



Юрага Т.М.¹✉, Гресь Н.А.¹, Камышников В.С.¹, Кухта Т.С.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

² Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук
Беларуси, Минск, Беларусь

Референсные значения показателей содержания литогенных субстанций в утренней порции мочи, нормализованных к уровню креатинина мочи

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Юрага Т.М. – дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста; Гресь Н.А. – концепция, написание текста, литературный обзор; Камышников В.С. – концепция, редактирование; Кухта Т.С. – статистическая обработка материала, редактирование.

Подана: 08.07.2022

Принята: 14.11.2022

Контакты: 6914593@mail.ru

Резюме

Введение. Исследование в разовой порции мочи экскреции камнеобразующих метаболитов и их нормализация относительно креатинина мочи, нивелируя влияние внешнесредовых факторов (питание, физическая активность, нарушение водного режима и др.), повышает возможность оценки истинной степени литогенного воздействия. Будучи альтернативой/дополнением определению литогенных субстанций в суточной моче, данный методологический подход может быть к тому же рекомендован для осуществления экспресс-анализа метастабильности мочи.

Цель. Разработать референсные значения показателей содержания литогенных субстанций в утренней порции мочи, нормализованных к уровню экскретируемого с ней креатинина с учетом влияния возрастного-полового фактора.

Материалы и методы. Для создания диапазона референсных показателей нами были сформированы две возрастные когорты: дети I–II группы здоровья ($n=364$) в возрасте 7–17 лет и взрослые ($n=239$) 39–60 лет без клинических признаков мочекаменной болезни и метаболического синдрома. Содержание в утренней порции мочи креатинина и камнеобразующих субстанций определено методами спектрофотометрического анализа.

Результаты. Оценка метастабильности мочи при исследовании разовой порции, основанная на определении экскреции литогенных субстанций с их нормализацией относительно креатинина мочи, выражалась индексом «литогенная субстанция / креатинин» в относительных единицах. Сформированные референсные значения показателя с учетом характера корреляционных взаимосвязей составляющих его компонентов характеризуются статистически значимым ($p<0,05$) снижением их с возрастом и преобладанием величины у лиц мужского пола.

Заключение. Исследование в разовой порции мочи экскреции камнеобразующих метаболитов, нормализованных относительно креатинина мочи, является альтернативой определения суточной мочевого экскреции литогенных субстанций и может



быть рекомендовано в качестве экспресс-анализа для выявления константно формирующегося литогенного синдрома.

Ключевые слова: моча, оксалаты, мочевиная кислота, ионы Ca, P, Mg, K, Na, Cl

Juraha T.¹✉, Gres N.¹, Kamyshnikov V.¹, Kuchta T.²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² The United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Reference Values of Lithogenic Substances in Morning Urine Portion Normalized to Urine Creatinine Levels

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Juraha T. – research design, material collection, processing, text writing; Gres N. – concept, text writing, literature review; Kamyshnikov V. – conception, editing; Kuchta T. – statistical processing of the material, editing.

Submitted: 08.07.2022

Accepted: 14.11.2022

Contacts: 6914593@mail.ru

Abstract

Introduction. Examination of stone-forming metabolites excretion in a single urine portion and their normalization in relation to urine creatinine increases the possibility of assessing a real degree of lithogenic impact by leveling the influence of environmental factors (nutrition, physical activity, water intake disorders, etc.). Being an alternative/supplement when determining lithogenic substances in daily urine, this methodological approach can also be recommended for express analysis of urine metastability.

Purpose. To establish reference values for indicators of lithogenic substances content in morning urine portion normalized to creatinine excreted, taking into account the influence of age-gender factor.

Materials and methods. The content of creatinine and stone-forming substances in urine was determined by spectrometric method. To create a range of reference values for "lithogenic substance/creatinine" index two age cohorts were formed: children of I–II health groups (n=364) aged 10–17 years, and adults (n=239) aged 39–60 years without clinical signs of urolithiasis and metabolic syndrome.

Results. Evaluation of urine metastability when examining a single portion, based on determining lithogenic substance excretion with their normalization relative to urine creatinine, was expressed by the index "lithogenic substance / creatinine" in relative units. Generated reference values of the index with regard to the nature of correlation relationships of its components are characterized by statistically significant ($p < 0.05$) decrease with age and predominance of the value in males.

Conclusion. Examination of stone-forming metabolites excretion in a single urine portion normalized in relation to urine creatinine is an alternative to determination of daily urinary excretion of lithogenic substances and can be recommended as an express analysis for identifying constantly forming lithogenic syndrome.

Keywords: urine, oxalate, uric acid, Ca, P, Mg, K, Na, Cl

■ ВВЕДЕНИЕ

При проведении метаболической диагностики МКБ дискуссионным является вопрос, касающийся выбора промежутка времени сбора используемой для исследования порции мочи – суточной или разовой [1]. В общепринятой медицинской практике диагностика обменных нарушений у пациентов с МКБ основывается в первую очередь на биохимическом исследовании 24-часовой порции мочи [1]. Однако в силу ряда технических причин возможна ошибочность обнаружения патологических изменений:

- необходимость соблюдения температурного режима в диапазоне от +4 до +8 °C при хранении мочи в период ее сбора;
- наличие специальной лабораторной посуды;
- изменение показателей в процессе проведения аналитической процедуры в результате взаимодействия с реагентами консервантов, используемых для сохранения физических свойств мочи;
- добавление или выбрасывание лишней пробы утренней мочи в начале или в конце периода сбора суточной мочи (одна из наиболее частых ошибок!).

Возможной альтернативой изучению суточной мочевого экскреции аналитов является анализ утренней порции мочи, которая содержит около 25% всех выделяемых за сутки субстанций. По данным литературы [2–5], имеет место достоверная корреляция между показателями их экскреции в пробах утренней и суточной мочи. Согласно мнению авторов, это свидетельствует о диагностической надежности исследования и решает ряд проблем (исключается влияние технических ошибок при сборе суточной мочи; минимизируются естественные суточные колебания биохимических показателей; нивелируется влияние особенностей питания, нарушения водного режима, приема биологически активных добавок и лекарственных средств).

О нарушении метастабильности мочи при исследовании разовой ее порции можно судить по индексу «литогенная субстанция / креатинин». Его величина определяется концентрацией в биосубстрате литогенных аналитов (ммоль/л), нормализованной относительно уровня креатинина мочи (ммоль/л), и выражается в относительных единицах.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать референсные значения показателей содержания литогенных субстанций в утренней порции мочи, нормализованных к уровню экскретируемого с ней креатинина с учетом влияния возрастного-полового фактора.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Содержание в моче креатинина и камнеобразующих субстанций определено спектрометрическим методом с помощью коммерческих наборов реагентов «Витал Диагностика СПб» (Россия), Cormay (Польша). Измерения проводили на автоматическом биохимическом анализаторе DialabAutolyzer (Австрия). Контроль качества лабораторных исследований выполнялся с применением контрольной сыворотки HUMATROL (Германия).

Для создания референсных значений индекса «литогенная субстанция / креатинин» нами были сформированы две возрастные когорты: дети I–II группы здоровья (n=364) в возрасте 7–17 лет (м:д 1:0,96) и взрослые (n=239) 39–60 лет (м:ж 1:0,84)



без клинических признаков МКБ и метаболического синдрома, имеющие неосложненную хроническую неинфекционную патологию (АГ I–II степени, нестабильная стенокардия, хронический гастродуоденит, хронический холецистит) в компенсированной форме.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование референсного интервала индекса «литогенная субстанция / креатинин» выполнено соответственно основным положениям инструктивных рекомендаций ГОСТа [6, 7]. Стандартный референсный диапазон для конкретного измерения определяется как интервал, охватывающий 95% всех референтных значений результатов лабораторных исследований, полученных в референтной популяции, состоящей из референтных индивидуумов, таким образом, что 2,5% значений будет меньше нижней границы и 2,5% – больше верхней границы этого интервала, независимо от распределения этих значений. Однако, несмотря на обычно принимаемое ограничение референсных пределов 2,5 и 97,5 уровнями, возможно использование других процентилей, что должно быть оговорено в условиях их определения. Нами при определении верхней и нижней границ референтных доверительных интервалов индекса «литогенная субстанция / креатинин» использованы значения между 5% и 95% процентилями (или 0,05 и 0,95 фрактилями). Перед установлением референсного интервала в исходных данных были устранены «загрязняющие» выбросы (outliers), когда величины отдельных результатов оказались в стороне от основной массы числовых значений. Процедура определения наличия выбросов в выборках проводилась согласно ГОСТу [7] с использованием графического критерия их выявления. При решении задачи в выборках из генеральной совокупности с неизвестным асимметричным распределением выполнялось преобразование Бокса – Кокса для получения распределения, максимально приближенного к нормальному.

Как основной фактор влияния на формирование индекса «литогенная субстанция / креатинин» нами рассмотрен характер взаимозависимости составляющих его компонентов по данным коэффициента корреляции Спирмена с учетом статистической значимости различий ($p < 0,05$). На уровне положительной слабой/заметной (r_s от +0,23 до +0,38) обнаружена корреляционная связь индекса «литогенная субстанция / креатинин» со значениями камнеобразующих анализов, концентрация которых чрезвычайно лабильна в силу многофакторного внешнесредового влияния.

В то же время показатель «литогенная субстанция / креатинин» высоко отрицательно (r_s от –0,78 до –0,90) коррелирует со значением стабильного эндогенного субстрата – креатинина мочи. Уровень последнего зависит от половой принадлежности с преобладанием у лиц мужского пола. В настоящей выборке его референсный интервал у взрослых мужчин составил 4,39–30,30 ммоль/л, в женской группе – 5,39–26,10 ммоль/л. Полученные результаты практически совпадают с рекомендуемыми по данным литературы [8, 9] нормативными значениями креатинина мочи: мужчины – 2,03–31,80 ммоль/л и женщины – 1,37–26,75 ммоль/л. Помимо зависимости от пола, мочевая экскреция креатинина увеличивается с возрастом. При статистической значимости $p < 0,02$ у практически здоровых детей 7–10 лет Ме [Q25; Q75] составила у мальчиков 11,33 [5,86; 16,04] ммоль/л; у девочек – 7,84 [6,12; 9,46]. В подростковой группе (15–17 лет) значения показателя были соответственно равны 15,11 [10,26; 20,77] ммоль/л (мальчики) и 10,12 [7,49; 14,87] ммоль/л (девочки).

Сопоставительная оценка индекса «литогенная субстанция / креатинин» выявила отсутствие возрастных различий между подгруппами 11–14 лет и 15–17 лет ($p>0,056$). В то же время у детей 7–10 лет величина анализируемых параметров статистически значимо ($p<0,01$) отличается от соответствующих показателей как у детей 11–14 лет, так и у подростков 14–17 лет. Это явилось основанием для формирования референсных значений в возрастных категориях 7–10 и 11–17 лет.

Референсный интервал индекса «литогенная субстанция / креатинин» представлен в таблице и характеризуется снижением значений показателя с возрастом при меньших величинах у женщин по сравнению с мужчинами.

Таким образом, диагностическая роль компонентов, составляющих индекс «литогенная субстанция / креатинин», может быть определена следующим образом:

- стабильный эндогенный субстрат креатинин (знаменатель) обуславливает возрастнo-половые характеристики референсных показателей индекса, снижающихся с возрастом за счет повышения по мере взросления человека величины креатинина мочи при его достоверном преобладании у лиц мужского пола;

Референсные интервалы индекса «литогенная субстанция / креатинин» в возрастнo-половом аспекте при исследовании разовой утренней порции мочи, отн. ед. (5%–95% процентиля)
Reference intervals of "lithogenic substance/creatinine" index in the age-gender aspect in examination of a single morning urine portion, rel.units (5%–95% percentiles)

Аналит	Возраст	Мужчины	Женщины
Са, отн. ед.	7–10 лет	0,07–1,63	0,19–0,78
	11–17 лет	0,10–1,06	0,10–0,65
	>17 лет	0,10–0,69	0,11–0,51
Mg, отн. ед.	7–10 лет	0,16–1,77	0,32–1,15
	11–17 лет	0,15–1,26	0,17–0,88
	>17 лет	0,15–1,10	0,18–0,70
P, отн. ед.	7–10 лет	0,87–8,39	1,48–5,72
	11–17 лет	0,90–7,91	1,17–5,89
	>17 лет	0,99–5,82	1,07–5,27
Ох, отн. ед.	7–10 лет	0,01–0,23	0,03–0,16
	11–17 лет	0,02–0,17	0,02–0,11
	>17 лет	0,02–0,13	0,02–0,08
UA, отн. ед.	7–10 лет	0,06–0,73	0,13–0,52
	11–17 лет	0,05–0,69	0,08–0,53
	>17 лет	0,07–0,52	0,07–0,45
Na, отн. ед.	7–10 лет	2,67–30,08	8,65–28,13
	11–17 лет	2,87–26,84	4,61–26,16
	>17 лет	3,74–26,80	3,69–24,78
K, отн. ед.	7–10 лет	0,99–11,76	2,37–10,10
	11–17 лет	0,95–9,68	1,52–6,97
	>17 лет	0,93–8,43	1,19–6,01
Cl, отн. ед.	7–10 лет	2,84–33,99	7,74–23,17
	11–17 лет	2,51–27,13	4,04–24,78
	>17 лет	3,05–24,71	2,78–22,38



- значения камнеобразующих субстанций (числитель), нестабильные в силу многофакторного внешнесредового влияния, свидетельствуют о нарушении метастабильности мочи;
- нормализация лабильных значений камнеобразующих субстанций относительно креатинина мочи, нивелируя влияние внешнесредовых факторов (питание, физическая активность, прием биологически активных добавок и лекарственных средств, нарушение водного режима), повышает возможность оценки истинной степени литогенного воздействия.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование в разовой порции мочи экскреции камнеобразующих метаболитов, нормализованных относительно креатинина мочи, позволяет получить объективную информацию о состоянии метастабильности биосубстрата. Являясь альтернативой (дополнением) определения суточной мочевого экскреции литогенных субстанций, данный метод может быть рекомендован в качестве экспресс-анализа для выявления константно формирующегося литогенного синдрома.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Turk C., Knoll T. *EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology*, 2015;97. (in Russian)
2. Brandle E., Melzer H., Gomez-Anson B. Is the investigation of spontaneurine problem a sufficient replacement for the determination of the excretion rates of different lithogenic and inhibitory substances in the 24-hour urine in the metabolic cancellation of stone patients? *Urologist*. 1996;35:136–141. (in German)
3. John P. Kavanagh. Supersaturation and renal precipitation: the key to stone formation? *Urol Res*. 2006;34:81–85.
4. Tiselius H.G., Ackermann D., Alken P., Buck C., Conort P., Gallucci M. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol*. 2001;40(4):362–371.
5. Voshchula V. *Urolithiasis. Etiopathogenesis, diagnosis, treatment and metaphylaxis*. Minsk: Zimaletto, 2010;219. (in Russian)
6. Clinical laboratory technologies. The requirements for quality of clinical laboratory tests. Part 3. Rules for assessing the clinical value of laboratory tests. *GOST P 53022.3-2008*. (in Russian)
7. *Statistical methods. Statistical data presentation. Part 4. Detection and treatment of outliers. GOST P ISO 16269-4-2017*. (in Russian)
8. Titz H., Menshikov V. (eds.) *Clinical guide for laboratory tests*. M.: ENIMED-press. 2003;960. (in Russian)
9. Kamyshnikov V. *Clinical laboratory diagnostics (methods and interpretation of laboratory research)*. M.: MED-press-inform. 2015;720. (in Russian)