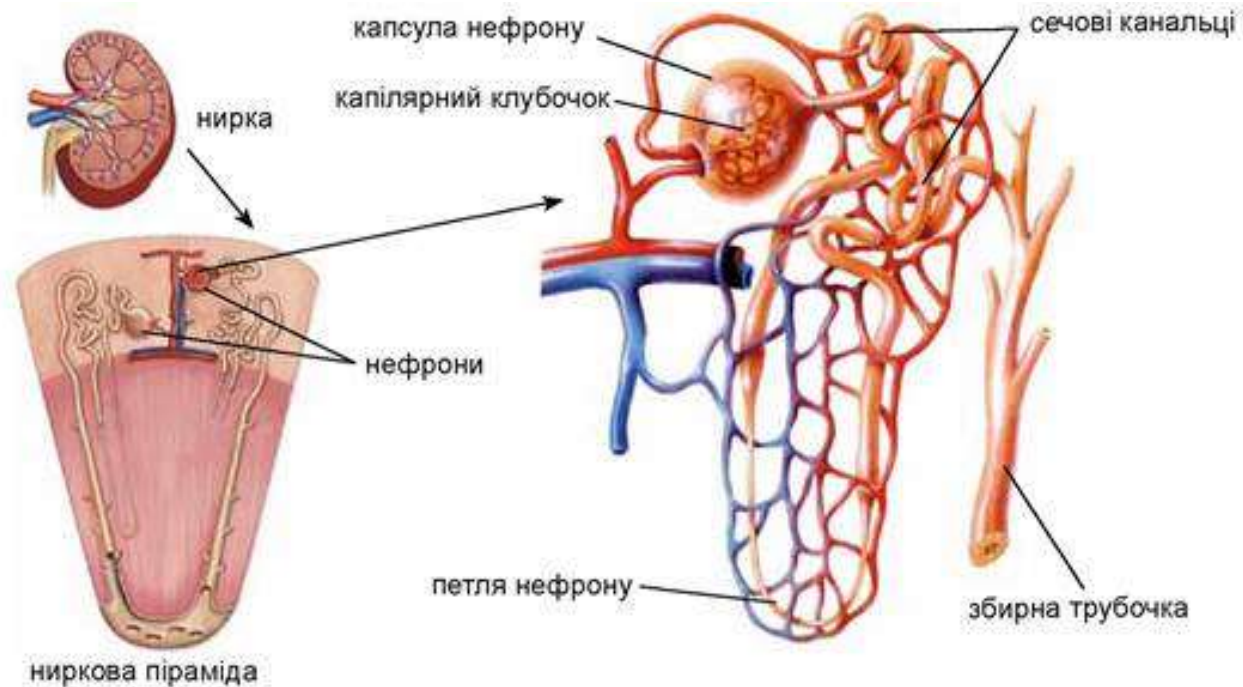


**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Кафедра біохімії
Непорада К.С.**

БІОХІМІЯ НИРОК

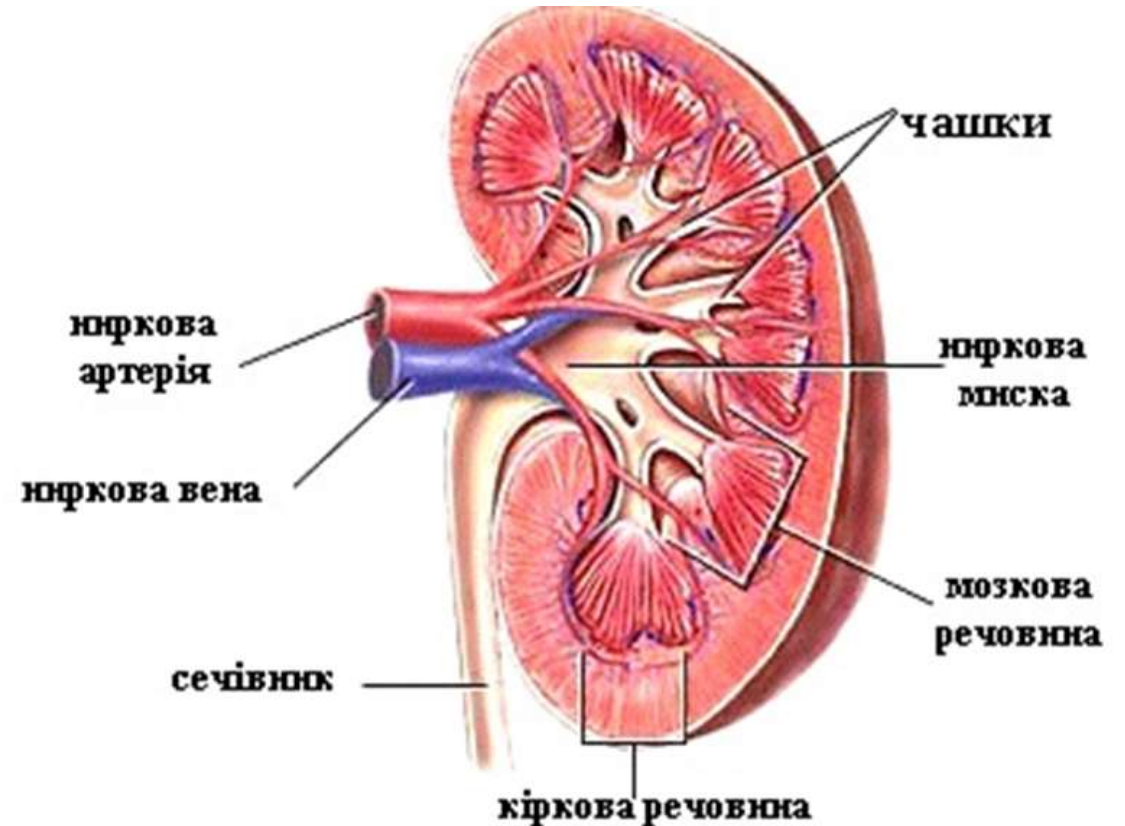


План лекції

- Біологічна роль нирок.
- Молекулярні механізми підтримки нирками сталості КОР.
- Біохімічні механізми сечоутворювальної функції нирок.
- Хімічний склад сечі в нормі.
- Патобіохімія нирок.
- Біохімічний склад сечі людини за умов патологічних процесів. Клініко-діагностичне значення аналізу складу сечі.
- Діагностика хронічної ниркової недостатності.
- Характеристика умов утворення у нирках каменів, їх хімічний склад.

БІОЛОГІЧНА РОЛЬ НИРОК

- Екскреція кінцевих продуктів метаболізму та ксенобіотиків, лікарських речовин.
- Підтримка осмотичного тиску плазми крові.
- Підтримка іонного балансу організму.
- Підтримка кислотно-основної рівноваги (КОР).
- Участь у регуляції артеріального тиску.
- Внутрішньосекреторна (простагландини, кініни, ренін, еритропоєтин, урокіназа, кальцитріол, глікоціамін).
- Участь в обміні вуглеводів (глюконеогенез) та амінокислот (дезамінування, трансамінування).
- Регуляція об'єму крові.



Особливості нирок

- Маса обох нирок - 0,5% від маси тіла. Отримує 25 % об'єму крові від серцевого викиду та використовує 10% від всього споживаного кисню.
- Нерівномірність ниркового кровотоку: 92,5% крові спрямовано у кіркову речовину, де відбувається процес фільтрації.
- Високий тиск крові у капілярах клубочка (70 мм рт. ст.)
- Структурно-функціональна одиниця – нефрон. 2 млн. нефронів.
- Загальна довжина ниркових канальців 70-100 км, а адсорбуюча поверхня складає кілька квадратних метрів.
- За добу утворюється 180-200 л первинної сечі. Отже, за добу вся рідина організму (42 л) фільтрується 4 рази.

Молекулярні механізми підтримки нирками сталості КОР

Поряд з буферними системами крові та легеневою вентиляцією нирки підтримують лужне значення рН позаклітинної рідини шляхом збільшення екскреції із сечею іонів H^+ та збереження бікарбонатів у плазмі.

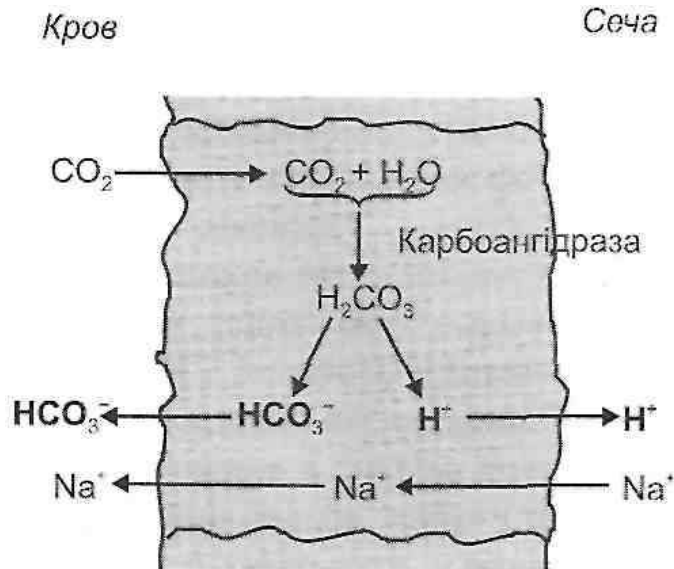
Нирковий механізм регулювання концентрації іонів діє повільніше, ніж буферні системи або легенева вентиляція. Однак, компенсація порушень КОР є більш повною через здатність нирок виводити іони H^+ , які у великій кількості надходять із клітин у рідини організму.

Нирковий контроль КОР складається з:

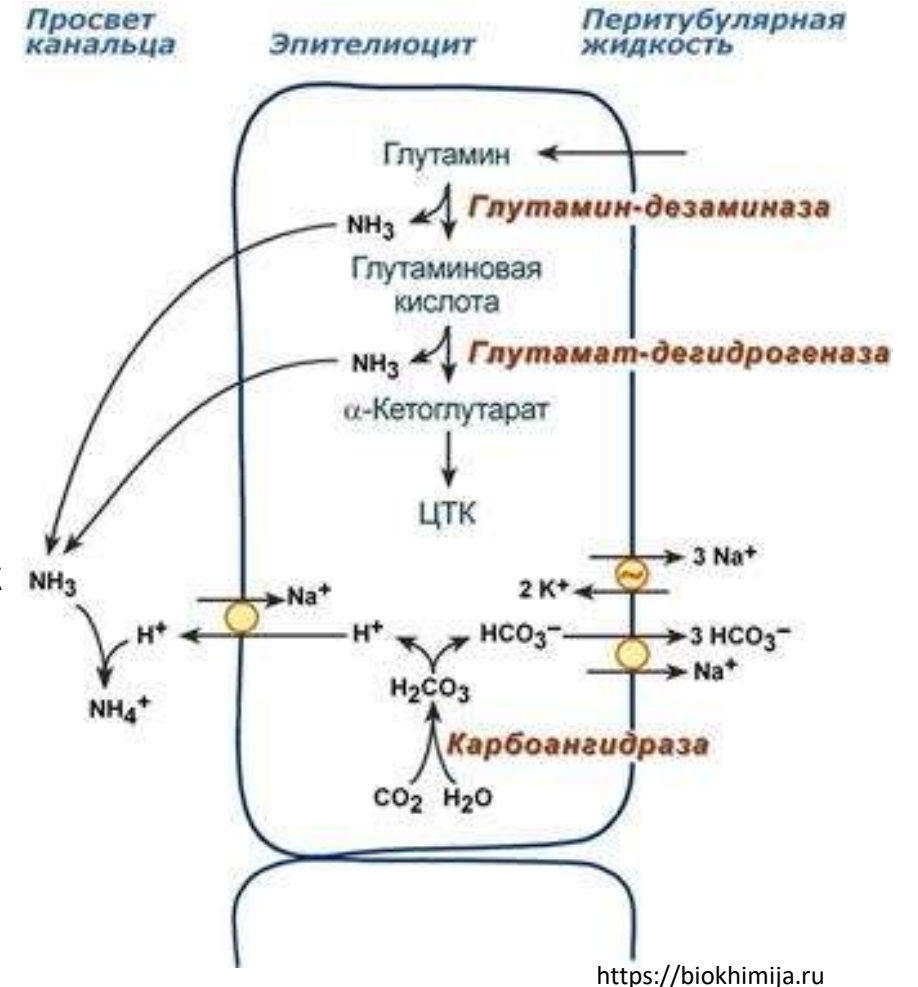
- 1) утворення та реабсорбція бікарбонату;**
- 2) екскреція солей амонію (амоніогенез) у вигляді хлориду і сульфату;**
- 3) фосфатного буфера, особливо утворення кислих фосфатів (H_2PO_4^-).**
- 4) ацидогенезу;**

Молекулярні механізми підтримки нирками сталості КОР

1) У клітинах ниркового епітелію відбувається реакція вуглекислого газу з внутрішньоклітинною водою за участю карбоангідрази. Утворена вугільна кислота дисоціює, іон H^+ активно секретується клітинною мембраною у просвіт каналців, а в клітини з каналців переходить еквівалентна іону водню кількість натрію, що надходить далі у позаклітинну рідину і бере участь в утворенні бікарбонату.

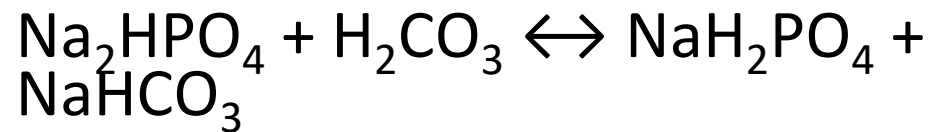


2) Амоніогенез відбувається у клітинах ниркового епітелію. Амоніак утворюється з глутаміну шляхом окисного дезамінування під дією глутамінази та з глутамату під дією глутаматдегідрогенази. Він акцептує іон H^+ , утворюючи амоній. За умов розвитку ацидозу амоніогенез посилюється, а за умов алкалозу – зменшується.



Молекулярні механізми підтримки нирками сталості КОР

3) Значну роль у нирках відіграє фосфатний буфер, особливо утворення кислих фосфатів, у якому бере участь і бікарбонатна система за такою схемою:

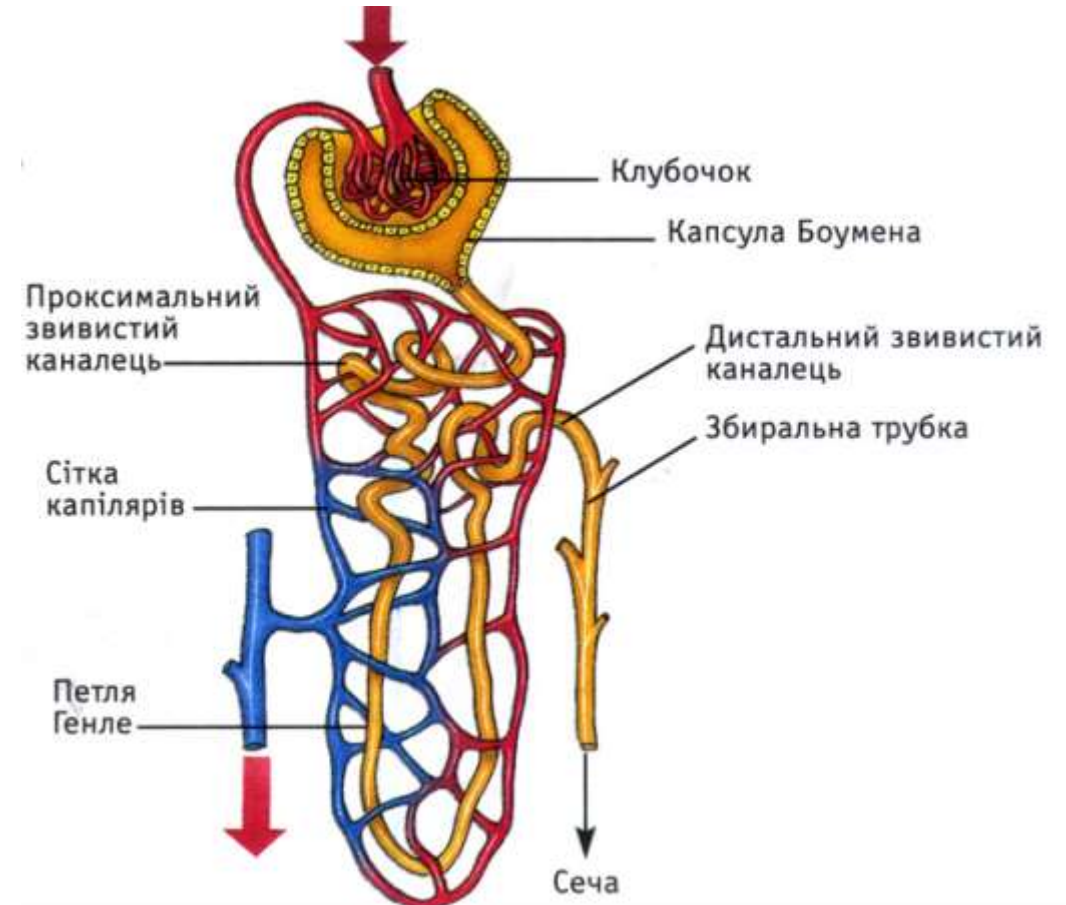
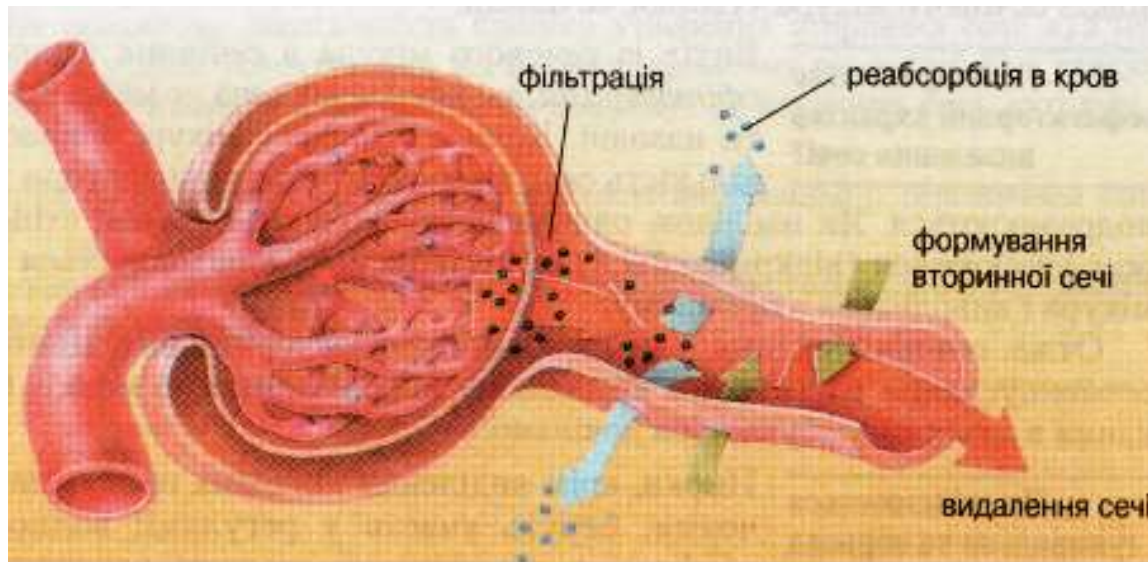


Утворений гідрокарбонат натрію реабсорбується, а кислий дигідрофосфат натрію виводиться із сечею. Цей механізм також спрямований на видалення іонів H^+ та економію лужного резерву організму.

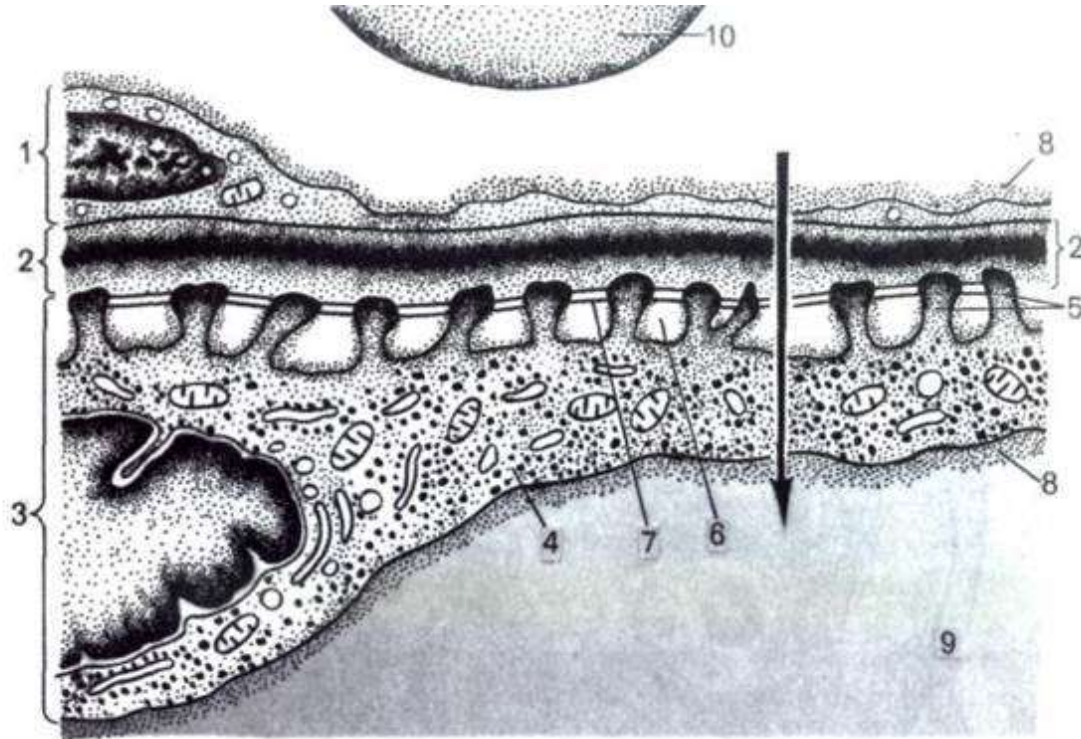
4) Ацидогенез - це енергозалежний процес, що відбувається в епітелії дистальних відділів нефрону і збиральних трубочках, забезпечує секрецію в просвіт каналців H^+ в обмін на реабсорбцію Na^+ . Кількість виведеного H^+ еквівалентна його кількості, що попадає в кров з нелетучими кислотами і H_2CO_3 . Реабсорбований з просвіту каналців в плазму крові Na^+ бере участь в регенерації бікарбонатної буферної системи крові.

ЕТАПИ СЕЧОУТВОРЕННЯ

- Клубочкова фільтрація
- Канальцева реабсорція
- Канальцева секреція



Будова ниркового фільтру



Нирковий фільтр складається з 3-х шарів:

1. Ендотелій капілярів (фенестровані ендотеліоцити).
2. Базальна мембрана, що складається з ГАГ.
3. Вісцеральний шар капсули, що охоплює судинний клубочок (подоцити).

Будова ниркового фільтру

1. Ендотелій капілярів клубочка. Він містить численні пори (фенестри) діаметром 50-100 нм, через які не проходять тільки формені елементи крові.

2. Базальна мембрана. Має сітчасту структуру, містить велику кількість пор і несе негативний заряд (ГАГ), що затримує аніонні плазматичні білки з $M > 60$ кДа.

3. Епітелій капсули. Є найдрібнішим фільтром, який найбільш ефективно розділяє компоненти плазми крові. У місцях зіткнення із клубочковими капілярами його клітини видозмінені в подоцити із численними «ніжками-педикулами». Ніжки переплітаються, але між ними залишаються щілини $d = 20 - 50$ нм, через які можуть проходити речовини з діаметром молекул менш 1,5 нм. Велику роль у фільтрації відіграє саме **щілинна діафрагма (ЩД)** до складу якої входить велика кількість білків (нефрин, подоцин, кадгерін, синаптоподін та інш.). **Нефрин** є трансмембранним білком, що відноситься до суперсімейства імуноглобулінів з адгезивними функціями, складається з 1 241 АК. Він пов'язує два протилежних подоцити, формуючи ЩД. Порушення в структурі як самого нефрину, так і асоційованого з ним білкового комплексу, призводять до змін архітекtonіки подоцитів - згладжування «ніжок-педикул» та протеїнурії. Аналогічний стан спостерігається у хворих з діабетичною нефропатією. **Подоцин** (NPHS2)- інтегральний мембранний білок з 383 АК, він подібно «шпильці», замикає нефрин в подоцитах, входить, таким чином, в єдину структуру ЩД та сполучає ЩД з цитоскелетом клітини.

Мутації генів білків ЩД – патогенез первинного нефротичного синдрому, що характеризується важкою протеїнурією. Це призводить до гіпоальбумінемії та набряків. Розлад стійкий до лікування стероїдами і прогресує до термінальної стадії ниркової недостатності в перше або друге десятиліття.

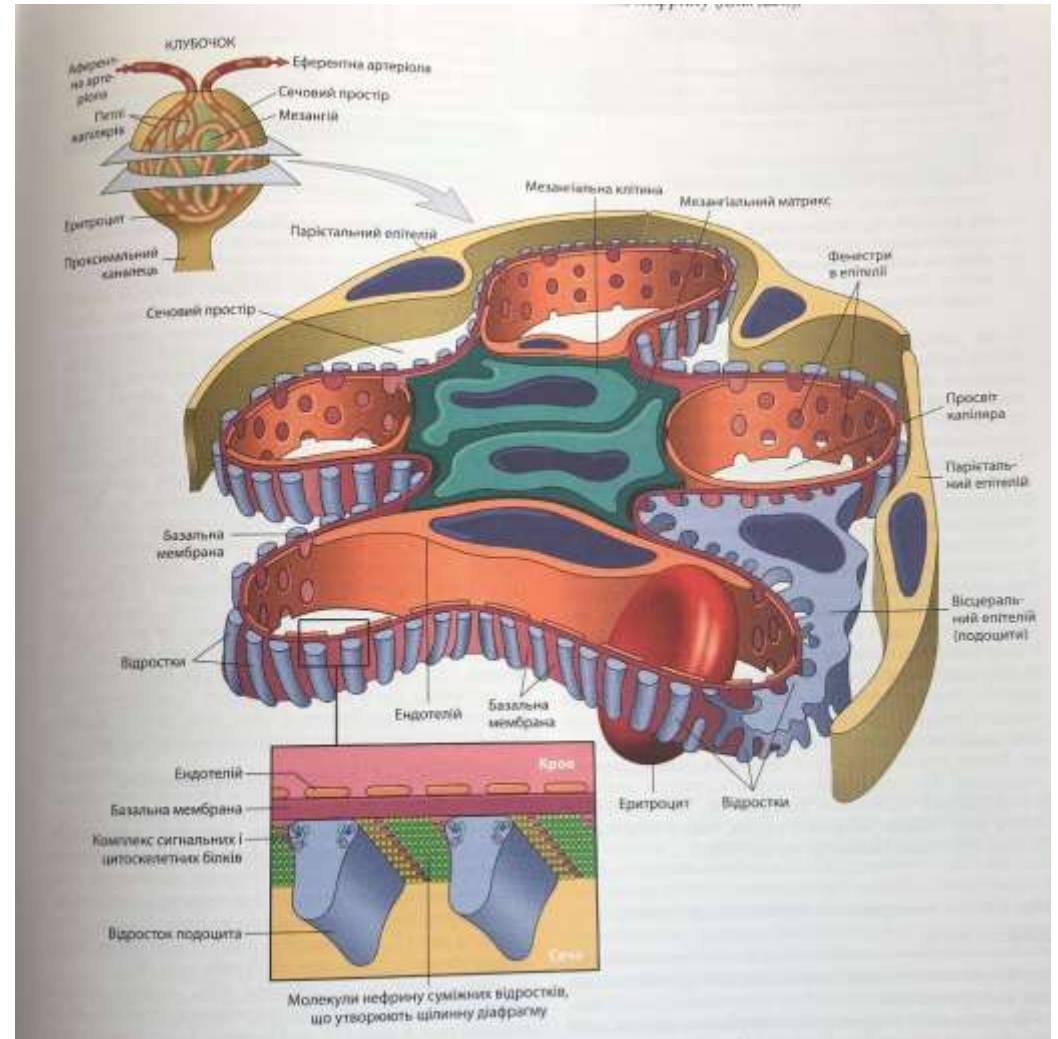


КЛУБОЧКОВА ФІЛЬТРАЦІЯ

Клубочкова фільтрація – це процес утворення із плазми крові первинної сечі. Відбувається шляхом ультрафільтрації плазми через нирковий фільтр із капілярів клубочка в капсулу Шумлянського-Боумена.

За добу утворюється 180-200 літрів первинної сечі (ультрафільтрату), що має майже такий самий склад, як і плазма крові. Ультрафільтрат не містить формених елементів і білків.

Клубочкова фільтрація є пасивним процесом, рушійною силою якого є різниця між тиском крові в капілярах клубочка та гідростатичним тиском у просвіті нефрону.



Схематичне зображення інтактного клубочка

Кліренс

Для визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) визначають кліренс.

КЛІРЕНС – відображає об'єм плазми крові, який очищується від сполуки (інулін, креатинін), що не реабсорбується та не секретується клітинами ниркових канальців, за 1 хвилину.

$$K = \frac{\text{концентрація речовини в сечі} \times \text{хвилинний діурез}}{\text{концентрація речовини в крові}}$$

Норма кліренсу ендogenous креатиніну - 80-120 мл/хв

ШКФ залежить:

1. Від стану ниркового фільтру та кількості діючих нефронів
2. Від артеріального тиску, кровопостачанні нирки та онкотичного тиску крові.

Стадії хронічної хвороби нирок (ХХН)		
I	ШКФ ≥ 90 мл/хв	ураження нирок з нормальною ШКФ
II	ШКФ 60-89 мл/хв	ураження нирок із ХНН з помірним зниженням ШКФ
III	ШКФ 30-59 мл/хв	ураження нирок із ХНН з середнім ступенем зниження ШКФ
IV	ШКФ 15-29 мл/хв	ураження нирок з ХНН зі значним ступенем зниження ШКФ
V	ШКФ ≤ 15 мл/хв	ураження нирок з термінальною ХНН

Перелік станів, за наявності яких ШКФ слід вимірювати за допомогою екзогенних маркерів (інуліну та радіонуклідних досліджень):

- екстремальні розміри тіла (індекс маси тіла < 19 та > 35 кг/м²);
- похилий вік;
- вагітність;
- порушення харчування або ожиріння;
- параплегія або тетраплегія;
- хвороби скелетних м'язів;
- вегетаріанська дієта;
- швидкі зміни функції нирок;
- необхідність призначення токсичних ліків, що виводяться нирками;
- у можливих донорів нирки;
- клінічні дослідження, в яких вплив на ШКФ є першочерговим показником.

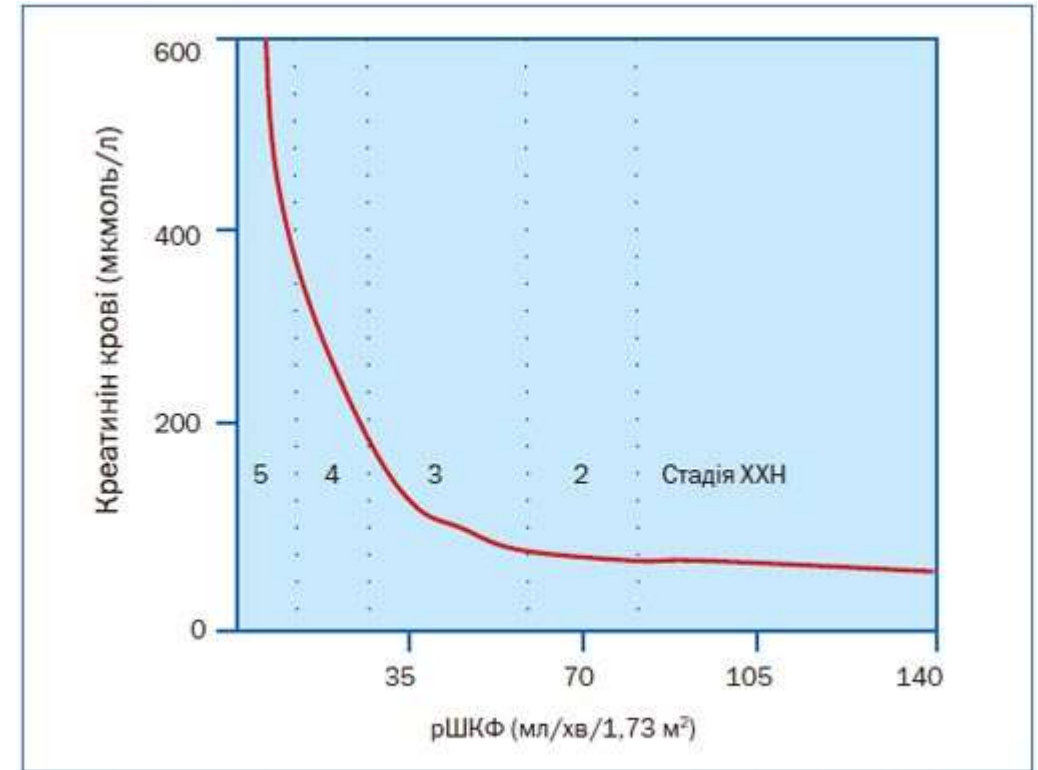


Рисунок 2. Рівень креатиніну крові не відображає стадію ХХН

Стадії ХХН визначаються згідно з ШКФ, а не креатиніном крові. Це пов'язано з тим, що креатинін крові починає збільшуватись, коли ШКФ зменшується наполовину від нормальної. Тобто, гіперкреатинінемія спостерігається за наявності понад 50 % непрацюючих нефронів.

КАНАЛЬЦЕВА РЕАБСОРБЦІЯ

Реабсорбція відбувається в усіх відділах каналців, але за різними механізмами.

1. У проксимальному звивистому каналці відбувається облігатна (обов'язкова реабсорбція).
2. Петля Генле.
3. У дистальному звивистому каналці і збиральній трубочці відбувається факультативна (вибіркова) реабсорбція.

Первинної сечі утворюється за добу 180 л, в той же час виводиться 1,5-2 л вторинної сечі.

Отже, в організм повертається 99% ультрафільтрату, зокрема, 75% в проксимальному відділі.

КАНАЛЬЦЕВА РЕАБСОРБЦІЯ

Особливості реабсорбції в проксимальному відділі каналців

При проходженні через проксимальний сегмент нефрону осмотичний тиск сечі не змінюється. Вона залишається ізотонічною до плазми, оскільки тут реабсорбується еквівалентна кількість електролітів і води, бо стінка проникна для них обох (ізоосмотичність реабсорбції).

Основна кількість необхідних організму речовин реабсорбується в проксимальному відділі. Тут повністю всмоктується в кров глюкоза, амінокислоти, низькомолекулярні білки, 96% води, 80% NaCl, Ca²⁺, Mg²⁺, HCO₃⁻, фосфати.

Транспортна активність клітин проксимального каналцю є найвищою в організмі. Клітини проксимального каналцевого епітелію мають асиметричну будову. Апікальна поверхня, обернена в просвіт каналця вкрита щіточковою облямівкою, що майже у 40 разів збільшує площу контакту мембрани з каналцевою рідиною. Базолатеральна частина клітин містить велику кількість мітохондрій, які забезпечують енергією активний транспорт речовин.

Особливості реабсорбції в дистальному відділі каналців

В дистальному відділі продовжується всмоктування води та Na⁺, але, на відміну від проксимального відділу, тут вода реабсорбується незалежно від Na⁺, а в залежності від водного балансу організму та регулюється вазопресиноом через аквапорини. Реабсорбція Na⁺ залежить від Na-гомеостазу та регулюється альдостероном. Ca²⁺ реабсорбується завдяки дії паратгормону.

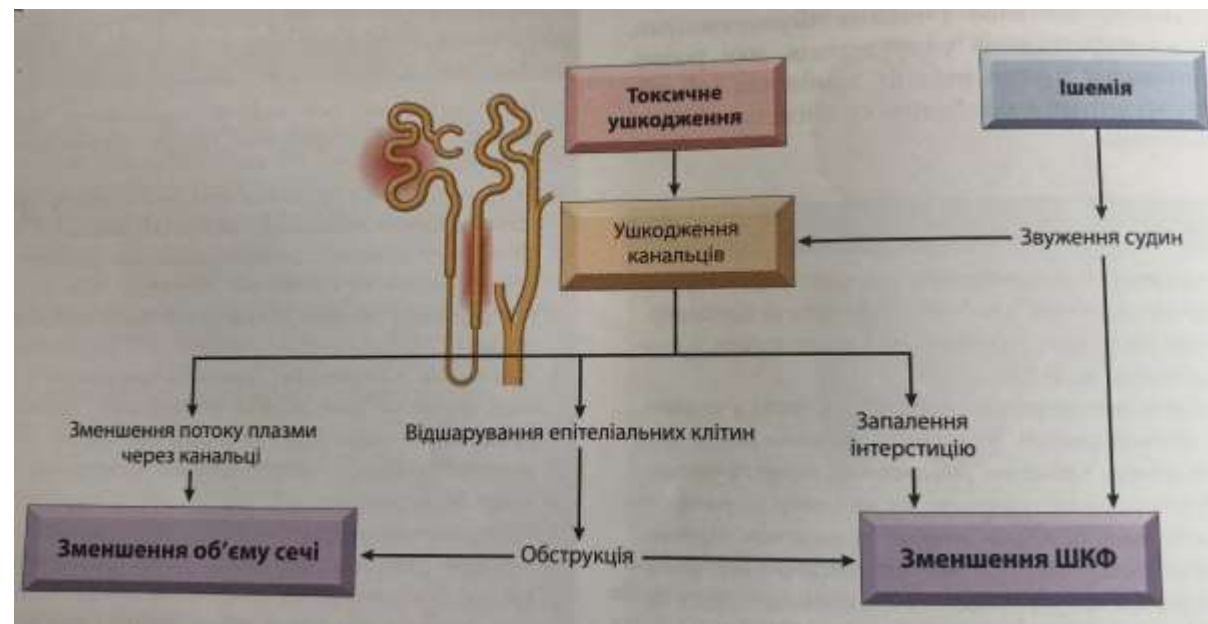
За добу нирки потенційно зберігають 500 г Na!

КАНАЛЬЦЕВА СЕКРЕЦІЯ

У формуванні остаточної сечі беруть участь поряд з фільтраційно-реабсорбційними процесами і процес **канальцевої секреції**.

Канальцева секреція – це процес переходу речовин із крові в сечу або секреція речовин, які утворилися в клітинах канальцевого епітелію, в сечу. Гіпоергоз епітеліоцитів призводить до втрати здатності цих клітин виконувати секреторну функцію.

Саме за рахунок канальцевої секреції виводяться ксенобіотики та ліки.



- Гостре ушкодження каналців (ГУК) – найпоширеніша причина гострого ушкодження нирок; його клінічними проявами є дисбаланс електролітів, ацидоз, уремія й ознаки перевантаження рідиною, часто з олігурією.
- Ця патологія – результат ішемічного або токсичного ушкодження ниркових каналців, зумовлений звуженням внутрішньониркових судин, що призводить до зменшення ШКФ і недостатнього транспорту кисню й поживних речовин у клітини канальцевого епітелію.

СКЛАД СЕЧІ

Кількість -1,5-2 л, прозора, солом'яно-жовта

Питома вага $\rho=1,016 - 1,022$

РН = 5,5-6,5

95% H₂O,

5% - сухий залишок (60 г)

Органічні речовини (35-45 г):

сечовина – 25-30 г/доб (333-583 ммоль/доб)

сечова кислота – 0,5-1 г/доб (2,35-5,9 ммоль/доб)

креатинін – 1-2 г/доб (4,4-17,6 ммоль/доб)

амінокислоти – 1 г/доб (0,29-5,35 ммоль/доб)

органічні кислоти – 1 г/доб

гіпурова кислота – 0,7 г/доб (до 5,5 ммоль/доб)

індикан – 30 мг/доб (0,47 ммоль/доб)

пігменти сечі – стеркобілін

Неорганічні речовини (15-25 г):

Na – 3-6 г/доб

K – 1,7-3,4 г/доб

Ca – 0,11-0,36 г/доб (38-77 ммоль/доб)

Mg – 0,03-0,18 г/доб

Хлор – головний аніон сечі, 3,5-9 г/доб

Амоній - 0,1 г/добу з розрахунку на Нітроген

Фосфати – 2,5-4 г/доб

Бікарбонат при 28 ммоль/л в крові і нижче майже повністю реабсорбується. Збільшення виведення спостерігається за умов алкалозу чи ураженні клітин ниркових каналців.

ПАТОБІОХІМІЯ НИРОК

- Кількість сечі 1,5-2 л

Олігуурія спостерігається за фізіологічних умов - зневоднення організму при низькому споживанні води, при посиленому потовиділенні, за патологічних – серцево-судинна недостатність, діарея, зневоднення організму будь-якого генезу, гостра ниркова недостатність ГНН (1 стадія), ХХН (4-5 стадії).

Поліурія спостерігається при надлишковому споживанні води, рідин, цукровому та нецукровому діабеті, прийманні діуретиків, хронічному нефриті та піелонефриті, ГНН (2 стадія).

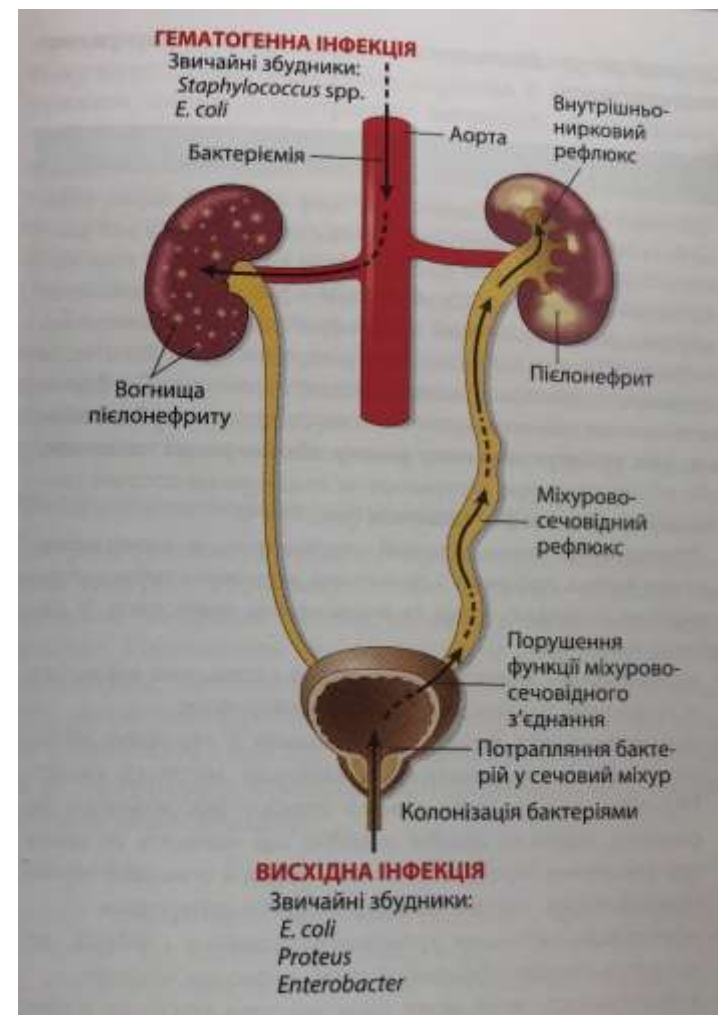
Анурія спостерігається за умов нефролітазу, ХХН (термінальна стадія).

- $\rho=1,016 - 1,022$ – відображає концентраційну здатність нирок

Ізостенурія – однакова питома вага сечі у всіх порціях за добу, що свідчить про некроз епітеліоцитів ниркових канальців та термінальну стадію ХХН. **Гіпостенурія** спостерігається при нецукровому діабеті, ушкоджені ниркових канальців. **Гіперстенурія** – цукровий діабет, синдром Пархона, діарея, лихоманка та ін.

- Колір сечі (прозора, солом'яно-жовта за рахунок стеркобіліну)

Гематурія, білірубінурія, уробілінурія, алкаптонурія, порфірія та ін.



Шляхи поширення інфекції в нирках

Основи патології за Робінсом

ПАТОЛОГІЧНІ КОМПОНЕНТИ СЕЧІ

- **Глюкозурія** – наявність глюкози в сечі.

Нирковий поріг для глюкози 8-10 ммоль/л

- Фізіологічна
- Цукровий діабет
- Хвороба (синдром) Іценко-Кушинга (стероїдний діабет)
- Гострий панкреатит
- Гострі інфекційні захворювання
- Черепно-мозкова травма
- Стрес-синдром
- Ренальна глюкозурія

- **Протеїнурія** – наявність білку в сечі.

В нормі білок відсутній, за добу виводяться сліди білку - 150 мг (альбумінів – 35 мг).

Ренальна протеїнурія (гломерулярная, тубулярная)

- Гострий та хронічний гломерулонефрит
- Нефротичний синдром
- Гестоз
- Порушення кровопостачання нирок
- Гострий тубулярний некроз
- Спадкові тубулопатії

Позаренальна протеїнурія

Запалення в сечоводах, сечовому міхурі, уретрі, передміхуровій залозі, мієломна хвороба (білок Бенс-Джонса).

Ортостатична протеїнурія.

Нефротичний синдром – неспецифічний симптомокомплекс, що характеризується масованою протеїнурією (>3,5 г/добу), яка призводить до гіпопротеїнемії з набряками, ліпідурії.

ПАТОЛОГІЧНІ КОМПОНЕНТИ СЕЧІ

- **Кетонурія** – наявність кетонових тіл в сечі.
 - Цукровий діабет
 - Тривале голодування
 - Кахексія
 - Кетоацетонемічний синдром у дітей
- **Уробілінурія** – наявність уробіліну в сечі.
 - Гемолітична жовтяниця
 - Паренхіматозна жовтяниця
- **Білірубінурія** – наявність білірубіну в сечі.
 - Цитолітичний синдром гепатоцитів

ГОСТРА НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ (ГНН)

Ниркова недостатність:

- Гостра ниркова недостатність
- Хронічна ниркова недостатність

ГНН розподіляється на:

1. Преренальну ГНН (зменшення кровопостачання в нирці: крововтрати, опікова хвороба, зневоднення, гіпотонія, серцева недостатність-гіпоперфузія нирки та зменшення ШКФ). Зазвичай є зворотною, якщо вчасно відновити кровопостачання.
2. Ренальну ГНН (ушкодження нирок).
3. Постренальну ГНН (обструкція сечовивідних шляхів, наприклад: нефролітіаз або пухлини нирок).

Стадії ГНН:

1. Стадія олігоурії
2. Стадія діурезу – поліурії
3. Стадія відновлення

Нефритичний синдром зазвичай має гострий початок і спричинений запальним процесом у клубочках (постінфекційний гломерулонефрит, системні захворювання – червоний вовчак).

Характеризується:

- Гематурією
- Протеїнурією (у субнефротичному діапазоні) частіше без набряків
- Азотемією
- Артеріальною гіпертензією

Біохімічна діагностика ниркової недостатності

Кров

- Ретенційна азотемія RN - 14-28 ммоль/л
- Уремія 2,5-8,3 ммоль/л
- Гіперурікемія 0,16-0,45 ммоль/л
- Гіперкреатинінемія 53-106 мкмоль/л
- Гіперіндиканемія 1,9-3,1 мкмоль/л
- ШКФ ↓ 80-120 мл/хв
- Гіперкалійемія 3-5 ммоль/л
- Гіпонатрійемія 130-150 ммоль/л
- Гіпокальціемія 2,25-2,75 ммоль/л
- Гіперфосфатемія 0,81-1,45 ммоль/л
- Ацидоз
- Гіпопротеїнемія (нефротичний синдром)
- Гіпоальбумінемія 35-55 г/л
- Зменшення білкового коефіцієнту 1,5-2,3

Сеча

- Сечовина ↓ 20-30 г/доб
- Гіпокреатиніурія 1-2 г/доб
- Гіпоіндиканурія 30 мг/доб
- Гіпоурікурія 0,5-1 г/доб
- Гіпокалійурія 2-4 г/доб
- Гіпернатрійурія 3-6 г/доб
- Гіперкальційурія 0,3 г/доб
- Гіпофосфатурія 2,5-4 г/доб

В залежності від стадії ГНН чи ХНН: олігоурія, поліурія

Якщо з нефротичним синдромом – протеїнурія, гематурія.

ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК (ХХН)

Перелік основних видів ХХН в залежності від етіологічного та патоморфологічного чинників наведений у таблиці за даними проф. Д.Д. Іванова, віце-президента Української асоціації нефрологів (2005р.)

Таблиця 2. Перелік основних видів ХХН

Патоморфологічна характеристика	Причинне захворювання	Поширеність серед пацієнтів з ХХН
Діабетичний гломерулосклероз	Цукровий діабет 1-го і 2-го типів	33%
Гломерулярні ураження	Аутоімунні захворювання, системні інфекції, дії токсичних речовин та ліків, пухлини	19%
Васкулярні ураження	Патологія великих артерій, артеріальна гіпертензія, мікроангіопатії	21%
Тубулоінтерстиціальна патологія	Інфекції сечовивідних шляхів, сечокам'яна хвороба, обструкція сечовивідних шляхів, дії токсичних речовин і ліків, міхурово-сечовивідний рефлюкс	4%
Кістозне ураження	Аутосомно-домінантний і аутосомно-рецесивний полікістоз нирок	6%
Ураження трансплантованої нирки	Реакція відторгнення, дії токсичних речовин і ліків (циклоспорину, такролімусу), гломерулопатія трансплантату	

Примітка: адаптовано згідно з http://www.kidney.org/professionals/kdogl/guidelines_ckd/Gif_File/kck_t34.gif

- Найвагомими причинами ХХН (понад 50 %) у дорослому віці — цукровий діабет і гіпертензія.

Стадії ХХН:

1. Поліурична (<50-30% нефронів, ШКФ 30 мл/хв)
2. Оліго-анурична (< 30-10% нефронів, ШКФ 10 мл/хв)

НЕФРОЛІТІАЗ

- **Сечокам'яна хвороба** (нефролітіаз) – хронічне захворювання, яке характеризується утворенням каменів (конкрементів) в сечовивідних шляхах.

Фактори ризику:

- Зневоднення
- Інфекційні захворювання сечовивідних шляхів
- Лужна сеча
- Гіперкальційурія
- Гіперурікурія
- Гіпероксалатурія
- Застій сечі (обтурація)
- Цистинурія

Типи конкрементів:

- 70-75% - оксалат кальцію
- 15-20% фосфат амонію та магнію (струвіт)
- 5-10% - уратні
- 1-2% - цистинові



Література

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.
2. Біохімія: підручник / за загальною редакцією професора А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
3. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
4. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія : Підруч. для студ. / Л. М. Тарасенко, В. К. Григоренко, К. С. Непорада. - 2-е вид., доопрац. і доповн. - Вінниця : Нова Кн., 2007. - 379 с.
5. Гонський Я.І. Біохімія людини / Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- 744 с.
6. Биохимия человека / [Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.]. в 2-х т.- М.: Мир, 1993. т.1- 381 с.; т.2- 414 с.
7. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб., ЭЛБИ, 2000. – 688 с.
8. Биологическая химия с упражнениями и задачами : учебник / под ред. чл.-корр. РАМН С.Е. Северина. - 2011. – 624с.
9. Основи патології за Роббінсом: переклад 10-го англ.вид.: у 2 т. Т.2 /Віней Кумар, Абул К. Аббас, Джон К. Астер. наук. ред. перекладу проф. І. Сорокіна, С. Гичка, І. Давиденко. – К.: ВСВ «Медицина», 2020. – 532с.