды	Патология
1	Отр.	N	Здоровые люди (стеркобилиноген)
2	Отр.	↑	Гемолиз, запоры (стеркобилиноген), с-мы Дабина-Джонсона, Ротора (ремиссия), младенцы 10-14 дней с заболеваниями печени, начало гепатита (уробилиноген)
3	Отр.	Отр.	Выраженный дисбактериоз, поносы.
4	+	N	Выздоровление при паренхиматозной желтухе (уробилиноген)
5	+	↑	Синдромы Дабина-Джонсона, Ротора, обострение (уробилиноген)
6	+	Отр.	Механическая желтуха, разгар паренхиматозной

Примечание: N - норма, + - определяется, ↑ - повышено.

Методы определения билирубина. Самой чувствительной пробой на билирубин является проба Фуше. Качество пробы зависит от pH мочи, поэтому щелочную мочу перед определением надо подкислить. Более простая и распространенная, но менее чувствительная, проба Розина с раствором Люголя.

Методы определения уробилиноидов. Химические методы определения уробилиноидов требуют использования растворителей, специальной посуды и зависят от качества исполнения, поэтому уробилиноиды лучше определять с помощью диагностических полосок.

Гемоглобин. Гемоглобин относится к группе гемопротеидов и состоит из содержащего железо гема и белка глобина. При естественном разрушении эритроцитов в плазму крови поступает небольшое количество гемоглобина, не превышающее 40 мг/л. Так как гемоглобин имеет ОММ 68000 Д, он проходит через почечный фильтр. В плазме крови соединяется с белком гаптоглобином, что увеличивает ОММ до 160-320 кД и ограничивает фильтрацию гемоглобина. При внутрисосудистом гемолизе различного генеза и превышении содержания свободного гемоглобина в плазме крови резервной способности его связывания гаптоглобином, он накапливается в плазме крови и фильтруется в мочу. У таких пациентов и плазма крови, и моча приобретают красную окраску, а в моче могут обнаруживаться свободный гемосидерин. Гемоглобин в моче может также появиться из разрушенных или измененных (потерявших гемоглобин) эритроцитов.

Методы определения гемоглобина. Качественным методом определения гемоглобина может быть любой метод на следы крови. Например, бензидиновой пробы или ортотолединовой реакции. Для определения гемоглобина используется электрофорез белков мочи.

Миоглобин. Миоглобин также относится к группе гемопротеидов и состоит из содержащего железо гема и белка глобина. Миоглобин содержится в скелетных мышцах и миокарде, а его функция состоит в депонировании кислорода. У здорового человека уровень миоглобина очень низкий. При повреждении мышечной ткани миоглобин поступает в кровь (миоглобинемия), а из крови - в мочу (миоглобинурия). ОММ миоглобина всего 17000 Д, поэтому он легко фильтруется в клубочках. Миоглобин в моче выявляется, если его концентрация в крови достигает уровня 9-12 мкмоль/л (20-25 мг%). Миоглобинурия может быть идеопатическая, связанная с ишемией или размождением мышечной ткани (инфаркт, тромбоз, синдром длительного раздавливания), токсическая (укус змеи, осы, корень цикуты), маршевая, рбусловленная охлаждением и позиционным давлением и др. Массивная миоглобинурия приводит к закупорке миоглобином просвета канальцев, к остросу некрозу канальцев и ОПН. Моча у пациентов с выраженной миоглобинурией имеет красный цвет, который через 2-3 часа переходит в бурый, реакция резко кислая, выявляется протеинурия и часто цилиндрурия. При миоглобинуриях плазма крови не окрашена (Табл).

Качественная реакция на миоглобин основана на способности миоглобина образовывать с сульфатом аммония красно-коричневые соединения. В 5 мл мочи растворяют 2,8 г кристаллического сульфата аммония и фильтруют. Окрашенный

фильтрат указывает на наличие в моче миоглобина. Отсутствие окраски фильтрата наблюдается в присутствии гемоглобина, 80% которого осаждается реактивом. Количественное определение проводят иммунологическими методами.

Табл.17

**Лабораторные критерии дифференциальной диагностики
гемоглобинурии и миоглобинурии.**

Параметр	Гемоглобинурия	Миоглобинурия
Окраска плазмы	Окрашена в красный цвет	Не окрашена
Окраска мочи	Красно-вишневая	Красная, переходящая в бурый
Осадок мочи	Гемосидерин, эритроциты, пигментные цилиндры	В первый день нет форменных элементов
Проба с сульфатом аммония	Отрицательная (фильтрат не окрашен)	Положительная (фильтрат красно-коричневый)

2.3. Микроскопия осадка мочи.

Приготовление осадка мочи.

Микроскопия осадка мочи - это анализ, который выполняется практически во всех лабораториях. Однако, результаты, полученные в разных лабораториях, не всегда совпадают. Это связано, в большинстве случаев, с неправильным приготовлением препаратов. Для получения сравнимых результатов необходимо максимально стандартизировать методику подготовки биологического материала.

Перед центрифугированием мочу тщательно перемешивают, наливают в пробирку 10 мл и центрифугируют 10 мин при 1500 об/мин. Надосадочную жидкость сливают, если необходимо, для химического исследования, пробирку слегка встряхивают, чтобы избавиться от лишних капель супернатанта. Содержимое осадка перемешивают пластиковой пипеткой, которой затем наносят каплю на предметное стекло. Капля, нанесенная пипеткой, имеет стандартный объем. Далее капля покрывается покровным стеклом. Если стандартную каплю покрыть стандартным стеклом, толщина препарата будет примерно одинаковая, и количество форменных элементов в поле зрения будет совпадать у разных исполнителей. Препарат сначала микроскопируют на малом увеличении, а затем на большом: для монокулярного микроскопа объектив 40, окуляр 10, для бинокулярного микроскопа объектив 40, окуляр 7,5.

Различают организованный (клетки, цилиндры) и неорганизованный осадок мочи (кристаллы солей).

Организованный осадок мочи.

В организованном осадке мочи различают клетки 3-х видов эпителия - плоского, переходного и почечного, эритроциты, лейкоциты, цилиндры, грибы и бактерии.

Плоский эпителий. У мужчин плоский эпителий находится только в нижней трети мочеиспускательного канала, слущивается его мало, и в моче здоровых мужчин он практически не встречается. У женщин плоский эпителий выстилает весь мочеиспускательный канал и влагалище, поэтому у женщин он практически всегда присутствует в моче. При плохом туалете наружных половых органов количество плоского эпителия может быть столь значительным, что другие элементы осадка становятся не видны. В этом случае анализ необходимо пересдать. Плоский эпителий представляет собой крупные полигональные или округлые клетки с небольшим ядром, не окрашенные и не содержащие зернистости или включений. У девочек до пубертатного периода плоский эпителий, попавший со стенок влагалища, более мелкий и ядро у него более крупное, что иногда приводит к ошибкам микроскопии, так как плоский эпителий принимают за переходный. Пласты плоского эпителия у женщин могут быть косвенным признаком плоскоклеточной метаплазии, а при лечении рака простаты у мужчин эстрогенами может свидетельствовать об адекватности дозы.

Переходный эпителий выстилает у мужчин почечные лоханки, мочеточники, мочевой пузырь, 2/3 мочеиспускательного канала и протоки предстательной железы. У женщин - почечные лоханки, мочеточники и мочевой пузырь. Эпителий по размеру в 3-6 раз больше лейкоцита и отличается выраженным полиморфизмом. В разных отделах мочевыводящих путей он отличается по размеру, форме клетки, количеству ядер (Рис.). Так, пузырьный эпителий - это крупные округлые клетки, содержащие от 1 до 3-х ядер, эпителий мочеточников представлен вытянутыми клетками и т.д. Общими признаками является легкое окрашивание цитоплазмы в желтоватый цвет в результате контакта с урохромами мочи и наличие мелкой зернистости. Возможно появление вакуолей и капель жира. Норму составляют единичные клетки в препарате. Параметр оценивается по количеству клеток в поле зрения. Повышение содержания наблюдается при воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей, предстательной железы, при интоксикации или после наркоза. При обнаружении большого количества переходного эпителия, не подтвержденного диагнозом, рекомендуется проводить цитологическое исследование на наличие атипичных клеток.

Почечный эпителий. Почечный эпителий выстилает нефроны. Морфологически он представляет небольшие клетки в 1,5-2 раза больше лейкоцита, неправильной округлой, четырехугольной или овальной формы с достаточно крупным ядром. Почечный эпителий никогда не бывает правильной круглой формы, всегда имеются элементы угловатости (Рис.). Так как эпителий имеет длительный контакт с урохромами мочи, он окрашен в различные оттенки желтого цвета: от светло-желтого до коричнево-желтого. В клетках почечного эпителия выражены элементы дистрофии, которые проявляются крупной зернистостью, часто закрывающей ядро, наличием вакуолей и капель жира. Жировое

перерождение почечного эпителия свидетельствует о тяжести поражения. В моче, содержащей билирубин, клетки почечного эпителия набухают и выглядят более крупными, округлыми и пигментированными. В моче здорового человека почечный эпителий никогда не встречается. Он появляется в результате поражения почечной паренхимы при заболеваниях почек, при интоксикации и после наркоза.

Наиболее частые лабораторные ошибки связаны с обнаружением почечного эпителия. Для уверенности в результатах анализа необходимо обнаружение почечного эпителия сопоставить с другими параметрами, такими как белок в моче и наличие цилиндров, а также с данными анамнеза или диагнозом. Белок в моче, цилиндры, особенно эпителиальных, слущивание цепочек клеток почечного эпителия и присутствие в анамнезе заболеваний почек, наличие интоксикации или наркоза подтверждают наличие почечного эпителия в моче. При сложностях в дифференциальной диагностике клеток осадка мочи рекомендуется пользоваться набором “Седимент мочи”, который позволяет различить клетки по окраске.

Лейкоциты. В моче здоровых людей лейкоциты встречаются практически всегда. Это небольшие круглые бесцветные или сероватые клетки, в 1,5-2 раза больше эритроцитов. Как правило, лейкоциты в моче представлены сегментно-ядерными нейтрофилами (95%), реже - лимфоцитами и эозинофилами. Количество лейкоцитов зависит от пола и возраста: у мальчиков до пубертата они могут не встречаться, у мужчин 0-3 в поле зрения, у женщин - 0-5 в поле зрения. Лейкоциты в моче повышаются при заболеваниях почек и мочевыводящих путей инфекционно-воспалительного характера. Выявление высокого содержания лейкоцитов на фоне бактериурии свидетельствует о пиурии (гной в моче). В препарате лейкоциты могут быть расположено отдельно или в виде скоплений. Присутствие скоплений необходимо отмечать в бланке исследований. В моче с низкой плотностью лейкоциты могут набухать, а в условиях щелочной мочи - разрушаться.

При некоторых инфекционно-аллергических заболеваниях, а также при дисметаболических нефропатиях, содержание лимфоцитов и эозинофилов может значительно увеличиться и составлять более 15% всех лейкоцитов. Дифференциальный подсчет лейкоцитов помогает в постановке диагноза и оценке прогноза заболевания, но затруднителен в нативном препарате. С целью подсчета лейкоформулы мочи готовят уролейкоцитограмму. Мочу центрифугируют для получения осадка. При отсутствии видимого осадка его обогащают, т.е. центрифугируют весь объем мочи в одной пробирке в несколько этапов. К полученному осадку добавляют каплю сыворотки или плазмы крови как источник белка, перемешивают и делают мазок на предметном стекле. Мазок фиксируют и окрашивают красителями для окраски мазка крови, но время экспозиции уменьшают по сравнению с кровью в 2 раза. Мазок высушивают, микроскопируют и оценивают как формулу крови.

Эритроциты. В моче здоровых людей допускается присутствие единичных эритроцитов в отдельных порциях мочи. Эритроциты встречаются в виде неизменных и измененных. Неизменные эритроциты по форме похожи на диски желтовато-зеленоватого цвета, содержат гемоглобин, в препарате опалесцируют. Измененные эритроциты - это эритроциты, утратившие гемоглобин. Они похожи на кольца.

Измененные эритроциты встречаются в кислой моче. В резко щелочной моче эритроциты разрушаются. Ранее считалось, что неизменные (свежие) эритроциты попадают в мочу из мочевыводящих путей, а измененные - из почечной паренхимы. Однако, опыт показал, что эритроциты, попавшие из мочевыводящих путей, также могут терять гемоглобин, если они длительно находятся в кислой моче, например, в мочевом пузыре или емкости для сбора мочи. Разделение эритроцитов на измененные и неизменные имеет значение в том случае, если порция мочи случайная, находилась в мочевом пузыре не более 2-4-х часов, и исследовалась немедленно после мочеиспускания. Так как эти условия в большинстве случаев не соблюдаются, сотрудникам лаборатории для избежания неправильной трактовки результатов рекомендуется отмечать общее количество эритроцитов без разделения на измененные и неизменные. Форма эритроцитов зависит от осмоляльности (плотности) мочи. В моче с низкой плотностью эритроциты увеличиваются в диаметре, в ряде случаев может наступить гемолиз. В моче с высокой плотностью эритроциты уменьшаются в размере, мембрана имеет складчатую структуру (сжешиваются). При большом количестве измененных эритроцитов в моче может обнаруживаться гемоглобин.

Появление эритроцитов в моче называется гематурией. Кровь в моче, обнаруженная невооруженным глазом (моча цвета “мясных помоев”), свидетельствует о макрогематурии. Выявление эритроцитов в количестве более 3 в поле зрения или больше 1000/мл (10^6 /л) по Нечипоренко позволяет поставить диагноз микрогематурии.

Основные причины гематурии:

1. Заболевания почечной паренхимы.
2. Воспалительные процессы в мочевыводящих путях.
3. Почечно-каменная болезнь.
4. Дисметаболические нефропатии.
5. Нарушение процессов свертывания крови.

Гематурия, связанная с нарушением процессов свертывания крови часто наблюдается у пациентов с передозировкой антикоагулянтов непрямого действия (антагонистов витамина К - неодикумарина, фенилина, синкумара, омефина и др.). Антагонисты витамина К препятствуют синтезу в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови, таких как V, VII, X. При дефиците факторов процесс свертывания крови замедляется. Контроль за процессами коагуляции осуществляется путем определения протромбинового индекса (ПТИ) или протромбинового времени по Квику. При передозировке антикоагулянтов непрямого действия ПТИ резко снижается, а у больного может наблюдаться диapedезное кровотечение, в частности, в почках, которое проявляется микрогематурией.

Цилиндры. Цилиндры представляют собой белковые и клеточные слепки почечных канальцев. В основе любого цилиндра находится белок, который выполняет функцию склеивающего материала. Белок в цилиндрах изменен и представлен гиалиноподобной массой. Цилиндры, как правило, обнаруживаются в кислой моче. В щелочной моче цилиндры растворяются.

Для образования цилиндров необходимо соблюдение следующих условий:

наличие белка в моче,
кислая реакция мочи,
нарушение оттока или застой мочи.

Различают несколько видов цилиндров (Рис.).

Гиалиновые цилиндры - гомогенные, полупрозрачные, с закругленными краями. На поверхности цилиндров могут откладываться соли, характерные для кислой мочи (преимущественно ураты), бактерии, лейкоциты, эритроциты, почечный эпителий. Единичные в препарате гиалиновые цилиндры могут встречаться в моче здорового человека.

Зернистые цилиндры образованы либо измененным в результате коагуляции белком либо продуктами распада клеточных элементов. В норме не встречаются.

Пигментные цилиндры - это зернистые цилиндры желто-коричневого цвета, образованные в результате коагуляции гемоглобина или миоглобина. В норме нет.

Восковидные цилиндры образуются из гиалиновых и зернистых цилиндров при их длительном пребывании в канальцах. Цилиндры желтоватой окраски, имеют неровные края, трещины и свидетельствуют о тяжелом повреждении почечной паренхимы. В норме никогда не встречаются.

Эпителиальные цилиндры образованы клетками почечного эпителия. Эпителиальные цилиндры подтверждают наличие клеток почечного эпителия в осадке мочи.

Лейкоцитарные цилиндры образованы лейкоцитами, наблюдаются при пиурии и подтверждают почечное происхождение лейкоцитурии.

Эритроцитарные цилиндры состоят из эритроцитов и подтверждают почечное происхождение гематурии.

Жировые цилиндры состоят из капель жира и сильно преломляют свет. Обычно встречаются на фоне жироверожденного почечного эпителия и свидетельствуют о тяжести повреждения.

Для заболеваний почек характерна триада изменений:

1. Наличие определяемого белка в моче.
2. Наличие цилиндров.
3. Наличие почечного эпителия.

Непостоянно, но часто, также обнаруживается микрогематурия. Однако, в ряде случаев наблюдается несоответствие между наличием цилиндров и содержанием белка в моче. Если нет условий для образования цилиндров, в моче может обнаруживаться только растворимый белок. Если процессы, происходящие в канальцах, таковы, что практически весь белок коагулирует и превращается в цилиндры, количество растворенного белка так мало, что он не обнаруживается обычными лабораторными методами, т.е. находится в пределах нормы. В этом случае цилиндры могут обнаруживаться на фоне

необнаруживаемого растворенного белка. Таким образом, все ситуации, приведенные в табл. являются реальными.

Табл. 18

Возможные сочетания белка и цилиндров в моче.

Ситуация	1	2	3	4
Растворимый белок	не определяется	есть	есть	не определяется
Цилиндры	нет	нет	есть	есть

3. Исследование мочи по Нечипоренко.

Исследование мочи по Нечипоренко относится к количественным методам оценки содержания форменных элементов мочи. Метод используется для диагностики начальных стадий заболеваний почек. Метод позволяет выявить микрогематурию, повышение содержания лейкоцитов и цилиндров. Иногда метод используется для оценки эффективности лечения.

Для анализа мочи по Нечипоренко используется средняя порция утренней мочи. Мочу тщательно перемешивают. В мерную центрифужную пробирку отливают 10 мл мочи и центрифугируют 10 мин при 1500 об/мин. После центрифугирования верхний слой мочи отбирают так, чтобы остался в пробирке 1мл. Таким образом, происходит концентрирование форменных элементов в 10 раз. Оставшуюся в пробирке мочу перемешивают и производят подсчет форменных элементов в камере Горяева, имеющей объем 0,9 мкл. Подсчет можно проводить двумя способами.

1. Подсчитываются форменные элементы в 100 больших квадратах (по Пытелю). Полученный результат умножают на 250, чтобы получить количество форменных элементов в 1 мл, или еще на 1000, чтобы получить количество форменных элементов в 1 л (так как в 1 л 1000 мл).
2. Подсчитываются форменные элементы по всей камере Горяева (унифицированный метод). Полученный результат умножают на 111, чтобы получить количество форменных элементов в 1 мл, или еще на 1000, чтобы получить количество форменных элементов в 1 л.

Содержание форменных элементов в норме:

Эритроциты	до 1000 /мл	10^6 /л.
Лейкоциты	до 2000 /мл	2×10^6 /л.
Цилиндры	до 20 /мл	2×10^4 /л.

При обнаружении в препарате 2-х или более цилиндров или при их отсутствии расчет проводится, как указано выше. При наличии одного цилиндра в препарате

желательно просмотреть на предмет цилиндров еще одну камеру Горяева и 2 камеры Фукса-Розенталя, объемом 3,2 мкл, только на предмет наличия цилиндров. Это связано с тем, что гиалиновые цилиндры могут присутствовать в моче здорового человека. Расчет по обычной схеме сразу же покажет патологию 100 цилиндров/мл. Присутствие одного цилиндра в 2-х камерах Горяева и 2-х камерах Фукса-Розенталя, что примерно соответствует 8 камерам Горяева, покажет наличие всего 12 цилиндров, т.е. нормальное количество. Данный подход позволяет отличить нормальное или пограничное состояние от патологии.

Если собранная моча по объему менее 10 мл, ее необходимо концентрировать в 10 раз. Например, взять для центрифугирования 8 мл и оставить для микроскопии 0,8 мл. При сборе мочи у ребенка объемом 1-2 мл, ее необходимо перемешать и микроскопировать без центрифугирования. Так как 10-кратное концентрирование мочи отсутствует, результаты микроскопического исследования умножаются на 2500 (по Пытелю) и 1110 для унифицированного.

VII.ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МОЧИ С ПОМОЩЬЮ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОЛОСОК.

В настоящее время наиболее простым способом исследования мочи является определение ее параметров с помощью диагностических полосок. Существует ряд фирм-производителей, выпускающих диагностические полоски для мочи.

Принцип определения параметров в большинстве случаев один и тот же, однако чувствительность, влияние различных факторов, время экспозиции, возможные ошибки и т.д. могут отличаться. Поэтому перед работой с полосками необходимо внимательно ознакомиться с инструкцией, обращая внимание на каждый определяемый параметр, число которых колеблется от одного, например, глюкозы, до одиннадцати. К ним относятся: рН, белок, плотность, глюкоза, кетоновые тела, билирубин, уробилиноген, кровь, лейкоциты, нитриты и аскорбиновая кислота или редуцирующие вещества.

Исследование мочи с помощью диагностических полосок является скрининговым (отборочным) методом для выявления той или иной патологии. Так, появление глюкозы в моче может быть признаком сахарного диабета или снижения почечного порога для глюкозы, повышение уровня кетоновых тел свидетельствует об усилении кетогенеза, патологические значения содержания билирубина и уробилиноидов – о нарушении обмена желчных пигментов. Определение аскорбиновой кислоты связано с влиянием ее избытка на качество исследований ряда других параметров.

Для выявления патологии почек и мочевыводящих путей используют следующие показатели: рН, белок, лейкоциты, эритроциты, нитриты. Если указанные выше показатели в пределах нормы, то микроскопию осадка мочи можно при профосмотрах не проводить. При подозрении на заболевание почек микроскопия осадка мочи обязательна.

Оценка исследований предполагает визуальное и приборное фиксирование результатов исследований. При визуальной оценке могут быть получены полуколичественные данные, основанные на сравнении цвета рабочей полосы с цветовой шкалой, прикрепленной к тубусу, где хранятся полоски. На результаты исследований

влияет время экспозиции, поэтому его нужно отмечать с помощью секундомера или лабораторных часов. Анализаторы мочи оценивают те же самые параметры, но с помощью объективного метода – рефлексоотражательной фотометрии. В анализаторах жестко соблюдается время экспозиции, он может делать автоматическую поправку некоторых результатов определения, например, связанных с pH мочи, и упрощает регистрацию результатов. При подключении анализатора к компьютеру результаты исследований могут быть введены в базу данных. Но чувствительность метода и ошибки, связанные с неправильным забором и подготовкой проб, анализатором не корректируются.

Для избежания ошибок при определении химических показателей с помощью диагностических полосок моча тщательно перемешивается, и в нее сразу после перемешивания опускается полоска. Затем полоска кладется на горизонтальную поверхность и оценивается по истечении времени экспозиции, которое указано в методике и обычно составляет 60-120 сек. Тщательное перемешивание мочи особенно важно при оценке содержания клеточных элементов - эритроцитов и лейкоцитов. Плохое перемешивание - частая причина внутрилабораторных ошибок. Для успешного проведения исследования при визуальном методе оценки желательно приобретать полоски с наиболее светлым фоном, не использовать полоски позднее срока годности, хранить полоски в плотно закрытом тубусе при указанной температуре. Моча перед исследованием может храниться не более 2-х часов.

Определяемые параметры.

РН. Реакция мочи определяется с помощью универсального индикатора или смеси индикаторов и затруднений обычно не вызывает. Нормальный pH 5-6. На результаты реакции влияют дезинфицирующие и моющие средства и длительное хранение мочи, так как при хранении pH мочиповышается.

Белок. Определение белка основано на изменении в присутствии белка цвета кислотно-основного индикатора. Методика измерения рассчитана на основной белок мочи - альбумин. Наличие в моче других белков, например, миеломного белка Бенц-Джонса, миоглобина, гемоглобина с помощью диагностических полосок может не определиться. Чувствительность на белок отличается у полосок различных фирм-изготовителей и обычно составляет 0,1-0,3 г/л. Наименьшее видимое изменение окраски может расцениваться как наличие белка не меньшее, чем чувствительность полоски. Это значит, что результаты анализов пациентов, имеющих белок ниже чувствительности полоски или белок, отличный от альбумина, будут оценены как отрицательные. Полоски высокого качества могут иметь чувствительность 0,15 или даже 0,1 г/л, но эти цифры также превышают принятую величину - 0,033 г/л.

Полоски рекомендуется использовать при массовых обследованиях для выявления грубой патологии. Однако при использовании диагностических полосок рекомендуется проводить всем пациентам с отрицательным по результатам анализа на полосках белком качественное определение белка химическим методом - с 20% сульфосалициловой кислотой. Использование анализатора мочи стандартизирует процедуру определения и регистрацию результатов, но не меняет чувствительность полосок. Если в инструкции

чувствительность полосок не указана, ее легко определить по цветовой шкале. Значение окошка с первым положительным результатом определяет реальную чувствительность полоски.

На результаты исследования влияют лекарственные препараты, указанные в инструкции, и резко щелочная реакция мочи.

Плотность. Определение плотности основано на методике ионного обмена и хорошо коррелирует с рефрактометрическим методом. Диагностические полоски обычно измеряют плотность с интервалом 5г/л. В щелочной моче, как правило, плотность, измеренную с помощью полосок, необходимо корректировать. Обычно к полученному результату добавляется 0,005. Ряд анализаторов мочи поправку на pH проводит автоматически. Возможное влияние на плотность белка, кетокислот, аскорбиновой кислоты и глюкозы указано в прилагаемой методике, которую необходимо перед работой внимательно изучить.

Глюкоза. Глюкоза определяется обычно глюкозооксидазным методом с чувствительностью около 2 ммоль/л (40 мг%). На результаты анализа может оказывать влияние pH, плотность, наличие аскорбиновой кислоты, салицилатов и моющих веществ, что должно быть указано в паспорте методики.

Кетоновые тела. Определение кетоновых тел основано на реакции Легала, которая определяет ацетоуксусную кислоту и с меньшей чувствительностью ацетон. Чувствительность метода обычно составляет около 0,3-0,5 ммоль/л, что включает содержание кетоновых тел в норме. Известно, что лекарственные вещества и диагностикумы, содержащие сульфгидрильные группы, фталейны, фенилкетоны могут окрашивать зону реакции в оранжевый цвет. Влияние различных агентов должно быть указано в паспорте метода.

Билирубин. Реакция основана на взаимодействии в кислой среде прямого билирубина с солью диазония или триазеном с образованием продукта розового цвета. Чувствительность и влияющие факторы необходимо определить по паспорту методики. Компоненты мочи могут дать желтое окрашивание реакционной зоны.

Уробилиноген. Реакция основана на взаимодействии в кислой среде уробилиногена со стабильной солью диазония с образованием продукта красного цвета. Ложноположительную реакцию могут вызывать вещества красного цвета, находящиеся в моче. Реально полосками определяются и уробилиноген, и стеркобилиноген, который присутствует в моче в норме в концентрации 5-17 мкмоль/л. Билирубин может дать нестандартное окрашивание (синее или зеленое). Чувствительность и влияющие факторы необходимо определить по методике. Так как определение уробилиноидов химическими методами трудоемко и зависит от многих факторов, определение показателя с помощью диагностических полосок предпочтительно.

Кровь. Реакция основана на окислении гемоглобином и миоглобином посредством образования гидроперекисей окрашенного индикатора. С помощью полоски обнаруживается гемоглобин, миоглобин и эритроциты. Гемоглобин и миоглобин дают равномерное окрашивание поля, эритроциты дают точечную окраску. Различить

гемоглобин и миоглобин данным методом невозможно. Чувствительность пробы 5-10 эритроцитов/мкл (5 000 – 10 000 /мл). Влияющие факторы необходимо посмотреть в паспорте методики.

При разрушении эритроцитов в щелочной или гипоосмолярной моче результаты исследования на полосках могут не совпадать с результатами микроскопии, так как полоски могут определять гемоглобин, попавший в мочу из разрушенных эритроцитов, в то время как эритроциты в осадке мочи отсутствуют или содержатся в меньшем количестве, чем показали результаты полоски.

Лейкоциты. Метод основан на расщеплении эфира индоксила эстеразой гранулоцитов и последующим взаимодействием индоксила с солью диазония и образованием фиолетового окрашивания. Присутствие бактерий, трихомонад и эритроцитов не влияет на реакцию. Однако примесь к моче отделяемого влагалища, или большое количество разрушенных лейкоцитов, может дать положительную реакцию за счет эстеразной активности, что не будет соответствовать результатам микроскопии, так как разрушенные клетки в микроскоп не увидишь. Высокая концентрация белка и глюкозы замедляет развитие окраски. Чувствительность метода около 15 лейкоцитов/мкл (15 000 /мл). Другие ограничения метода и влияющие факторы указаны в методике анализа.

Нитриты. Определение основано на реакции Грисса – реакции азосочетания нитритов с сульфанилом и последующее взаимодействие с производным хинолина с появлением розового окрашивания. Определение нитритов - скрининговый тест на скрытую бактериурию, так как большинство бактерий (кишечная палочка, протей, сальмонелла и др.) восстанавливают нитраты в нитриты. Положительная реакция диагностических полосок обнаружена в 90% случаев всех инфекционных заболеваний мочевых путей и соответствует содержанию более 10^5 микроорганизмов/мл. Стафилококки, стрептококки, энтерококки, псевдомонады и некоторые другие бактерии нитритов не образуют. Это значит, что при выявлении бактериурии с данными возбудителями тест на нитриты будет отрицательным.

Ложноположительные результаты могут быть получены при длительном хранении мочи в теплом месте из-за экзогенного размножения бактерий. Ложноотрицательные результаты могут быть связаны с наличием нитрит-восстанавливающих микроорганизмов, или при малом сроке нахождения мочи в мочевом пузыре. Для получения достоверных результатов используют либо утреннюю порцию мочи, либо мочу, собранную после 4-х часового перерыва. Исследование должно проводиться в течение 4-х часов. За 3 дня до анализа необходимо отменить антибиотики и препараты витамина С. Другие влияющие факторы указаны в методике анализа.

При наличии бактерий полезен посев мочи для идентификации возбудителя.

Таким образом, использование диагностических полосок с визуальным или приборным способом оценки результатов значительно упрощает и ускоряет анализ мочи и является скрининговым методом исследования, который удобен при массовых обследованиях и срочных анализах. Однако для получения корректных результатов необходимо правильно проводить анализ и ознакомиться в паспорте метода с вероятными

погрешностями метода. Результаты некоторых тестов, в первую очередь, белка, необходимо проверять химическими методами при отрицательном значении. Независимо от результатов анализа рекомендуется проводить микроскопию осадка мочи, так как в ряде случаев количество форменных элементов может не совпадать.

Контроль качества анализа мочи рекомендуется проводить с использованием контрольного материала, который можно приобрести в Федеральном Центре по контролю качества.

VIII НЕОРГАНИЗОВАННЫЙ ОСАДОК МОЧИ

1. Кристаллурии.

Моча, как известно, представляет собой водный раствор солей и органических соединений которые попадают в мочу путем фильтрации в клубочках и секреции в канальцах. Также в моче содержится небольшое количество клеточных элементов.

Начиная с фильтрации мочи в клубочках, вплоть до мочеиспускания соли в моче находятся в растворенном состоянии. Это обеспечивается рядом факторов: концентрацией солей меньшей, чем насыщение, слабокислой реакцией мочи, температурой, отсутствием гетерогенных зародышей кристаллообразования, выделением в мочу веществ, обладающих антикристаллообразующей активностью.

У здорового человека соли мочи и при нахождении в мочевыводящих путях, и в свежевыпущенной моче находятся в растворенном состоянии и кристаллов не образуют. В норме допускается появление до 10 мелких кристаллов в поле зрения. При большем количестве кристаллов идентифицируется кристаллурия. Кристаллы могут образовываться и попадать в мочу из мочевыводящих путей, или соли образуют кристаллы в моче после мочеиспускания при хранении мочи. Эти два процесса можно разделить при исследовании мочи сразу после мочеиспускания. При проведении анализа через несколько часов после выделения мочи природу образования кристаллов определить практически невозможно, так как присоединяются внешние воздействия, влияющие на процесс кристаллообразования.

Известны определенные факторы, влияющие на процесс кристаллизации:

- 1). Концентрация соли или органического вещества в моче.
- 2). Реакция (рН) мочи.
- 3). Температура биологической жидкости.
- 4). Время, прошедшее с момента мочеиспускания до исследования мочи.
- 5). Наличие промоторов (активаторов), например, кислых мукополисахаридов, и ингибиторов кристаллообразования, например, пирофосфатов, гепарина.

При оценке кристаллообразования полезно помнить, что

1. Чаще образуются кристаллы тех солей, концентрация которых близка к насыщению. Например, мочевой кислоты и ее солей уратов. Но иногда образуются кристаллы солей, концентрация которых меньше, но есть условия для их кристаллизации.
2. Некоторые соли образуют кристаллы в кислой моче (например, ураты), другие – в щелочной моче (фосфаты), так как растворимость солей зависит от рН.
3. Растворимость солей, как правило, увеличивается с повышением температуры. Охлаждение мочи способствует выпадению кристаллов.
4. При хранении мочи меняется рН в щелочную сторону за счет выделения аммиака и других летучих компонентов, и, соответственно, меняется растворимость солей.
5. Наличие промоторов и ингибиторов кристаллизации определяется особенностями или нарушениями метаболизма.

К сожалению, пока неизвестны условия, которые приводят к образованию того или иного вида кристалла. Например, мочевая кислота может образовывать различные по форме и величине кристаллы, которые идентифицируются даже в обычном микроскопе.

Следует отметить, что процессам кристаллизации не всегда подвергаются вещества, которых больше, скорее те, для кристаллизации которых есть условия. Только кристаллы цистина свидетельствуют о цистинурии и возможном образовании цистиновых камней. Стойкая кристаллурия независимо от характера кристаллов является возможным признаком метаболических (обменных) нарушений, которые сопровождаются повышенным выделением солей, поражением почек или развитием почечно-каменной болезни.

Кристаллы солей, которые обнаруживаются при микроскопии осадка мочи, обозначатся термином «неорганизованный осадок мочи».

Основными соединениями, образующими кристаллы в моче, являются:

- щавелевая кислота ее соли оксалаты, преимущественно кальциевые,
- мочевая кислота и ее соли ураты,
- соли фосфорной кислоты (фосфаты) – аммонийные, магниевые и кальциевые.

Таблица 19

Основные соли мочевого осадка кислой мочи.

Вид соли	Форма	Окраска	Патология
Мочевая кислота	Разнообразная (гири, пучки, иглы бочонки, розетки, плитки и др.).	Желтые, коричневые, бесцветные	Мясная пища, потоотделение, клеточный распад, нарушение пуринового обмена, мочекислый диатез, почечная недостаточность, дисметаболическая нефропатия, др.
Ураты (соли мочевой кислоты) (K, Mg)	Аморфные соли. Выпадают при охлаждении, растворяются нагреванием.	Крупинки розового цвета.	

Таблица 20

Соли мочевого осадка, встречающегося в кислой и щелочной моче

Вид соли	Форма	Окраска	Патология
Кислый мочекислый аммоний	Шары с шипами и гири (дети – кислая моча, взрослые –щелочная)	Желто-коричневая.	Циститы, мочекислый диатез, дисметаболическая нефропатия.
Оксалаты (Ca)	Октаэдры и овоиды.	Бесцветные или желтоватые	Овощная диета, дисметаболическая нефропатия, врожденная оксалурия.

Редко в кислой моче встречаются кристаллы сернокислого кальция, цистина (цистиноз, цистиновые камни), тирозина и лецина (отравление фосфором, заболевания печени), холестерина (холестериновые камни, жировая дистрофия почечного эпителия), билирубина (отравление фосфором, заболевания печени), гематоидина (хроническое кровотечение и др.), гемосидерина (внутрисосудистый гемолиз), ксантина (ксантиновые камни), амидопирина. В щелочной моче иногда находят соли углекислого кальция.

Кристаллы сульфаниламидов встречаются и в кислой, и в щелочной моче и свидетельствуют о передозировке препарата.

Таблица 21

Основные соли мочевого осадка щелочной мочи

Вид соли	Форма	Окраска	Патология
Фосфаты (К, Са, Mg)	Аморфные - крупинки	Бесцветные и сероватые	Первичные – нарушение обмена, общие инфекционные заболевания, нарушение функции околощитовидных желез. Вторичные - аммиачно-щелочное брожение при инфекционных заболеваниях мочевой системы.
Трипельфосфаты аммониево-магниевого	«Гробовые» крышки, снежинки, крылья бабочек	Бесцветные или сероватые	
Нейтральная фосфорнокислая известь	Клинья, розетки, обломки	Бесцветные или серые	

На основании обнаружения кристаллов в моче в большинстве случаев невозможно поставить какой-либо диагноз. Кристаллы солей, особенно мочевой кислоты, очень красивые, и иногда их идентификация занимает неоправданно большое количество времени, особенно у молодых специалистов, а диагностическая ценность весьма условна. Соли в мочевом осадке, безусловно, идентифицируются и по форме кристалла, и по растворимости в кислотах и щелочах, что описано в многочисленных пособиях. Следует помнить, что при добавлении кислоты или щелочи к моче растворяются не только кристаллы солей, но также разрушаются форменные элементы мочи. Аморфные ураты растворяются нагреванием при 37⁰С без морфологических последствий. При микроскопии осадка необходимо обращать особое внимание на количество и размер кристаллов. У пациентов без метаболических нарушений кристаллы обычно мелкие. Крупные кристаллы и конгломераты солей встречаются преимущественно при патологии. Пациент с выраженной и стойкой кристаллурией нуждается в повторных анализах и более детальном обследовании, включающем биохимическое исследование крови и мочи, измерение уровня гормонов, выявление воспалительных заболеваний и др.

2. Процессы образования камней в почках.

Почечно-каменная болезнь.

В последнее время все больше людей страдает почечно-каменной болезнью (ПКБ). Почечные колики, связанные с процессами уrolитиаза, все чаще встречаются среди детей. Известны случаи уrolитиаза у детей грудного возраста. Статистика показала, что около 30% почечных больных страдают дисметаболическими нефропатиями – обменными заболеваниями, при которых органом-мишенью является почка.

Образование камней в почках, равно как и в других органах и тканях человека, отличается от процессов самопроизвольного процесса кристаллизации, обусловленного внешними факторами окружающей среды.

Во-первых, в основе любого камня лежит белковая матрица, которая является центром кристаллизации, определяет рост кристалла и одновременно выполняет функции «цементирующего» материала.

Во вторых, камень в ряде случаев образуется не теми солями, которых больше в моче, а теми, которые взаимодействуют с белковой матрицей. Например, при образовании оксалатных камней оксалурия практически отсутствует. Точно о составе мочевого камня можно судить после химического исследования конкретного камня.

В третьих, процессы камнеобразования не всегда протекают постоянно. Как правило, периоды активного камнеобразования сменяются периодами затухания процесса. Более того, при последующей активации процесса может смениться состав камня, о чем

свидетельствует структура камней, выделенных пациентом самопроизвольно или полученного в результате оперативного вмешательства.

В четвертых, на процессы камнеобразования влияют такие внешние и внутренние факторы как климат, питьевая вода, неправильное питание, гиповитаминоз, нарушение метаболизма, наличие инфекционно-воспалительных процессов, изменение вязкости среды, образование иммунных комплексов, наличие продуктов деградации тканей, нарушение оттока мочи и др.

По химическому составу различают следующие виды камней: оксалаты, фосфаты, ураты, карбонаты, и более редко цистиновые, ксантиновые, холестериновые и белковые камни. Причиной образования цистиновых камней в почках может быть цистинурия – заболевание, связанное с врожденным нарушением реабсорбции двухосновных аминокислот: цистина, орнитина, аргинина и лизина. Высокая экскреция указанных аминокислот при их низкой растворимости приводит к образованию цистиновых камней и способствует развитию синдрома Фанкони (дефекта реабсорбции фосфатов, глюкозы, аминокислот).

Отдельно выделяют коралловидные камни почки, которые представляют слепок чашечно-лоханочной системы.

От 70 до 90% камней составляют оксалатные и фосфатные камни, и около 10% - уратные, которые на 97% состоят из мочевой кислоты, и лишь на 3% из уратов. Состав этих основных видов камней после их выделения может быть определен в любой клинико-диагностической лаборатории простыми доступными методами.

Таблица 22

Определение состава основных видов мочевых камней.

Вид	Характеристика	РН мочи	Идентификация
Оксалатные	Белые, твердые, рентгенконтрастные	Любой	Растворяется в концентрированной соляной кислоте
Фосфатные	Белые, твердые, рентгенконтрастные	Щелочной	Растворяется в концентрированной уксусной кислоте
Уратные	Мелкие, ломкие, желто-коричневые, рентгеннегативные	Чаще кислая	По мурексидной реакции

Примечание: перед исследованием камень растереть в ступке до муки. Реакция проводится на предметном стекле, оценивается под малым увеличением микроскопа. Рекомендуется взять стекло сравнения (порошок + капля воды).

Мурексидная реакция: к порошку добавить каплю концентрированной азотной кислоты, нагреть на спиртовке до высыхания. Остается желтое пятно. При добавлении 10% (NH₄)ОН появляется красно-фиолетовое окрашивание.

3. Патогенетический метод диагностики почечнокаменной болезни.

Количество больных почечнокаменной болезнью растет и заболевание «молодеет». Известны случаи обнаружения камней в почках у детей грудного возраста. Причинами могут быть высокая минерализация питьевой воды, неблагоприятные экологические факторы, рост обменных заболеваний и др. Поэтому ранняя диагностика и мониторинг камнеобразования позволит принять необходимые меры с целью замедления или прекращения процесса, или решить вопрос более радикально при помощи литотрипсии (дробления камней) или удаления камней путем оперативного вмешательства.

К сожалению, до последнего времени не было надежных и доступных тестов для оценки процессов камнеобразования, а химический состав камня мог быть определен только после его изъятия. Появление определенного вида кристаллов солей в моче, равно

как и биохимическое определение количества выделяемых солей за сутки, не дает представления ни об активности или наличии процессов камнеобразования, ни о составе мочевых камней. Одним из основных ориентиров было наличие или отсутствие воспалительного процесса.

В конце 90-х годов прошлого века в Российском НИИ геронтологии МЗ РФ академиком В.Н. Шабалиным и профессором С.Н. Шатохиной был предложен простой и оригинальный метод оценки процессов камнеобразования в почках, который получил коммерческое название «Литос-система». В основе метода лежит оценка кристаллизации капли мочи при ее высыхании (по терминологии авторов – клиновидной дегидратации). Перед исследованием в моче определяют содержание белка и глюкозы и добавляют стандартное количество альбумина.

Капля содержащей белок мочи здорового человека при дегидратации под влиянием осмотических сил приобретает определенную структуру: соли кристаллизуются в центральной зоне капли, а белковые компоненты формируют периферическую аморфную краевую зону.

У пациентов с почечнокаменной болезнью солевые комплексы обнаруживаются в пределах краевой белковой зоны. Причем, чем более активны процессы камнеобразования, тем больше кристаллов солей находится в белковой зоне. В ряде случаев при гиперактивности процессов камнеобразования содержание солей в белковой зоне превышает их количество в центре капли.

По результатам анализа капли дегидратированной мочи активация процессов камнеобразования может быть обнаружена раньше, чем образование камня, т.е. диагностика почечнокаменной болезни осуществляется до образования камней в почках.

Результаты анализа могут быть оценены визуально или под бинокулярной лупой, что делает метод доступным для любой КДЛ.

При измерении содержания различных химических элементов из разных зон высохшей капли (например, краевой белковой и центральной зоны), можно определить вид камня без его извлечения из организма. Идентификация камня требует специального оснащения, например, оборудования для рентгеноспектрального микроанализа, и может быть проведена в специализированных учреждениях.

Единственным противопоказанием метода является наличие глюкозы в моче. При глюкозурии высохшая капля мочи имеет вид стекловидной пленки, так как при высокой концентрации глюкоза не кристаллизуется сама и препятствует кристаллизации солей. Перед исследованием необходимо определить глюкозу в моче с помощью диагностической полоски.

Динамическое наблюдение авторов за процессами камнеобразования больных с кальциевыми, уратными или смешанными камнями позволило определить следующие особенности их течения:

- переход активной стадии уролитиаза в стадию ремиссии происходит постепенно со снижением активности процесса камнеобразования,
- остановка процесса камнеобразования сопровождается выбросом с мочой камнеобразующих и иных солей или отторжением конкремента,
- выброс солей происходит при отсутствии белка в моче.

Оценка активности процессов камнеобразования с помощью «Литос-системы» позволяет выбрать наиболее безопасное время для литотрипсии или оперативного удаления камня, а также индивидуально подобрать диету или медикаментозное лечение пациенту.

Литотрипсия и оперативное удаление камня наиболее эффективны и сопровождаются меньшим количеством осложнений на фоне отсутствия процесса камнеобразования. Анализ высушенной капли утренней порции мочи позволяет по наличию или выраженности участков кристаллизации в белковой зоне определить вещества-индукторы камнеобразования, вещества-протекторы камнеобразования, проверить действие