

Т. М. ЮРАГА, Н. А. ГРЕСЬ

СИСТЕМА ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПАТОГЕННОМ МИНЕРАЛООБРАЗОВАНИИ В МОЧЕВЫХ ПУТЯХ

Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Разработана система лабораторной диагностики метаболических нарушений при патогенном минералообразовании в мочевых путях, в основе которой лежит интеграция методов аналитической химии, метабомики и информационных технологий. Для оценки вероятности формирования уrolита определенного химического типа сформированы профили метаболитов, участвующих в процессах камнеобразования, которые характеризуют содержание камнеобразующих субстанций в моче и сыворотке крови, макроэлементный спектр волос, биоэлементный состав мочевых камней. Созданы с использованием информационных технологий алгоритм лабораторной диагностики метаболических нарушений, программа CHECK-UP диагностики мочекаменной болезни, информационная система «UROLITHIASIS» оценки цифровых результатов лабораторного исследования, метаболический паспорт пациента с мочекаменной болезнью. Сформированная лабораторная система позволит осуществить наиболее точный поиск диагностического решения, обеспечивая индивидуализацию профилактического и терапевтического воздействия на пациента.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, минералообразование, метаболическая диагностика, информационные технологии.

Введение. Камни образуются в мочевом тракте из компонентов, содержащихся в моче. Изменение метаболизма в организме человека под воздействием экзогенных и эндогенных факторов способствует патогенному минералообразованию с формированием органоминеральных агрегатов, что может приводить к развитию мочекаменной болезни (МКБ). Успехи в области разработки высокотехнологичных операций по удалению из мочевых путей уrolитов привели к доминированию хирургического лечения патологии. Однако данная тактика не избавляет пациента от образования новых конкрементов, поскольку основной причиной камнеобразования являются нарушения метаболизма, не устранимые при операции [1, 2, 3]. Риск рецидивирования МКБ и необходимость повторных хирургических манипуляций могут быть минимизированы выбором дифференцированных методов консервативной терапии, которая определяется наличием диагностически значимой информации об особенностях патогенетической связи метаболических нарушений с химическим составом камня. Для повышения эффективности метаболической диагностики МКБ необходимо формирование нового системного подхода и использование более совершенных лабораторных и компьютерных технологий исследования [3, 4, 5].

Материалы и методы исследования. Основная группа включала пациентов ($n = 576$) в возрасте 18–60 лет (м : ж, 1 : 1) с диагнозом МКБ, который явился критерием включения в исследование, критериями исключения были тяжелая степень онкологической патологии и выраженные когнитивные нарушения, исключающие возможность коммуникации. Группа сравнения ($n = 239$) представлена лицами 18–59 лет (м : ж = 1 : 1,5) с соматической патологией (артериальная гипертензия I–II степени, нестабильная стенокардия, хронический гастродуоденит и пищевая аллергия. в компенсированной форме). Критериями исключения было наличие метаболического синдрома и урологической патологии.

Биологическим материалом для исследования являлись моча, сыворотка крови, волосы, мочевые камни. Определяемые метаболиты включали: общий белок (ОБ), альбумин, мочеви́на, креатинин (Cr), общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), глюкоза, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КК), кальций (Ca), неорганических фосфор (P), магний (Mg), оксалаты (Ох), моче́вая кислота (UA), калий (K), натрий (Na), хлор (Cl), паратиреоидный гормон (ПТГ), холекальциферол (25-(ОН)D), инсулин, алюминий (Al), барий (Ba), медь (Cu), железо (Fe), цинк (Zn), стронций (Sr). Детекция метаболитов в биосубстратах выполнена с помощью спектрометрических методов аналитической химии, атомно-эмиссионной спектрометрии (АЭС), методов метабомики (метаболическое профилирование) и компьютерных технологий.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы STATISTICA 10.0. При несоответствии распределения анализируемых данных закону нормального распределения использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (p_{M-U}), при нормальном распределении – t-критерий Стьюдента (p_{St}). Для оценки диагностической эффективности (Ассигасу) использовали характеристические кривые ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC), диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС). Наличие связи двух случайных величин и оценка ее существенности определена с помощью корреляционного анализа Спирмена (r_s). Статистически значимыми являлись различия при $p < 0,05$ независимо от метода анализа.

Результаты и их обсуждение. Целью исследования явилось установление патогенетической связи между химическим составом мочевого камня и метаболическими нарушениями у пациентов с МКБ. В основу разработки алгоритма лабораторной диагностики метаболических нарушений при патогенном минералообразовании в мочевой системе легла программа диагностика МКБ, которая утверждена Европейской ассоциацией урологов [2] и реализована в многочисленных исследованиях [6, 7, 8 и др.]. Для определения вероятности метаболических сдвигов, предшествующих образованию уrolита, создан алгоритм, который включает *оценку гуморального здоровья, исследование литогенной активности, определение гормонально-метаболических рисков развития МКБ*. Алгоритм (рисунок 1) базируется на стратификации диагностически информативных показателей, полученных при исследовании, в зависимости от их функционального значения в процессе литогенеза, и структурирован путем «связывания» в группы по определенному логическому пути.

Оценка «гуморального здоровья» пациента как первый этап медицинского обследования осуществлялось по данным содержания в сыворотке крови ключевых биохимических метаболитов (ОБ, альбумин, глюкоза, ОХ, мочеви́на, Cr) и активности ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, КК, ЛДГ). Нарушения «гуморального здоровья» при МКБ обусловлены гипергликемией (193 (41,0 %) из 471 против 15 (6,3 %) из 239 в группе сравнения) при $p_{M-U} < 0,001$ и гиперхолестеринемией (268 (57,0 %) из 471 против 138 (15,9 %) из 239 в группе сравнения) при $p_{M-U} < 0,001$. Индекс массы тела (ИМТ), как один из основных клинических критериев метаболического синдрома, при уратной форме МКБ статистически значимо имел более высокие значения медианы 34,3 [31,2; 35,5] кг/м² по сравнению с лицами группы контроля 21,8 [19,7; 23,7] кг/м² при $p_{M-U} < 0,0001$. В качестве маркеров, характеризующих степень перенасыщения мочи литогенными субстанциями, используются показатели активности ГГТП и ЛДГ [9]. В наших исследованиях у лиц, страдающих МКБ, активность ЛДГ 333,9 [276,7; 405,7] Ед/л и ГГТП 22,9 [15,2; 40,2] Ед/л была выше ($p_{M-U} < 0,001$) значений этих показателей в группе сравнения – 284,0 [246,0; 316,0] Ед/л и 14,6 [12,0; 21,0] Ед/л соответственно. Установлено превышение нормальных значений активности ЛДГ и ГГТП соответственно у 198 (42,0 %) из 471 и у 146 (31,0 %) из 471 пациентов с МКБ. В группе контроля аналогичные изменения наблюдались у 9 (3,8 %) из 239 и 3 (1,3 %) из 239 лиц.

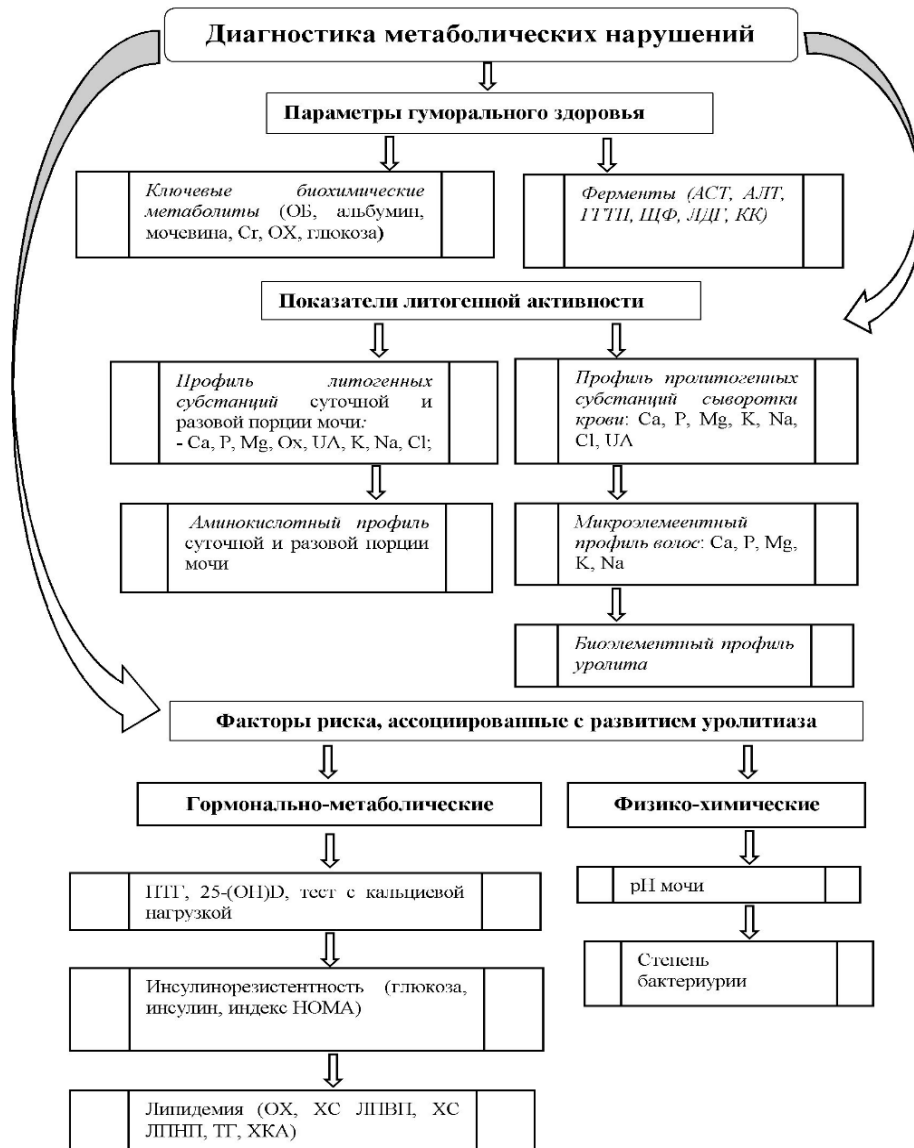


Рисунок 1. Алгоритм «Лабораторная диагностика метаболических нарушений при патогенном минералообразовании в мочевой системе»

Оценка показателей литогенной активности основана на определении содержания в сыворотке крови и моче основных медиаторов литогенеза (ионы Са, Р, Mg; Ох, UА), значений рН мочи и степени бактериурии. Сравнительный анализ содержания пролитогенных ионных и неионных метаболитов в сыворотке крови у пациентов с МКБ и лиц группы сравнения выявил статистически значимое превышение содержания Са ($p_{St} = 0,004$), Р ($p_{St} = 0,025$) и UА ($p_{St} < 0,0001$) при развитии уролитиаза. Так, повышенный уровень Са имел место у 52 (11,1 %) из 471; Р – 71 (15,1 %) из 471; UА – 91 (19,3 %) из 471 пациентов. В группе сравнения эти показатели составили соответственно 10 (4,0 %) из 239; 14 (5,8 %) из 239 и 13 (5,5 %) из 239. Показатели суточной мочевой экскреции литогенных субстанций по данным ROC-анализа характеризуется следующим: содержание Са имеет высокую информативность (AUC 0,81, ДЧ 61 %, ДС 88 %), Mg и Ох – удовлетворительную (соответственно AUC 0,71 и 0,75, ДЧ 56 % и 63 %, ДС 76 % и 82 %), Р и UА – посредственную информативность (AUC 0,63 и 0,62, ДЧ 48 % и 49 %, ДС 71 % и 85 %).

Дополнением/альтернативой исследования суточной мочи может быть определение в разовой порции мочи концентрации Ca, Mg, P, UA, Ох, нормализованных к креатинину мочи и выраженное в относительных единицах индексом «литогенная субстанция/креатинин» (Ca/Cr, Mg/Cr, P/Cr, UA/Cr, Ох/Cr). Характеристика диагностической эффективности этих показателей соотносится с принципами доказательной медицины [10] следующим образом. Диагностическая эффективность индексов Ca/Cr и Ох/Cr (соответственно показатель AUC 0,72 и 0,73 при значениях ДЧ 72 % и 71 %, ДС 68 % и 79 %) отвечает удовлетворительной информативности. Индексы Mg/Cr (AUC 0,67, ДЧ 65 %, ДС 78 %) и UA/Cr (AUC 0,68, ДЧ 65 %, ДС 85 %) характеризуется посредственной информативностью. Индекс P/Cr (значения AUC 0,52 при ДЧ 50 % и ДС 60 %) рассматривается как неинформативный.

Проведен корреляционный анализ для подтверждения целесообразности нормализации лабильных значений экскретируемых литогенных субстанций Ca, Mg, P, Ох, UA относительно стабильного Cr мочи при исследовании разовой порции мочи с целью минимизации влияния случайных внешнесредовых факторов, что позволяет оценить истинную степень литогенного воздействия на организм.

Корреляционные зависимости химических элементов, ответственных за формирование уrolитов, по данным анализа исследованных биосубстратов в суточной моче и разовой утренней порции мочи, характеризуются следующими статистически подтвержденными особенностями. Суточная моче́вая экскреция Ca высоко положительно ($r_s = 0,827$) коррелирует с его уровнем в утренней порции мочи. Содержание Ох в суточной моче также имеет высокую положительную связь ($r_s = 0,745$) с их концентрацией в утренней порции мочи. Уровень суточной экскреции Mg, P и UA коррелирует на уровне заметной связи (соответственно $r_s = 0,605$; $r_s = 0,524$; $r_s = 0,659$) с содержанием этих химических элементов в разовой моче. Сила связи с величиной коэффициента корреляции r_s на уровне заметной ($r_s = 0,577$) и умеренной ($r_s = 0,402$, $r_s = 0,444$) имеет место между величиной экскреции Ca, Mg и Ох в суточной и разовой моче.

Нами продемонстрировано доминирующее влияние кислотности мочи и степени бактериурии на химический тип уrolита. При уратных моче́вых камнях обнаружено преобладание низких значений кислотности мочи ($pH = 5,0-5,5$) у 85 (52,1 %) из 163. Активация инфекционного фосфатного типа камнеобразования происходит в щелочной среде: значения pH мочи 6,5–7,5 имели место в 52 (65,0 %) из 80 случаев. Максимальная величина бактериурии с медианой $7,9 \times 10^5$ КОЕ/мл, статистически значимо превышающая соответствующие значения в группах с неинфекционными уrolитами (оксалат кальция – $2,0 \times 10^3$ и урицит – $3,5 \times 10^3$, $p_{M-U} < 0,01$), установлена у пациентов с инфекционными камнями. У страдающих неинфекционным уrolитиазом повышенный титр КОЕ/мл выявлен в 66 (82,8 %) из 80 против 45 (11,5 %) из 391 случаев.

Гормонально-метаболические факторы могут модифицировать течение МКБ, обуславливая формирование определенного химического типа моче́вого камня [11]. Риски, ассоциируемые с кальциевой формой МКБ, определяются функциональным состоянием паращитовидных желез и содержанием 25-(ОН)D. В представленной выборке случаев лабораторного гиперпаратиреоза не выявлено. Значения медианы холекальциферола в сыворотке крови 24,2 [13,8; 33,4] нг/л были наибольшими при оксалате кальция по сравнению с уратными (7,7 [5,3; 21,8] нг/л) и фосфатными (7,2 [5,2; 12,6] нг/л) камнями ($p_{M-U} = 0,003$ и $p_{M-U} < 0,0001$ соответственно).

Риску развития уратных моче́вых камней способствуют гиперурикемия, повышение инсулинорезистентности и гиперлипидемия. Так, концентрация UA в сыворотке крови составила 332,00 [266,30; 407,00] мкмоль/л против 306,10 [239,90; 366,30] мкмоль/л у пациентов с оксалатом кальция ($p_{M-U} < 0,005$) и 289,80 [238,40; 340,40] мкмоль/л при фосфатных камнях ($p_{M-U} < 0,004$). Повышение инсулинорезистентности подтверждает статистически значимое ($p_{M-U} < 0,0001$) в сравнении с оксалатными и фосфатными уrolитами увеличение следующих параметров: показатель НОМА-IR 3,25 [2,83; 6,48] отн. ед. против

1,59 [1,11; 2,42] ммоль/л) и 1,33 [1,04; 1,97] отн. ед.; глюкоза сыворотки крови 6,6 [6,3; 7,6] ммоль/л против 5,4 [4,9; 6,2] и 5,2 [4,8; 5,9] ммоль/л; инсулин 11,8 [9,9; 14,9] мкМЕ/мл против 6,9 [5,1; 9,3] и 5,9 [4,2; 9,4] мкМЕ/мл. Имеет место также наличие дислипидемии – ХКА $\geq 3,7$ [2,9; 4,9] отн. ед. ($p_{M-U} < 0,009$).

Метаболическое профилирование позволило усовершенствовать лабораторную диагностику обменных нарушений при МКБ путем формирования спектров метаболитов, которые, будучи наиболее информативными индикаторами биохимической активности организма, потенциально значимы для оценки вероятности формирования уrolита определенного химического типа (кальциевого, уратного, фосфатного).

Макроэлементный профиль волос (Ca, Mg, P, K, Na) по результатам АЭС биосубстрата характеризует величину общего обменного пула метаболически активного Ca в организме человека. Для характеристики нагрузки организма кальцием обследовано 99 пациентов с МКБ в возрасте 24–60 лет. Сравнительная оценка данных проведена соответственно референсным значениям [12] в двух группах: у пациентов с «кальциевыми» (оксалат кальция, фосфат кальция, $n = 69$) и «некальциевыми» (урицит, струвит, $n = 30$) камнями. При развитии кальциевой формы МКБ имеет место статистически значимое ($p_{M-U} = 0,0421$) превышение медианной концентрации Ca в волосах (1495,5 [498,40; 3230,40] мкг/г) по сравнению с пациентами, страдающими некальциевыми уrolитами (371,60 [311,4; 766,2] мкг/г).

Биоэлементный профиль почечных камней исследован методом АЭС, который дифференцированно характеризует содержание макроэлементов Ca, Mg, P, K, Na (масс. %) и микроэлементов Al, Ba, Cu, Fe, Zn, Sr с низким пределом обнаружения (ppm) в основных химических типах уrolитов (оксалат кальция, магний-аммоний-фосфат-гексогидрат, фосфат кальция карбонатный, мочева кислота, урат аммония). Уровень Ca является наибольшим в кальциевых камнях (25,56 масс. % – оксалат кальция и 19,73 масс. % – фосфат кальция) при минимальном содержании (0,012 масс. %) в уратных. Магний преобладает в группе магний-аммоний-фосфатных камней (2,51 масс. %) при чрезвычайно низкой его концентрации в уратных образцах ($7,8 \times 10^{-4}$ масс. %). Процентное содержание P оказалось максимальным (13,47 масс. %) в группе уrolитов, представленных фосфатными солями кальция и магния (при значениях 0,67 масс. % для оксалата кальция и 0,013 масс. % для уратных камней). Идентификация химических элементов, находящихся в очень низких концентрациях, выявила долю содержания Al, Ba, Cu, Fe, Zn, Sr в исследуемых образцах в пределах от 0,037 до 254,6 ppm при наибольшем количестве цинка (546,3 ppm) в фосфатных камнях.

Анализ данных позволяет представить дифференцированную оценку диагностической значимости показателей диагностики метаболических нарушений при камнеобразовании в мочевой системе. Комплекс параметров, характеризующих метаболические нарушения у пациентов с МКБ по данным исследования сыворотки крови и мочи, отражает особенности текущего состояния обмена и определяет выбор программы метаболической коррекции. Показатели химического состава мочевого камня и данные целевого метаболического профилирования (биоэлементный профиль уrolита, и макроэлементный спектр волос) характеризуют ретроспективно сформированные особенности МКБ.

Организационное обеспечение лабораторной диагностики метаболических нарушений при камнеобразовании в мочевых путях с использованием компьютерных технологий предусматривает структурирование диагностического процесса. Приведение к однотипности перечня изучаемых элементов основано на упорядочении вида и объема изучаемых показателей, распределения их в определённой последовательности с возможностью всеобщего и многократного применения. С этой целью созданы следующие информационные продукты:

1. Зарегистрирован в государственном регистре Республики Беларусь информационный ресурс локального уровня «База данных пациентов с МКБ, за период 2006–2020 гг.», предназначенный для реализации разрабатываемой системы лабораторной диагностики метаболических нарушений при МКБ.

2. Сформирована программа «CHECK-UP» метаболической диагностики МКБ, включающая стандартный пакет (биохимические параметры гуморального здоровья, определение литогенных субстанций в сыворотке крови и разовой моче, pH мочи и степень выраженности бактериурии, качественный анализ химической структуры уrolита) и оптимум-пакет, где параметры стандартного пакета дополнены определением суточной мочевой экскреции литогенных субстанций, суточным профилем pH мочи, выявлением гормонально-метаболических рисков, ассоциированных с развитием МКБ, определением обменного пула Са по данным макроэлементного спектра волос).

3. Разработана информационная система «UROLITHIASIS», содержащая базу знаний, реализованную в виде набора справочников, базу данных о результатах метаболической диагностики МКБ обследованных пациентов, приложения, реализующие функции управления данными пациентов и показателями лабораторных анализов, формы отчетов и шаблоны метаболических профилей основных химических типов камнеобразования. Цифровым выражением итоговой информации о результатах метаболической диагностики МКБ является «Метаболический паспорт пациента с мочекаменной болезнью», который формируется автоматически программой «UROLITHIASIS».

Заключение. Представленная система лабораторной диагностики метаболических нарушений при патогенном минералообразовании в мочевых путях базируется на интеграции методов аналитической химии, метаболизма и информационных технологий, которая предусматривает возможность преобразования на основе расширения базы метаданных и внедрения новых технологий исследования, позволяя развивать предиктивное направление в лабораторной медицине.

Литература:

- [1]. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В. Мочекаменная болезнь. Современный взгляд на проблему: рук. для врачей. М.: Медфорум, 2016. 147 с.
- [2]. Skolarikos A., Geraghty R., Somani B. et al. European Association of Urology Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Urolithiasis // Eur Urol. 2025. Vol. 88, № 1. P. 64–75.
- [3]. Пальцев М.А., Зольникова О.Ю. Метаболомные исследования с позиции персонализированной медицины // Молекулярная медицина. 2023. №1. С. 3–7.
- [4]. Коцарь А.Г. Математическое моделирование и алгоритмизация прогнозирования, диагностики, профилактики и лечения мочекаменной болезни: дис. ... д-ра мед. наук. Курск: ФГБУ ВПО «Юго-Западный государственный университет», 2014. 302 с.
- [5]. Петров С.В., Корневский Н.А., Серегин С.П. и др. Применение информационных технологий при урологических заболеваниях // Фундаментальные исследования. 2015. № 1. С. 810–813.
- [6]. Лопаткин Н. А., Яненко Э. К. Мочекаменная болезнь // Русский медицинский журнал. 2000. Т. 8, № 3. С. 117–120.
- [7]. Hatch M. The roles and mechanism of intestinal oxalate transport in oxalate homeostasis // Semin in Nephrol. 2008. Vol. 28, № 2. P. 143–151.
- [8]. Голованов С.А., Сивков А.В., Поликарпова А.М. и др. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование III: Влияние pH мочи // Экспериментальная и клиническая урология. 2018. № 1. С. 84–90.
- [9]. Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. и др. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе // Нефрология. 2009. № 4. С. 37–50.
- [10]. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: учеб. пособие – 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 328 с.
- [11]. Гусакова, Д.А., Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Основы гормонально-метаболической терапии мочекаменной болезни // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 2. С. 32–39.
- [12]. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука, 2008. 544 с.

SYSTEM OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF METABOLIC DISORDERS IN PATHOGENIC MINERAL FORMATION IN THE URINARY TRACT

*Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary

A system for laboratory diagnostics of metabolic disorders associated with pathogenic mineral formation in urinary tract, based on the integration of analytical chemistry, metabolomics and information technology methods, has been developed. Profiles of stone-forming metabolites characterizing the content of stone-forming substances in urine and blood serum, the macroelement spectrum of hair and bioelement composition of urinary stones have been formed to assess the probability of the formation of a certain chemical type of urolith. An algorithm for laboratory diagnostics of metabolic disorders, an urolithiasis CHECK-UP diagnostics program, an information system for evaluating digital results of laboratory tests «UROLITHIASIS» and a metabolic passport for the patient with urolithiasis have been created. The formed laboratory system will allow for the most accurate search for a diagnostic solution, ensuring individualization of preventive and therapeutic effects on the patient.

Keywords: urolithiasis, mineral formation, metabolic diagnostics, information technology.