**Низкомолекулярные азотсодержащие компоненты крови**

Среди органических низкомолекулярных соединений крови особый интерес для врача представляют азотсодержащие компоненты, которые, в основном, являются конечными продуктами обмена белков, аминокислот, нуклеиновых кислот. Все они выделяются из организма в растворенном состоянии почками с мочой, поэтому нарушения выделительной функции почек приводит к увеличению их содержания в крови; по степени увеличения концентрации в определенной мере можно судить о функциональном состоянии почек.

Среди азотсодержащих низкомолекулярных соединений крови наибольший клинический интерес представляют мочевина (карбамид), креатинин, мочевая кислота и её соли-ураты.

**Мочевина** –конечный продукт обмена аминокислот, пиримидиновых нуклеиновых оснований и некоторых других азотсодержащих соединений. Мочевина – главный продукт обезвреживания аммиака, синтезируется в печени. При смешанном питании у взрослых людей синтезируется 30-40 г мочевины в сутки.

Экскретируется мочевина в основном почками с мочой; суточная мочевая экскреция составляет 25-35 г или 75% от общей экскреции. Мочевина плазмы крови фильтруется клубочками и около 60% профильтрованной мочевины реабсорбируется проксимальными канальцами и собирательными трубками мозгового вещества почек.

Мочевина – нейтральное, гидрофильное, осмотически активное соединение, легко проходит путем простой диффузии через клеточные мембраны и поэтому её концентрация во внеклеточном пространстве и внутри клеток одинаковая.

Среди факторов, влияющих на количество образующейся в печени мочевины, наиболее важным является содержание белка в питании; диета, богатая белками, увеличивает биосинтез мочевины, её концентрацию в крови и экскрецию с мочой.

Другим фактором, влияющим на синтез мочевины в печени, её концентра-

цию в крови и мочевую экскрецию является интенсивность катаболизма белков в организме (катаболические состояния).Такая ситуация происходит при голодании, лихорадке, гиперкортицизме, стрессе, сахарном диабете, тиреотоксикозе, после операций и травм.

На содержание мочевины в крови оказывает влияние также состояние электролитного (натриевого) баланса; гипонатриемия любого генеза сопровождается повышением содержания мочевины в сыворотке крови. Такое состояние называется **хлоропривной уремией** и обусловлена она нарушением объёма внеклеточной жидкости и объёма циркулирующей крови, снижением почечного кровотока, уменьшением скорости клубочковой фильтрации и задержкой (ретенцией) в организме мочевины.

Содержание мочевины в сыворотке крови здоровых людей составляет 2,5-8,3 ммоль/л.

Наиболее важным патологическим состоянием, вызывающим повышение концентрации мочевины в крови (уремия) является нарушение выделительной функции почек. Патогенетически различают **преренальную, ренальную и постренальную формы уремии.**

**Преренальная уремия** является следствием гемодинамических нарушений, таких как сердечная недостаточность, шок, кровопотеря, а также многократная рвота, поносы, полиурия,т.е. состояния, вызывающие развитие дегидратации.

**Ренальная уремия** развивается при различных повреждениях почечной паренхимы (гломерулонефриты, пиелонефриты,токсические повреждения почек, острая почечная недостаточность и т.д.).

**Постренальная уремия** наблюдается при нарушениях оттока мочи при опухолях мочевыводящих путей, закупорке мочевых путей камнями и других патологических состояниях.

По механизму развития уремия подразделяется на **продукционную** (при повышенном распаде тканевых белков или избытке белков в диете) и **ретенционную** (вследствие задержки мочевины в организме при нарушениях её выведения почками).

Концентрацию мочевины в сыворотке крови и в моче определяют несколькими унифицированными методами. Наиболее распространенными из них являются уреазный метод по Бертло, основанный на измерении интенсивности окраски продукта реакции аммиака с гипохлоритом натрия и фенолом. Другим унифицированным методом определения концентрации мочевины в крови и в моче, более специфичным по сравнению с методом Бертло, является ферментативный метод, основанный на оптическом тесте Варбурга. Подробное описание этих методов приводится в разделе «Методы определения ферментов в клинико-лабораторной практике».

**Креатинин**

Креатинин образуется из креатина в результате его необратимого превращения. Синтез креатина из аминокислот глицина, аргинина и метионина происходит в нескольких органах (печени, поджелудочной железе, почках). С током крови креатин поступает в скелетные мышцы, сердце и в головной мозг.В клетках перечисленных органов креатин участвует в запасании энергии в форме креатинфосфата.

***Креатин + АТФ →(КФКаза)→Креатин~Р***

Фермент креатинфосфокиназа (КФКаза) катализирует как прямую, так и обратную реакцию превращения креатинфосфата в креатин в процессе переноса макроэргического фосфата на молекулу АДФ с образованием АТФ. Это процесс сопровождается превращением части креатинфосфата в креатинин.

Превращение креатина в креатинин идет с постоянной скоростью: за 24 часа в креатинин превращается около 2% креатина.Так как максимальное количество креатина содержится в поперечно-полосатой скелетной мускулатуре, то главным фактором, определяющим образование креатинина и его содержания в крови, является масса мышечной ткани.

Концентрация креатинина в крови не зависит от белков пищи; она в основном определяется массой мышечной ткани и состоянием выделительной функции почек. В почках креатинин фильтруется в клубочках и секретируется в канальцах.

У взрослых людей концентрация креатинина в крови зависит от пола, возраста, расы. У мужчин концентрация креатинина колеблется от 53 до 115 мкмоль/л, у женщин –от 44 до 97 мкмоль/л.

Устойчивое повышение концентрации креатинина в сыворотке крови свидетельствует о нарушениях выделительной функции почек: снижении скорости клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Повышение концентрации креатинина в сыворотке в 2 раза по сравнению с нормой соответствует снижению почечной экскреции на 50%.

Для оценки функционального состояния почек до настоящего времени используется лабораторный тест **клиренса эндогенного креатинина.** Он определяется путем измерения концентрации креатинина в сыворотке крови и в моче, собранной за определенный промежуток времени, и минутного диуреза с расчетом по формуле:

**Кэндогенного**  креатинина  =**([ Крмочи х Dмл/мин] : [Кр сыворотки]**

В норме он равен 110-135 мл/мин

В последнее время клиренс эндогенного креатинина для оценки функционального состояния почек применяется редко, поскольку как маркер СКФ имеет ряд недостатков. Чаще для этих целей применяют расчетные формулы (формулу Кокрофта-Гоулта для взрослых людей и формулу Швартца для детей).

Количественное определение креатинина в биологических жидкостях проводят различными методами. Наиболее распространенным является колориметрический метод с использованием реакции Яффе с пикриновой кислотой в щелочной среде. Метод мало специфичен и дает завышенные результаты.

Современный самый специфичный ферментативный метод измерения уровня креатинина в сыворотке крови и в моче основан на гидролитическом отщеплении креатининиминогидролазой иминогруппы креатинина с образованием аммиака и метилгидантоина. В сопряженной реакции восстановительного аминирования альфа-кетоглутарата глутаматдегидрогеназой происходит окисление NADPH с образованием окисленной формы NADP+ . Количество последнего измеряется фотометри-

чески при 340нм.

**Мочевая кислота**

Мочевая кислота- конечный продукт обмена пуриновых оснований – аденина и гуанина.Её синтез происходит в основном в печени из пуринов экзогенного (пищевого) и эндогенного происхождения.

Схема синтеза мочевой кислоты в организме следующая:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Нуклеиновые кислоты: ДНК,РНК |  | Мононуклео-  тиды (АМФ,ГМФ) |  | Пуриновые основания:  аденин  гуанин |  | Мочевая кислота |

Из эндогенных пуринов в организме человека образуется около 500 мг мочевой кислоты в сутки, из поступающих с пищей примерно 200 мг.

Мочевая кислота – слабая двухосновная кислота с изоэлектрической точкой, равной 5,4, поэтому в межклеточной жидкости, в том числе в крови, в которых рН равен 7,4 ,мочевая кислота диссоциирует с образованием аниона моноурата (урата).

Ураты и особенно мочевая кислота плохо растворимы в воде. Их раствори-

мость зависит от температуры, рН среды,наличия в биологических жидкостях ингибиторов кристаллизации (прежде всего белков), концентрации других ионов (натрия, калия, кальция, магния, цитратов).Предельная растворимость мочевой кислоты в воде 80 мг/л. При подщелачивании среды мочевая кислота диссоциирует с образованием уратов, которые гораздо лучше растворяются в воде.

При температуре 370С ураты легко выпадают в осадок, поэтому повышение концентрации уратов в крови, снижение температуры отдельных частей тела и закисление внеклеточной среды приводят к кристаллизации уратов в тканях и биологических жидкостях, что является причиной развития суставной подагры, уратной нефропатии, поражений сердечно-сосудистой системы, метаболического синдрома, мочекаменной болезни.

Основным путем экскреции мочевой кислоты (уратов) является почечный: с мочой за сутки выделяется 250-750 мг (1,48-4,43 ммоль), что составляет около 75% экскреции уратов. Примерно 25% уратов выделяются из организма через желудочно-кишечный тракт.

В экскреции уратов почками участвуют клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция и канальцевая секреция. В результате последовательных процессов фильтрации, реабсорбции и секреции почки выделяют лишь 8-12% от профильтрованного количества уратов. **Среди факторов, влияющих на экскрецию уратов с мочой отрицательное влияние оказывают ацидоз, диуретики, избыток белка в диете, гиперфосфатемия, дегидратация, гипоксия, кетокислоты, молочная кислота, алкоголь, органические анионы и некоторые лекарственные вещества (малые дозы аспирина**).Повышают экскрецию уратов с мочой,стимулируя их секрецию в канальцах, эстрогены, пробенецид.

Наиболее частыми причинами снижения урикозурической функции почек являются:

-артериальная гипертензия;

-хроническая почечная недостаточность;

-органические поражения почек (поликистоз);

-лекарственные препараты (циклоспорины, тиазидовые и петлевые диуретики, этамбутол, леводопа, никотиновая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты и др.);

-метаболический ацидоз;

-эндокринные заболевания (ожирение, гипотиреоз, гиперпаратиреоз);

-алкоголь;

-дегидратация.

Снижение экскреции почками мочевой кислоты является одной из причин развития гиперурикемии, т.е. повышения концентрации уратов в крови. **У здо-**

**ровых людей концентрация уратов в сыворотке крови зависит от пола и возраста: у мужчин до 60 лет она составляет 270-480 мкмоль/л, старше 60 лет – 250- 470 мкмоль/л. У женщин соответственно, 180-380 мкмоль/л до 60 лет и 190- 430 мкмоль/л старше 60 лет.**

Этиологически гиперурикемия вызывается:

1.повышенным эндогенным образованием мочевой кислоты (**продукционная гиперурикемия);**

2. снижением выделения мочевой кислоты и уратов (**ретенционная гиперурикемия);**

1. комбинацией первого и второго механизмов (**комбинированная гипер-**

**урикемия)**.

Гиперурикемия может быть обусловлена первичными нарушениями обмена пуринов, либо представляет собой следствие некоторых патологических состояний (вторичная гиперурикемия). Она может быть бессимптомной и может вызывать развитие подагры.

Гиперурикемия может развиваться при повышенных физических нагрузках, употреблении алкогольных напитков, сладких газированных безалкогольных напитков (колы, пепси), употреблении некоторых лекарственных веществ.

Среди нескольких методов определения мочевой кислоты в крови и в моче самым современным методом, обладающим высокой аналитической специфич-

ностью и чувствительностью является ферментативный метод, основанный на окислении мочевой кислоты ферментом уриказой с образованием перекиси водорода и аллантоина. В присутствии пероксидазы пероксид водорода окисляет реактив Триндера (4-аминоантипирин +3,5-дихлор-2-феносульфонат) с образованием окрашенного продукта.Интенсивность окраски пропорциональна концентрации в пробе мочевой кислоты.