

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Кафедра урологии и нефрологии
Научно-исследовательская лаборатория

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЗМА
У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ
В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ**

**РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ ЛИТОГЕННЫХ АНАЛИТОВ
В МОЧЕ, СЫВОРОТКЕ КРОВИ, ВОЛОСАХ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2016

УДК 616.62-003.7:616-008.9:[616.15:616.63:616.594]-074-053.2/.9(075.9)

ББК 56.9_я73

Д 44

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
Протокол № 7 от 09.09. 2016

Авторы:

Гресь Н.А. – ведущий научный сотрудник НИЛ БелМАПО, к.м.н., доцент

Юрага Т.М. – старший научный сотрудник НИЛ БелМАПО

Ниткин Д.М. – заведующий кафедрой урологии и нефрологии БелМАПО, к.м.н., доцент

Гресь А.А. – профессор кафедры урологии и нефрологии БелМАПО, д.м.н.

Рецензенты:

Калацей В.Н. – заведующий 2-ой кафедрой хирургических болезней УО ГрГМУ, к.м.н., доцент

Тарендь Д.Т. – заведующий отделением урологии №1 УЗ «МОКБ», к.м.н., доцент

Д 44 **Диагностическая** система персонифицированной оценки метаболизма у пациентов с мочекаменной болезнью в возрастном аспекте. Референсные значения уровня содержания литогенных анализов в моче, сыворотке крови, волосах: учебно–методическое пособие /Н.А. Гресь, Т.М. Юрага, Д.М Ниткин, А.А. Гресь. – Минск: БелМАПО, 2016 – 49 с.

ISBN 978-985-584-056-6

В настоящем учебно-методическом пособии классифицированы результаты исследования состояния обменных процессов, определяющих особенности процесса литогенеза при мочекаменной болезни, выполненного сотрудниками БелМАПО в рамках тем НИР по заданиям МЗ РБ 02.20 (№ ГР 20100996) и 02.01 (№ ГР 20131152) у детей и взрослых в возрасте 1–79 лет (n=2093). Система оценки метаболизма построена в персонифицированном формате. Референсные значения уровня содержания литогенных анализов в моче, сыворотке крови, волосах представлены в возрастно-половом аспекте.

Пособие предназначено для врачей клинической лабораторной диагностики, педиатров, терапевтов, урологов, нефрологов

УДК 616.62-003.7:616-008.9:[616.15:616.63:616.594]-
074-053.2/.9(075.9)

ББК 56.9_я73

ISBN 978-985-584-056-6

© Гресь Н.А., Юрага Т.М., [и др.], 2016

© Оформление БелМАПО, 2016

**Благодарим д.м.н., профессора
Камышникова В.С.
за консультативную помощь при
выполнении настоящей работы**

Формирование в мире устойчивого спроса на новое качество жизни определяет рост потребности в эффективных способах диагностики и лечения патологии человека, основанных на принципах персонифицированной медицины. Возможность терапевтического воздействия, когда назначение необходимого лечебного средства будет осуществляться на основании анализа индивидуальных особенностей течения метаболических процессов, относится к долгосрочным приоритетам фундаментальной и прикладной науки [7]. С этих позиций востребованной является разработка высокопроизводительных методов анализа на основе новых принципов, моделей и процессов управления; формирование диагностических алгоритмов и лабораторных клинических протоколов.

Среди ключевых проблем, определяющих состояние здоровья населения планеты, помимо роста онкологических, сердечно-сосудистых и инфекционных болезней, рассматривается повсеместное распространение нарушений обмена веществ, где значимое место занимает патология, характеризующаяся рецидивирующим камнеобразованием в мочевой системе и определяемая *Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр)*, в рубриках:

- ***мочекаменная болезнь — N20–N23***
- ***нарушения функции почечных канальцев — N25.8–N25.9***

Единая этиопатогенетическая концепция развития ***мочекаменной болезни (МКБ)*** на сегодняшний день отсутствует в силу многофакторности нарушений и трудности поиска связей между различными звеньями патогенеза. Сложные физико-химические процессы врожденного и приобретенного характера, происходящие как на уровне всего организма, так и локально в органе-мишени, излагаются в монографиях, аналитических обзорах литературы и материалах оригинальных изысканий [3, 6, 10, 14, 18]. Каждый из исследователей находит свой путь поиска конкретных причин, что порождают множество гипотез, иногда противоречащих друг другу, несмотря на мотивированность доказательств. Существует условное деление многочисленных факторов, определяющих формирование камней в мочевой системе, на преренальные (возрастно-половые показатели, внешнесредовое воздействие, наследственность и др.); ренальные (гломерулярные и

тубулярные болезни почек); постренальные (инфекции мочевых путей, нарушения уродинамики).

Однако *единым в диагностическом процессе является изучение этиопатогенетически значимых особенностей метаболизма*, которые приводят к нарушению баланса веществ, выступающих в качестве модуляторов процесса камнеобразования. Фактором, общим для образования большинства камней, является нарушение метастабильности мочи, когда «активный продукт» (литогенная субстанция) достигает критического уровня (верхнего предела метастабильности мочи) и начинается самопроизвольное развитие твердой фазы.

В итоге на фоне срыва физиологического соотношения ингибиторов/промоторов кристаллообразования и «выхода» мочи за пределы метастабильного состояния происходит патологическая активизация физико-химических факторов кристаллизации в мочевыводящей системе с насыщением и перенасыщением ее малорастворимыми солями, ростом кристаллов и формированием камня. Для «запуска» процесса образования камней необходимо присутствие мощных этиопатогенетических факторов, которые в современной литературе принято называть «движущими силами кристаллизации». Этот термин, объединяя различные варианты течения МКБ, «удобен» с практической точки зрения при анализе метаболических звеньев, определяющих процессы камнеобразования.

*На исходном этапе «работы» с пациентом, страдающим МКБ, для оценки состояния насыщения мочи основными камнеобразующими соединениями нами предлагается **диагностическая система**, включающая:*

1. Формирование лабораторного клинического протокола

- *Определение метаболического профиля патологии.*
- *Выбор биосубстратов и методов анализа показателей метаболизма.*
- *Оценка диагностической специфичности и информативности изучаемых параметров.*

2. Информацию о референтном интервале содержания литогенных аналитов в биосубстратах (моча, сыворотка крови, волосы) в возрастно-половом аспекте.

3. Алгоритм этиопатогенетического поиска развивающихся типов нарушения метаболизма у детей и подростков.

4. Дифференциацию метаболических вариантов течения уролитиаза, определяющих персонификацию лечения и метафилактики патологии.

Исследование состояния обменных процессов, определяющих особенности процесса литогенеза при мочекаменной болезни, в возрастном-половом аспекте (1–79 лет) у здоровых лиц (n=695) и пациентов с мочекаменной болезнью (n=1398) выполнено сотрудниками БелМАПО в рамках тем НИР по заданиям МЗ РБ 02.20 (№ ГР 20100996) и 02.01 (№ ГР 20131152). Система оценки метаболизма построена в персонифицированном формате. Представленные референсные значения уровня содержания литогенных аналитов в моче, сыворотке крови, волосах сформированы по результатам собственных исследований здоровых жителей Республики Беларусь и дополнены данными, изложенными в соответствующих тематических руководствах и публикациях [3, 12, 16, 19, 21].

1. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ «ПРОФИЛЬ» МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Определение вероятных метаболических причин, определяющих патофизиологию камнеобразования в почках, основывается на оценке состояния белкового и минерального обменов с изучением уровня содержания в биосубстратах следующих диагностически информативных аналитов: ионов химических элементов (кальций, неорганический фосфор, магний, калий, натрий, хлор); оксалатов; мочевой кислоты и ее солей; ксантина, цистина, цитрата. Краткая характеристика их роли в развитии уролитиаза схематически может быть представлена следующим образом.

1.1 Ионы кальция и неорганического фосфора занимают приоритетное место в процессе камнеобразования.

Кальций. *Гиперкальциурия (ГКУ)*, будучи гетерогенным нарушением, обусловлена повышенным выделением кальция с мочой и является наиболее значимым метаболическим нарушением, приводящим к литогенезу в 70–90%. Перенасыщение мочи камнеформирующими нерастворимыми солями кальция увеличивает риск возникновения различных вариантов уролитов: кальция оксалат моногидрат (вевеллит); кальция оксалат дигидрат (ведделлит); кальция ортофосфат (витлокит); кальция гидроксифосфат (гидроксилапатит); кальция фосфат с карбонатом (карбонатапатит); кальция гидрофосфат дигидрат (брушит) и др. При всей многофакторности происхождения кальциевых камней в итоге у пациента констатируют однонаправленные изменения химического состава мочи, которые являются определяющими в формировании схем профилактики и лечения МКБ. Из всех форм *ГКУ* наиболее частой причиной формирования камней является идиопатическая *гиперкальциурия* (75–80% случаев) в условиях нормокальциемии и при отсутствии клинических симптомов системной патологии. Неидиопатическая *ГКУ*, связанная с определенными

заболеваниями (например, гиперпаратиреоз, дистальный почечный канальцевый ацидоз и др.), встречается редко.

Неорганический фосфор. *Гиперфосфатурия*, как правило, сопутствует *гиперкальциурии* в силу единых регуляторных механизмов (паратиреоидный гормон и витамин D), определяющих особенности всасывания, распределения в тканях и выведения фосфора соответственно обмену кальция. Это обуславливает целесообразность в большинстве случаев рассматривать оба показателя («фосфатурия-кальциурия») в комплексе. Как самостоятельное метаболическое нарушение гиперфосфатурия представляет собой исключение. К наиболее типичным вариантам конкрементов при гиперфосфатурии относятся:

- струвитные камни (смесь аммония магния фосфата и карбонатного апатита), встречающиеся только в щелочной (инфицированной) моче;

- брушитные или апатитные камни (кальциевые фосфаты), формирующиеся в кислой моче;

- фосфатно-кальциевые уrolиты, часто сопровождающие оксалатно-кальциевую нефропатию при небольшой степени выраженности фосфатурии, когда исходные значения концентрации и экскреции ионов фосфора могут достоверно не отличаться от нормативных показателей.

1.2 Оксалаты. *Гипероксалурия* относится к одному из важнейших метаболических нарушений, определяющему синтез оксалатных кальциевых камней. Доля наследственности в развитии оксалатной нефропатии составляет до 70–75%. При генетическом предрасположении к патологии почек повышенное образование оксалат-иона способствует избыточному поступлению двухвалентных металлов в организм. Среди факторов, приводящих к вторичной *гипероксалурии*, следует отнести избыточное употребление мясных и молочных пищевых продуктов, содержащих большое количество щавелевой кислоты или ее предшественников. Синтезу эндогенного оксалата также способствуют низкая активность кишечной микрофлоры, чрезмерное употребление аскорбиновой кислоты, дефицит витамина В₆, снижение суточного поступления жидкости, психоэмоциональные нагрузки. Первичная *гипероксалурия*, передающаяся по аутосомному типу, составляет до 30% всех нарушений обмена щавелевой кислоты и начинает формироваться уже в детском возрасте.

1.3 Показатели пуринового обмена: мочевая кислота, ураты (урат аммония, урат натрия), ксантин, 2,8-дигидроксиаденин (2,8-ДГА). *Гиперурикурия* может быть первичной наследственной или вторичной, возникающей как осложнение других заболеваний. Первичные формы

патологии связаны с наследственными дефектами обмена, когда повышенное выделение с мочой мочевой кислоты может являться следствием дисфункции почечного уратного фермента URAT-1, ответственного за абсорбцию в проксимальных почечных канальцах. Вторичная *гиперуратурия* возникает как осложнение других заболеваний в результате нарушения функции почечных канальцев с изменением физико-химических свойств мочи. Нарушение метаболизма пуринов в организме приводит к повышенному содержанию в моче нерастворимых субстанций 2,8-ДГА или *ксантина* с последующим образованием мочевых камней соответствующего состава.

1.4 Ионы магния. *Гипомагнииурии* принадлежит определяющая роль в процессе литогенеза. Являясь ингибитором и солюбилизатором в отношении оксалатов кальция, магний формирует стабильность мочи, снижая их абсорбцию и экскрецию с мочой путем формирования комплексов. Кроме того, при низких значениях содержания магния реализации оксалатно-кальциевой кристаллурии способствует увеличение экскреции мочевой кислоты, являющейся нуклеатором роста оксалатного камня. *Магний-содержащие уролиты* представлены струвитом (магния аммоний-фосфат гексагидрат); ньюберитом (магния гидрофосфат тригидрат) и боббиеритом (магния ортофосфат октагидрат).

1.5 Ионы калия, натрия и хлора рассматриваются в качестве вспомогательных субстанций, оказывающих влияние на процесс камнеобразования: нарушение их обмена играет определенную роль в рецидивировании мочекишечного уролитиаза.

1.6 Цистин. *Гиперцистинурия* формируется по причине наследственно обусловленного нарушения канальцевой реабсорции аминокислот цистина, орнитина, лизина, аргинина. При хорошей растворимости орнитина, лизина, аргинина в реализации этой метаболической формы уролитиаза играет роль только цистин, плохо растворимый в воде.

1.7 Цитрат. *Гипоцитратурия* рассматривается как возможный причинный фактор развития нефролитиаза. Лимонная кислота, связываясь с кальцием, подавляет процесс кристаллизации и образования комплексных соединений и снижает риск преципитации кальция оксалата и кальция фосфата.

В итоге при всей многофакторности происхождения почечных камней у пациентов с МКБ констатируют основные типы метаболических нарушений, ассоциирующихся с *кальциевым, оксалатным, фосфатным, уратным и цистиновым уролитиазом*. Для каждого из них характерны **однонаправленные изменения химического состава мочи**

(гиперкальцийурия, гипероксалурия, гиперурикозурия, гиперцистинурия, гиперфосфатурия, гипоцитратурия, гипомагниурия), которые являются определяющими в формировании индивидуализированных схем метафилактики и лечения МКБ.

2. БИОСУБСТРАТЫ И МЕТОДЫ ИХ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение у пациентов с МКБ метаболически значимых показателей (кальций, магний, неорганический фосфор, оксалаты, мочева кислота, калий, натрий, хлор) выполнено в традиционно используемых жидких биосредах (*моча, сыворотка крови*) общепринятыми биохимическими методами, изложенными в широко используемых лабораторных руководствах [12, 19], и дополнено данными *исследования элементного спектра волос* методом атомно-эмиссионной спектрометрии [16].

Необходимыми условиями, определяющими получение объективных результатов при работе с биологическим материалом, являются:

- Стандартизация преаналитического и аналитического этапов исследования. Важность типизации преаналитического этапа определяется тем, что погрешности при его организации определяют возникновение до 60% ошибок. Избежать последних позволяет соблюдение правил подготовки пациента к исследованию, а также процедуры взятия, хранения и доставки биологического материала на анализ.

- Соблюдение мер безопасности согласно действующим приказам Министерства здравоохранения Республики Беларусь и инструкциям по охране труда для клинко-диагностических лабораторий.

- Обеспечение контроля качества лабораторных показателей с применением контрольного материала.

2.1 МОЧА

Почечные камни образуются в мочевом тракте полностью из химических компонентов, содержащихся в моче и называемых «литогенными субстанциями». Процесс их формирования возникает только при условии, когда химические вещества, находящиеся в моче, переходят в твердое состояние [3, 14].

Преаналитический этап исследования.

Достоверность получения информации, как уже отмечалось, определяется качеством подготовительного этапа исследования. В диагностических целях обычно отдается предпочтение *суточной моче*, информативность исследования которой для оценки имеющихся метаболических нарушений очевидна. Однако диагностическое значение исследования только 24-часовой пробы мочи для мониторинга лечения и

течения заболевания некоторые исследователи подвергают сомнению [24, 30]. В силу ряда технических причин этот анализ не позволяет исключить случайность первично обнаруженных патологических изменений. Ошибки, возникающие при нарушении правил сбора мочи, приводят к ложному результату определения экскреции анализируемых веществ.

Возможной альтернативой изучению суточной экскреции аналитов с мочой является анализ *утренней порции*, которая содержит около 25% всех экскретируемых за сутки субстанций [25]. Уровень их содержания в утренней порции мочи определяется относительно креатинина и выражается индексом «аналит/креатинин». Введение креатининового показателя повышает степень диагностической надежности выявляемых метаболических отклонений. При этом:

1. Сводятся к минимуму естественные суточные колебания показателей.
2. Автоматически учитываются и устраняются вариации концентраций камнеобразующих веществ, обусловленные различиями массы тела мужчин и женщин.
3. Нивелируются влияния факторов питания, физической активности и метафилактических мероприятий, исключая случайность нарушений, обусловленных приемом биологически активных добавок, лекарственных средств; изменением диеты, нарушением водного режима, климатическими особенностями и влиянием других внешних воздействий.
4. Устраняется «неудобность» метода (для сбора мочи требуется много времени).
5. Решается часто имеющая место при исследовании 24-часовой порции проблема соблюдения следующих требований [30]:
 - необходимость температурного режима в диапазоне от +4 до +8°C при хранении мочи в период ее сбора;
 - наличие специальной лабораторной посуды;
 - использование различных консервантов для сохранения физических свойств мочи;
 - изменение показателей в процессе проведения аналитической процедуры в результате взаимодействия консервантов с реагентами;
 - добавление или выбрасывание лишней пробы утренней мочи в начале или в конце периода сбора суточной мочи (одна из наиболее частых ошибок!).

Сбору мочи для анализа должно предшествовать соблюдение определенных контролируемых условий:

- обработка области промежности пациента перед сбором мочи только водой или физиологическим раствором с запретом использования антисептиков, которые могут привести к ложноотрицательным результатам;
- забор для анализа разовой утренней порции мочи в середине мочеиспускания с объёмом порции не менее 70 мл, которую собирают, не касаясь склянкой тела пациента;
- выполнение анализа мочи не позднее 2-х часов после получения материала во избежание сдвига pH к более высоким значениям из-за аммиака, выделяемого в мочу бактериями; занижения результатов глюкозурии в результате потребления глюкозы микроорганизмами; разрушения при дневном свете желчных пигментов, эритроцитов и других клеточных элементов.

В итоге, с целью выявления константно формирующегося патологического синдрома и нивелирования воздействия внешнесредовых факторов на показатели метаболического статуса целесообразным является сочетание исследования *суточной экскреции* рассматриваемых аналитов и параллельного определения их выделения *в утренней порции мочи*.

Аналитический этап исследования

Исследования мочи выполнены общепринятыми методами [12, 19] и реализованы с использованием зарегистрированных в МЗ Республики Беларусь лабораторно-диагностических наборов реагентов.

Субстанции мочи, определяющие процесс литогенеза: кальций, фосфор, оксалаты, мочева́я кислота, цистин, магний, калий, натрий, хлор

- *Кальций* — колориметрический метод с о-крезолфталейн-комплексом.
- *Неорганический фосфор* — колориметрический метод, основанный на образовании фосфорно-молибдатного комплекса.
- *Оксалаты* — способ окислительно-восстановительного титрования, базирующийся на предварительном восстановлении оксалатов в кислой среде.
- *Мочевая кислота* — ферментативный метод с применением уриказы, расщепляющей мочевую кислоту.
- *Магний* — спектрофотометрический метод, базирующийся на образовании комплекса Mg^{2+} -ксилидиловый синий.
- *Калий* — турбидиметрический метод без депротеинизации.

- *Хлориды* — колориметрический метод, основанный на образовании тиоцианат-ионного окрашенного комплекса.
- *Натрий* — энзиматический колориметрический метод.
- *Цистин* — скрининговый цистиновый тест в капле мочи (восстановление цистина в цистеин при помощи азида натрия) с последующим определением степени цистинурии методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Другие показатели мочи

- Физические параметры мочи: *количество, цвет, прозрачность, относительная плотность, pH.*
- Базовые биохимические показатели мочи: *общий белок, билирубин, уробилиноген, кетоновые тела, глюкоза.*
- *Бактериальный спектр* мочи.
- Содержание форменных элементов: *эритроциты, лейкоциты, эпителиальные клетки, цилиндры, бактериальные клетки, грибковые клетки, кристаллы, слизь.*
- *Креатинин* мочи (определение по реакции Яффе).

2.2 СЫВОРОТКА КРОВИ

Преаналитический этап исследования.

Забор крови для исследования проводят утром между 8 и 10 часами (до физических нагрузок и проведения диагностических процедур). За 8-12 часов до взятия крови исследуемый пациент должен воздержаться от еды и курения. Непосредственно перед взятием крови с использованием специальных систем (вакутейнеров) пациенту предоставлялся отдых в положении сидя в течение не менее 15-30 минут. Следует обратить внимание на то, чтобы время сдавливания сосудов жгутом по возможности было минимальным: продолжительное наложение турникета приводит к сгущению крови.

Аналитический этап исследования.

Биосубстратом, наиболее часто используемым в диагностическом процессе, является сыворотка крови, содержание в которой биохимических компонентов (кальций, магний, неорганический фосфор, оксалаты, мочева кислота, калий, натрий, хлор, общий белок, креатинин) выполняется практически всеми лабораториями на любом уровне практического здравоохранения по общепринятым методикам, представленным в основных лабораторных руководствах [12, 19].

Однако при оценке диагностической информативности этого исследования у пациентов, страдающих МКБ, следует учитывать неоднозначность клинической трактовки минеральных показателей (кальций, магний, неорганический фосфор, калий, натрий). Как правило, в сыворотке крови индивидуальные величины этих аналитов практически постоянно находятся в диапазоне нормальных значений. Подчиняясь действию гомеостатических механизмов, они обеспечивают стабильность химического состава крови, ее буферные свойства и сохранение жизненно важных функций в организме. Исключение представляют состояния «метаболической катастрофы», требующие проведения реанимационных мероприятий. В соответствии с этим содержание в крови ионов кальция, магния, неорганического фосфора, калия, натрия не может быть использовано в качестве индикатора, характеризующего уровень общего количества в организме данных минералов и его изменение при формировании мочевых камней [16].

2.3 ВОЛОСЫ

На данном этапе развития диагностической медицины для оценки элементного статуса организма человека в норме и при развитии любых форм патологии в качестве высокоинформативного метода анализа все более широко используется исследование волос. Элементный спектр волос, которые вовлечены в процессы хранения (депонирования), аккумуляции (концентрирования) и элиминации из организма химических элементов, является интегральным показателем минерального обмена и отражает уровень концентрации этих аналитов во всех внутренних средах организма [16, 22, 23].

Уровень химических элементов в волосах, не подвергаясь суточным колебаниям, связанным с текущим поступлением макро- и микроэлементов с пищей (что наблюдается в крови и моче), отражает их потребление в прошлом и позволяет ретроспективно дать характеристику элементного статуса организма, формирующегося в течение значительного временного промежутка (месяцы, годы). Важным обстоятельством является тот факт, что исследование доступно с практической точки зрения в силу неинвазивности забора материала, возможности длительного его хранения и простоты транспортировки.

Преаналитический этап исследования

Методика забора волос. Волосы состригают с 4-5 участков затылочной части головы в количестве не менее 0,1 грамма и объединяют в пучок толщиной в тонкий карандаш, отметив корневой конец. Для элементного

анализа используют проксимальные части прядей длиной 3-4 см непосредственно от корня волос. Коротких волос требуется количество, достаточное для заполнения чайной ложки. Волосы должны быть чистыми, без лака, геля, жидкости для укладки и пр. Химическая завивка, окраска и обесцвечивание не являются затруднением для анализа, однако об этом необходимо сообщить в прилагаемой анкете, указав также естественный цвет волос. Пробы помещают в специальные пакеты, затем в конверты с идентификационными записями. Особых условий хранения и транспортировки не требуется. При необходимости возможен отбор волос с других частей тела (грудь, лобок) с соответствующей отметкой в анкете.

Предварительная обработка волос. Перед исследованием для обезжиривания и удаления посторонних включений волосы обрабатывают ацетоном в течение 10-15 минут и трижды промывают дистиллированной водой. Образцы высушивают в сушильном шкафу при температуре 60°C до воздушно-сухого состояния. На аналитических весах готовят навеску высушенных и измельченных волос массой 0,1 г.

Подготовка пробы к измерениям. В заключение преаналитического этапа проводится минерализация волос с использованием метода микроволнового разложения (как вариант – с помощью микроволновой системы MARS-5, CEM, USA). Условия минерализации (температура, давление, время и др.) подбираются на основании стандартных методик фирмы-производителя.

Аналитический этап исследования.

Наиболее высокочувствительным и точным методом оценки содержания в волосах химических элементов, участвующих в процессе камнеобразования (кальций, магний, неорганический фосфор, калий, натрий), является спектрометрия (атомно-абсорбционная, атомно-эмиссионная с индуктивно связанной плазмой, масс-спектрометрия и др.). Измерения выполняются с применением калибровочной кривой, построенной по растворам сравнения. Государственные стандартные образцы (ГСО) разбавляются с таким расчетом, чтобы значения концентрации исследуемых растворов попали в середину калибровки. Для расчета искомого показателя по каждому образцу в программу вводится информация о навеске биопробы в граммах и объеме минерализата в миллилитрах. Полученные результаты представляются в перерасчете микрограммов на граммы.

В качестве контрольного материала рекомендуется использовать сертифицированный образец волос производства Шанхайского института

ядерной физики АН КНР: «Референсный образец волос NCS ZC 8100 2b. Национальное бюро стандартных образцов. Пекин, Китай».

Показатели элементного статуса волос оцениваются согласно разработанным референсным значениям [16, 21].

2.4 МОЧЕВОЙ КАМЕНЬ

Для лаборатории, не оснащенной специальным химико-аналитическим оборудованием, единственным методом анализа мочевых камней, приемлемым как экономически, так и с точки зрения клинической значимости результатов, является качественный химический анализ. Используемые до настоящего времени его классические методики с применением поляризационной микроскопии для идентификации компонентов камня по кристаллооптическим параметрам зерен дают возможность обнаружения лишь отдельных ионов или ионных групп безотносительно к фазовому составу образца, требуют наличия специализированного микроскопа и крайне трудоемки.

В разработанном нами методе определения качественного состава мочевых камней [2] применено сочетание оптической микроскопии образцов и микрокристаллоскопических реакций переосаждения, продукты которых образуют кристаллы характерного габитуса, аналогичные по форме получаемым при микроскопии осадка мочи. По сравнению с традиционным качественным полумикроанализом представленный метод позволяет повысить селективность при идентификации компонентов камня.

Преаналитический этап исследования

Камень очищают, промывают дистиллированной водой, высушивают на фильтровальной бумаге при комнатной температуре в течение 12 ч, взвешивают, описывают внешний вид и разрезают на части тонкой пилкой. При наличии в образце нескольких визуально различимых фаз (в виде ядра, зональности и т. п.) отбирают фрагменты каждой фазы для микроскопии и химического анализа согласно нижеприведенной процедуре. Образцы измельчают. При наличии хорошо сформированных кристаллов их отделяют иглой или шпателем для последующей микроскопии и хранят в закрытых стеклянных пробирках (использование пластиковой посуды для хранения нежелательно по причине электризации порошка).

Аналитический этап исследования

Надежное отнесение образца к соответствующей категории уролита (оксалаты, карбонаты, мочевая кислота, цистин, фосфаты, аммоний,

магний) обеспечивает использование качественных реакций на основные компоненты камня (таблица 1).

Таблица 1 – Качественные реакции на основные компоненты уrolитов

Определяемое вещество или ион	Качественная реакция
Мочевая кислота	1. Окисление до аллоксана при нагревании с 20% HNO ₃ и образование окрашенного в пурпурный цвет мурексида при последующем добавлении NH ₄ OH (мурексидная проба) 2. Восстановление фосфорновольфрамовой кислоты до вольфрамовой сини
Ксантин	Образование окрашенного в красный цвет аллоксантина при нагревании с 20% HNO ₃ и последующем добавлении NaOH
Цистин	Восстановление цистина в цистеин (KCN, NaBH ₄) и последующая реакция с нитропруссидом натрия с образованием окрашенного нитрозотиола
Ca ²⁺	Переосаждение в виде CaC ₂ O ₄ из раствора уrolита в HCl
Mg ²⁺	Осаждение MgNH ₄ PO ₄ с последующей микрокристаллоскопией либо реакция с магнием
PO ₄ ³⁻	Осаждение фосфомолибдата аммония при реакции с (NH ₄) ₂ MoO ₄
C ₂ O ₄ ²⁻	1. Обнаружение оксалата по обесцвечиванию подкисленного раствора KMnO ₄ 2. Реакция с резорцином в сильноокислой среде с образованием окрашенного продукта
SO ₄ ²⁻	Переосаждение в виде BaSO ₄ из раствора уrolита в HCl
CO ₃ ²⁻	Выделение CO ₂ при обработке порошка камня соляной кислотой

Качественная идентификация компонентов камня с помощью микроскопии

Образец наносят на предметное стекло, микроскопируют при увеличении 50–70х, отмечают размер, текстуру и форму кристаллитов. Выполняется проба с азотной кислотой: на предметном стекле или пластинке для капельного анализа к небольшому количеству (≈5 мг) порошка камня прибавляют 2 капли 20% HNO₃, затем осторожно выпаривают досуха. Возможные результаты:

1. *Присутствует мочевая кислота или 2,8-дигидроксиаденин* – остаток первоначально пурпурно-красного или желтого цвета с коричневым оттенком, изменяющий цвет на фиолетово-красный при охлаждении и добавлении 1 капли 10% NH_4OH .

2. *Присутствует ксантин* – образуется зеленовато-желтый остаток, меняющий цвет на оранжевый в присутствии щелочи и при дальнейшем нагревании – на красный.

3. *Присутствует цистин* – происходит почти полное обугливание образца, часто сопровождаемое появлением неприятного запаха.

4. *Содержатся оксалаты или фосфаты* – образуется белый или светлосерый остаток, характерный для образца минерального состава.

Подтверждение класса камня с использованием микрокристаллоскопических реакций пересаживания

При дальнейшем анализе к образцам камня добавляют соответствующие растворы (из расчета 1 мл на 5 мг порошка камня) для обнаружения:

- пуриновых соединений – 10% NaOH ;
- цистиновых камней – 10% HCl ;
- минеральных компонентов – 20% HNO_3 .

Предметные стекла для микрокристаллоскопии обрабатывают хромовой смесью, промывают дистиллированной водой, сушат, обезжиривают с последующей сушкой при 120°C в течение 3 часов. Для всех микрохимических реакций обязательна постановка холостого опыта.

Микрофотографии кристаллов основных компонентов камня представлены в приложении 1 (рисунки 1-7).

Перечень возможных осложнений и ошибок при проведении анализа камня:

- ошибки на этапе преаналитической обработки материала,
- невыполнение требований аналитической процедуры,
- наличие артефактов, случайно или сознательно передаваемых пациентами.

Во избежание ложноположительных результатов исследования следует сопоставлять данные качественного анализа и микроскопического исследования фазового состава камня.

3. РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЛИТОГЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ В МОЧЕ, СЫВОРОТКЕ КРОВИ, ВОЛОСАХ

Важнейший этап оценки результатов лабораторных исследований при диагностике патологии – соотношение индивидуальных показателей пациента с референсом.

Моча

При расчете полученных нами по данным обследования практически здоровых лиц референтной популяции в возрасте 1-17 лет, проживающих на территории Беларуси (n=695), референтных интервалов показателей экскреции с мочой основных литогенных субстанций учитывались:

- подобность референтной популяции по этническим, возрастным, половым признакам;
- стандартизованные условия подготовки обследуемых лиц к проведению лабораторных тестов;
- единый аналитический метод, обладающий необходимой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью полученных результатов;
- применение сертифицированных реагентов, метрологически поверенных измерительных приборов и проведение систематического контроля качества.

Формирование референтных пределов содержания литогенных субстанций *суточной мочи и утренней порции мочи* (оксалаты; мочевая кислота; цистин; ионы Ca, P, Mg, K, Na, Cl) в референтной популяции выполнено соответственно основным положениям инструктивных рекомендаций ГОСТа Р 53022.2-2008 [17]. Используемые правила установления референтных интервалов содержания аналитов гармонизированы с рекомендациями Международной Федерации клинической химии и лабораторной медицины.

Полученные референсные показатели содержания *в моче* оксалатов, мочевой кислоты, цистина; ионов Ca, P, Mg, K, Na, Cl представлены в приложении 2:

1. У детей и подростков суточная экскреция с мочой исследуемых аналитов достоверно увеличивается с возрастом, имея наименьшие значения на первом году жизни и близкие к ним по величине показатели в 1-3 года (*таблицы 1, 5*).

2. В возрастной группе 1-17 лет содержание аналитов в утренней порции мочи, пересчитанное на креатинин и представляемое индексом «аналит/креатинин», с возрастом снижается (*таблицы 3, 5*). Это

обусловлено отрицательной корреляцией литогенных субстанций с креатинином в показателе «аналит/креатинин» (r_s от -0,78 до -0,90) при достоверном возрастном физиологическом росте экскреции креатинина мочи:

– мужчины – от $1,4 \pm 0,16$ ммоль/сутки на первом году жизни до $21,6 \pm 1,88$ ммоль/сутки к 17 годам;

– женщины – от $1,5 \pm 0,24$ ммоль/сутки на первом году жизни до $15,9 \pm 0,25$ ммоль/сутки к 17 годам.

3. У взрослых физиологический диапазон колебания уровня литогенных анализов в моче основан на данных литературы [3, 19] и представлен в *таблицах 2* (сточная экскреция) и *4* (экскреция анализа относительно креатинина в утренней порции мочи).

Референсные величины содержания литогенных веществ в моче являются объективным диагностическим «инструментом», позволяющим на ранней стадии развития патологического процесса дифференцированно оценить формирование особенностей отклонения метаболизма при МКБ. *Выход значений содержания анализа у обследуемого пациента за референтные пределы обычно принято считать признаком патологии.* Однако при оценке состояния метаболизма необходимо учитывать следующее:

1. Показатели содержания литогенных субстанций в моче, соответствующие на момент обследования норме, не позволяют окончательно исключить возможность развития рассматриваемой патологии: при сохранении предпосылок к тем или иным обменным нарушениям отсутствие отклонений может быть обусловлено правильной диетой и режимом жизни в данный период.

2. Повышение экскреции солей по данным биохимического исследования мочи при нормальных общих анализах мочи и отсутствии изменений данных УЗИ почек на начальном этапе диагностики позволяет констатировать наличие «состояния», трактуемого как «*гиперкальциурия*», «*гипероксалурия*», «*гиперуратурия*» и др., с отнесением этих обследованных к группе риска формирования дисметаболической нефропатии или мочекаменной болезни.

Сыворотка крови

Комплекс биохимических показателей сыворотки крови, необходимость использования которых определяется диагностическим алгоритмом при изучении характера обменных процессов у пациентов с МКБ, включает содержание общего белка, креатинина, мочевой кислоты; ионов Ca, P, Mg, K, Na, Cl. Нормативы данных параметров изложены в

таблице 6 и соответствуют значениям, рекомендуемым в широко используемых практических лабораторных руководствах [12, 19].

Волосы

Для оценки уровня депонированных в организме химических элементов в настоящее время востребованным является определение элементного спектра волос. У пациентов, страдающих МКБ, диагностически информативным считается определение биоэлементов кальция, магния, фосфора, калия, натрия, пределы физиологического (нормального) содержания которых представлены в *таблице 7*.

В данной элементной группе референсные значения уровня содержания в волосах кальция и магния определяются возрастной динамикой и влиянием пола [16, 21]. Соответственно для них используются нормативные значения, связанные как с возрастом, так и с половой принадлежностью.

В то же время для концентрации фосфора характерно отсутствие достоверных различий между полами и граница нормы для него едина.

Более сложной представляется проблема оценки уровня калия и натрия. Величину общих запасов в организме данных макроэлементов содержание в плазме крови не отражает. Считается, что о дефиците/избытке калия и натрия у пациента может свидетельствовать снижение/повышение их уровня в волосах [16, 21]. Однако на сегодняшний день проблема нормирования данных макроэлементов в рассматриваемом биосубстрате содержит ряд нерешенных вопросов. Так, одной из особенностей является большой диапазон физиологических колебаний. Например, для натрия, согласно последней представленной информации [16], он составляет 18-1720 мкг/г. Также недостаточно изучена зависимость количества этих двух макроэлементов в волосах от пола и возраста. Несмотря на подтвержденные многочисленными практическими наблюдениями более высокие значения содержания калия и натрия в волосах у лиц мужского пола по сравнению с женщинами, в руководствах по биоэлементологии на сегодняшний день пока используются единые границы нормы.

4. ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ, ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ИЗУЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МКБ

Тесты, применяемые в клинике, не идеальны: всегда остается вероятность того, что результаты диагностического исследования не

отражают объективное наличие или отсутствие заболевания. Оценка диагностической надежности изучения уровня литогенных субстанций в наиболее доступных при обследовании пациентов с МКБ биосубстратах (моча, сыворотка крови, волосы) выполнена с использованием следующих критериев [4, 17, 20]:

- *диагностическая чувствительность* (вероятность того, что у больного будет получен положительный результат теста),
- *диагностическая специфичность* (вероятность того, что у здорового будут получен отрицательный результат теста),
- *диагностическая эффективность*,
- *предсказательная ценность положительного результата* (вероятность того, что у обследуемого с положительным результатом теста есть заболевание),
- *предсказательная ценность отрицательного результата* (вероятность того, что у обследуемого с отрицательным результатом теста нет заболевания),
- *коэффициент соотношения истинно положительных и ложноположительных результатов ($K+$)*,
- *коэффициент соотношения истинно отрицательных и ложноотрицательных результатов ($K-$)*.

При клинической интерпретации данных исследования у пациентов с МКБ особо значимой является информация о величине в организме обменного пула кальция и связанных с ним химических элементов в силу того, что кальциевый нефролитиаз представляет собой наиболее распространенную метаболическую форму МКБ. Анализ содержания основных литогенных субстанций в моче, сыворотке крови и волосах, выполненный у 93 пациентов с кальциевыми камнями, выявил следующие особенности баланса макроэлемента в биосубстратах:

1. Содержание кальция в волосах у пациентов с МКБ, характеризуя уровень депонирования макроэлемента в организме, достигает 9000,0 мкг/г при индивидуальных значениях у лиц контрольной группы в пределах 143,2-2291,2 мкг/г.
2. Степень кальциурии характеризуется диапазоном колебания показателей 0,13-1,64 против 0,08-0,57 ммоль/ммоль креатинина при некальциевых камнях.
3. В сыворотке крови уровень общего кальция при МКБ колеблется в пределах нормальных показателей, составляя 1,98-2,71 ммоль/л и не отличаясь от соответствующих значений в контрольной группе (2,02-2,55 ммоль/л).

Оценка диагностической информативности показателей, представленная в таблице 2, выполнена нами по данным определения кальция, магния, фосфора в моче и волосах и уровня оксалатов в моче.

Оптимально высокая диагностическая ценность присуща оксалатам, кальцию и фосфору мочи: «диагностическая специфичность» показателей находится в диапазоне 93,8-96,9% при «предсказательной ценности положительного результата» 88,2-97,2%. Это подтверждает тезис о том, что *химический состав мочи содержит практически полную информацию об элементном балансе при камнеобразовании в мочевой системе.*

«Диагностическая специфичность» кальция (81,2%) и фосфора (84,4%) волос практически близка к требуемым 80%. Имея «предсказательную ценность положительного результата» на уровне соответственно 87,2% и 77,3%, эти показатели свидетельствуют о формировании кальциевого нефролитиаза. При максимальной «диагностической чувствительности» тестов «оксалаты мочи» (72,9%) и «кальций волос» (58,6%) диапазон колебаний данного показателя для остальных исследованных параметров находится в диагностически менее значимых пределах: 23,3–50,7%.

Содержание кальция в сыворотке крови (равно как магния, фосфора, калия, натрия), как уже обсуждалось, не может рассматриваться в качестве специфического маркера метаболических нарушений при МКБ в силу стабильности химического состава крови.

Таблица 2 – Сравнительная оценка критериев диагностической надежности исследования показателей содержания в волосах и моче Ca, P, Mg и уровня оксалатов мочи у пациентов с кальциевыми камнями

Показатель, %	Волосы			Моча			
	Ca	Mg	P	Ca	Mg	P	Оксалаты
Диагностическая чувствительность (ДЧ)	58,6	50,7	23,3	31,2	41,7	31,2	72,9
Диагностическая специфичность (ДС)	81,2	59,4	84,4	93,9	78,1	93,8	96,9
Диагностическая эффективность (ДЭ)	65,7	62,9	41,9	56,8	56,2	56,2	82,5
Предсказательная ценность положительного результата теста (ПЦ+)	87,2	74,0	77,3	88,2	74,1	88,2	97,2
Предсказательная ценность отрицательного результата теста (ПЦ–)	46,2	34,5	32,5	48,4	47,2	47,6	70,4

Коэффициент соотношения истинных и ложных положительных результатов (K+)	6,8	2,8	3,4	7,5	2,8	7,5	35,0
Коэффициент соотношения истинных и ложных отрицательных результатов (K-)	0,9	0,5	0,5	0,9	0,9	0,9	2,4

Данные положения иллюстрирует пример графического изображения распределения показателей содержания кальция в волосах, моче и сыворотке крови у пациентов с кальциевым нефролитиазом в сравнении с контролем (рисунки 1-3). Точка пересечения двух наслаивающихся кривых, характеризующих показатель содержания кальция у здоровых лиц и пациентов с МКБ, является «линией» раздела «нормального» и «патологического» распределений. Перекрещивание кривых распределения показателей концентрации кальция в обеих группах при исследовании мочи и волос и отсутствие их пересечения по данным анализа сыворотки крови удостоверяют отсутствие диагностической значимости теста, характеризующего уровень кальция в сыворотке крови, и его информативность при исследовании макроэлемента в моче и волосах.

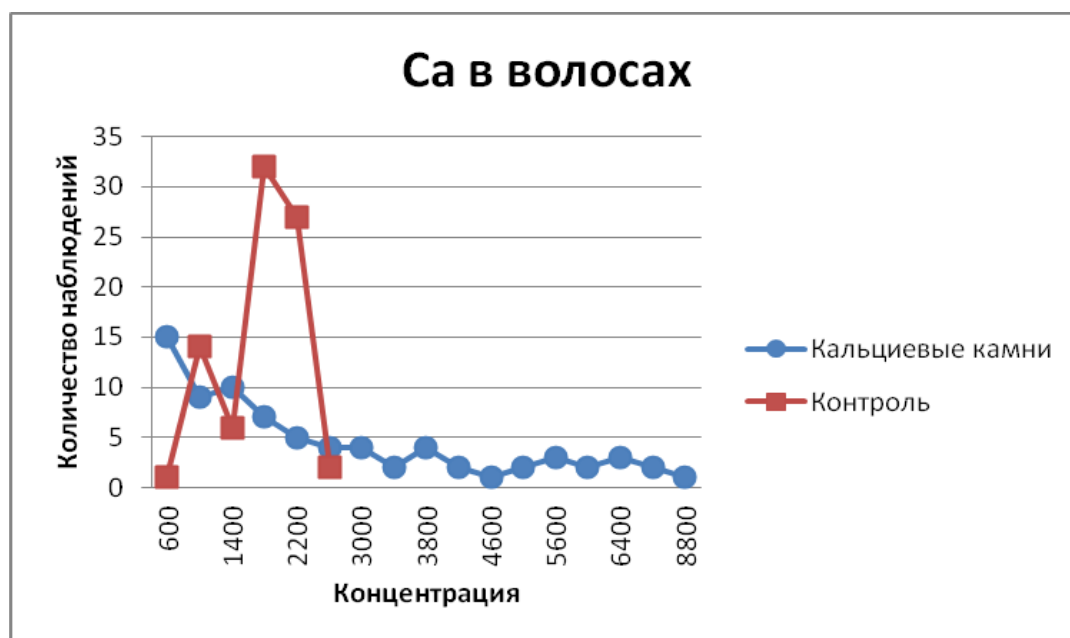


Рисунок 1 – Наслаивающиеся распределения кальция в волосах у пациентов с кальциевыми камнями и в контрольной группе

Примечание: на оси абсцисс представлены показатели содержания кальция в волосах (мкг/г)

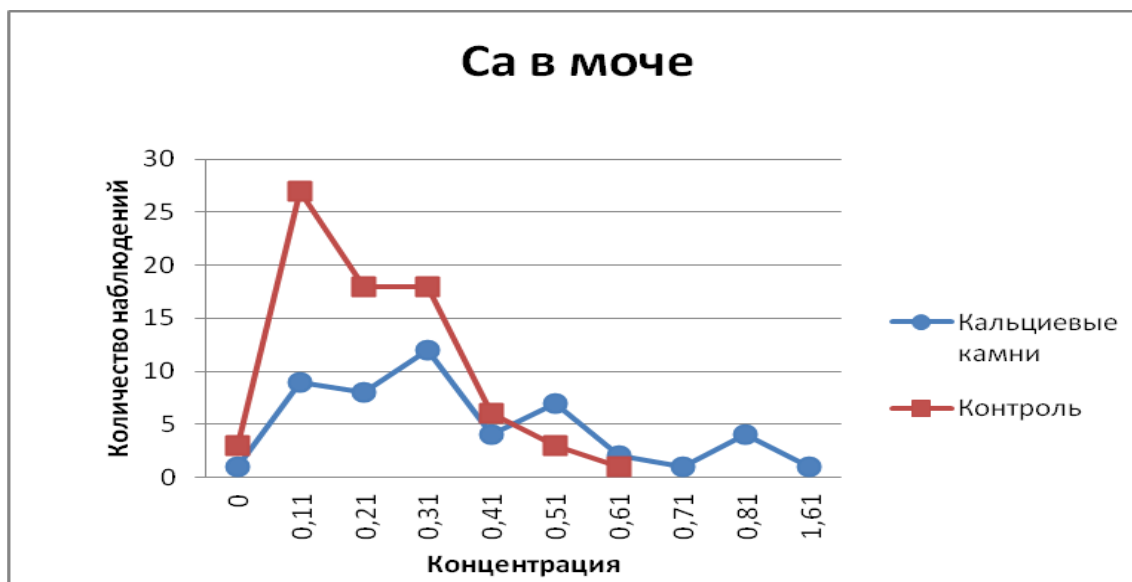


Рисунок 2 – Наслаивающиеся распределения кальция в моче у пациентов с кальцевыми камнями и в контрольной группе

Примечание: на оси абсцисс представлены показатели содержания кальция в моче (ммоль/ммоль креатинина)

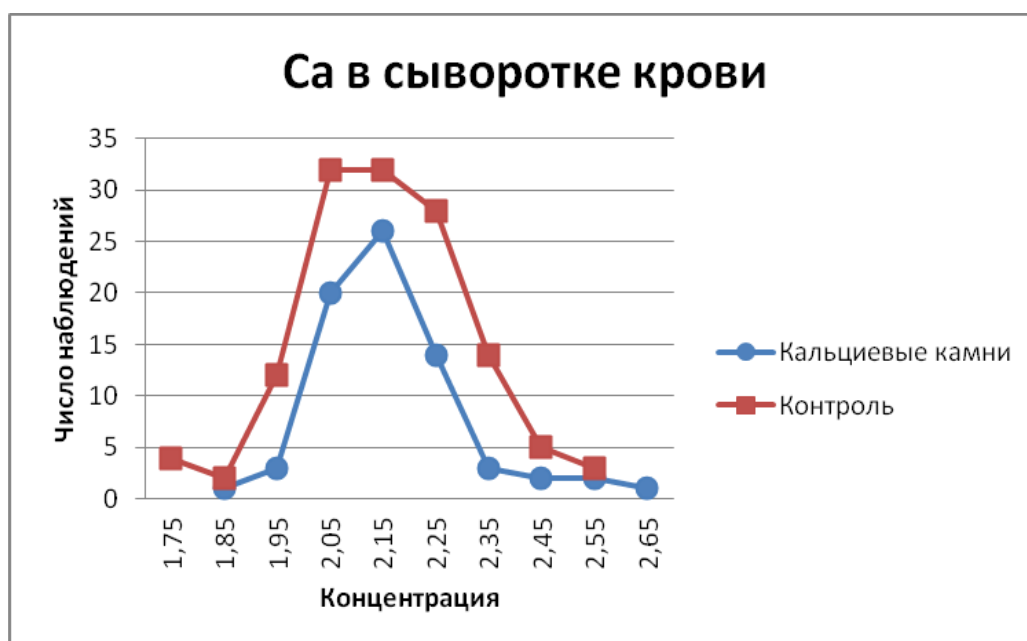


Рисунок 3 – Наслаивающиеся распределения кальция в сыворотке крови у пациентов с кальцевыми камнями и в контрольной группе

Примечание: на оси абсцисс представлены показатели содержания кальция в сыворотке крови (ммоль/л)

Таким образом, при развитии широко распространенной кальцевой формы нефролитиаза спектральный анализ волос информирует о высоком уровне депонирования кальция в организме, а имеющая место

гиперкальциурия отражает значительную обменную массу проходящего через почки кальция. В то же время исследование ионов макроэлементов в сыворотке крови в программе метаболической диагностики у пациентов с МКБ нецелесообразно в силу того, что сохранение показателей в диапазоне нормальных значений, обусловленное жестким влиянием гомеостатических механизмов, обеспечивающих стабильность химического состава крови, не отражает особенности его обмена при данной патологии.

Усовершенствование обследования при МКБ, основанное на определении диагностической надежности составляющих его параметров, позволяет дифференцированно оценить причины и факторы, способствующие формированию конкрементов в мочевыделительной системе у конкретного пациента.

5. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Многообразие протекающих при МКБ патофизиологических процессов и длительный временной период формирования уролитов обуславливают проблемы интерпретации данных, полученных в момент проведения метаболического обследования, из которых основными являются:

- отсутствие у части пациентов с МКБ отклонения от референтных значений изучаемых биохимических показателей;
- несоответствие химической структуры представленных пациентом камней и характера обменных нарушений по данным содержания уролитогенных субстанций в моче.

5.1 Влияние стадии литогенеза на количественное содержание литогенных субстанций в моче

При исследовании как суточной, так и утренней порции мочи содержание литогенных субстанций у части пациентов соответствует референсным величинам. Нормальная экскреция с мочой камнеобразующих веществ и отсутствие кристаллурии потенциально допустимы в периоды роста камня, что может быть обусловлено включением их в формирующийся конкремент.

5.2 Несоответствие химической структуры представленных пациентом камней и характера обменных нарушений по данным исследования мочи может быть обусловлено многообразием течения литогенеза, связанным как с особенностями химического состава уролитов,

так и с различной протяженностью во времени происходящих процессов камнеобразования.

5.2.1 Зависимость от химической структуры камня

В качестве одного из ведущих факторов, воздействующих на кристаллизацию, определяют перенасыщение мочи малорастворимыми соединениями, степень которого зависит от общей концентрации камнеобразующих ионов и присутствия в моче субстанций, влияющих на свободную ионную активность [6, 25, 27, 31]. При достижении активным продуктом химического взаимодействия уровня, соответствующего верхнему пределу метастабильности мочи, начинается самопроизвольное развитие твердой фазы. Существует единое мнение относительно того, что чрезмерное перенасыщение **мочи малорастворимыми камнеобразующими субстанциями** представляет собой фактор, общий для образования большинства камней (фосфатов, цистина, магния, аммония, мочевой кислоты, моногидрофосфата кальция и др.)..

Наряду с этим реализация, например, оксалатно-кальциевого уролитиаза **возможна при нормальной экскреции** с мочой изучаемых анализов, когда **основную роль играет высокая ионная сила оксалатов**, благодаря которой происходят агрегация и формирование кристаллов. Этот факт объясняет «странную» взаимосвязь: образование более, чем в 80% случаев. оксалатно-кальциевых камней на фоне гиперкальциурии (и/или гипоцитратурии) у пациентов с нормальным уровнем оксалатов [13, 28]. В то же время сочетание гиперкальциурии и гипероксалурии, по данным авторов, встречается сравнительно нечасто.

5.2.2 Влияние временного фактора

Данные химического состава уролитов отражают особенности ретроспективно протекавшего метаболизма. Дополняет и подтверждает эту информацию исследование уровня химических элементов в волосах, выявляющее истинный дефицит/избыток химических элементов в организме, который также формируется в течение значительного промежутка времени (месяцы, годы), предшествующего обследованию. В то же время содержание уролитогенных субстанций мочи характеризует текущие метаболические процессы.

Несоответствие биохимического профиля мочи и химической структуры уролита может быть использовано как фактор, прогнозирующий возможность трансформации химического состава камня у конкретного пациента.

6. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАЗВИТИИ МКБ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

К особенностям метаболической диагностики МКБ в детском и подростковом возрасте следует отнести, в первую очередь, выявление у лиц данной категории населения нестабильности клеточных мембран, часто предшествующей развитию в дальнейшем почечной патологии. По Международной классификации болезней (МКБ-10) данные отклонения рассматриваются в рубрике **«Нарушения, обусловленные дисфункцией почечных канальцев» (N 25.8)**. При этом важным является дифференцированная оценка на ранней стадии не только метаболической формы патологического процесса в почках (оксалатная, уратная, фосфатная, смешанная и др.), но и его фазы:

- солевой диатез;
- дисметаболическая нефропатия;
- трансформация в интерстициальный нефрит и/или МКБ.

Дисметаболическая нефропатия (ДМН), по определению исследователей, занимающихся данной проблемой, представляют собой «группу заболеваний с различной этиологией и патогенезом, которые характеризуются интерстициальным процессом с поражением канальцев почек вследствие различных нарушений обмена веществ» [1, 8, 9, 11, 14, 15, 29].

Дисметаболическая или обменная нефропатия не является отдельной нозологической единицей. Это по своей сути «синдромальное состояние, объединяющее большую группу отклонений в состоянии здоровья, развитие которых связано с нарушениями обмена веществ различного генеза, приводящими к появлению кристаллического осадка в моче с последующим повреждением структур мочевыделительной системы». Согласно классификации Вельтищева Ю.Е. с соавт., выделяют следующие формы ДМН:

1. Первичные – наследственно обусловленные с прогрессирующим течением, ранним развитием мочекаменной болезни и хронической почечной недостаточности (встречаются редко).

2. Вторичные – полигенно наследуемые или мультифакториальные тубулярные синдромы, иначе называемые дисметаболическими расстройствами, в основе которых лежит преимущественно нестабильность клеточных мембран. Они, как правило, связаны с повышенным поступлением в организм определенных веществ, нарушением их метаболизма в связи с поражением других органов и систем (например, желудочно-кишечного тракта), лекарственной терапией и др.

В клинической практике наиболее часто встречаются вторичные формы ДМН, сопровождающиеся кристаллуриями. Однако выявление кристаллов солей только в общих анализах мочи не является основанием для постановки диагноза ДМН: кристаллурия у детей может быть транзиторной, не связанной с патологией обмена и нестабильностью почечных цитомембран.

На сегодняшний день детская нефрология не располагает унифицированными критериями диагностики для решения вопроса о правомочности диагноза ДМН. Практические врачи на начальных этапах обследования ориентируются на следующие показатели:

- повышение концентрации соответствующих солей в биохимическом анализе мочи,
- выявление кристаллов солей при постановке общего анализа мочи,
- исследование антикристаллообразующей способности мочи,
- проведение теста на кальцифилаксию,
- исследование перекисей в моче,
- УЗИ почек (данное исследование, по мнению большинства специалистов, как правило, мало специфично).

К основным компонентам, характеризующим структуру канальцевых дисфункций при ДМН, относятся гиперкальциурия, гипероксалурия, гиперурикозурия, гиперфосфатурия, снижение экскреции иона магния при одновременном повышении концентрации ионов кальция с увеличением кальциево-магниевого коэффициента.

В итоге в настоящее время при развитии уролитиаза в детском возрасте как лежащий в его основе рассматривается многоуровневый механизм:

Первый этап. Протекающий латентно и проявляющий себя в виде факторов риска по развитию обменных нарушений процесс может сохраняться длительное время на уровне «факторов риска»: гиперурикемия, гипреурикозурия, гипреоксалурия, гипрекальциурия, цистинурия и т. д. Образование уролитов в ряде случаев вообще не наступает,

Второй этап. При устойчивых метаболических нарушениях оксалатного, кальциевого, мочекислового, цистинового обмена выработанные эволюционно защитные механизмы почечной системы (сбалансированный транспорт литогенных веществ, «идеальная» уродинамика, антикристаллизационные свойства уротелия, сложная биологическая защитная система самой мочи) не могут противостоять камнеобразованию:

наступает вовлечение тубулярной системы почек, нарушение транспорта литогенных веществ в канальцах, развитие интерстициального нефрита.

Третий этап. Образование уролитов.

Алгоритм этиопатогентического поиска типов нарушения метаболизма, приводящих к возможному развитию МКБ у детей и подростков, составленный по данным аналитического обзора тематических публикаций [1, 6, 8, 9, 11, 14, 15] и результатам собственных исследований, представлен в ***приложении 3 (алгоритмы 1-5).***

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для определения метаболической направленности процессов, протекающих у конкретного пациента с МКБ, оценки риска камнеобразования, прогнозирования химического состава предполагаемого конкремента и осуществления контроля эффективности персонифицированных профилактических программ и литолитических схем коррекции диагностически надежен комплекс аналитических процедур, включающий исследование следующих параметров:

- суточная экскреция с мочой литогенных аналитов;
- уровень содержания литогенных субстанций в утренней порции мочи относительно креатинина (индекс «аналит/креатинин»);
- уровень депонирования в организме ионов основных минералов, участвующих в процессе камнеобразования, по данным элементного спектра волос;
- химическая структура уролита;
- состояние белкового обмена по данным исследования мочи и сыворотки крови;
- физические параметры мочи (рН, относительная плотность), обуславливающие характер метаболических нарушений;
- бактериальный спектр мочи для установления особенностей камнеобразования в зависимости от характера инфицирования мочи.

NB! Диагностическую информативность маркеров камнеобразования в мочевой системе обеспечивает регулярность метаболического обследования пациентов с МКБ.

1. Неосложненное течение МКБ:

- *Оценка метастабильности мочи по уровню содержания камнеобразующих субстанций – 1 раз в год.*
- *Проведение комплексного метаболического обследования (по меньшей мере – однократно) с одним (как минимум) химическим анализом уролита.*

2. Осложненное рецидивирующее течение МКБ:

- *Оценка метастабильности мочи по уровню содержания камнеобразующих субстанций – 1 раз в 3-6 месяцев.*
- *Проведение комплексного метаболического обследования ежегодно, включая химический анализ уролита.*

«Метаболический статус» пациента с МКБ наиболее достоверно может быть оценен при отсутствии растущего камня в мочевых путях.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

**МИКРОФОТОГРАФИИ КРИСТАЛЛОВ ОСНОВНЫХ
КОМПОНЕНТОВ КАМНЯ**

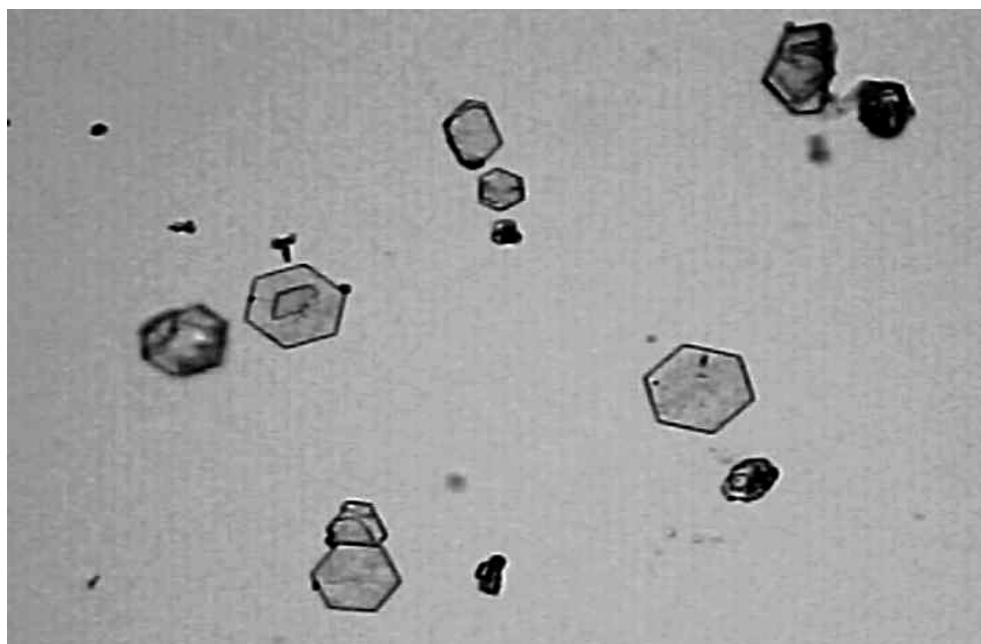


Рисунок 1— Микрофотография кристаллов цистина. Увеличение 200х

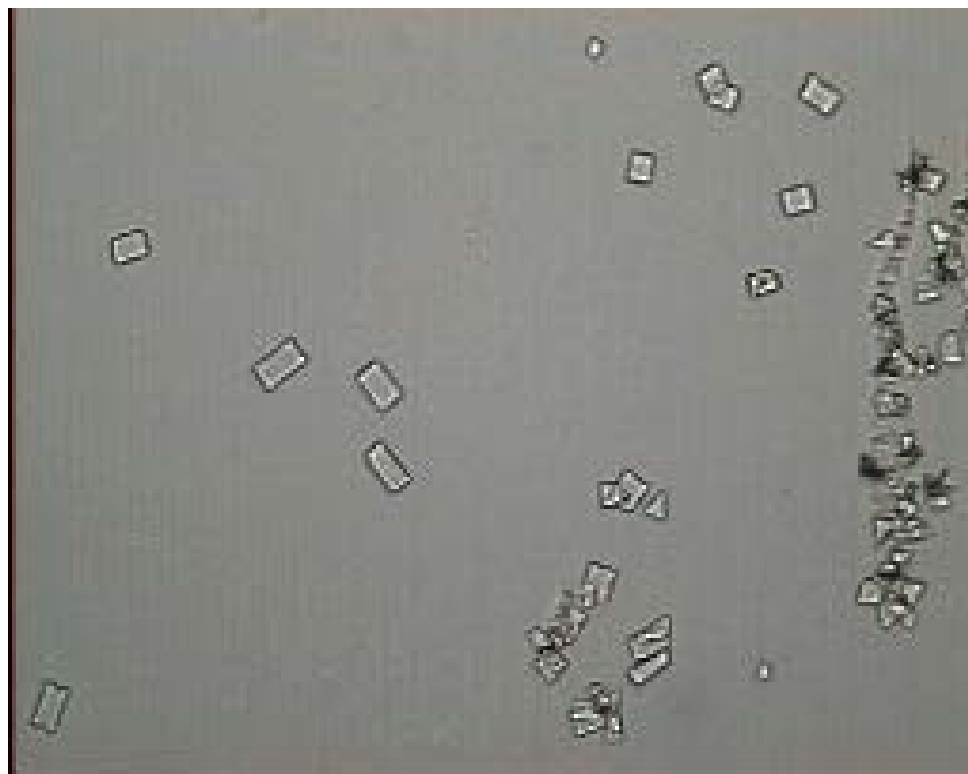


Рисунок 2 – Микрофотография кристаллов мочевой кислоты
(время кристаллизации 10 мин). Увеличение 200х

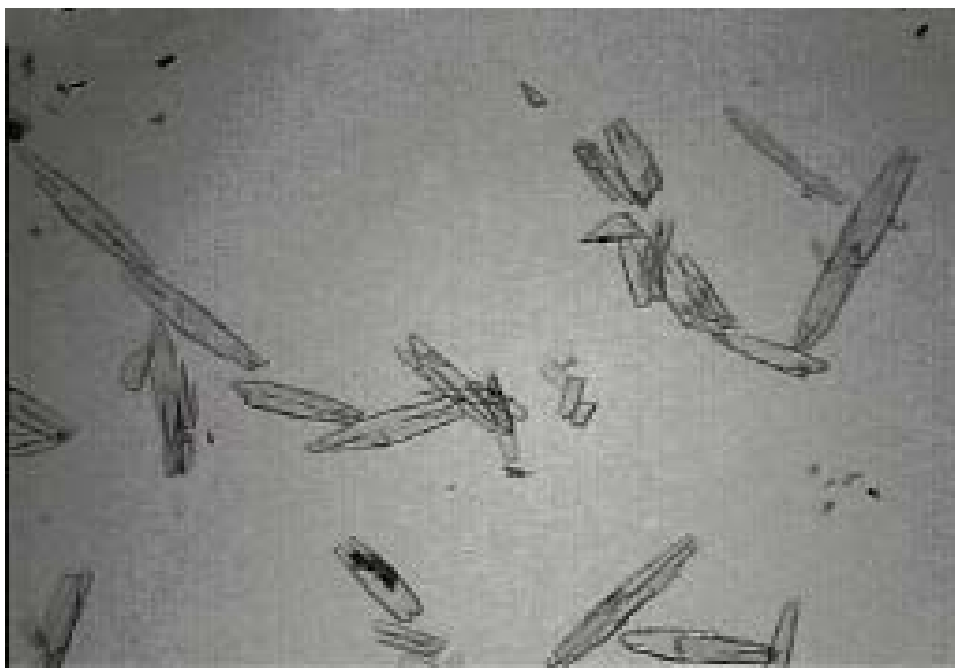


Рисунок 3 – Микрофотография кристаллов мочевой кислоты (время кристаллизации 60 мин.). Увеличение 200х

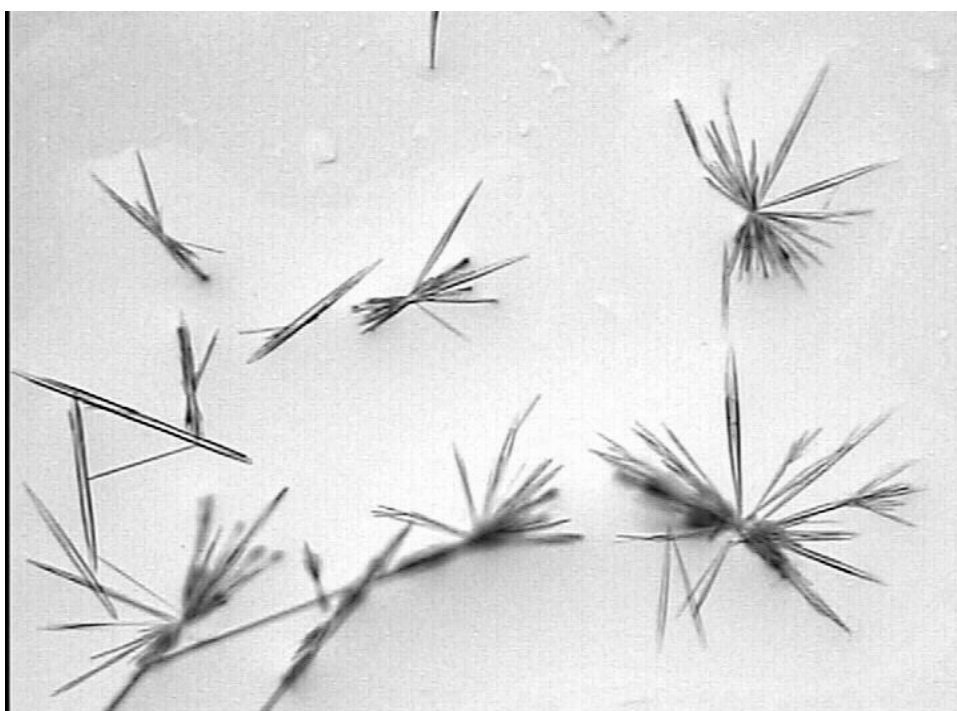


Рисунок 4 – Микрофотография кристаллов сульфата кальция. Увеличение 200х

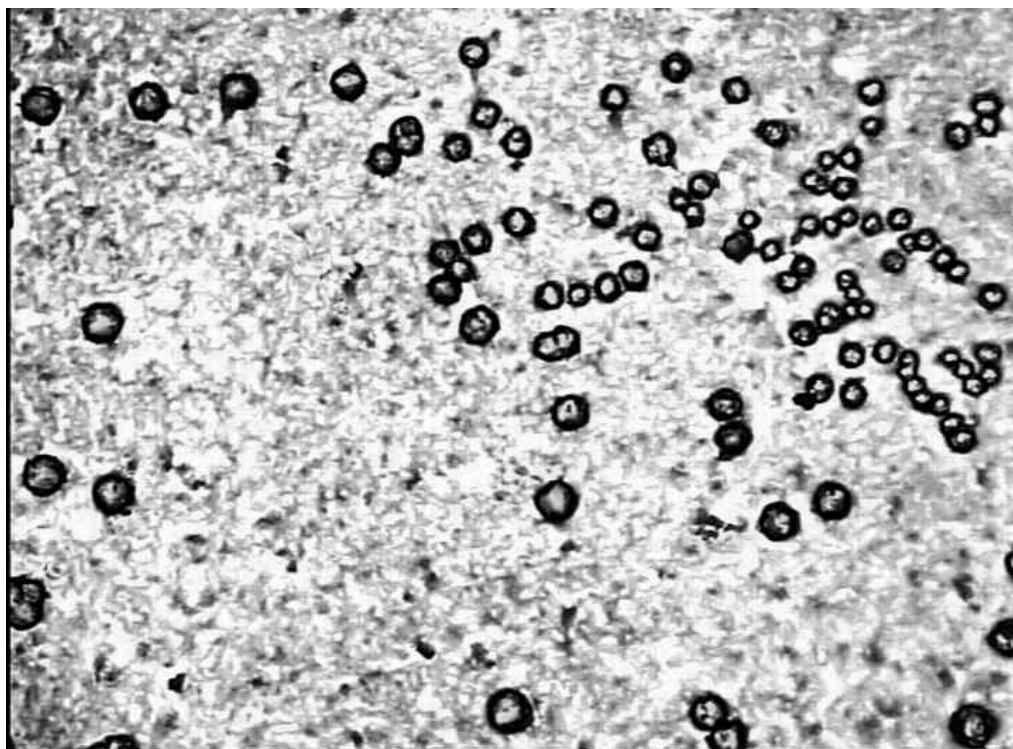


Рисунок 5—Микрофотография кристаллов фосфомолибдата аммония.
Увеличение 200х



Рисунок 6 – Микрофотография кристаллов нитробарбитурата магния.
Увеличение 100х

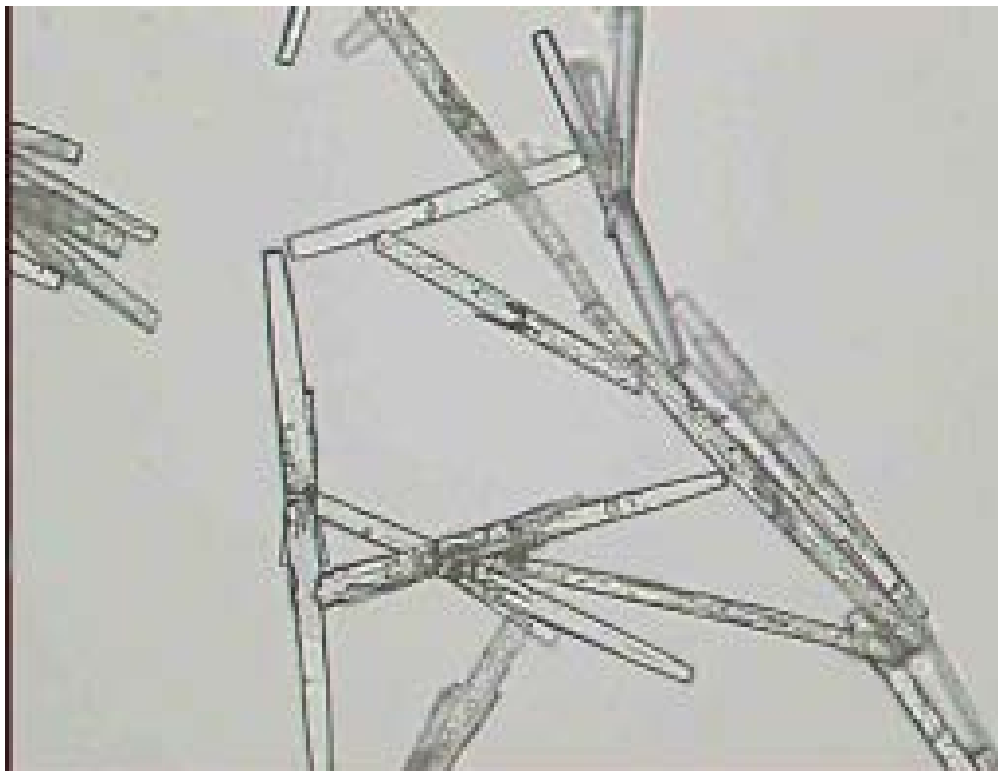


Рисунок 7 – Микрофотография кристаллов нитробарбитурата кальция.
Увеличение 400х.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ «МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ» ПАЦИЕНТА, СТРАДАЮЩЕГО МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Моча

Таблица 1 – Референсные интервалы показателей суточной экскреции с мочой оксалатов; уратов; ионов Са, Р, Mg, К, Na, Cl (ммоль/сутки) у детей и подростков в возрасте 0–17 лет [5]

Аналит	Возраст, лет	Референсный интервал, ммоль/сутки	Аналит	Возраст, лет	Референсный интервал, ммоль/сутки
Оксалат	до года	0,05-0,31	Магний	до года	0,39-1,73
	1-3	0,09-0,34		1-3	0,31-2,84
	4-6	0,15-0,43		4-6	0,95-3,48
	7-10	0,18-0,63		7-10	2,23-4,95
	11-14	0,25-0,86		11-14	2,24-5,83
	15-17	0,36-0,88		15-17	2,82-8,66
Кальций	до года	0,29-1,02	Калий	до года	4,40-12,30
	1-3	0,29-1,64		1-3	5,70-25,60
	4-6	0,87-2,38		4-6	11,50-31,90
	7-10	1,41-3,27		7-10	14,50-39,20
	11-14	1,29-4,59		11-14	17,70-48,30
	15-17	2,27-5,98		15-17	25,10-68,50
Фосфор неорганический	до года	2,49-10,66	Натрий	до года	7,56-15,36
	1-3	2,75-17,15		1-3	15,20-71,80
	4-6	6,22-28,61		4-6	33,20-98,50
	7-10	10,73-37,83		7-10	43,70-104,20
	11-14	13,52-47,50		11-14	60,02-165,13
	15-17	22,94-60,90		15-17	98,30-264,24
Мочевая кислота	до года	0,16-0,63	Хлорид-ион	до года	6,10-22,40
	1-3	0,24-1,69		1-3	15,80-71,80
	4-6	0,63-2,18		4-6	33,10-78,10
	7-10	0,78-2,95		7-10	36,40-107,90
	11-14	0,98-3,15		11-14	58,80-153,12
	15-17	1,74-4,98		15-17	82,20-219,60

Таблица 2 – Референсные интервалы показателей суточной экскреции с мочой оксалатов; уратов; ионов Са, Р, Mg, К, Na, Cl (ммоль/сутки) у взрослых [19]

Аналит	Референсный интервал, ммоль/сутки	Аналит	Референсный интервал, ммоль/сутки
Кальций	2,5-7,5	Магний	3,0-5,0
Фосфор неорганический	12,9-42	Калий	25-125
Мочевая кислота	1,48–4,43	Натрий	40-260
Оксалат	0,23 – 0,68	Хлорид-ион	110-250

Таблица 3 – Референсные интервалы показателей содержания в утренней порции мочи аналитов – оксалаты, мочевая кислота, Са, Р, Mg, К, Na, Cl (ммоль/л) – относительно креатинина (ммоль/л), выраженные «индексом аналит/креатинин» (отн.ед.), у детей и подростков в возрасте 0–17 лет [5]

Аналит	Возраст, лет	Референсный интервал индекса, отн.ед.	Аналит	Возраст, лет	Референсный интервал индекса, отн.ед.
Оксалат	до года	0,03-0,21	Магний	до года	0,35-1,63
	1-14	0,02-0,17		1-14	0,16-1,29
	15-17	0,02-0,10		15-17	0,15-0,66
Кальций	до года	0,25-0,94	Калий	до года	2,71-18,10
	1-14	0,10-0,79		1-14	1,56-10,93
	15-17	0,10-0,51		15-17	1,19-7,44
Фосфор неорганический	до года	1,51-8,01	Натрий	до года	4,14-35,48
	1-14	1,24-6,71		1-14	4,07-30,61
	15-17	1,22-5,65		15-17	3,74-22,72
Мочевая кислота	до года	0,10-0,60	Хлорид-ион	до года	4,49-26,98
	1-14	0,08-0,56		1-14	3,28-23,23
	15-17	0,08-0,43		15-17	3,48-20,78

Таблица 4 – Референсные интервалы показателей содержания в утренней порции мочи аналитов – оксалаты; мочевая кислота; ионы Са, Р, Mg, К, Na, Cl (ммоль/л) – относительно креатинина (ммоль/л), выраженные «индексом аналит/креатинин» (отн.ед.), у мужчин и женщин в возрасте 21–60 лет [3]

Показатель	Референсный интервал относительных концентраций аналитов, ммоль аналита/ммоль креатинина (отн.ед.)	
	мужчины	женщины
Кальций	0,03-0,55	0,06-0,50
Оксалат	0,012-0,052	0008-0,040
Магний	0,06-0,58	0,12-0,53
Фосфор неорганический	0,41-4,57	0,37-3,49
Мочевая кислота	0,07-0,51	0,11-0,47
Калий	0,61-10,62	1,94-10,68
Натрий	3,1-37,43	5,4-47,19
Хлорид-ион	2,77-29,17	2,08-26,82

Таблица 5 – Референсные интервалы суточной экскреции с мочой цистина (мкмоль/сутки) и его содержания в утренней порции мочи относительно креатинина (отн. ед.) у детей и подростков в возрасте 0–17 лет [5].

Суточная моча, мкмоль/сутки		Утренняя порция мочи, индекс «цистин/креатинин», отн. ед.	
Возраст, лет	Показатель	Возраст, лет	Показатель
До года	2,16-17,92	До года	1,49-36,19
1-3	<54,20	1-14	<43,51
4-10	<87,90	15-17	<25,16
11-17	<166,46		

Сыворотка крови

Таблица 6 – Референсные интервалы содержания в сыворотке крови общего белка, креатинина, мочевой кислоты; ионов Са, Р, Mg, К, Na, Cl [12, 19]

Показатель	Дети (1-14 лет)	Взрослые
Общий белок, г/л	60 – 80	65-85
Креатинин, мкмоль/л	27 – 62	м 53-97 ж 44-80
Мочевая кислота, мкмоль/л	119 – 327	м 202-416 ж 142-339
Кальций, ммоль/л	2,2 – 2,7	2,1-2,6
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,45 – 1,78	0,87-1,45
Магний, ммоль/л	0,63-1,05	0,8-1,0
Натрий, ммоль/л	138-145	135-150
Калий, ммоль/л	3,1- 5,1	3,6-5,5
Хлор, ммоль/л	98 –107	95-110

Волосы

Таблица 7 – Пределы физиологического (нормального) содержания (мкг/г) в волосах человека биоэлементов кальция, магния, фосфора, калия, натрия [16, 21]

Биоэлемент, мкг/г	Возраст	Пол	
		м	ж
Кальций	до года	300-700	
	1-6 лет	250-500	
	7-11 лет	250-500	350-700
	12-17 лет	350-700	500-1200
	≥18 лет	400-800	500-1700
Магний	до года	20-40	
	1-6 лет	15-30	
	7-11 лет	15-40	20-55
	12-17 лет	20-50	35-90
	≥18 лет	25-65	35-130
Фосфор	1-17 лет	130-190	
	≥18 лет	83-165	
Калий	Дети/взрослые	50–660	
Натрий	Дети/взрослые	18-1720	

АЛГОРИТМ – 1

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОИСКА ХАРАКТЕРА ОБМЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ТИПАХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ОКСАЛАТНЫЙ ТИП МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Образование оксалатно-кальцевых камней возможно:

- в результате повышения содержания оксалатов в моче при нормальном уровне кальция
- вследствие гиперкальциемии при отсутствии повышения экскреции с мочой оксалатов и выраженного нарушения их метаболизма

Наследственный анамнез

- ✓ патология органов мочевыводящей системы (нефрит, гематурия, дизурия, МКБ и др.)
- ✓ хронические болезни пищеварительной системы (холелитиаз и др.)
- ✓ обменные нарушения (метаболический синдром, подагра и др.)

Лабораторные критерии диагностики

(условием активации процессов кристаллизации оксалата кальция в моче является формирование гипероксалурии с перенасыщением мочи кристаллическим материалом)

Анализ мочи общий

- ✓ значения pH мочи $\leq 5,5$
- ✓ относительная плотность мочи $> 1,028$
- ✓ гематурия различной степени выраженности
- ✓ микропротеинурия
- ✓ лейкоцитурия абактериального характера
- ✓ наличие в моче осадке кристаллов в виде почтовых конвертов

Анализ мочи биохимический

- ✓ концентрация оксалатов в моче $> 0,88$ ммоль/сутки
- ✓ оксалатно-креатининовый коэффициент $> 0,21$ отн.ед.
- ✓ гиперкальциурия любого генеза ($> 6,0$ ммоль/сутки)
- ✓ кальций-креатининовый коэффициент $> 0,7$ отн. ед.
- ✓ снижение суточной экскреции магния как ингибитора и солубилизатора в отношении оксалатов ($< 1,7$ ммоль/сутки)

Анализ сыворотки крови

- ✓ уровень общего кальция $> 2,5$ ммоль/л или нормальный
- ✓ щавелевая кислота $> 0,01$ ммоль/л
- ✓ паратиреоидный гормон повышен или нормальный

Анализ камня

- ✓ кальций оксалат (вевеллит или ведделлит) и др.

Фоновые заболевания

- ✓ врожденные пороки развития мочевыделительной системы (гидронефроз, мегауретер, аномалии сращения почек и др.)
- ✓ патология желудочно-кишечного тракта и системы желчевыделения
- ✓ аллергические реакции
- ✓ патология эндокринных желез



Клинико-инструментальные показатели оксалатного типа метаболических нарушений

Первичная гипероксалурия

Клиника

- ✓ начало болезни в первые дни жизни больного
- ✓ системный характер патологии (отложение кристаллов оксалата в почках, мышцах, стенках сосудов, ткани головного мозга)
- ✓ полиморфизм клиники
- ✓ болевой синдром

Осложнения

- ✓ развитие пиелонефрита,
- ✓ хроническая почечная недостаточность

Ультразвуковое и рентгенологическое исследование

- ✓ наличие уролитов
- ✓ отложение оксалатов кальция в других органах и тканях

Вторичные оксалатные нефропатии наследственного и приобретенного характера

Клиника

- ✓ начало чаще в 5–7 лет в виде мочевого синдрома с обострением в периоде пубертата
- ✓ общее развитие детей не страдает
- ✓ абдоминальные рецидивирующие локализованные и нелокализованные боли
- ✓ дизурический синдром
- ✓ снижение суточного диуреза
- ✓ характерны аллергия, ожирение, синдром вегетативной дисфункции и др.

Осложнения

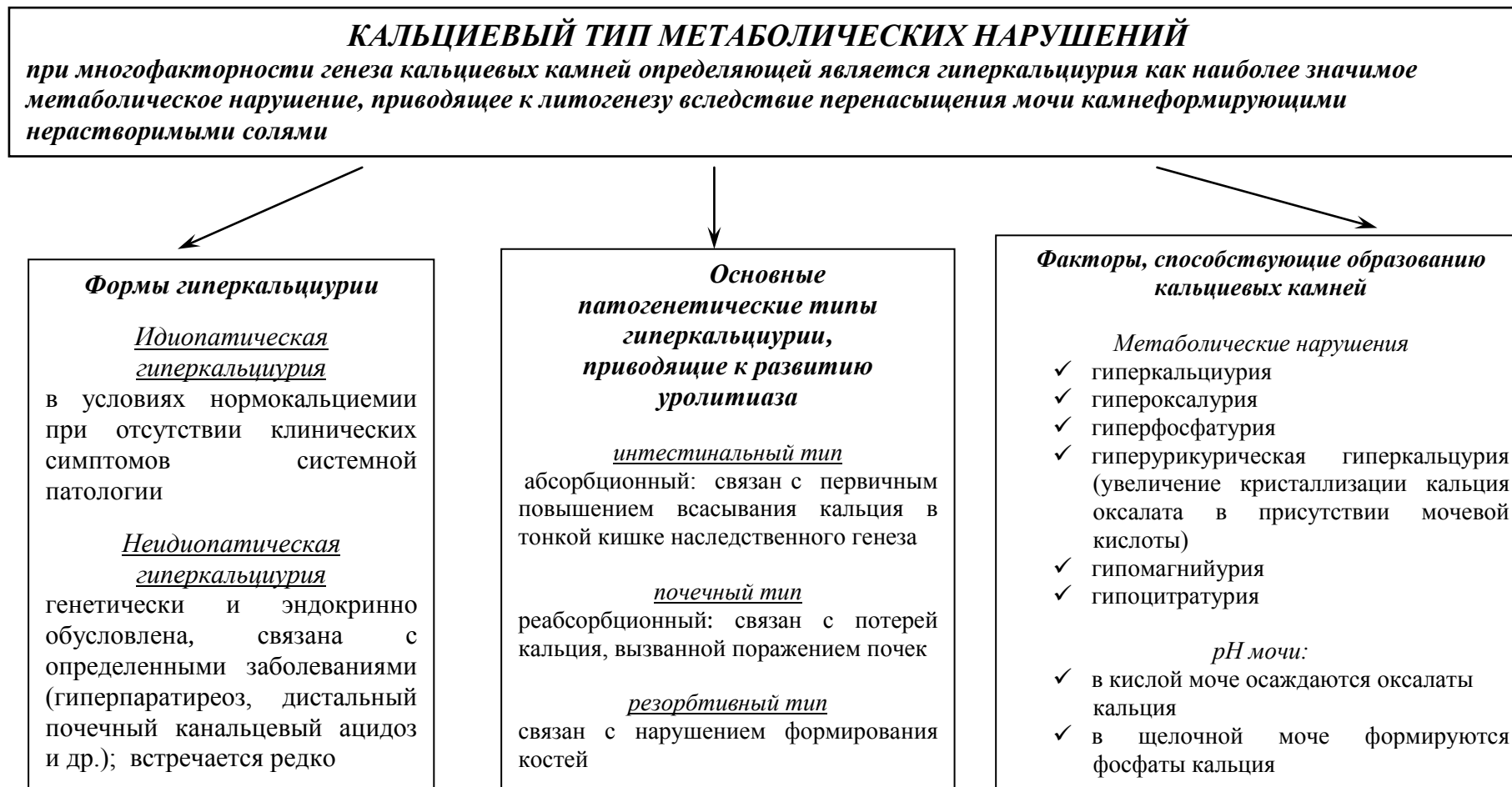
- ✓ тубуло-интерстициальный нефрит
- ✓ пиелонефрит

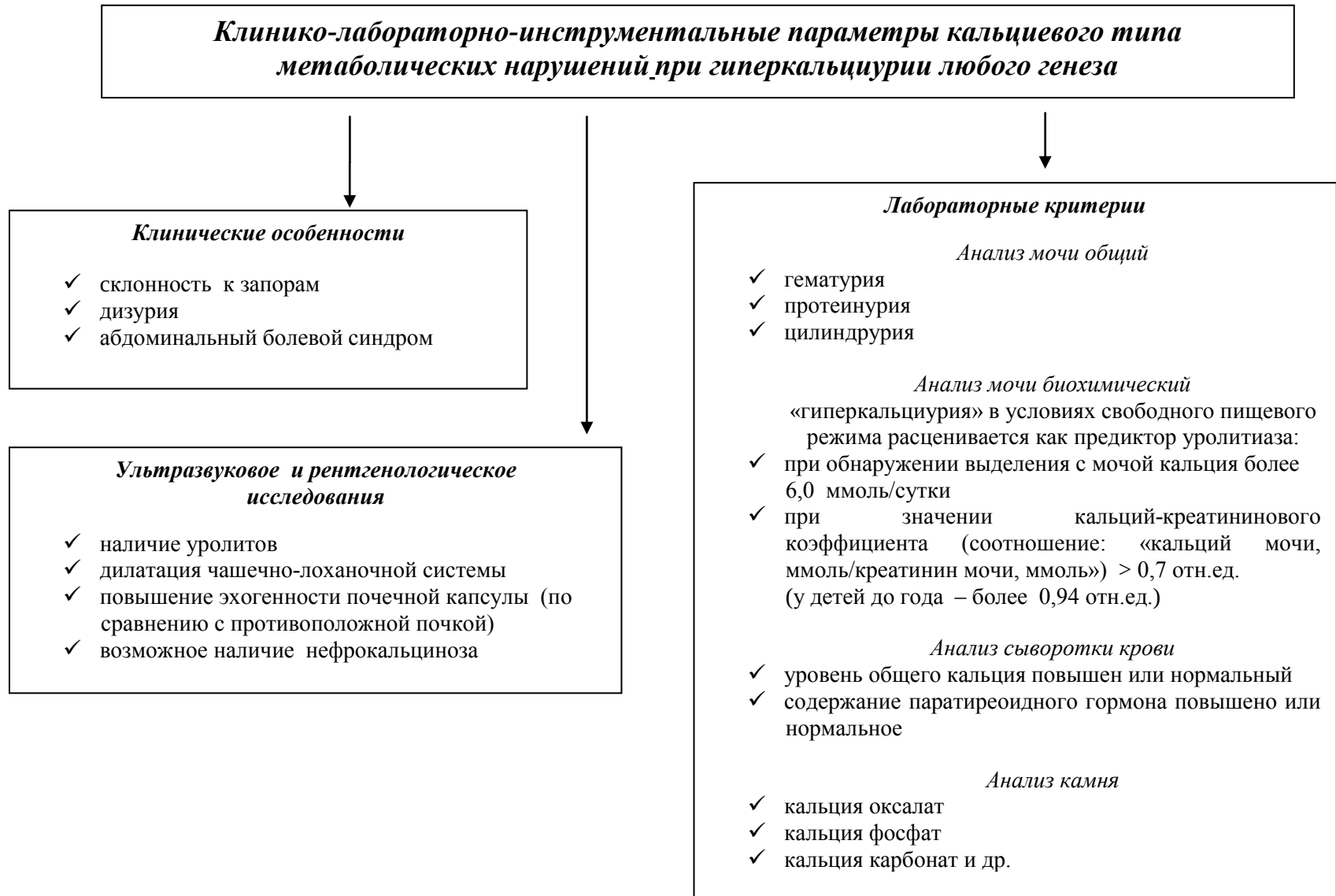
Ультразвуковое и рентгенологическое исследование

- ✓ наличие уролитов
- ✓ дилатация чашечно-лоханочной системы
- ✓ повышение эхогенности почечной капсулы (по сравнению с противоположной почкой)

АЛГОРИТМ – 2

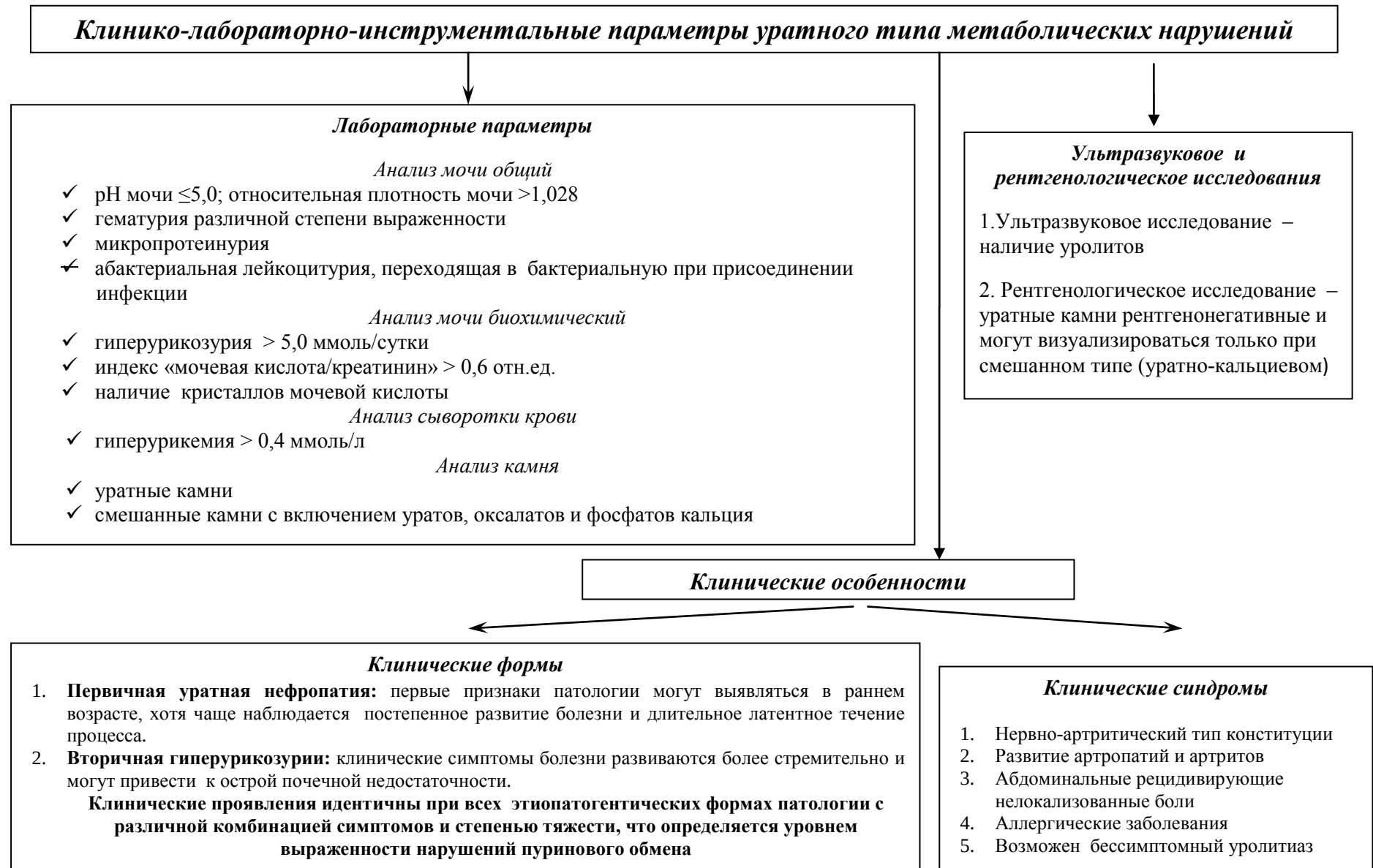
ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОИСКА ХАРАКТЕРА ОБМЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ТИПАХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ





АЛГОРИТМ – 3
ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОИСКА ХАРАКТЕРА ОБМЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ТИПАХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ





АЛГОРИТМ – 4

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОИСКА ХАРАКТЕРА ОБМЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ТИПАХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ФОСФАТНЫЙ ТИП МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Первичная (истинная) гиперфосфатурия:

Гиперфосфатурия как самостоятельное метаболическое нарушение при заболеваниях центральной нервной системы

Вторичная фосфатурическая кристаллурия

1. Гиперфосфатурии как правило сопутствует гиперкальциурии в силу единых регуляторных механизмов:
 - ✓ патология паращитовидных желез
 - ✓ нарушение метаболизма витамина D
 - ✓ нарушение обмена кальция
2. Инфекции мочевыделительной системы
3. Вегетарианская диета
4. Тубулопатии

Наследственный анамнез

1. Патология органов мочевыделительной системы у родственников (хронический пиелонефрит, МКБ)
2. Хронические воспалительные заболевания пищеварительной системы (гастродуоденит, желчекаменная болезнь)

Фоновая патология

1. Хроническая инфекция мочевыводящей системы
2. Врожденные аномалии развития мочевыводящей системы
3. Хроническая патология ЖКТ

Метаболические критерии диагностики

Анализ мочи биохимический

- ✓ экскреция фосфатов с мочой >60,0 ммоль/сутки
- ✓ увеличение «индекса фосфор/креатинин» более 8,0 отн.ед.

Анализ мочи общий

- ✓ реакция мочи (кислая или щелочная) зависит от химической структуры уrolита
- ✓ бактериурия
- ✓ наличие кристаллов фосфатов

Анализ сыворотки крови

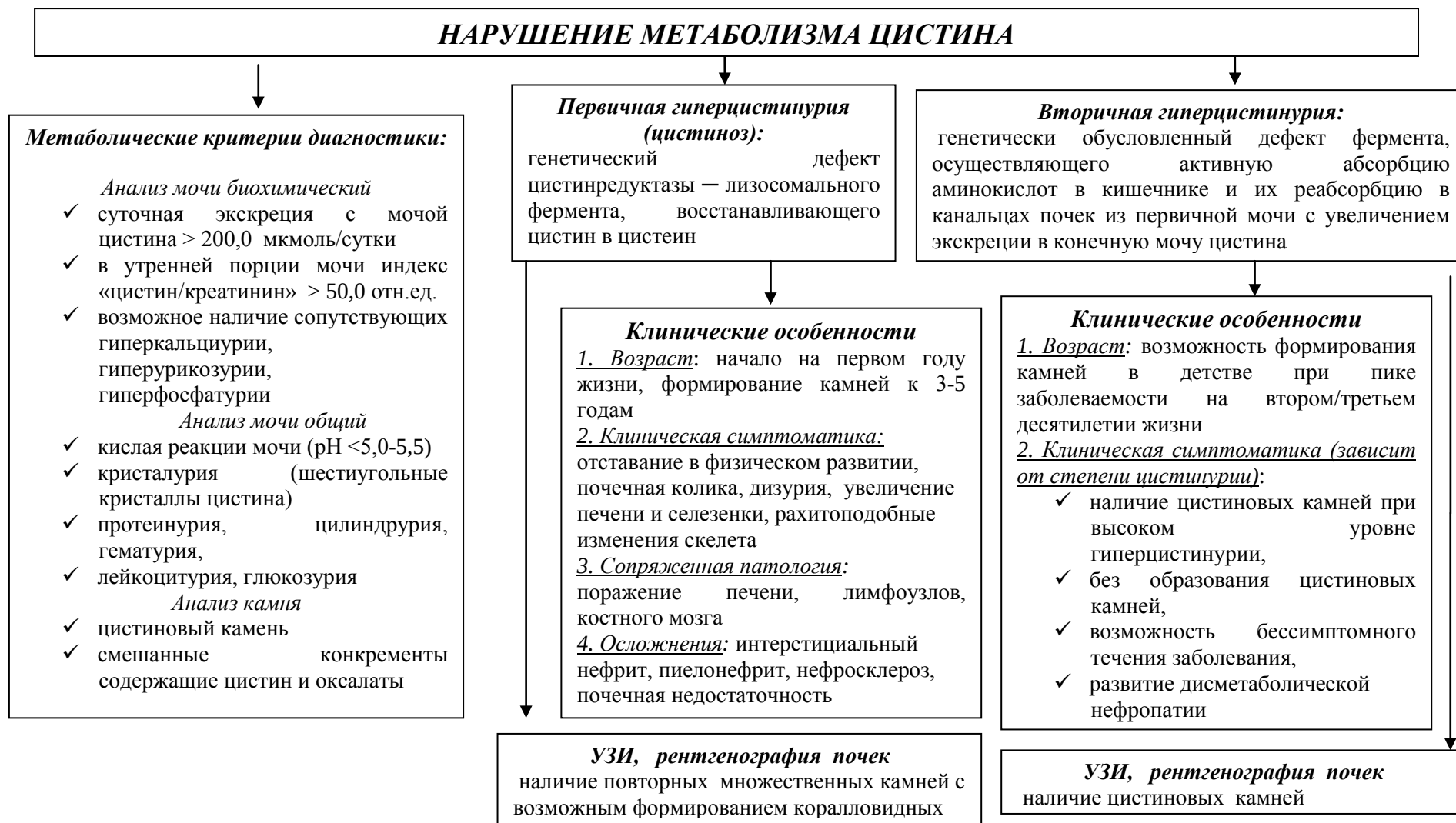
- ✓ уровень кальция и ПТГ нормальный или повышен

Анализ камня

- ✓ Струвит (магнийаммонийфосфатгексагидрат): обязательное наличие микроорганизмов с уреазной активностью (*B. Proteus*, *B. Pseudomonas* и др.); щелочная реакция мочи – pH >7,0; положительный тест на лейкоцитурию.
- ✓ Брушит (кислый фосфат кальция двухводный): кислая реакция мочи, отрицательный тест на лейкоцитурию
- ✓ Карбонатный апатит (сложный карбонат фосфата кальция): кислая реакция мочи, положительный тест на лейкоцитурию, частое сочетание с оксалатно-кальциевой нефропатией

АЛГОРИТМ – 5

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОИСКА ХАРАКТЕРА ОБМЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ТИПАХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ



Цитируемая литература

1. Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А. Детская нефрология. Л.: Медицина, 1989. 331 с.
2. Вошула В.И., Тарасюк И.В., Бычкова А.Н., Юрага Т.М., Станкевич С.И., Жуковец Т.А. Методика анализа мочевых камней с использованием качественных химических реакций и микрокристаллоскопии /Инструкция по применению, Минск, 2008. 22 с. Утв. МЗ РБ 03.01.2009. Рег. № 194-1208.
3. Вошула В.И. Мочекаменная болезнь: этиология, патогенез, лечение и метафилактика /В.И. Вошула [и др.]; под общ. ред. В.И. Вошулы. Минск, 2010. 219 с.
4. Гресь А.А., Хамад Саид, Юрага Т.М. Элементный спектр сыворотки крови, мочи, волос у пациентов с мочекаменной болезнью // Вес. Нац. акад. наук Беларусі; сер. мед. наук, 2013. 3: 39–45.
5. Гресь Н.А., Ниткин Д.М., Юрага Т.М., Горбачевский П.Р., Соловей О.М., Жуковец Т.А. Метод определения метаболических нарушений, развивающихся при мочекаменной болезни и дисфункции почечных канальцев у детей /Инструкция по применению. Минск, 2015. 9 с. Утв. МЗ РБ 04.09.2015. Рег. № 032-0515.
6. Григорьев Н.А., Семенякин И.В., Малхасян В.А., Гаджиев Н.К., Руденко В.И. Мочекаменная болезнь // Урология, 2016. Приложение 2. С.37-69.
7. Долгосрочные приоритеты прикладной науки в России. М., 2013. 120 с.
8. Длин В.В., Османов И.М., Юрьева Э.А., Новиков П.В. Дисметаболическая нефропатия, мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей. М.: Оверлей, 2005. 232 с.
9. Зубаренко А.В., Стоева Т.В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике. Сообщение 1. Принципы диагностики // Здоровье ребенка, 2009. 4(19): 41-47.
10. Жариков А.Ю. с соавт. Механизмы формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе // Нефрологи., 2009. 4:37–50.
11. Игнатова М.С., Коровина Н.А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 336 с..
12. Камышников В.С. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований) / В.С. Камышников [и др.]; под общ. ред. В.С. Камышникова. М.: МЕВ пресс-информ., 2015. 720 с.

13. Кустов А.В., Стрельников А.И., Смирнов П.Р. и др. Количественный минералогический анализ и структура мочевых камней пациентов Ивановской области // Урология, 2016. 3:19-25.
14. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Гаврюшова А.П., Мумладзе Э.Б., Творогова Т.М., Еремеева А.В. Дисметаболические нефропатии у детей // Consilium Medicum, 2008. 1(7):29-41.
15. Малкоч А.В., Гаврилова В.А. Дисметаболические нефропатии у детей // Лечащий врач, 2006. 1: С.32-36.
16. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А.В. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.:Наука, 2008. 511–543.
17. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. ГОСТ Р 53022.3-2008.
18. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 384 с.
19. Тиц Н.У. Клиническое руководство по лабораторным тестам. / Тиц Н.У.[и др.]; под общ. ред. Тица Н.У. М.:ЭНИМЕД-пресс, 2003. 942 с.
20. Саид Хамад Махмуд. Кальциевый нефролитиаз: диагностическая информативность показателей элементного спектра волос, мочи, сыворотки крови. Автореф. дисс. на соискание уч. ст. канд. мед. наук. Минск, 2014. 22 с.
21. Скальная М.Г., Демидов В.А., Скальный А.В. О пределах физиологического (нормального) содержания Ca., P, Mg, Fe, Zn и Cu в волосах человека //Микроэлементы в медицине, 2003. 4(2):5-10.
22. Anke M., Rish M. Haaranalyse und Spurenelement Status. Jena: Gustav Fischer Verlag, 1979. 267 s.
23. Bertram H.P. Spurenelemente: Analytyk, toxikologische und medicinische klinische Bedeutung. Munchen; Wien; Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1992. 228 s.
24. Brandle E., Melzer H., Gomez-Anson B. et al. Ist die Untersuchung von Spontanurinproblem ein ausreichender Ersatz fur die Bestimmung der Exkretionsraten unterschiedlicher lithogener und inhibitorischer Substanzen im 24-h-Urin bei der metabolischen Abklarung von Steinpatienten? //Urologe, 1996. 35: 136–141.

25. John P. Kavanagh Supersaturation and renal precipitation: the key to stone formation? //Urol Res., 2006. 34: 81–85.
26. Krieg M., Gunsser K.J., Steinhagen-Thiessen E., Becker H. Vergleichende quantitative Analytik klinisch-chemischer Kenngrößen im 24-Stunden-Urin und Morgenurin //J. Clin. Chem. Clin. Biochem, 1986. 24: 863–869.
27. Lande M.B., Varade V., Erkan F. Role of urinary supersaturation in the evaluation of children with urolithiasis // Pediatr. Nephrol., 2005. 20(4):491–494.
28. Laurence M.-E., Levillain P., Lacour B., Daudon M. Advantage of zero-crossing-point first-derivative spectrophotometry for the quantification of calcium oxalate crystalline phases by infrared spectrophotometry.// Clin.chim. Acta, 2000.298:1-11.
29. Scholer A. Urinkonservierung. Klinisch chemische Urindiagnostik. Rotkreuz: Labo Life Verlagsgemeinschaft, 1994. 43–50.
30. Sternberg K., Greenfield S.P., Williot P., Wan J. Pediatric stone disease: an evolving experience // J. Urol. (Baltimore), 2005. 174(4):1711–1714.
31. Tiselius H-G., Ackermann O., Alken P. et al. Guidelines on urolithiasis // European Urology, 2001. 40: 362–371.
32. Tugcu V. et al. Bone mineral density measurement in patients with recurrent normocalciuric calcium stone disease // Urol. Res., 2007. 35(1):29–34.

Учебное издание

Гресь Ника Александровна
Юрага Тамара Михайловна
Ниткин Дмитрий Михайлович
Гресь Аркадий Александрович

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЗМА
У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ВОЗРАСТНОМ
АСПЕКТЕ**

**РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ ЛИТОГЕННЫХ АНАЛИТОВ В
МОЧЕ, СЫВОРОТКЕ КРОВИ, ВОЛОСАХ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н.А. Гресь

Подписано в печать 09. 09. 2016. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,02. Уч.- изд. л. 2,63. Тираж 100 экз. Заказ 177

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.