



Традиционные и современные подходы к исследованию мочи. Общий анализ и оценка цитокинового профиля



Традиционные и современные подходы к исследованию мочи.
Общий анализ и оценка цитокинового профиля

Анонс

Мы подготовили подборку полезных материалов, посвященных общему анализу мочи, а также оценке ее цитокинового профиля при ряде заболеваний мочеполовой системы. Авторы пособия описали традиционные и современные подходы к исследованию мочи, рассказали о влиянии автоматизации на процесс лабораторной диагностики, назвали основные причины несовпадения результатов тест-полосок и микроскопии. Инструкции, алгоритмы исследований, сравнительные таблицы по дифференциальной диагностике прилагаются.

Автор-составитель:

Елена Владимирова, шеф-редактор
журнала «Справочник заведующего КДЛ»





Традиционные и современные подходы к исследованию мочи.
Общий анализ и оценка цитокинового профиля

Содержание

Традиционные и современные подходы к исследованию мочи. Диагностика гематурии и гемоглобинурии	4
Протеинурия и белковые образования мочи.....	21
Соответствие крови и лейкоцитов мочи при анализе на тест-полосках и при микроскопии	31
Удельный вес и осмолярность мочи. Характеристика и клинико- диагностическое значение показателей	39
Цитокиновый профиль мочи в диагностике поражения почечной ткани при пиелонефритах	53
Диагностическое значение цитокинов мочи в процессе дренирования больных с обструктивной уропатией.....	64



Традиционные и современные подходы к исследованию мочи.
Общий анализ и оценка цитокинового профиля

Традиционные и современные подходы к исследованию мочи. Диагностика гематурии и гемоглинурии

Дмитрий Юрьевич Соснин

профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, д. м. н.,

Дарья Александровна Алексеева

студентка медико-профилактического факультета,

Ульвия Этибаровна Нариманова

студентка медико-профилактического факультета,

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава

В статье охарактеризованы традиционные и современные подходы к выполнению общего анализа мочи. Описаны проблемы, возникающие при оценке гематурии, гемоглинурии и пигментурии, а также особенности дифференциальной диагностики этих состояний. Освещается значение определения активности ферментов сыворотки крови при дифференциальной диагностике гемоглинурии и миоглинурии.

Общий анализ мочи (ОАМ) – одно из наиболее распространенных лабораторных исследований [1, 5, 13]. В клиничко-диагностических лабораториях (КДЛ) исследование ОАМ по частоте уступает лишь общему анализу крови. Это обусловлено низкой инвазивностью и высокой диагностической ценностью этого исследования [1, 5, 8], а также включением указанного лабораторного теста во многие программы скрининга, обследования и протоколы лечения различных заболеваний.

Основные группы тестов

ОАМ предполагает выполнение ряда индивидуальных параметров, для удобства сгруппированных в три группы тестов [4, 10].

1. Описание органолептических характеристик мочи: внешнего вида (цвет, прозрачность или мутность, наличие видимого осадка и примесей) и запаха, а также оценка физической характеристики – удельного веса относительно дистиллированной воды, величина которой принята за 1,0000.

2. Проведение исследований химических компонентов, характеризующих химический состав данной биологической жидкости. На сегодняшний день КДЛ предлагают широкий спектр анализов, исследование которых обладает различной диагностической ценностью. Перспективным направлением в рамках данной группы тестов является исследование протеома мочи [2, 3, 9, 17].

Однако, несмотря на широкий перечень индивидуальных параметров, которые могут быть исследованы в моче, в большинстве КДЛ обычно используется анализ примерно 10 анализов: рН, белок, гемоглобин (эритроциты); лейкоциты; глюкоза; кетоновые тела; уробилиноген; билирубин; нитриты; осмолярность. При традиционном подходе эти компоненты мочи исследовались с помощью отдельных тестов (проба Гайнеса, Флоранса, Бенедикта, Фуше и др.), выполнение которых было унифицировано [4, 8]. В современных условиях для химического анализа мочи широко применяются тест-полоски, основанные на технологии «сухой химии». Данная технология позволяет не только оценить содержание в моче ряда химических соединений, но и предположить присутствие некоторых элементов мочевого осадка, которые традиционно выявлялись методом микроскопии мочевого осадка (табл. 1) [13, 14, 15].

3. Оценка индивидуального состава элементов мочевого осадка. Традиционная технология предусматривает оценку состава мочевого осадка при исследовании нативного препарата с помощью световой микроскопии. Современные технологии позволили автоматизировать и этот этап выполне-

Таблица 1

**Сочетание положительной реакции тестов «сухой химии»
с элементами мочевого осадка**

Параметр тест-зоны на тест-полоске («сухая химия»)	Элемент мочевого осадка
Кровь	Эритроциты
Лейкоциты	Нейтрофильные гранулоциты
Нитриты	Бактерии

ния ОАМ [6, 10, 13]. Для этого стали применяться методы автоматического распознавания объектов по полученным цифровым фотографиям с использованием искусственного интеллекта и метод проточной цитофлуориметрии.

Влияние автоматизации на исследования

В последние годы получила распространение комбинация различных методов автоматизации отдельных этапов ОАМ [1, 18]. Созданы и эффективно используются мочевые станции, позволяющие полностью автоматизировать выполнение ОАМ [6].

Тем не менее автоматизация ОАМ повлекла за собой ряд вопросов, требующих пояснений и унификации.

Таблица 2

**Стандартные лабораторные тесты, используемые производителями
тест-полосок с применением технологии «сухой химии»,
и их особенности ^[1, 5, 7]**

Параметр	Нормальное значение	Факторы, вызывающие неправильные результаты за счет химической интерференции	
		Ложноположительные	Ложноотрицательные
Осмолярность	Возможны колебания в диапазоне 1,002–1,030 г/ мл	Завышается при массивной глюкозурии, протеинурии, кетоацидозе, введении декстранов и рентгеноконтрастных препаратов	Высокая концентрация аскорбиновой кислоты (> 700 мг/л), сдвиг рН в щелочную сторону
рН	4,8–7,4 единицы рН (обычно не ниже 5,5)	Химической интерференции не описано. Длительное хранение мочи чаще сопровождается сдвигом рН в щелочную сторону из-за попадания в образцы мочи микробов с уреазной активностью	

Традиционные и современные подходы к исследованию мочи.
Общий анализ и оценка цитокинового профиля

Параметр	Нормальное значение	Факторы, вызывающие неправильные результаты за счет химической интерференции	
		Ложноположительные	Ложноотрицательные
Белок	0–0,14 г/л (методы с красителями)	Высокая относительная плотность, рН более 8,0. В лекарственные препараты, содержащие хинин или хинолин, фенапиридин, моющие или дезинфицирующие вещества (особенно с использованием четвертичных соединений аммония)	Различные белки в различной степени изменяют интенсивность цвета тест-зоны, поэтому, если основной белок представлен не альбуминами, результат может занижаться. Кислая рН мочи снижает интенсивность окраски в методах
Глюкоза	Менее 1 ммоль/л	Другие гексозы, особенно манноза и галактоза; высокий уровень мочевины, перекись водорода, гипохлорит, детергенты, используемые для мытья посуды, низкий удельный вес мочи, использование фторида натрия в качестве консерванта	Наличие высокой концентрации аскорбиновой кислоты, мочева кислота, билирубин, кетоновые тела и другие восстановители, леводопа, резко кислая рН мочи, высокий удельный вес мочи
Кетоновые тела (ацетоуксусная кислота, бета-гидроксимасляная кислота, ацетон)		Интенсивно окрашенная моча, каптоприл, леводопа, 2-меркаптоэтансульфонат натрия, соединения, содержащие свободные сульфгидрильные группы, высокой уровень фенилкетонов, 8-гидроксихинолин	Различные индивидуальные кетоновые тела в разной степени изменяют интенсивность цвета тест-зоны (в частности бета-гидроксимасляная кислота – слабо влияет на интенсивность окраски)
Уробилиноген	Уробилиноген, уробилин, стеркобилиноген, стеркобилин		
Билирубин	Билирубин биглюкуронид	Большие количества фенотиазин, метаболиты феназопиридина, этоксазена, этодолака высокий уровень уробилина, индикана, метаболиты противовоспалительных препаратов	Аскорбиновая кислота, нитриты
Кровь	Эритроциты, гемоглобин, миоглобин	Загрязнение окислителями (например, дезинфектантами), микробная пероксидаза, йод	Аскорбиновая кислота, гентизиновая кислота, формалин (в качестве консерванта), протеинурия и нитриты, рН мочи менее 5, высокий удельный вес мочи
Лейкоциты		Сильные окислители	Восстановители (аскорбиновая кислота), борная кислота, цефалексин, цефалотин, нитрофурантоин, щавелевая кислота, тетрациклин

Использование отражательных фотометров и методов «сухой химии» значительно облегчило и увеличило скорость выполнения ОАМ. Однако частым вопросом, возникающим у сотрудников КДЛ, применяющих отражательные фотометры и тест-полоски для химического анализа мочи, является: «Нужно ли при погружении тест-полоски перемешивать мочу?». При использовании традиционного метода анализа образец мочи, доставленный в КДЛ, описывался при визуальном осмотре. Затем часть мочи переливалась в пробирку и после центрифугирования надосадочная жидкость использовалась для выполнения химических реакций, а осадок подвергался микроскопии [4, 5].

Использование методов «сухой химии» привело к тому, что часть компонентов мочи, оценка которых традиционно выполнялась при микроскопии (эритроциты, лейкоциты), стала обнаруживаться не только с помощью микроскопических исследований, но и с помощью химических реакций. При этом для эффективного обнаружения этих компонентов моча должна быть перемешана [5, 14]. В то же время при обильном мочевом осадке или загрязнении образца мочи более правильные и достоверные результаты ОАМ (все параметры, кроме крови и лейкоцитов) будут получены при исследовании супернатанта мочи.

Идентификация крови в моче. Псевдогемоглобинурия

Важной проблемой при анализе мочи является идентификация крови в моче. Кровь с мочой может выделяться в виде форменных элементов крови (гематурия, эритроцитурия) и в виде растворенного пигмента эритроцитов (гемоглобинурия) [16, 19]. При ряде патологических состояний с мочой может выделяться не гемоглобин, а его производные, например: метгемоглобин, сульфгемоглобин, гемосидерин и др. В случаях редких заболеваний моча может быть окрашена в красноватый или буроватый оттенок, который не связан ни с эритроцитами, ни с гемоглобином. Это так называемая псевдогемоглобинурия (рисунок). Возможные причины такого изменения цвета мочи приведены в таблице 3.

Возможные причины псевдогемоглобинурии

Причины	Детализация
Пищевые пигменты	Употребление свеклы
Синдром пурпурной мочи	Образование под действием бактериальной микрофлоры метаболитов триптофана индиго (пигмент синего цвета) и индирубина (пигмент красного цвета)
Изменение мочи при нарушениях порфиринового обмена	Выделение с мочой продуктов окисления метаболитов порфиринового обмена

Окраска мочи пигментами продуктов, которые употребляются в пищу, является наиболее частой в практике КДЛ и не имеет диагностического значения. Такой эффект наблюдается при употреблении в пищу свеклы или ее сока, а также продуктов, содержащих большое количество пигментов красного цвета. При этом выделяемая моча при визуальной оценке выглядит прозрачной жидкостью, но окрашенной в розоватый или красноватый цвет. Реже при ряде заболеваний наблюдается выделение мочи, окрашенной в различные оттенки красного цвета. Прозрачная моча, окрашенная в пурпурно-красный цвет, является характерным признаком нарушений порфиринового обмена, в частности, острой перемежающейся порфирии [5]. Характерный для данного заболевания пурпурный цвет, напоминающий цвет рубина, обусловлен окисленными продуктами порфиринового обмена. При этом отмечается усиление интенсивности окраски мочи под действием яркого солнечного света. При стихании приступа заболевания интенсивность окраски мочи уменьшается, и она приобретает обычный вид.

Очень редко отделяемая моча окрашена в фиолетовый, лиловый или пурпурный оттенки. В литературе приведены описания единичных случаев наблюдения такой мочи [11, 20]. Причиной необычной окраски мочи может стать колонизация микроорганизмами мочевыводящих путей, а также катетеров и мочеприемников. Такие микроорганизмы вырабатывают ферменты, под влиянием которых из метаболитов триптофана образуются окрашенные вещества: индиго (пигмент синего цвета) и индирубин (пигмент красного цвета). Их смесь придает моче необычный цвет – лиловый, малиновый или даже фиолетовый. Чаще всего у таких па-

циентов в моче обнаруживаются различные грамотрицательные бактерии *Providencia stuartii* и *Providencia rettgeri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, виды *Enterococcus*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, виды *Citrobacter* и стрептококки группы В, хотя часто это смесь нескольких микроорганизмов [11]. Важно отметить, что не все бактерии даже среди одного и того же вида могут вызывать такое необычное изменение окраски мочи. Именно поэтому данный синдром встречается так редко [12].

Дифференциальная диагностика гематурии и гемоглинурии

Однако в практике КДЛ наиболее частой причиной изменения цвета мочи на красный является примесь крови. При этом следует дифференцировать изменение цвета за счет выделения с мочой эритроцитов и гемоглобина, а также химических компонентов, которые могут быть спутаны с гемоглином (в частности, миоглином, метаболитами порфиринового обмена или другими соединениями).

Использование современных методов выполнения ОАМ для дифференциальной диагностики гематурии и гемоглинурии требует некоторого изменения протокола исследования.

Традиционный алгоритм предполагает первоначальное исследование мочи на присутствие эритроцитов [5]. Большое количество эритроцитов в моче указывает на наличие гематурии. В норме у здорового взрослого человека в осадке мочи при большом увеличении (x400 или x500) обнаруживается не более трех эритроцитов в поле зрения. Больше число эритроцитов расценивается как признак гематурии. В свою очередь, гематурию классифицируют на микрогематурию и макрогематурию. Микрогематурия не обнаруживается при внешней оценке, а макрогематурия, наоборот, выявляется при визуальной оценке образца мочи. При необходимости исключения или подтверждения гемоглинурии исследуется надосадочная жидкость после центрифугирования.

Использование мочевых станций или методов «сухой химии» повлияло на алгоритм исследования. Первоначально с использованием методов «сухой химии» выполняется ана-

Традиционные и современные подходы к исследованию мочи.
Общий анализ и оценка цитокинового профиля

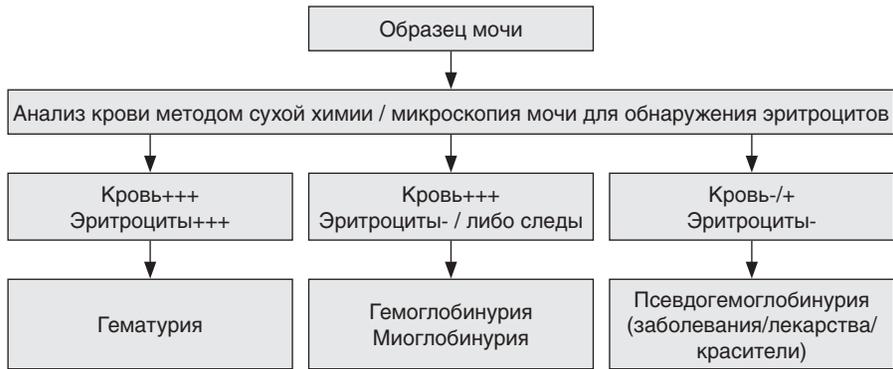


Рис. Алгоритм дифференциальной диагностики гематурии, гемоглобинурии, миоглобинурии и псевдогемоглобинурии

лиз мочи «на кровь». Затем при необходимости выполняется повторное исследование с целью обнаружения и оценки количества эритроцитов. По совокупности результатов исследования формируется заключение (алгоритм).

При использовании методов «сухой химии» эти исследования могут быть выполнены и без применения микроскопии (табл. 4).

Таблица 4

Дифференциальная диагностика гематурии и гемоглобинурии с использованием методов «сухой химии»

	Образец мочи без центрифугирования	Надосадочная жидкость после центрифугирования
Гематурия	Положительная	Отрицательная
Гемоглобинурия	Положительная	Положительная
Вид тест-зоны при положительной пробе	Окраска при гематурии часто проявляется в виде единичных точек и пятнышек, расширяющихся и сливающихся при наблюдении	Окраска при гемоглобинурии проявляется в виде равномерного однородного изменения окраски тест-зоны

Следует учитывать некоторые особенности, влияющие на трактовку результатов. Исследования при дифференциальной диагностике этих состояний следует выполнять в свежесобранной моче. При длительном хранении образца мочи (более 2 часов) эритроциты могут разрушаться, что ведет к высвобождению из них гемоглобина и формированию

гемоглинурии. Поэтому при наличии гемоглинурии всегда следует учитывать возможность ее развития не только вследствие фильтрации гемоглибина из плазмы крови, но и высвобождения гемоглибина при разрушении эритроцитов, попавших в мочу.

Кроме того, при появлении в моче миоглибина (миоглинурии) проба на гемоглинурию с использованием тест-полосок даст положительный результат.

Таблица 5

Дифференциальная диагностика гематурии и гемоглинурии с использованием методов «сухой химии»

	Гемоглинурия	Миоглинурия
Проба «на кровь» в моче	Положительная	Положительная
Проба на кровь в надосадочной жидкости	Положительная	Положительная
Внешний вид мочи при массивном выделении белка с мочой	Бурий	Бурий
Добавление кристаллического $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ или NH_4Cl^*	Вызывает выпадение в осадок гемоглибина и просветление надосадочной жидкости	Насыщенный раствор соли не вызывает выпадения в осадок миоглибина

*Примечание – проба с высаливанием.

Для дифференциальной диагностики гемоглинурии и миоглинурии следует ориентироваться не столько на внешний вид и результаты пробы с высаливанием (табл. 5), сколько на результаты исследования ферментов крови (табл. 6). При разрушении эритроцитов в крови резко увеличивается активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) с преимущественным возрастанием изоферментов ЛДГ 2 и ЛДГ 1, ЛДГ 3.

При разрушении эритроцитов в сыворотке крови умеренно увеличивается активность аланинаминотрансферазы (АЛТ). При разрушении мышечной ткани активность ЛДГ увеличивается преимущественно за счет изоферментов ЛДГ 5 и ЛДГ 4, кроме того, наблюдается высокая активность креатинкиназы (КК). При сравнении активности аминотрансфераз при миоглинурии и повреждении мышечной ткани наблюдается преимущественное увеличение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ).

**Дифференциальная диагностика гемоглинурии и миоглинурии
при использовании ферментов крови**

	Гемоглинурия	Миоглинурия
ЛДГ (общая активность)	↑↑↑	↑↑↑
Изоферментный спектр ЛДГ (преобладающие изоферменты)	ЛДГ 2, ЛДГ 1, ЛДГ 3	ЛДГ 5, ЛДГ 4
Аспаратаминотрансфераза (АСТ)	↑	↑↑
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	N или ↑	↑
КК (общая активность)	↑↑↑	↑↑↑
Миоглобин (иммунологические методы)	Отрицательная	Положительная

При использовании тест-полосок для исследования мочи на кровь также могут быть получены ложноотрицательные результаты. Их причиной может являться высокое содержание витамина С в исследуемой моче. Физиологические дозы витамина С, поступающие в организм с пищей, не влияют на результаты исследования. Однако избыточный прием лекарственных препаратов, содержащих витамин С, может приводить к торможению химической реакции, с помощью которой выявляется кровь, и подавлять развитие окраски тест-зоны. Для обнаружения высокого содержания витамина С в моче ряд производителей тест-полосок предусмотрел в них специальную тест-зону для аскорбиновой кислоты. При положительной реакции на витамин С следует учитывать возможность заниженного или даже ложноотрицательного результата исследования других компонентов мочи.

Таким образом, внедрение современных методов лабораторного анализа ОАМ, в частности широкого использования методов «сухой химии» и мочевых станций, не исключает необходимости вдумчивой интерпретации результатов исследования.

Список использованной литературы

1. Бугров А.В., Долгов В.В., Казаков С.П., Луговская С.А. и др. Клиническая лабораторная диагностика в 2 т. Т. 1 / Под ред. профессора В.В. Долгова. – М.: ООО «Лабдиаг», 2017. – 464 с.
2. Захарова Н.Б., Пастушкова Л.Х., Ларина И.М. и др. Значение протеомного состава мочи при заболеваниях мочевыводящих

- путей (обзор литературы) // Экспериментальная и клиническая урология. 2017. № 1. С. 22–29.
3. Карзакова Л.М., Кудряшов С.И., Шестипалова М.В., Леонтьев Е.В. Определение уровней цитокинов в моче в клинической практике // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. № 5. С. 287–293.
 4. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
 5. Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, мокрота: учебно-методическое руководство. 3-е издание, испр. и доп. М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2012. – 420 с., 218 ил.
 6. Соснин Д.Ю., Ненашева О.Ю., Пестова С.Л. Опыт использования мочевых станций различного типа в клинико-диагностических лабораториях Пермского края. Справочник заведующего КДЛ. 2015. № 12. С. 31–41.
 7. Тиц Н.У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / пер. с англ. под редакцией В.В. Меньшикова. М.: Изд-во «Лаб-информ», 1997. 960 с.
 8. Тодоров Й.Т. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София: Медицина и физкультура. 1963. 875 с.
 9. Эмануэль В.Л., Ланда С.Б., Эмануэль Ю.В. и др. Патофизиологическая интерпретация биофизической модуляции патохимических форм основного протеома мочи при уролитиазе // Лабораторная служба. 2017. № 6. С. 21–27.
 10. Эмануэль В.Л. Лабораторные технологии оценки мочевого синдрома // Нефрология. 2007. № 111. С. 17–27.
 11. Kalsi D., Ward J., Lee R, Handa A. Purple Urine Bag Syndrome: A Rare Spot Diagnosis// Dis Markers. 2017; 2017: 9131872. DOI:10.1155/2017/9131872
 12. Khan F., Chaudhry M., Qureshi N., Cowley B. Purple urine bag syndrome: an alarming hue? A brief review of the literature// Int J Nephrol. 2011; 2011: 419213. DOI:10.4061/2011/419213
 13. Oyaert M., Delanghe J. Progress in Automated Urinalysis// Ann Lab Med. 2019. Vol. 39. P. 15–22. DOI: 10.3343/alm.2019.39.1.15. Review.
 14. Oyaert M., Himpe J., Speeckaert M. et al. Quantitative urine test strip reading for leukocyte esterase and hemoglobin peroxidase// Clin Chem Lab Med. 2018. Vol. 56. P. 1126–1132.

15. Oyaert M., Delanghe J. Semiquantitative, fully automated urine test strip analysis// *J Clin Lab Anal.* 2019. Vol. 33. doi: 10.1002/jcla.22870.
16. Peterson LM, Reed HS. Hematuria// *Prim Care.* 2019. Vol. 46. P. 265–273. doi: 10.1016/j.pop.2019.02.008. Epub 2019 Apr 1. Review.
17. Sánchez-Juanes F., González-Buitrago J. Sample Treatment for Urine Proteomics// *Adv Exp Med Biol.* 2019. Vol. 1073. P. 125–135. doi: 10.1007/978-3-030-12298-0_5. Review.
18. Simerville JA., Maxted WC., Paphira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician.* 2005. Vol. 71. P. 1153–1162.
19. Veerreddy P. Hemoglobinuria Misidentified as Hematuria: Review of Discolored Urine and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria// *Clin Med Insights Blood Disord.* 2013. Vol. 20. P. 7–17. DOI: 10.4137/CMBD.S11517
20. Vikse J., Sæveras M., Staal E., Goransson L. Purple urine bag syndrome// *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2019. Vol. 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0677.

Приложение. СОП «Процедура работы на мочевом анализаторе
URISCAN PRO»

Наименование медицинской организации	СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ПРОЦЕДУРА	НОМЕР: 14-007	
		ЛИСТ: 1 ВСЕГО: 2	
НАЗВАНИЕ: Процедура работы на мочевом анализаторе URISCAN PRO		ОТДЕЛ: отделение лабораторной диагностики: клиническая лаборатория АПС и КСС	
ДЕЙСТВУЕТ С: 01.10.2019	ЗАМЕНЯЕТ: впервые	ПРИЧИНА ПЕРЕСМОТРА:	ДАТА СЛЕДУЮЩЕГО ПЕРЕСМОТРА:
РАЗРАБОТАЛ: Бернатович О.А. «___»_____ 20__ г.		УТВЕРДИЛ: Главный врач МО «___»_____ 20__ г.	

Анализатор мочи Uriscan Pro предназначен для проведения клинического анализа мочи по 13 параметрам. Отличается высокой производительностью (до 720 тестов в час). Для анализа использует тест-полоски Uriscan (12 типов).
Определяемые параметры:

- эритроциты;
- билирубин;
- уробилиноген;
- кетоновые тела;
- нитриты;
- белок;
- глюкоза;
- лейкоциты;
- удельный вес;
- аскорбиновая кислота;
- рН;
- расчетные параметры: цвет и мутность образца.

Цель: стандартизация процедуры выполнения клинического исследования мочи на анализаторе URISCAN PRO

Область применения

Где: клиническая лаборатория КСС и АПС

Когда: по назначению врачей КСС и АПС

Ответственность: ответственным лицом за проведение процедуры в соответствии с требованиями СОП является медицинский лабораторный техник. Контроль над соблюдением СОП осуществляет медицинский лабораторный техник, и. о. старшего лаборанта и заведующий отделением лабораторной диагностики.

Наименование медицинской организации	СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ПРОЦЕДУРА	НОМЕР: 14-007
		ЛИСТ: 1 ВСЕГО: 2
НАЗВАНИЕ: Процедура работы на мочевом анализаторе URISCAN PRO		ОТДЕЛ: отделение лабораторной диагностики: клиническая лаборатория АПС и КСС

Нормативно-справочная документация

ГОСТ Р 15189-2015 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности».

ГОСТ Р 52905-2007 «Лаборатории медицинские. Требования безопасности».

ГОСТ Р 53022.1-2008 «Технологии лабораторные медицинские. Требования к качеству клинических лабораторных исследований».

ГОСТ Р 53079.2-2008 «Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований».

ГОСТ Р 53133.1-2008 «Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований». Часть 1. Пределы допускаемых погрешностей результатов измерений аналитов в клинико-диагностических лабораториях.

Руководство по эксплуатации мочевого анализатора URISCAN PRO

СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность».

СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами».

Ресурсы:

- мочевого анализатор URISCAN PRO;
- исследуемые образцы;
- перчатки;
- тест-полоски;
- медицинская документация.

Лабораторный кабинет оборудован и оснащен согласно требованиям СанПиН 2.1.3.2630-10: кожный антисептик и жидкое мыло в локтевых дозаторах, диспенсер с одноразовыми полотенцами, непрокальваемый контейнер для медотходов класса Б, тележка-стойка с закрепленным пакетом для медотходов класса Б, педальное ведро с пакетом для медицинских отходов класса А, многоразовый диспенсер со сменными рулонами салфеток для дезинфекции поверхностей.

Основная часть СОП

Подготовка анализатора к работе

1. Включите питание прибора, на дисплее появляется сообщение «Добро пожаловать...» и инициализация системы проводится автоматически. Эта

Наименование медицинской организации	СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ПРОЦЕДУРА	НОМЕР: 14-007
		ЛИСТ: 1 ВСЕГО: 2
НАЗВАНИЕ: Процедура работы на мочевом анализаторе URISCAN PRO		ОТДЕЛ: отделение лабораторной диагностики: клиническая лаборатория АПС и КСС

процедура осуществляется для проверки конфигурации прибора и занимает примерно 3 минуты. На экране в это время мигает значок [*].

***** Инициализация системы 09:40:30**

[*****]

2. После успешной проверки системы на дисплее прибора появляется сообщение «Система ОК!» и через 2 секунды автоматически появляется главное меню.

***** Инициализация системы 09:43:03**

1. Измерение (Measurement).
2. Регистрация идентификационного номера (ID Management).
3. Конфигурация системы (System Configuration).
4. Калибровка (Calibration).
5. Связь с внешним устройством (Communication).

Используйте клавиши: Стрелки, Цифры, Ввод.

3. Используя клавиши перемещения курсора «↑↓», введите текущую дату, начиная от месяца и заканчивая секундами. Перемещайтесь от блока к блоку с помощью клавиш «←→». Клавиши с цифрами могут быть использованы для ввода текущей даты, года и времени. Время устанавливается в формате 24 часов в сутках.

***** Установка времени**

Месяц Число Год Час Минуты Секунды

JUN 02 2006 17 35 40

Используйте клавиши: Стрелки, Цифры, Ввод, Выход.

4. Установите и активируйте принтер. Прибор имеет встроенный принтер. Для активации встроенного принтера необходимо установить каждый из параметров режима печати. Нажмите клавишу «1» в меню **Установка принтера**. Перемещайте значком «>», используя клавиши перемещение курсора «↑↓», или просто нажмите клавишу с цифрой для установки параметра режима.

***** Встроенный принтер**

1. Печать данных: (ON) Включено
2. Печать идентификационного номера: (ON) Включено
3. Количество копий: 1

Используйте клавиши: Стрелки, Цифры, Ввод, Выход.

5. Проверьте наличие бумаги в принтере. При необходимости вставьте новый рулон.

Наименование медицинской организации	СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ПРОЦЕДУРА	НОМЕР: 14-007
		ЛИСТ: 1 ВСЕГО: 2
НАЗВАНИЕ: Процедура работы на мочевом анализаторе URISCAN PRO		ОТДЕЛ: отделение лабораторной диагностики: клиническая лаборатория АПС и КСС

6. Измерение. Находясь в основном меню, нажмите клавишу «1». Выберите один из двух режимов:

- А) Режим обычного тестирования: считывание тестовой полоски за 100 с.
- Б) Режим ускоренного тестирования: считывание тестовой полоски за 6 с.

Выполнение процедуры

1. Обработайте руки гигиеническим способом. Наденьте перчатки.
2. Подготовка биоматериала к исследованию – свежая, хорошо перемешанная, неотцентрифугированная моча в одноразовых контейнерах.
3. Идентификационный номер образца ввести через устройство считывания штрих-кодов.
4. Проверить срок годности тест-полосок.

5. Погрузите тест-полоску в емкость с образцом таким образом, чтобы были смочены все тестовые зоны.

6. Удалите избыток мочи с помощью тканевой салфетки.

Примечание: избыток мочи на тест-полоске приводит: а) к завышенным результатам; б) к переносу реагентов с одной тестовой зоны на другую.

7. Положите тест-полоску на ленту транспортера.

8. Аналогично выкладываются 10 тест-полосок.

Примечание: анализатор может проводить 12 исследований, но для удобства лучше использовать 10.

9. Сенсор обнаружит наличие полоски, о чем будет свидетельствовать свечение зеленого светодиодного индикатора, и прибор начнет измерение. Результаты теста могут быть переданы на внешний компьютер в процессе анализа полоски.

10. После прохождения полного цикла вводится очередная партия биопроб.

Окончание работы

1. Использованные тест-полоски поместите в контейнер для медицинских отходов класса «Б».
2. Биоматериал (моча) подвергается дезинфекции.
3. Одноразовые контейнеры из-под биоматериала утилизируются как медицинские отходы класса «Б».
4. Снимите перчатки, поместите в контейнер для медицинских отходов класса «Б».

Традиционные и современные подходы к исследованию мочи.
Общий анализ и оценка цитокинового профиля

Наименование медицинской организации	СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ПРОЦЕДУРА	НОМЕР: 14-007
		ЛИСТ: 1 ВСЕГО: 2
НАЗВАНИЕ: Процедура работы на мочевом анализаторе URISCAN PRO		ОТДЕЛ: отделение лабораторной диагностики: клиническая лаборатория АПС и КСС

5. Обработайте руки гигиеническим способом.
6. Просмотрите результаты анализов в ЛИС.
7. Необходимо очищать ежедневно кассету для тест-полосок и содержать прибор в чистоте:

нажмите на дно кассеты и извлеките ее;

промойте кассету и днище дистиллированной водой, а затем высушите;

после высушивания вставьте днище для кассеты в исходное положение;

вставьте кассету в днище для завершения процедуры.

8. По завершению работы выключите тумблер на анализаторе.

Параметры оценки и контроля качества выполнения методики:

- соблюдение технологии выполнения методики;
- своевременность выполнения процедуры;
- обеспечение инфекционной безопасности проведения процедуры;
- наличие записи о выполнении назначения в медицинской документации.

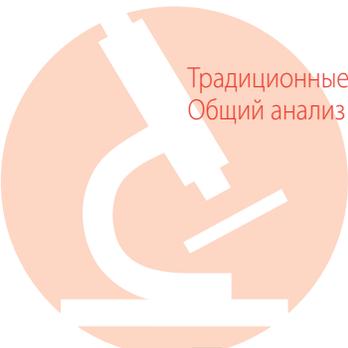
Распределение данного СОПа

Оригинал Заведующий отделением лабораторной диагностики

Копия Старший лабораторный техник, на рабочем месте

Ответственные исполнители ознакомлены и обязуются исполнять:

№	Фамилия	Подпись	Дата
1			
2			
3			



Традиционные и современные подходы к исследованию мочи.
Общий анализ и оценка цитокинового профиля

Протеинурия и белковые образования мочи

Ирина Александровна Волкова

доцент кафедры клинической лабораторной диагностики

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», к. м. н., Москва

В статье приведены сведения об основных причинах протеинурии, особенностях современных методов определения белка, лабораторных способах дифференциальной диагностики протеинурий для выявления локализации повреждений.

Определение белка в моче – обязательная и крайне важная составляющая общего анализа мочи, т. к. протеинурия является одним из наиболее изученных факторов риска наличия и прогрессирования почечной патологии, может быть катализатором развития сердечно-сосудистых осложнений или признаком других заболеваний, а повышение белка в моче у беременных ассоциируется с гестозом.

Белок мочи здорового человека

Наличие белка в моче обусловлено функционированием нефрона – основной структурно-функциональной единицы почек. Нефрон состоит из клубочка и системы почечных канальцев, каждая часть которых выполняет отдельную функцию. В клубочках нефрона фильтруется плазма крови, в проксимальных канальцах реабсорбируется (всасывается обратно) основная часть фильтрата. В петле нефрона (Генле) происходит осмотическое разведение, в собирательных трубочках – концентрирование мочи. Дистальные канальцы от-

вечают за ионный обмен и регуляцию кислотно-основного состояния.

Канальцы нефрона также обладают способностью к секреции. В проксимальные канальцы секретируются ненужные для организма вещества (лекарства, красители, креатинин и др.), кроме того, канальцы нефрона секретируют белки, в частности уромулины.

Фильтрация крови в нефроне происходит через 3 слоя:

- ~ фенестрированный (имеющий поры) эндотелий капилляров, размер пор которого не позволяет проходить клеткам крови;
- ~ базальную мембрану клубочка, состоящую из коллагеновых волокон и также имеющую поры, но меньшего диаметра;
- ~ клетки почечного эпителия клубочков – подоциты, которые имеют выросты (педикюлы), плотно прилегающие к базальной мембране.

Ряд гликопротеидов базальной мембраны совместно с педикюлами формирует на поверхности базальной мембраны отрицательный заряд, играющий важную роль при фильтрации белка.

к сведению

Особенность строения нефрона позволяет свободно проходить в первичную мочу гидрофильным мелким молекулам вне зависимости от заряда и задерживать крупные молекулы (белков с относительной молекулярной массой (ОММ) до 70 кД) в зависимости от формы и заряда.

Так, β 2-микроглобулин (β 2-МГ, ОММ – 12 кД) и цистатин С (ОММ – 13 кД) фильтруются полностью, альбумин практически не фильтруется, вследствие высокого отрицательного заряда молекула отталкивается от отрицательно заряженной базальной мембраны.

Основное количество поступивших в первичную мочу белков (до 98%) реабсорбируется в проксимальных канальцах путем эндоцитоза, т. е. клетки почечного эпителия захватывают молекулы белка, расщепляют их до аминокислот и выделяют в кровь [5]. Небольшая часть белка (около 2%, преимущественно альбумина) остается в конечной (вторичной) моче. Крупные молекулы белка, например IgG, также могут профильтроваться в мочу, но в очень малом количестве.

Белок конечной мочи здорового человека включает оставшиеся после фильтрации и реабсорбции белки и белок, который секретируется почечным эпителием (табл. 1) [6]. Этот белок ранее назывался белком ксеникал, но в настоящее время он чаще обозначается как уромодулин. Это гликопротеин с ОММ 85–100 кД продуцируется в мочу клетками петли Генле и дистальными канальцами. Показано, что уромодулин меняет структуру мочи, выступая в роли ингибитора кристаллизации солей и камнеобразования. В частности, он снижает преципитацию оксалата кальция, подавляя рост кальциевых камней, участвует в местном и системном иммунитете и служит основой для образования цилиндров в моче.

Таблица 1

Основные белки мочи здорового человека

Название белка и ОММ	%
Альбумин, 65 кД	≈ 40
Уромодулин, глобулин, 85 кД	≈ 40
Иммуноглобулин G, 150 кД	≈ 10
Легкие цепи иммуноглобулинов, 17 кД	≈ 5
Другие белки	≈ 25

В моче здоровых людей обнаружено более 200 белков, имеющих различное происхождение (современные методы исследования позволяют обнаружить более 30 белков сыворотки крови и различные тканевые белки) [3].

Рутинные лабораторные тесты для выявления белков имеют аналитическую чувствительность, позволяющую определять только патологическое содержание белка, что правомерно с клинической точки зрения. Результат обнаружения белка в моче у здорового человека оценивают как отрицательный.

При некоторых заболеваниях/состояниях в мочу может фильтроваться характерный для данного вида патологии низкомолекулярный белок. Так, при внутрисосудистом гемолизе в мочу фильтруется гемоглобин (ОММ 68 кД), при повреждении мышечной ткани – миоглобин (ОММ 17 кД), при миеломной болезни – белок Бенс-Джонса (ОММ 17 кД) и др.

В разовой порции мочи референтные значения для белка в настоящее время не устанавливают из-за высокой вариабельности результатов и зависимости от внутренних и внеш-

них факторов. По умолчанию принимают допустимую концентрацию белка до 0,1 г/л. Меньшее определяемое значение оценивают как следы.

Референтный интервал для белка суточной (24 ч) мочи установлен и составляет 50–150 мг/сут (0,05–0,15 г/сут) [4]. Расчет потери белка за сутки (г) производят по формуле:

$$\text{Потеря белка} = C \text{ белка (г/л)} \times V \text{ мочи (л)},$$

где: C – концентрация белка, V – объем мочи.

В последнее время все чаще в качестве альтернативы определения концентрации белка в суточной моче проводят расчет отношения белок–креатинин или альбумин–креатинин в разовой порции утренней мочи. Переход к использованию данного теста связан со сложностью полноценного сбора суточной мочи, особенно у детей. Использование метода основано на относительно постоянном выделении креатинина в течение суток, что позволяет получить адекватные результаты в разовой утренней порции мочи. Исследование включает одновременное определение концентрации белка/альбумина и креатинина. Отношение белок/креатинин в утренней порции мочи здорового человека меньше 200 мг/г креатинина. При измерении уровня креатинина в ммоль/л и учете ОММ креатинина отношение будет составлять менее 20 мг/ммоль креатинина [6].

Ограничения метода: количество выделенного креатинина зависит от мышечной массы, поэтому пациентам с низкой или высокой мышечной массой рекомендуется проводить анализ белка в суточной моче.

Альбуминурия

Одним из первых признаков нефропатии с минимальными нарушениями является снижение отрицательности заряда почечного фильтра, в результате которого растет фильтрация отрицательно заряженных низкомолекулярных белков, преимущественно альбумина. У пациента наблюдается альбуминурия (термин «микроальбуминурия» считают устаревшим), которая может расцениваться как маркер метаболических нарушений при сахарном диабете, гипертониче-

ской болезни, метаболическом синдроме, атеросклерозе, как ранний маркер при некоторых формах гломерулонефрита.

Оценка показателей альбуминурии отличается в разных документах, принятых медицинскими сообществами. Так, по мнению экспертов Научного общества нефрологов России (НОНР), выделение альбумина не должно превышать 10 мг/сут [4]. Для альбуминурии определяют несколько степеней выраженности, что требуется в основном для клинической практики. Ниже (табл. 2) приведена часть классификации альбуминурии KDIGO 2013 года. (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [1]. Согласно классификации KDIGO физиологическое выделение альбумина составляет менее 30 мг/сут, т. е. больше, чем по заключению НОНР.

Таблица 2

Оценка содержания альбумина в моче

Стадия по значениям показателя	Альбумин (количественно)		
	мг/сут	мг/ммоль креатинина	мг/г креатинина
Физиологические значения	< 30	< 3	< 30
Альбуминурия	30–300	3–30	30–300

Примечание. Минимальные значения референтных пределов отношения альбумин/креатинин у мужчин ниже, чем у женщин, что связано с более высоким выделением креатинина мужчинами из-за большей мышечной массы.

Альбуминурия может быть следствием различных физиологических и патологических состояний, таких как значительная физическая нагрузка, лихорадка, обезвоживание и др. [7]. Из-за значительной вариабельности экскреции альбумина диагностически значима персистирующая альбуминурия (избыток альбумина в 2 из 3 анализов мочи, выполненных за 3–6 мес.). Альбумин должен определяться количественно иммунологическими методами (ИФА, иммунотурбидиметрия, др.). Альбуминурия выше 300 мг/сут оценивается как протеинурия.

Протеинурия

Под протеинурией понимают выделение белка выше физиологического уровня. Предельно допустимым считается 0,3 г/сут (0,3 г/г креатинина, или 30 мг/ммоль креатинина).

По количеству выделяемого за сутки белка различают протеинурию:

- ~ умеренную – 0,3–1 г белка/сут;
- ~ среднюю – 1,0–3 г белка/сут;
- ~ выраженную – более 3 г белка/сут;
- ~ нефротический синдром – более 3,5 г белка/сут.

Основной диагностический критерий нефротического синдрома – выделение более 3,5 г белка за сутки. Другие показатели, такие как гипопроteinемия, гиперлипидемия, отеки, активация гемостаза используют для оценки состояния и прогноза заболевания.

Важным показателем протеинурии является ее селективность (избирательность). При селективной протеинурии наблюдают рост фильтрации белков с ОММ < 70 кД, т. е. белков, которые могут проходить через здоровые почки. Неселективная протеинурия характеризуется ростом фильтрации белков с ОММ > 150 кД, т. е. белков, которые через здоровые почки практически не проходят. Неселективная протеинурия прогностически менее благоприятна. Оценить селективность протеинурии можно электрофорезом белков мочи или определением индивидуальных белков с высокой и низкой ОММ.

Различают физиологическую и патологическую протеинурию. Физиологическая связана с нарушением функций почек без поражения органов, по количеству выделяемого белка умеренная, исчезает при исключении вызвавших ее факторов. Виды патологической (органической) протеинурии представлены в табл. 3.

Таблица 3

Основные виды патологической протеинурии

Вид протеинурии	Причины протеинурии
Преренальная	Избыток низкомолекулярных белков в плазме крови (перегрузочная протеинурия)
Клубочковая почечная	Нарушение способности регулировать проницаемость для белка по заряду молекулы (селективная)
	Нарушение способности регулировать проницаемость для белка по размеру молекулы (неселективная)
Канальцевая почечная	Снижение канальцевой реабсорбции белка при тубулопатиях
Смешанная	Клубочковая + канальцевая
Постренальная	Белок из мочевыводящих путей при воспалении

Методы определения белка в моче

В зависимости от клинических задач белок в моче определяют полуколичественными или количественными методами. Для выявления локализации и степени поражения нефрона используют специальные методы исследования, в частности определение концентрации индивидуальных белков-маркеров.

В соответствии со стандартизированной технологией белок в общем анализе мочи определяют полуколичественным методом с использованием диагностических тест-полосок, с обязательной приборной оценкой результата мочевым анализатором. Визуальная оценка допустима в единичных экстренных анализах [2].

Поскольку чувствительность тест-полосок отличается к разным видам белка, в некоторых клинических ситуациях (миелома и др.) необходимо проводить определение белка дополнительно другими методами. Для принятия лабораторией правильного методического решения обязательно в бланке анализа указывать диагноз, хотя бы на уровне клинического предположения.

Количественные методы определения белка в моче

Единственный метод, который определяет все виды белка (альбумин, глобулины, миеломный) с одинаковой чувствительностью и специфичностью – биуретовый метод. Однако аналитическая чувствительность биуретового метода низкая и применительно к моче требует проведения дополнительных манипуляций, что для большинства КДЛ затруднительно.

Оптимальным методом определения концентрации белка в моче в настоящее время считается реакция с органическим красителем пирогаллоловым красным. Метод определяет все виды белка, хотя и с разной чувствительностью: альбумин $\approx 100\%$, глобулин $\approx 70\%$, миеломный белок $\approx 50\%$. Аналитическая чувствительность и линейность метода достаточно высокие и зависят от производителя реагентов: чувствительность колеблется от 0,01 до 0,04 г/л, линейность до 4–5 г/л.

Количественное определение белка в большинстве лабораторий является отдельным анализом, который назначают дополнительно. В ряде лабораторий измерение concentra-

ции белка входит в формат общего анализа мочи при положительном результате, полученном с использованием диагностической тест-полоски.

Дифференциальная диагностика почечных протеинурий

Определение наличия и концентрации белка в моче недостаточно для выявления селективности протеинурии и локализации места повреждения нефрона. Доступным методом служит обнаружение белков-маркеров, характерных для определенного вида повреждения почек. Известно более 10 маркеров, но реально используют значительно меньше. Маркеры должны выявлять все возможные клинические ситуации (табл. 4).

Таблица 4

Некоторые белки-маркеры для дифференциальной диагностики протеинурий

Вид протеинурии/маркер	Альбумин	IgG	β 2-микροглобулин	α 2-макроглобулин
Клубочковая селективная	↑	N	N	N
Клубочковая неселективная	↑	↑	N	N
Канальцевая	N	N	↑	N
Смешанная	↑	↑	↑	N
Пострениальная	N	N	N	↑

Примечание. ↑ – повышение, N – значения в пределах референтного диапазона. Выбор маркеров может быть другим.

Кроме белков-маркеров для выявления заболеваний почек при некоторых видах патологии необходимо определять низкомолекулярные белки, которые поступают в мочу при их избыточном содержании в плазме крови. К таким белкам относится гемоглобин, миоглобин и миеломный белок.

Гемоглобин, ОММ 68 кД, в крови связан с белком гаптоглобином, который увеличивает его ОММ и предупреждает фильтрацию почками. Внутрисосудистый гемолиз характеризуется избытком гемоглобина, не связанного с гаптоглобином из-за ускоренного потребления последнего, поэтому происходит рост свободного гемоглобина, который легко фильтруется в мочу.

Миоглобин, ОММ 17 кД, содержится в скелетных и сердечной мышцах. При повреждении мышечной ткани попадает в кровь и фильтруется через почки в мочу. Синдром диагностируется как миоглобинурия.

Гемоглобин и миоглобин могут быть определены в моче полуколичественно при помощи диагностических тест-полосок. Различить гемоглобин и миоглобин тест-полосками невозможно, т. к. идентификацию проводят по гему, который содержится в обоих белках. При наличии гемоглобина и (или) миоглобина эритроциты в моче могут не выявляться.

Миеломный белок (легкие цепи иммуноглобулинов, белок Бенс-Джонса) появляется в крови и моче при множественной миеломе и других моноклональных гаммапатиях. Диагностическими тест-полосками миеломный белок не выявляется, пирогалловым красным определяется с чувствительностью 50%. Важность определения миеломного белка в моче обусловлена, в частности, отсутствием при миеломе Бенс-Джонса М-градиента при электрофорезе белков сыворотки крови. Доступный, хотя и устаревший и малоинформативный метод, – термопреципитация. Специальные методы – определение легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда (κ и λ) и электрофорез белков мочи с иммунофиксацией. При подозрении на миелому полезно проверить, есть ли характерное повышение общего белка в сыворотке крови.

Белковые образования мочи – цилиндры

Цилиндры – это белковые и клеточные слепки почечных канальцев, которые состоят из денатурированного белка и образуются в кислой моче. В щелочной моче цилиндры растворяются. Основу цилиндров, по последним данным, составляет белок почечных канальцев уромодулин. У здорового человека допустимы единичные гиалиновые цилиндры. Цилиндры обычно выявляют в моче, содержащей белок (табл. 5).

Вид цилиндра зависит от особенностей течения и стадии заболевания и не является основой для постановки диагноза. Восковидные цилиндры характерны для тяжелого поражения почек. Присутствие определенного вида клеток в составе цилиндра свидетельствует о его почечном происхождении.

Таблица 5

Возможные варианты сочетания белка и цилиндров в моче

Белок	Отр. (-)	Пол. (+)	Пол. (+)	Отр. (-)
Цилиндры	Отр. (-)	Отр. (-)	Пол. (+)	Пол. (+)

Анализ мочи – самое востребованное исследование при диагностике заболеваний почек – информативен при других заболеваниях. Диагностика протеинурии претерпевает значительные изменения от полуколичественных до количественных способов определения всех видов белка в моче. С помощью современных методов лабораторной диагностики появилась возможность выявлять локализацию повреждения нефрона, что позволяет своевременно диагностировать заболевание и проводить лечение.

Список использованной литературы

1. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г. Протеинурия: вопросы дифференциальной диагностики. Вопросы диагностики // Consilium Medicum. 2013. № 7. С. 48–56.
2. Меньшиков В.В., Пименова Л.М., Сухачева Н.И., Волкова И.А. и др. Стандартизованная технология клинического лабораторного анализа мочи. Анализ мочи общий. Стандартизация аналитических технологий лабораторной медицины. Вып. 1. М.: Лабора. 2012. С. 68–108.
3. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 771 с.
4. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. 2012. № 1. С. 89–115.
5. Тиц Э.Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М.: Лабинформ. 1997. 942 с.
6. Шейман Джеймс А. Патофизиология почек. М.: Бином. 1997. 220 с.
7. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmouder R. et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity // Nat. Biotechnol. 2010. Vol. 28. P. 436–440.

Соответствие крови и лейкоцитов мочи при анализе на тест-полосках и при микроскопии

Ирина Александровна Волкова,

доцент кафедры клинической лабораторной диагностики
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, к.м.н.

Определение содержания эритроцитов и лейкоцитов в моче является важным диагностическим критерием выявления заболеваний почек, мочевыводящих путей и других органов. Опыт использования диагностических тест-полосок показал возможность несовпадения результатов тест-полосок по клеткам мочи с результатами микроскопии осадка мочи. В случае несовпадения ряд лабораторий включает в бланк анализа результаты тест-полосок в полном объеме совместно с результатами микроскопии, а другие лаборатории – после коррекции результатов тест-полосок микроскопией осадка мочи. Данная статья посвящена выяснению причин несовпадения результатов тест-полосок и микроскопии, а также правильному оформлению бланка анализа пациента.

Общий анализ мочи (ОАМ) – один из самых востребованных анализов. По стандарту он включает анализ мочи с помощью диагностических тест-полосок и микроскопию осадка мочи[3], которая в ряде случаев может проводиться на автоматических анализаторах мочи – «мочевых станциях».

Тест-полоски оценивают содержание аналитов в нативной моче, то есть без предварительной обработки, при помощи анализатора тест-полосок. Показатели оцениваются полуколичественно, что допускает разброс результатов в пределах каждой тестовой зоны. Аналитическая чувствительность тест-полосок различается в полосках разных производителей и соответствует первому положительному резуль-

тату. Значения ниже чувствительности полоски оцениваются как следы (trace). Промежуточное по шкале сравнения содержание аналита определяется в виде значения показателя, более близкого к имеющейся шкале сравнения. Допустимые физиологические концентрации аналитов тест-полосками не выявляются.

В стандартный набор тестов диагностических тест-полосок входят тестовые зоны для определения крови и лейкоцитов. Тестовые зоны на лейкоциты могут оцениваться в количестве клеток на единицу объема (лей/мкл), или в «крестах». Оптимально указывать значения в количестве клеток, что более наглядно отражает течение заболевания и эффективность проводимой терапии.

Микроскопия осадка мочи относится к полуколичественным методам оценки форменных элементов. Отсутствие стандартизации условий подготовки препарата и микроскопии осадка мочи приводит к значительному разбросу результатов микроскопии и затрудняет их интерпретацию. Микроскопия проводится после концентрирования мочи методом центрифугирования, что предполагает разрушение эритроцитов и/или лейкоцитов, степень разрушения которых учету не поддается [2]. Лизис лейкоцитов и эритроцитов ускоряется при повышении pH и низкой осмолярности (плотности) мочи, что приводит к быстрому уменьшению их количества. Через 2–3 часа может произойти практически полное разрушение всех лейкоцитов и эритроцитов [7]. В щелочной, особенно резко щелочной моче, разрушаются эритроциты, лейкоциты и цилиндры.

Кровь в моче

Кровь в моче представлена эритроцитами и растворенным в моче гемоглобином, который может фильтроваться в мочу при внутрисосудистом гемолизе или освобождаться из разрушенных эритроцитов. Зоны диагностических тест-полосок на кровь выявляют гем, который входит в состав гемоглобина. Тест-полоски также выявляют содержащий гем белок миоглобин, который может присутствовать в моче при миоренальном синдроме. В моче могут присутствовать два вида эритроцитов: неизмененные и измененные. Неизменен-

ные эритроциты содержат гемоглобин, поэтому не выглядят под микроскопом как «пустые» клетки. Измененные эритроциты – это эритроциты, утратившие гемоглобин, которые под микроскопом похожи на пустые кольца. Встречаются преимущественно в кислой моче. Тест-полосками выявляются только неизмененные эритроциты, содержащие гемоглобин, а измененные эритроциты тест-полосками не выявляются, так как гемоглобин не содержат. Несоответствие результатов тест-полосок и микроскопии наиболее характерно при небольшом количестве измененных эритроцитов, так как аналитическая чувствительность тест-полосок к эритроцитам, как правило, выше аналитической чувствительности тест-полосок к гемоглобину. При малом количестве измененных эритроцитов чувствительности тест-полосок недостаточно для выявления крайне низких значений гемоглобина, а выявление повышенного количества измененных эритроцитов при микроскопии может быть связано с отсутствием стандартизации концентрирования мочи, приготовления препаратов и условий микроскопии.

Возможности выявления крови в моче тест-полосками и методом микроскопии разные, так как тест-полоски выявляют неизмененные эритроциты, гемоглобин и миоглобин, а микроскопия – неизмененные и измененные эритроциты. Дифференцирование эритроцитов на измененные и неизмененные не имеет клинического значения, так как эритроциты могут терять гемоглобин не только в нефронах, но и в мочевом пузыре и контейнере с мочой. Однако деление эритроцитов на измененные и неизмененные имеет значение при сопоставлении результатов тест-полосок и микроскопии осадка (табл. 1).

Таблица 1.

**Выявление крови в моче тест-полосками
и при микроскопии осадка**

Параметр	Тест-полоски	Микроскопия
Неизмененные эритроциты	+	+
Измененные эритроциты	-	+
Гемоглобин	+	-
Миоглобин	+	-

Указание в бланке анализа мочи результатов анализа на кровь, выполненных на тест-полосках, после корректировки под микроскопом, связано, как правило, с недоверием к тест-полоскам, особенно когда результаты не совпадают. Однако причины несоответствия результатов тест-полосок и микроскопии могут быть связаны с наличием объективных факторов, таких как измененных эритроцитов, которые тест-полосками не выявляются; или наличием в моче растворенных гемопротеинов, которые не видны при микроскопии. Результат анализа тест-полосок на кровь должен быть полностью включен в бланк общего анализа мочи совместно с микроскопией, так как оценка только микроскопии осадка мочи в ряде случаев может приводить к диагностическим ошибкам.

Лейкоциты мочи

Лейкоциты мочи с помощью диагностических тест-полосок выявляются по активности фермента эстеразы, которая содержится в фагоцитирующих клетках – нейтрофилах и гистиоцитах. В моче обычно присутствуют нейтрофилы, которые и выявляются тест-полосками. Важной особенностью тест-полосок является определение эстеразы разрушенных нейтрофилов, которая повышается при разрушении лейкоцитов и сохраняется в течение нескольких часов [6]. Таким образом, тест-полоски определяют как целые, так и разрушенные нейтрофилы, что особенно актуально для щелочной мочи, в которой лейкоциты разрушаются. Другие субпопуляции лейкоцитов тест-полосками не выявляются. Возможные варианты соотношения содержания лейкоцитов, выявленных тест-полосками, и методом микроскопии выявлены в таблице 2, однако в некоторых случаях наблюдается их несоответствие.

В первом варианте по результатам исследования тест-полосок и микроскопии патологии не выявлено. Во втором варианте наблюдается нейтрофильная лейкоцитурия, при которой результаты тест-полосок и микроскопии совпадают. Вариант характерен для бактериальной инфекции почек или мочевыводящих путей. Наличие бактериальной инфекции подтверждает положительный тест на нитриты – тест на скрытую бактериурию, или выявление бактерий в моче. При выраженном бактериальном воспалении, которое со-

Таблица 2.

**Лейкоциты мочи, выявленные тест-полосками
и микроскопией осадка**

№	Тест-полоски	Микроскопия	Интерпретация
1	Отр.	Не повышены	Патологии не выявлено.
2	«Следы»или +	↑	Нейтрофильнаялейкоцитурия.
3	«Следы»или +	Не повышены	Лейкоцитурия разрушенными нейтрофилами
4	Отр.	↑	Лейкоцитурия, не связанная с нейтрофилами

Примечания: ↑, + – повышение

проводится выделением щелочной или резко щелочной мочи, лейкоциты, представленные нейтрофилами, могут разрушаться. Под микроскопом разрушенные лейкоциты не видны, но их могут выявить диагностические тест-полоски по активности эстеразы, попавшей из разрушенныхнейтрофилов в мочу. Таким образом, в третьем варианте наблюдается лейкоцитурия разрушенными нейтрофилами. Четвертый вариант является наиболее редким, но нуждается в дополнительном исследовании лейкоцитов мочи. Как уже указывалось, тест полосками выявляются нейтрофилы. При некоторых видах патологии, преимущественно аутоиммунной, в мочу фильтруются лейкоциты других субпопуляций, чаще лимфоциты, которые тест-полосками не выявляются. В этой ситуации наблюдается несовпадение результатов микроскопии, выявившей лейкоциты, и отрицательным результатом тест-полосок. Идентифицировать лейкоциты в неокрашенном препарате мочи невозможно, так как не видна структура ядра. При высоких лейкоцитах, выявленных путем микроскопии, и отрицательном результатепо тест-полоскам показана микроскопия осадка мочи в окрашенном препарате для идентификации лейкоцитов по структуре ядра. Окраска лейкоцитов мочи возможна с помощью суправитальных красителей или путем окраски мазка из осадка мочи.

Клинический пример

Подтверждением необходимости идентификации лейкоцитов может служить пример, приведенный в докладе на одной из конференций.

В многопрофильную больницу поступил пациент с температурой выше 39,0С, у которого в моче методом микроскопии осадка было выявлено значительное количество лейкоцитов при отрицательном результате тест-полосок. Врачи выразили сомнение в таком результате, предположили бактериальное воспаление и начали лечить пациента антибиотиками. Смена трех видов антибиотиков не снизила температуру и не привела к исчезновению лейкоцитов из мочи. По инициативе врачей лаборатории была проведена микроскопия окрашенного препарата из осадка мочи, которая показала, что лейкоциты представлены лимфоцитами. У пациента было диагностировано аутоиммунное заболевание. Тактика лечения была изменена, что закончилось последующим выздоровлением.

Возможные ложноположительные и ложноотрицательные результаты могут быть связаны с влиянием на эстеразу посторонних веществ, которые указаны в инструкции к тест-полоскам, поэтому инструкция должна находиться в известном доступном месте.

Внимание!

Врачи-клиницисты не знают методических особенностей лабораторных исследований, но могут быть в курсе возможных причин несоответствия результатов определения лейкоцитов тест-полосками и методом микроскопии. Результаты тест-полосок по лейкоцитам мочи следует включать в бланк анализа в полном объеме совместно с результатами микроскопии, что является дополнительным диагностическим критерием, необходимым для оценки состояния пациента и назначения адекватной терапии. Проведение микроскопии окрашенных препаратов осадка мочи с определением субпопуляций лейкоцитов отражает квалификацию и компетентность сотрудников лаборатории.

Одним из модулей автоматических анализаторов мочи («мочевых станций») является анализатор форменных элементов мочи, который в большинстве случаев заменяет микроскопию осадка мочи. Для анализа используется нативная моча без процедуры центрифугирования, что предотвращает возможное разрушение форменных элементов. Для подсчета

используются два способа: определение количества клеток в 1 мкл мочи, фактически количественный метод для эритроцитов и лейкоцитов, и в «поле высокого увеличения», который соответствует микроскопии в большом поле зрения микроскопа при концентрировании мочи в 10 раз и толщине препарата 0,1мм[1]. Анализатор мочи считает эритроциты и лейкоциты статистически надежнее, чем путем микроскопии препаратов осадка мочи [5]. Референсные значения для количества эритроцитов и лейкоцитов мочи, установленные для автоматического анализатора, выше значений, принятых для микроскопии осадка мочи, что связано с недостаточной стандартизацией приготовления препарата осадка мочи [4] и возможной потерей эритроцитов и лейкоцитов при центрифугировании. Показано, что при рекомендованном времени центрифугирования 5 мин и центробежном ускорении 400G в осадок попадает от 50 до 80 % клеток [6]. Разрушение клеток в процессе центрифугирования может повышаться в щелочной моче низкой плотности, поэтому подсчет количества клеток в нативной моче лучше отражает состояние пациента.

Таким образом, тестовые зоны диагностических тест-полосок на кровь выявляют неизмененные эритроциты, гемоглобин и миоглобин, но не выявляют измененные эритроциты. Тестовые зоны на лейкоциты выявляют только целые и разрушенные нейтрофилы. При наличии в моче других субпопуляций лейкоцитов необходима дополнительная микроскопия окрашенных препаратов осадка мочи с оценкой структуры ядра. Результаты тест-полосок по крови и лейкоцитам следует включать в бланк анализа в полном объеме совместно с результатами микроскопии, что является дополнительным диагностическим критерием и необходимо для адекватной оценки состояния пациента.

Автоматический анализатор мочи считает эритроциты и лейкоциты в нативной моче, что предотвращает возможные потери клеток при центрифугировании, а подсчет эритроцитов и лейкоцитов в 1 мкл нативной мочи может рассматриваться как количественный метод определения эритроцитов и лейкоцитов.

Список использованной литературы

1. Волкова И.А., Талан А. Е., Бучнева Е. А., Щербо С. Н. Подсчет форменных элементов мочи при помощи автоматического анализатора IriSiq 200 тм. Клиническая лабораторная диагностика, 2014, №11. С.37–39.
2. Козлов А. В., Большакова Г.Д., Зимина В.А., Осташова Д.Г. Обзоры. Подходы к стандартизации анализа мочи. Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. Лабораторная диагностика. № 1 (21), 2009. С. 3–11.
3. Козлов А. В., Большакова Г.Д., Зимина В.А., Осташова Д.Г. Обзоры. Подходы к стандартизации анализа мочи. Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. Лабораторная диагностика. № 1 (22), 2010. С. 3–11.
4. Меньшиков В.В., Пименова Л.М., Сухачева Н.И., Волкова И.А., Миронова И.И., Зубрихина Г.Н. Стандартизованная технология клинического лабораторного анализа мочи. Анализ мочи общий. В кн. «Стандартизация аналитических технологий лабораторной медицины». Вып. 1, М, 2012, Лабора, 68–108.
5. Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines.Scand J Clin Lab Investig 2000;60:1-96.
6. Kierkegaard H., Feldt-Rasmussen U., Horder M. et al. Falsely negative urinary leukocyte counts due to delayed examination// Scand. J. clin. Lab.Invest. 1980 Vol. 40 P. 259–261.
7. Triger D. R., Smith J. W. G. Survival of urinary leukocytes//Clin. Path.1966 Vol.19. P. 443–447.

Удельный вес и осмолярность мочи. Характеристика и клиничко-диагностическое значение показателей

Дмитрий Юрьевич Соснин

доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, д. м. н.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава

В статье приведено описание случая необычно высокого удельного веса мочи у больного в отделении реанимации. Описаны проблемы, возникшие при оценке удельного веса мочи и интерпретации данного случая. Даны характеристики понятий: удельный вес мочи, относительная плотность мочи, осмоляльность и осмолярность мочи. Разбираются различия в их клиничко-диагностическом значении. Рассматривается сравнительное влияние различных факторов на эти показатели. Приведены различные методы оценки описываемых показателей.

Поводом к подготовке данной публикации послужило обращение одной из моих коллег – сотрудницы клиничко-диагностической лаборатории (КДЛ) отделения реанимации и интенсивной терапии КМСЧ 1 г. Перми. При выполнении общего анализа мочи она столкнулась с необычно высоким удельным весом мочи. Потребовалось развести мочу в четыре раза, прежде чем с помощью урометра удалось определить удельный вес образца, который после пересчета составил 1,132.

Краткое описание случая. Больной А. (54 г.) находился на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии. Сбор мочи выполнялся в первую половину дня, после

проведения диагностических процедур с применением рентгенологического обследования. За период с 10 до 14 часов выделилось 300 мл мочи. Определить удельный вес удалось только после разведения образца мочи. При разведении в четыре раза он составил 1,033, а после пересчета – 1,132. Анализ химического состава мочи выявил следы белка в моче – 0,03 г/л. Глюкоза и ацетон в моче не обнаружены. При микроскопическом исследовании мочевого осадка под увеличением $\times 400$ выявлены эритроциты 1–3 в поле зрения (п/зр), лейкоциты 0–2 в п/зр, эпителий переходный 2–5 в п/зр, других элементов мочевого осадка обнаружено не было.

Учитывая, что данный удельный вес мочи не соответствовал физиологическим границам нормы, и в моче отсутствовали глюкоза и высокие цифры белка [2, 4], возникло предположение о внутривенном введении каких-либо рентгенконтрастных препаратов, либо о применении осмодиуретиков. Анализ истории болезни подтвердил первое предположение: пациенту внутривенно вводился раствор рентгенконтрастного препарата ультравист®-370.

Как показывает практика, сотрудники КДЛ не всегда обладают необходимыми знаниями о факторах, формирующих удельный вес мочи, о методиках измерения плотности мочи и клинико-диагностическом значении исследования этих показателей. Особенно часто сотрудники КДЛ смешивают или подменяют одно другим понятия «относительная плотность», «удельный вес», «осмоляльность мочи», «осмолярность мочи».

Удельный вес, или относительная плотность мочи

Это показатель, характеризующий способность почек к разведению или концентрированию первичной мочи [2, 3, 7]. Данный показатель входит в стандартный протокол исследования общего анализа мочи (ОАМ) [1, 2] и применяется для быстрой и ориентировочной оценки концентрации растворенных в моче соединений [12].

Удельный вес водного раствора пропорционален весовой концентрации растворенных в нем веществ. Чем выше концентрация растворенных веществ в растворе, тем больше

его удельный вес, и наоборот. Относительная плотность мочи является мерой массы растворенных веществ в заданном объеме воды и определяется количеством и размерами молекул растворенного вещества [4]. Чем больше концентрация соединений, растворенных в моче, тем выше ее удельный вес. Эталонном для оценки удельного веса водных растворов является удельный вес чистой (дистиллированной) воды, удельный вес которой при 4 °С составляет 1,000 г/мл.

Осмоляльность и осмолярность мочи

В отличие от понятий удельного веса и относительной плотности мочи, которые являются синонимами, осмоляльность и осмолярность – это показатели мочи, связанные с суммарной концентрацией всех растворенных частиц. Осмоляльность раствора выражается в осмоль растворенного вещества на кг растворителя (осмоль/кг), а осмолярность раствора – в осмоль растворенного вещества на литр раствора (осмоль/л). В свою очередь, единица осмотической концентрации (осмоль) определяется осмолярностью, формирующейся при растворении в одном литре раствора одного моля вещества. Она зависит не только от количества растворенного вещества (молярной концентрации), но и от степени диссоциации этого вещества в растворе. У веществ, которые практически полностью распадаются в воде на ионы (NaCl), или, наоборот, формируют надмолекулярные комплексы (липопротеины плазмы крови), осмолярность и осмоляльность определяются степенью диссоциации или агрегации (ассоциации) молекул, которые присутствуют в данном растворе, и отличаются от их молярной концентрации. Они либо превышают ее – в случае диссоциации, либо являются более низкими – в случае агрегации или агломерации молекул в надмолекулярные комплексы. Соответственно раствор вещества, которое не распадается в растворе на ионы, например, мочевины, с концентрацией 1 моль/л имеет осмолярность 1 осмоль/л, в то же время раствор NaCl, в котором соль практически полностью распадается на ионы с концентрацией 1 моль/л, имеет осмолярность около 2 осмоль/л.

Удельный вес и показатели осмолярности и осмоляльности мочи связаны между собой (табл. 1).

Таблица 1

**Соотношение между осмоляльностью
и относительной плотностью мочи**

Осмоляльность ммоль/кг	Плотность г/мл	Осмоляльность ммоль/кг	Плотность г/мл
50	1,001	400	1,012
80	1,002	550	1,015
100	1,003	650	1,019
200	1,005	750	1,022
300	1,008	850	1,025
350	1,010	1000	1,030

Таблица 2

**Влияние различных факторов на результаты измерения удельного
веса мочи с помощью урометра**

Фактор	Результат
Примесь белка	На каждые 3 г/л белка удельный вес повышается приблизительно на 0,001
Примесь глюкозы	Каждый 1 г/л глюкозы повышает удельный вес на 0,004.
Изменение температуры раствора по сравнению с температурой калибровки урометра (температура калибровки указана на урометре)	При повышении температуры объем мочи увеличивается, и удельный вес понижается на 0,001 на каждые 3 °С повышения температуры. Если температура выше температуры калибровки урометра, то на каждые 3 °С необходимо добавлять 0,001. При снижении температуры объем мочи, наоборот, снижается и плотность мочи увеличивается на 0,001 на каждые 3 °С понижения температуры. Поэтому если температура ниже температуры калибровки урометра, то на каждые 3 °С необходимо вычитать 0,001

Учитывая относительно невысокую степень концентрированности мочи осмолярность и осмоляльность для подавляющего числа проб мочи практически совпадают. Однако последние два показателя являются более строгими и более четко характеризуют концентрационную способность почек, чем относительная плотность мочи. Они зависят только от числа частиц, находящихся в растворе, в то время как относительная плотность зависит как от числа, так и от индивидуальных характеристик растворенных молекул. Важным преимуществом использования оценки осмолярности является возможность сравнения

осмолярности мочи и крови для адекватной оценки функции почек [2, 3, 7, 8].

Еще одним из преимуществ измерения осмоляльности является влияние на удельный вес других соединений, которые присутствуют в моче. И если влияние на удельный вес появления в моче глюкозы и белка, а также влияние температуры изучено (табл. 2), то появление в моче рентгенконтрастных соединений, антибиотиков, осмодиуретиков увеличивает удельный вес непредсказуемым образом [7]. Последний факт продемонстрировал описанный выше случай.

Несмотря на все достоинства, метод определения осмолярности или осмоляльности мочи до сих пор не получил широкого распространения в практике. В КДЛ, как правило, выполняется исследование удельного веса мочи, результат которого следует рассматривать как непрямой метод оценки осмотической концентрации мочи. При этом следует помнить, что удельный вес мочи дает представление о весовой, но не об осмолярной концентрации мочи. В принципе, для определения концентрационной и разводящей функции почек важно знать именно осмолярную концентрацию, так как деятельность этого органа по концентрации и разведению имеет осмотический характер [7]. Однако на практике прибегают к определению удельного веса из-за простоты данного исследования и потому, что при отсутствии патологических компонентов и примерном сохранении нормального соотношения между отдельными соединениями в моче, существует прямая зависимость между удельным весом (S) и осмолярной концентрацией (ОК) (табл. 1). Эту зависимость можно выразить уравнением:

$$\text{ОК} = 33,3 \times S \quad (1),$$

где ОК – осмолярная концентрация в мосмоль/л, S – последние две цифры удельного веса.

Удельный вес мочи у взрослого человека в норме колеблется от 1,002 до 1,028 [2, 4], при этом осмоляльность мочи возрастает примерно на 0,001 на каждые 35–40 мосмоль/л (табл. 1).

Методы исследования удельного веса мочи

Наиболее правильными методом оценки удельного веса мочи является оценка с помощью пикнометра, весов Мора – Вестфаля, криоскопа Бекмана, реотермометра или других, еще более редких в практике КДЛ, методик. Основной причиной ограничения их использования является малая доступность и высокая трудоемкость для лабораторий.

КДЛ на сегодняшний день для оценки удельного веса мочи используют несколько различных методов. Это оценка удельного веса мочи с помощью урометра, рефрактометрический метод и фотометрический метод с применением технологии сухой химии (табл. 3).

Наиболее длительно применяемой в КДЛ является методика оценки удельного веса мочи с помощью урометра (специального ареометра с нанесенными для этой цели делениями в диапазоне от 1,000 до 1,060) (рис. 1).

Данный способ до сих пор является наиболее распространенным методом оценки удельного веса в КДЛ на территории РФ, а также наиболее точным, так как позволяет оценить удельный вес мочи с точностью до третьего знака после запятой (до 0,001). Для оценки удельного веса мочи урометр погружают в образец мочи, которую наливают в узкий цилиндр. Обычно применяют узкий мерный цилиндр (50 мл), в который наливают исследуемый образец мочи, избегая образования пены, и помещают урометр. Учитывая, что моча по отношению к стеклу является жидкостью, смачивающей поверхность стекла, для оценки удельного веса сравнивают положение



Рис. 1. Урометр

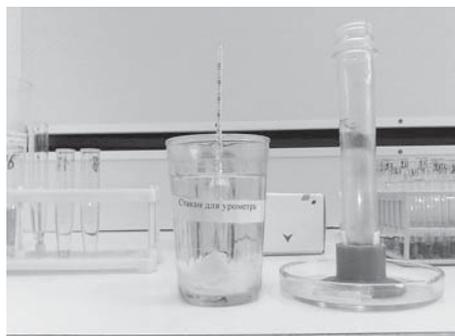


Рис. 2. Фото рабочего места для измерения удельного веса в КДЛ

нижнего края мениска жидкости с делениями шкалы урометра (определяют удельный вес по нижнему мениску).

Для хранения урометра вне периода использования, как правило, применяют емкость с широким горлышком (банку из-под пищевых продуктов или стакан), на дно которой помещают комок ваты или марли для предохранения стеклянного урометра от повреждения и наливают раствор дезинфектанта (3%-й перекиси водорода или др.) (рис. 2).

Существенным недостатком данного метода является отсутствие возможности автоматизации, что резко снижает производительность работы КДЛ, а также зависимость результатов от температуры окружающей среды (табл. 2) и сложность оценки удельного веса мочи при малом объеме образца, например, у новорожденных младенцев или при анурии.

При малом количестве мочи, недостаточном для наполнения цилиндра, ее разводят дистиллированной водой в два или три раза, определяют удельный вес, при этом для оценки последние цифры найденного числа умножают на степень разведения.

Удельный вес можно определить и при наличии совершенно незначительного количества мочи (например, несколько капель, полученных катетером) [4, 5]. По методу Тода, Санфорда и Уэллса в цилиндр наливают смесь из бензола и хлороформа и опускают каплю исследуемой мочи. Если капля идет ко дну, то ее удельный вес выше, а если она остается на поверхности, то он ниже удельного веса смеси. Прибавлением бензола (в том случае, когда капля останется на дне) или хлороформа (в том случае, когда капля идет к поверхности) регулируют смесь таким образом, чтобы капля оставалась среди жидкости, слегка колеблясь. В этом случае удельный вес мочи равен удельному весу смеси, который можно определить урометром [4].

В последние годы широкое распространение получило определение удельного веса мочи с помощью тест-полосок и отражательных фотометров. В основе метода лежит изменение цвета тест-зоны в ходе реакций ионного обмена. Данный метод широко используется в различных моделях отражательных фотометров и тест-полосок к ним [9]. Неоспоримыми достоинствами данной технологии являются простота, оперативность, возможность автоматизации исследований, а комбинация на одной тест-полоске различных диагностиче-

Таблица 3

Сравнительная характеристика методов оценки удельного веса мочи

Наименование	Принцип	Чувствительность	Достоинства	Интерферирующие влияния	
				Завышение результатов	Уменьшение результатов
Оценка урометром	Сравнение плотности мочи и воды с помощью урометра	0,001	Наиболее специфичный и правильный метод оценки удельного веса мочи, не требуются реактивы	Температура ниже температуры калибровки урометра	Температура выше температуры калибровки урометра
Рефрактометрический метод	Оценка преломления луча света в зависимости от концентрации растворенных соединений	0,001	Возможность автоматизации; не требуются реактивы	Определение удельного веса мочи по специальной таблице. Моча различных видов животных (собак, кошек и др.) требует оценки по др. таблицам. Температура незначительно влияет на результат	
Сухая химия (тест-полоски)	Изменение окраски индикатора тест-зоны в результате реакции ионного обмена	Более 0,001	Возможность автоматизации; работа с минимальным объемом мочи		pH мочи выше 6,5

ских полей для определения, наряду с удельным весом мочи и другими показателями, позволяет проводить комплексную оценку химического состава мочи. К существенным недостаткам указанной технологии следует отнести зависимость результатов от pH раствора (табл. 3) и меньшую аналитическую чувствительность. В целом, несмотря на многочисленные достоинства фотометрического определения удельного веса мочи, данный метод является наиболее вариабельным, и его следует использовать для ориентировочной оценки удельного веса мочи, а не для точного измерения.

Еще одним методом, который используют для оценки удельного веса, является рефрактометрический метод. Его

широко применяют сотрудники производственных лабораторий химической, нефтяной, пищевой и фармацевтической промышленности, биологических и санитарно-химических лабораторий, а также и в КДЛ. Метод основан на измерении коэффициента преломления света при прохождении через растворы. Данный метод чаще применяют для оценки бинарных (двухкомпонентных растворов), например, раствор глюкозы, спирта и прочих соединений. В КДЛ данный метод используют для анализа сложных смесей, например, при определении общего белка сыворотки крови или удельного веса мочи. Очевидными достоинствами метода являются простота, отсутствие необходимости в дополнительных реактивах и возможность автоматизации.

Это послужило основанием для его использования в ряде моделей мочевых станций. Однако результаты зависят от сочетания компонентов в растворах. Поэтому каждую индивидуальную смесь характеризует определенная зависимость между содержанием растворенных веществ и показателем преломления, в связи с чем требуется определение такой зависимости (построение калибровочной таблицы, переводящей результаты определения коэффициента преломления в исследуемый показатель, например, удельный вес мочи) или специальная калибровка прибора (рис. 3).

Такую зависимость устанавливают, предварительно определив показатель преломления стандартных смесей растворов и построив индивидуальный калибровочный график. По этому графику определяют концентрацию раствора

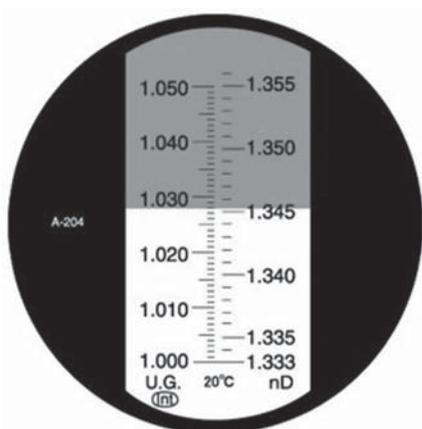


Рис. 3. Внешний вид шкалы рефрактометра для измерения удельного веса

с неизвестным содержанием анализируемых компонентов. К ограничениям метода относится необходимость при анализе мочи человека либо животных использовать различные калибровочные графики. Так, применяют индивидуальные калибровки для оценки с помощью рефрактометрического метода удельного веса мочи человека, собак, кошек и других животных [6].

Таким образом, наиболее правильные результаты оценки удельного веса дает метод с применением урометров.

Клиническое значение удельного веса мочи

Определение удельного веса мочи имеет важное клиническое значение. Удельный вес дает представление о концентрации растворенных в моче веществ. Как говорилось выше, удельный вес первичной мочи равен удельному весу безбелковой крови, то есть примерно 1,010. В зависимости от потребности организма почки могут разводить или концентрировать первичную мочу, выделяя окончательную мочу с удельным весом более низким или более высоким, чем удельный вес первичной мочи, и колеблющимся в диапазоне от 1,001 до 1,040.

Если у исследуемого больного удельный вес в разовой моче доходит до 1,028, концентрационная способность почек считается нормальной. Если удельный вес утренней порции мочи в многократно исследованных анализах не достигает 1,028, то это расценивается как возможный признак ослабления концентрационной способности почек, причем нарушение тем значительнее, чем больше удельный вес приближается к точке изостенурии (примерно 1,010) – значению, равному удельной плотности плазмы крови.

Продолжительное выделение мочи с удельным весом, равным удельному весу первичной мочи (примерно 1,010), называется изостенурия (isosthenuria).

Изостенурия свидетельствует об очень тяжелом поражении почек с формированием хронической почечной недостаточности).

При частичной утрате почками функции концентрации и разведения, удельный вес мочи длительно колеблется на несколько единиц выше и ниже точки изостену-

рии (1,007–1,015). Это состояние называется гипостенурия (hyposthenuria) и встречается в практике чаще.

Максимальная нижняя граница удельного веса мочи при здоровых почках не определена с абсолютной точностью. Это объясняется меньшими возможностями отклонения в удельном весе (диапазон: 1,000–1,010). Обыкновенно считают, что удельный вес 1,003–1,004 является признаком вполне достаточной способности почек к разведению.

У детей до трех-четырёх лет нормальная минимальная верхняя граница ниже, чем у детей старшего возраста и у взрослых. Этой границей считают удельный вес 1,025 [2, 4]. Почки новорожденного в первые дни после рождения не могут концентрировать и разводить (физиологическая гипо- и изостенурия). Это выражается в низких величинах удельного веса мочи.

Следует учитывать, что более точным, хотя и значительно более трудоемким, чем определение удельного веса, является прямое определение осмомолярной концентрации, выраженной в миллиосмомолях на литр [8].

к сведению

Нормальная осмолярная концентрация мочи у взрослого человека в среднем около 1400 мосмоль/л. У новорожденного величины колеблются от 100 до 500 мосмоль/л (физиологическая гипо- или изостенурия).

Исследование удельного веса мочи клиницисты используют не только для оценки удельного веса мочи в разовой порции, но и при выполнении различных функциональных геморенальных проб:

- ~ проба Зимницкого;
- ~ проба Фольгарда (проба на разведение и концентрацию мочи).

Проба Зимницкого проводится в естественных условиях и позволяет оценить концентрационную способность почек в физиологических условиях. Условием правильного выполнения пробы является исключение избыточного или ограниченного употребления жидкости. Пациент находится в обычных условиях, принимает обычную пищу, но учитывает количество дополнительно выпиваемой жидкости.

Заранее готовят восемь чистых контейнеров для сбора мочи, каждый из них маркируют. В контейнеры собирают порции мочи в определенные периоды:

- 1-й контейнер – с 06:00 до 09:00 часов;
- 2-й – с 09:00 до 12:00;
- 3-й – с 12:00 до 15:00;
- 4-й – с 15:00 до 18:00;
- 5-й – с 18:00 до 21:00;
- 6-й – с 21:00 до 24:00;
- 7-й – с 24:00 до 03:00;
- 8-й – с 03:00 до 06:00.

Все порции мочи доставляют в КДЛ и определяют их объем и удельный вес. Кроме того, оценивают суточный диурез (сумма объема всех порций), дневной диурез (суммарный объем мочи, выделенный с 6 часов утра до 18 часов вечера) и ночной диурез (суммарный объем мочи, выделенный с 18 часов вечера до 6 часов утра).

Для нормальной функции почек характерно:

- ~ суточный диурез около 1,5 л (от 1 до 2 л);
- ~ выделение с мочой 50–80 процентов от объема всей выпитой за сутки жидкости;
- ~ преобладание дневного диуреза (2/3 суточного диуреза) над ночным (1/3 суточного диуреза);
- ~ большие колебания удельного веса в течение суток (от 1,003 до 1,028) и объема (от 50 до 400 мл); удельный вес хотя бы в одной порции не ниже 1,020–1,022.

Клиническое значение пробы Зимницкого определяется простотой и доступностью ее выполнения даже при минимальной оснащенности КДЛ. При равенстве дневного и ночного диуреза или при преобладании ночного диуреза следует исключить хроническую недостаточность кровообращения и хроническое заболевание почек с нарушением их функции. Наиболее рано отклонения выявляются при возникновении тубулярного типа почечной недостаточности, например, при развитии тубулоинтерстициального синдрома, наступающего прежде всего при интерстициальном нефрите и хроническом пиелонефрите, а также ряде наследственных и врожденных заболеваний почек [2, 3].

Проба Фольгарда, в отличие от пробы Зимницкого, проводится в условиях искусственного водного режима.

В классическом варианте пробу выполняют в два этапа: на первом выполняют водную нагрузку для оценки возможности почек к разведению первичной мочи, а на втором – способности почек к концентрированию мочи в условиях ограниченного приема воды. При этом следует учитывать, что при заболеваниях почек способность к разведению сохраняется очень долго, а концентрационная способность нарушается значительно раньше, поэтому чаще применяется сокращенный вариант пробы Фольгарда (проба на сухоедение).

Сокращенный вариант выполняют следующим способом. Накануне дня исследования ограничивают прием жидкой пищи (ужин без приема жидкости). В день исследования больной не получает жидкости, фруктов, супов и съедает завтрак всухомятку. Мочу собирают по мере ее отделения, обычно с промежутками 2–3 часа, с 6 утра до 18 часов. Определяют количество мочи и удельную плотность в каждой плотности.

В норме – со второй-третьей порции относительный объем мочи уменьшается, а относительная плотность мочи возрастает и может достичь 1,030–1,045. Однако следует помнить, что у новорожденных детей и детей грудного возраста изменения в объеме и удельном весе значительно менее выражены.

Таким образом, оценка удельного веса мочи используется в практике КДЛ и по-прежнему широко востребована клиницистами.

Список использованной литературы

1. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник // Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. / Под ред. В.В. Меньшикова. / М.: Медицина. 1987. 368 с.
2. Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, эякулят. / М. – Тверь: ООО «Издательство “Триада”». 2005. 206 с.
3. Морозова И.И., Романова Л.А., Соснин Д.Ю. Общеклинические (химико-микроскопические) исследования // Клиническая лабораторная диагностика. / Под ред. профессора Долгова В.В. / М. Лабдиаг. 2017. Т. 1. С. 204–295.

4. Тодоров Й.Т. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. // София. Медицина и физкультура. 1963. 875 с.
5. Bowler R.G. A simple titration method for determining the specific gravity on one drop of urine. // J. clin. Path. 1951. Vol. 4. P. 491–495.
6. Brock A.P., Grunkemeyer V.L., Fry M.M., Hall J.S., Bartges J.W. Comparison of osmolality and refractometric readings of Hispaniolan Amazon parrot (*Amazona ventralis*) urine. // J Avian Med Surg. 2013. Vol. 27. P. 264–268.
7. Chadha V., Garg U., Alon U.S. Measurement of urinary concentration: a critical appraisal of methodologies. // *Pediatr Nephrol.* 2001. Vol. 16. P. 374–382.
8. Samethkul V., Choojitarom K., Ingsathit A., Radinahamed P. The correlation between urine specific gravity and urine osmolality in patients with hyponatremia. *International Journal of Sciences: basic and Applied Research.* 2017. Vol. 31. – No 1. – P. 181–189.
9. Stuempfle K.J., Drury D.G. Comparison of 3 methods to assess urine specific gravity in collegiate wrestlers. // *Journal of Athletic Training.* 2003. Vol. 38. P. 315–319.
10. Voinescu G.C., Shoemaker M., Moore H., Khanna R., Nolph K.D. The relationship between urine osmolality and specific gravity. // *Am J Med Sci.* 2002. Vol. 323. P. 39–42.
11. Zwelling L.A., Balow J.E. Hypersthenuria in high-dose carbenicillin therapy. // *Ann Intern Med.* 1978. Vol. 89. P. 225–226.
12. Yeh H-C., Lin Y-S., Kuo C-C. et al. Urine osmolality in the US population: Implications for environmental biomonitoring. // *Environmental research.* 2015. Vol. 136. P. 482–490.



Традиционные и современные подходы к исследованию мочи.
Общий анализ и оценка цитокинового профиля

Цитокиновый профиль мочи в диагностике поражения почечной ткани при пиелонефритах

Н.Б. Захарова

д-р мед. наук, проф., директор Центральной научно-исследовательской лаборатории,

Р.В. Лях

аспирант кафедры урологии,

А.Н. Понукалин

канд. мед. наук, доцент кафедры урологии

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
г. Саратов,

В.И. Офицеров

д-р биол. наук, зам. директора по научной работе,

Ю.Г. Дружинина

научный сотрудник лаборатории цитокинов

АО «Вектор Бест», г. Новосибирск

В настоящее время установлен ряд маркеров, определяемых в моче, которые могут отражать степень выраженности повреждения почечной ткани и развитие процессов тубулоинтерстициального фиброза до изменений функции почек. Также предложен ряд биомаркеров, определение которых в крови и моче может быть использовано для оценки острого повреждения почек. Для оценки функционального состояния почек, эффективности проведенной терапии и прогнозирования развития хронической болезни почек обследовано 70 человек (40 пациентов с острым пиелонефритом без и с лабораторными признаками нарушения функции почек и 30 практически здоровых лиц). Исследован уровень экспрессии цитокинов с мочой при поступлении пациента в стационар –

до начала антибактериальной терапии и на 6–7-е сутки после начала лечения. Установлено, что при выписке из стационара через 6–7 суток от начала лечения у всех больных пиелонефритом при положительной клинической картине заболевания сохраняются повышенные уровни провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-18, что говорит о сохраняющемся патологическом процессе в паренхиме почек, который может быть причиной развития в дальнейшем хронических форм тубулоинтерстициального воспаления. Мониторинг концентрации хемокинов (MCP-1, IL-8), VEGF и IL-18 в моче – доступный неинвазивный метод исследования, позволяющий оценить выраженность воспалительного процесса, тяжесть поражения почечной паренхимы и вероятность развития хронической болезни почек у пациентов после перенесенного пиелонефрита.

В современных руководствах и клинических рекомендациях – как отечественных, так и зарубежных – до настоящего времени насчитывается ограниченное число маркеров заболевания почек. К ним относятся: повышение уровня мочевины и креатинина сыворотки крови, изменения содержания электролитов, снижение скорости клубочковой фильтрации и др. [12].

Поиск надежных, специфичных, доступных лабораторных маркеров, которые можно широко применять в клинической практике на ранних стадиях поражения почек, представляет собой одно из актуальных направлений исследований [6, 25].

Маркеры воспалительного процесса в мочевыводящих путях и почках

Опубликованы результаты исследований, в которых данные о концентрации интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-8, рецепторного антагониста IL-1 (IL-1RA), фактора некроза опухоли (TNF- α), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и С-реактивного белка (СРБ) были успешно использованы в качестве показателей активности воспалительного процесса и фиброзной трансформации тубулоинтерстициальной ткани почек при пиелонефритах (ПН) [1, 7, 8, 27].

Показано, что определение концентрации IL-6, IL-8, MCP-1, IL-1RA и CRP в моче больных первичным ПН позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать ранние стадии развития воспаления, а VEGF – определить степень ишемии почечной паренхимы и прогнозировать развитие интерстициального фиброза [4, 5, 14].

к сведению

Для проведения таких исследований имеются как доступные наборы реагентов (в том числе отечественного производства), так и соответствующее оборудование в большинстве лабораторий.

Маркеры острого повреждения почек и неблагоприятного прогноза

За последние годы установлен ряд лабораторных маркеров, определяемых в сыворотке крови и моче, которые могут отражать степень выраженности повреждения почечной ткани и развитие процессов тубулоинтерстициального фиброза до изменений функции почек [10, 11, 13–16]. Так, содержание в моче некоторых белков (белок, связывающий витамин D, ретинол-связывающий белок, β 2-микроглобулин и α 1-микроглобулин) считают маркерами канальцевой дисфункции, которые позволяют предположить патологическое отклонение от нормальной канальцевой реабсорбции [21]. Также предложен ряд биомаркеров, определение которых в крови и моче может быть использовано для оценки острого повреждения почек. Большинство биомаркеров представляют собой соединения и белки, экскретируемые канальцевым аппаратом почки при его повреждении различными агентами (бактериальными и т. д.) [24]. Концентрация цистатина С в крови рассматривается как потенциальный ранний биомаркер острого повреждения почек. В то же время цистатин С не считается маркером почечного тубулярного повреждения, а скорее альтернативным креатинину, более точным тестом для оценки скорости клубочковой фильтрации [23]. Содержание в сыворотке крови нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина (Neutrophil

geletinase-associated lipocalin, NGAL) коррелирует с уровнем креатинина в моче и величиной СКФ [3, 22]. Подъем концентрации в моче еще одного параметра, молекулы-1 почечного повреждения (Kidney injury molecule-1, KIM-1), также имеет высокую чувствительность для выявления формирующегося острого повреждения почек.

Уровень KIM-1 в моче относится к наиболее прогностически значимому маркеру неблагоприятного исхода [27]. Нарастание содержания в сыворотке крови и моче провоспалительного цитокина – IL-18 считается признаком агрессивного нефротоксического воздействия проводимой терапии [28].

к сведению

Перечисленные биомаркеры могут быть использованы для оценки степени восстановления функции почек, повторных эпизодов острого повреждения или ухудшения течения уже имеющейся хронической болезни почек.

Результаты исследования перечисленных биомаркеров при хронических и острых воспалительных заболеваниях почек и мочевыводящих путей в динамике дают возможность подобрать пациенту адекватные методы лечения, позволяющие остановить или замедлить прогрессирование заболевания.

Возможности лабораторной диагностики острого пиелонефрита

Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний почек и мочевыводящих путей во всех возрастных группах, как известно, является ПН [2, 26]. Современные представления о патогенезе и диагностике как острого, так и хронического ПН основаны на геномных, постгеномных исследованиях иммунных механизмов развития заболевания. Бактериальные агенты, вызывающие развитие острого ПН, приводят к изменению структурно-функциональных свойств и метаболизма эпителия мочевых путей. Все это сопровождается индукцией провоспалительных цитокинов, приводящей к инфильтрации тканевых структур, окружающих мочевыводящие пути, ней-

трофилами и макрофагами, становится причиной дистрофии канальцевого эпителия. При ПН поражение почек развивается в результате как одновременно развивающегося поражения канальцев, так и интерстициального компонента. Следствием данных процессов становится формирование тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ). Последний возникает вследствие активации проксимальных тубулярных клеток, секретирующих хемокины и цитокины, что поддерживает активность воспалительных процессов в интерстициальной ткани почек, вызывает миотрансформацию интерстициальных фибробластов, фиброз и апоптоз. ТИФ при ПН считают основной причиной ремоделирования почечной паренхимы с дальнейшим развитием хронической болезни почек и почечной недостаточности [9, 19].

Совершенствование методов диагностики и эффективно-го лечения ПН и его осложнений связывают с исследованием в моче молекулярных маркеров повреждения почечной паренхимы и мочевыводящих путей: цитокинов, белков острой фазы, факторов ангиогенеза и фиброгенеза, играющих важную роль в формировании нефросклероза [17, 18, 20].

Исследование таких белков в моче, как IL-8, MCP-1, VEGF и IL-18, можно считать неинвазивной и безопасной для пациентов технологией диагностики и мониторинга, прогнозирования течения острого ПН, позволяющей повысить информативность и диагностическую ценность рутинных методов диагностики и снизить процент диагностических ошибок.

к сведению

Для изучения диагностического значения количественного анализа спектра цитокинов (уровня хемокинов (IL-8, MCP-1), VEGF и IL-18) в моче больных ПН обследовали 70 человек, среди которых были 40 больных острым ПН и 30 практически здоровых лиц. Выполнено комплексное обследование больных методами изучения жалоб и сбора анамнеза, а также обзорной и экскреторной урографии, ультразвукового исследования, общеклинических анализов крови и мочи; определено содержание креатинина в сыворотке крови (СКр) и с помощью расчетного уравнения (СКД-ЕРІ 2009) – величина скорости клубочковой фильтрации (рСКФ).

Больные острым ПН по результатам общеклинического обследования были разделены на 2 группы: с лабораторными проявлениями острого повреждения почек (ОПП) и без проявлений. Термин «острое повреждение почек» предложен в 2005 году рабочей группой международного консорциума AKIN (Acute Kidney Injury Network) и в 2012 году несколько изменен Международной организацией по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (KDIGO); утвержден Клиническими рекомендациями научного общества нефрологов России (2014). Для ОПП предложено единое определение, включающее присутствие любого из следующих признаков: увеличение сКр более 0,3 мг/дл (более 26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч или более чем в 1,5 раза от известного в течение последних 7 дней исходного значения, диурез менее 0,5 мл/кг/ч в течение последних 6 ч. ОПП диагностируют при выявлении хотя бы одного критерия по стадиям от 1 до 3.

У 18 пациентов с острым ПН выявлена неолитургическая, 1-я стадия ОПП, при которой повышение сКр $\geq 26,5$ мкмоль/л, снижение рСКФ < 90 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. Кроме того, критериями включения в исследование было наличие у пациента основной группы признаков острого необструктивного ПН, подтвержденного входящими в стандарт оказания медицинской помощи клиническими (изучение жалоб, сбор анамнеза, физикальные методы обследования), лабораторными (ОАК, биохимический анализ крови, ОАМ, проба Нечипоренко, посев мочи), инструментальными методами исследования (УЗИ, ЭУГ); согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие обструкции мочевыводящих путей, доказанный врожденный или приобретенный иммунодефицит, наличие онкоурологических заболеваний любой локализации, отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам проведена антибактериальная терапия. Использовали препараты: амикацин, метрогил, ципринол, цефтриаксон. При бактериологическом анализе мочи были выявлены преимущественно такие возбудители, как *Escherichia coli*, *Enterococcus*. Исследование уровня экскреции маркеров воспалительного процесса с мочой проводили при

поступлении пациента в стационар, до начала антибактериальной терапии (1-я точка) и на 6–7-е сутки после начала лечения (2-я точка), перед выпиской пациентов из стационара. У всех пациентов отмечена положительная клиническая картина в течении заболевания, подтвержденная стандартными инструментальными и лабораторными методами обследования (отсутствие воспалительных изменений в общеклинических анализах крови и мочи, нормализация показателей сКр и восстановление рСКФ). Уровень биомаркеров в моче определяли методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием реактивов АО «Вектор-Бест». Различия в клинических данных и клинические переменные сравнивали с помощью ранговых корреляций Спирмена и *t*-критерия.

Использовали 1-ю порцию утренней мочи, собранную в специальные стаканы с крышками, в которые предварительно было внесено 20 мкл раствора ProClin 300 (SUPELCO, США).

Как видно из полученных данных, до начала лечения концентрация IL-8, VEGF, MCP-1 в моче больных острым ПН была значительно выше по сравнению с контрольной группой условно здоровых лиц (таблица).

Цитокиновый профиль мочи у больных острым пиелонефритом

Показатель	Концентрация цитокинов (M ± m), пг/мл				
	Контрольная группа, n = 30	Пациенты с острым ПН. Лабораторные признаки ОПП			
		не выявлены, n = 22		выявлены, n = 18	
		1-я точка	2-я точка	1-я точка	2-я точка
IL-18	38,9 ± 2,8	42 ± 2,5	26,8 ± 2,1	95,8 ± 7,8*	52,0 ± 4,5*
IL-8	9,8 ± 0,3	152,4 ± 2,1*	80,5 ± 2,3*	144,9 ± 3,8*	72,4 ± 4,2*
MCP-1	228,8 ± 5,8	1071,3 ± 21,6*	663,3 ± 28,7*	1242,8 ± 9,5*	795,4 ± 7,8*
VEGF	32,2 ± 1,7	212,8 ± 5,9*	71,5 ± 4,2*	372 ± 6,4*	169,8 ± 5,4*

Примечание. * – $p \leq 0,05$.

После завершения терапии (2-я точка) отмечено снижение уровней всех 4 биомаркеров. Однако при этом у пациентов с ПН и лабораторными признаками ОПП концентрация IL-8, VEGF, MCP-1 и IL-18 в моче осталась выше нормальных значений в 7,4, 5,3, 3,4 и 1,3 раза соответственно. Повышенная продукция MCP-1 играет важную роль в формировании ин-

фильтратов в почечной паренхиме, ремоделировании почечного кровотока и развитии тканевой гипоксии – главного индуктора выработки VEGF. Сохранение повышенных уровней провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-18 (продуцируемого эпителиальными клетками дистальных канальцев) после острого ПН без и с лабораторными признаками ОПП, очевидно, является одним из признаков дальнейшего развития хронических форм тубулоинтерстициального воспаления. Особое диагностическое значение при определении тяжести поражения почечной паренхимы и дальнейшего формирования хронической болезни почек приобретает нарастание уровня IL-18. Данный интерлейкин считается провоспалительным цитокином, структурно подобным IL-1, экспрессируемым эпителиальными клетками дистальных канальцев. Эти клетки содержат основные компоненты, необходимые для высвобождения активной формы IL-18, а именно про-IL-18 и внутриклеточные протеазы цистеин каспазы-1. Последние преобразуют проформу IL-18 в его активную форму, которая затем выходит из клеток и может экскретироваться с мочой при острой почечной недостаточности. При анализе по методу Спирмена нами выявлена достоверная прямая корреляция концентрации IL-18 в моче и СКФ у больных ПН с лабораторными признаками ОПП после завершения лечения. Повышенное содержание в моче IL-18 у больных ПН через 5–6 дней от начала лечения (2-я точка) на этапе выписки пациентов из стационара может быть использован для количественной оценки степени острого ишемического и/или канальцевого повреждения почек или начала развития ОПП. Мониторинг концентрации хемокинов, VEGF и IL-18 в моче – неинвазивный и доступный для применения метод исследования. Изучение цитокинового профиля мочи у больных ПН позволяет дать оценку выраженности воспалительного процесса, тяжести поражения почечной паренхимы и дальнейшего формирования хронической болезни почек у больных ПН на этапе амбулаторного наблюдения после выписки из стационара.

Данные маркеры можно считать маркерами-кандидатами, определение которых в дальнейшем позволит верифицировать тяжесть тубулоинтерстициального повреждения почечной паренхимы, расширив возможности неинвазивной диагностики начальных стадий хронической болезни почек.

Список использованной литературы

1. Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С. и др. Современные биомаркеры острого повреждения почек // Вестник Татарстана. 2014. Т. 7 (583). С. 22–27.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г. и др. Анализ уро-нефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012), по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 2. С. 3–12.
3. Белохвостикова Т.С., Орлова Г.М., Фатахова О.А. и др. Липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, у больных с хронической болезнью почек: клинко-лабораторные взаимосвязи // Нефрология и диализ. 2011. № 3. С. 268–269.
4. Бобкова И.Н. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите // Терапевтический архив. 2007. № 6. С. 10–15.
5. Вараксин Н.А., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н. и др. Цитокины и С-реактивный белок при первичном пиелонефрите: сравнение диагностической значимости концентрации в моче и сыворотке крови // Новости «Вектор-Бест». 2012. № 64. С. 3–9.
6. Вельков В.В., Резникова О.И. Новые возможности для лабораторной диагностики хронической и острой ренальной дисфункции // Клинико-лабораторный консилиум. 2011. № 3. С. 26–30.
7. Глыбочко П.В., Захарова Н.Б., Россоловский А.Н. и др. Диагностическое значение подъема уровня провоспалительных цитокинов в моче при обострении хронического калькулезного пиелонефрита // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. № 2. прил. С. 143–144.
8. Захарова Н.Б., Долгов А.Б., Иноземцева Н.Д., Блюмберг Б.И. Биомаркеры инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей // Справочник заведующего КДЛ. 2013. № 2. С. 48–59.
9. Земченков А.Ю., Томилина Н.А. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций К/DOQI по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек) // Нефрология и диализ. 2004. № 6. С. 204–220.

10. Крайдашенко О.В., Долинная М.А. Роль биомаркеров в оценке характера повреждений почек у больных с гипертонической болезнью // Клиническая нефрология. 2014. № 3. С. 23–25.
11. Морозов Д.А., Морозова О.Л., Захарова Н.Б., Лакомова Д.Ю. Патогенетические основы и современные проблемы диагностики хронического обструктивного пиелонефрита у детей // Урология. 2013. № 2. С. 129–134.
12. Новоселова О.В., Волынчик Е.П., Кононова С.В. и др. Клиническое значение качественного и количественного анализа белкового состава мочи // Лаборатория. 2006. № 1. С. 7–9.
13. Попков В.М., Долгов А.Б., Захарова Н.Б. и др. Мочевые биомаркеры при остром пиелонефрите // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. № 1. С. 110–115.
14. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями // Нефрология. 2013. № 1. С. 60–69.
15. Ребров А.П., Захарова Н.Б., Оксеньчук А.Н. и др. Диагностическое значение определения биомаркеров в сыворотке крови и моче больных системной красной волчанкой // Клиническая нефрология. 2014. Т. 1. С. 10–14.
16. Сереженков А.В., Горелов А.И. Цитокиновый профиль крови пациентов с хроническим пиелонефритом // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2013. № 1. С. 510–512.
17. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых. СПб.: Левша, 2008. С. 51.
18. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. 2005. № 9. С. 7–15.
19. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. Тер. арх. 2005. № 77. С. 87–921.
20. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрес-

сирующих заболеваниях почек // Нефрология и диализ. 2006. № 1. С. 26–35.

21. *Damman K., Masson S., Hillege H.L. et al.* Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure // *JACC Heart Fail.* 2013. Vol. 1. P. 417–424.

22. *Jungbauer C.G., Birner C., Jung B. et al.* Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome // *Eur. J. Heart Fail.* 2011. Vol. 13. P. 1104–1110.

23. *Ko G.J., Grigoryev D.N., Linfert D. et al.* Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI to CKD transition // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010. Vol. 298. P. 1472–1483.

24. *Nejat M., Pickering J.W., Walker R.J. et al.* Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit // *Nephrol Dial Transplant.* 2010. Vol. 25. P. 3283–3289.

25. *Otu H., Merchant M.L., Klein J.B.* Proteomics and diabetic nephropathy // *Semin Nephrol.* 2007. Vol. 27. P. 627–636.

26. *Schiepati A., Remuzzi G.* Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implications // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. P. S7–S10.

27. *Shen S.J., Hu Z.X., Li Q.H.* Implications of the changes in serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C in patients with chronic kidney disease // *Nephrology (Carlton).* 2014. Vol. 19. P. 29–35.

28. *Zubowska M., Wyka K., Fendler W. et al.* Interleukin-18 as a Marker of Chronic Nephropathy in Children after Anticancer Treatment // *Disease Markers.* 2013. Vol. 35. P. 811–818.



Традиционные и современные подходы к исследованию мочи.
Общий анализ и оценка цитокинового профиля

Диагностическое значение цитокинов мочи в процессе дренирования больных с обструктивной уропатией

Анастасия Игоревна Хотько

аспирант кафедры урологии,

Наталья Борисовна Захарова

профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, д. м. н.,

Александр Борисович Полозов

профессор кафедры урологии, д. м. н.,

Дмитрий Николаевич Хотько

заведующий урологическим отделением, к. м. н.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Для оценки диагностического значения цитокинового профиля мочи у больных уролитиазом с явлениями обструктивной уропатии в процессе дренирования почки обследовано 66 пациентов с мочекаменной болезнью, проходивших лечение в отделении урологии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России в период с 2015 по 2017 годы. В моче 66 пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрации интерлейкина-8, фактора роста эндотелия сосудов, моноцитарного хемоаттрактантного пептида-1, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Полученные данные позволяют полагать, что у больных с обструктивной уропатией в развитии заболевания значительную роль играет хронический воспалительный процесс, сопровождающийся повреждением клеток канальцев с привлечением большого количества макрофагов и выработкой соответствующих хемокинов.

Одним из направлений совершенствования методов персонализированной медицины является клиническая протеомика. Прежде всего – исследование белкового состава крови и жидкостей тела человека, в том числе мочи как одной из наиболее доступных для анализа [1, 2]. Установлено, что традиционные лабораторные показатели при заболеваниях почек и мочевыводящих путей, такие как повышение мочевины, креатинина, изменения концентрации электролитов, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), параметры анализов мочи (мочевой синдром) могут меняться в зависимости от целого ряда внеренальных факторов (возраст, пол, мышечная масса, статус обезвоживания и др.). Показано, что до 50 процентов нарушений ренальных функций может иметь место еще до повышения уровня креатинина [3, 4].

Белки, выявляемые в моче, имеют различное происхождение: одни фильтруются из плазмы крови, другие поступают из мочевого тракта. Полагают, что белки мочи неплазменного происхождения составляют примерно 50 процентов от всех белков мочи [5]. К ним относятся белки, поступающие из мочеточника, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, добавочных половых желез и почек [6]. Сейчас протеомными методами в моче обнаруживают более 3 тыс. различных белков [7]. Результаты исследований способствовали появлению целой группы надежных, специфичных, доступных лабораторных маркеров, рекомендованных к использованию в клинической практике на ранних стадиях поражения паренхимы почек или мочевого тракта [8, 9, 10, 11, 12, 13].

Большинство биомаркеров представляют собой соединения и белки, экскретируемые канальцевым аппаратом почки при его повреждении различными агентами (бактериальными и т. д.) [14]. Повышенные концентрации в моче интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-8, рецепторного антагониста IL-1 (IL-1RA), фактора некроза опухолей (TNF- α), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и С-реактивного белка (CRP) отнесены к показателям активности воспалительного процесса и фиброзной трансформации тубулоинтерстициальной ткани почек при пиелонефритах [15]. Количественный анализ IL-6, IL-8, MCP-1, IL-1RA и CRP в моче больных первичным пиелонефритом позволяет диагностировать на ранних стадиях развитие воспаления, а VEGF – определить степень ишемии почечной паренхимы и прогнозировать развитие интерстициального фиброза [16, 17].

Для диагностики, мониторинга, прогнозирования течения воспалительного процесса в мочевыводящих путях рекомендовано определение содержания в моче IL-8, MCP-1, VEGF методом иммуноферментного анализа [19]. Упомянутые выше белки мочи рассматриваются в качестве прогностических факторов тяжести, прогрессирования и исхода заболеваний, связанных с хронической болезнью почек [20].

Структурно-функциональные изменения паренхимы почек, касающиеся преимущественно тубулоинтерстиции почки, возникают в результате воспалительного процесса на фоне нарушения пассажа мочи при обструктивной уропатии [21, 22]. Нарастающий выброс с мочой провоспалительных цитокинов с повреждением канальцевого аппарата почки способен в последующем снизить почечную функцию, что в начальном периоде нарушает отток мочи на фоне отсутствия выраженной клинической картины и воспалительных изменений в общем анализе крови и мочи [23]. Отсутствие своевременного разрешения обструкции способно привести к канальцевой атрофии, развитию интерстициального фиброза и воспалению, потере части нефронов и в конечном итоге к необратимому снижению почечной функции. Прогноз определяется длительностью и степенью выраженности обструкции. Восстановление СКФ возможно после разрешения обструкции мочевыводящих путей длительностью не более 3 месяцев [24].

Особый интерес представляет собой характер динамики цитокинового спектра мочи. Оценка динамики и количественный анализ провоспалительных цитокинов в моче представляют интерес для определения сроков удаления конкремента или необходимости восстановления оттока мочи [25].

В современной литературе достаточно большое внимание уделяется поиску маркеров, характеризующих степень восстановления почечной функции. Для оценки диагностического значения цитокинового профиля мочи у больных уролитиазом с явлениями обструктивной уропатии в процессе дренирования почки.

Обследовано 66 пациентов с МКБ, проходивших лечение в отделении урологии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России в период с 2015 по 2017 годы. Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие. В комплекс обследования больных вошли: изучение жалоб и сбор анамнеза, физикальное обследование,

общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, обзорная рентгенография почек и мочевых путей, экскреторная урография, ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная томография с реконструкцией изображения.

В основную группу были включены 33 пациента с наличием конкрементов лоханочно-мочеточникового сегмента размерами от 1 до 2 см. Средний возраст обследуемых лиц составил $45,8 \pm 4,6$ лет (от 25 до 60 лет). Больные имели признаки обструкции верхних мочевыводящих путей по данным инструментальных методов исследования: размеры чашечек почек варьировали от 6 до 10 мм, лоханки 1,8–3,5 см. На момент включения в исследование приступ почечной колики у больных был купирован. Длительность обструкции (время с момента первичного приступа почечной колики) составила от 1,5 до 12 нед, при этом явлений гипертермии в этот период времени отмечено не было. Перед выполнением литотрипсии пациентам с МКБ и обструктивным синдромом выполнялось дренирование почки путем установки чрескожной пункционной нефростомии (ЧПНС) в условиях операционной по принятой методике. Всем больным проводилась стандартная антибактериальная и противовоспалительная терапия.

Группу сравнения составили 30 пациентов с чашечными конкрементами размерами от 1 до 1,5 см, не вызывающими обструкции. Пациенты данной группы были сопоставимы по возрасту и полу с больными обследуемых групп.

Всем пациентам наряду с общеклиническими методами лабораторного исследования осуществлялся забор мочи до установки нефростомического дренажа, а также на 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки после разрешения обструкции. По уровню креатинина сыворотки крови рассчитывали СКФ с помощью уравнения СКД-ЕПІ для представителей европейской расы (www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm; http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm). В моче методом твердофазного ИФА определяли концентрации IL-8, VEGF, MCP-1, гранулоцитарного колонистимулирующего фактора (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагального колонистимулирующего фактора роста (GM-CSF) с использованием наборов реактивов АО «Вектор Бест», Новосибирск, Россия (анализатор Лазурит, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Statistika 10.0, SPSS 13.0. При

статистической обработке применялись методы непараметрического анализа, которые включали вычисление медианы, квартилей вариационного ряда, максимальных и минимальных значений. В качестве критерия достоверности отличия между двумя независимыми группами применялся непараметрический критерий (U) Манна–Уитни. Во всех процедурах статистического анализа достоверным считали различия показателей при $p < 0,05$. Чувствительность и специфичность представленных методик диагностики определялась с помощью построения характеристической кривой (ROC-анализ).

Анализ полученных данных показал, что содержание MCP-1, IL-8, VEGF в моче пациентов с обструктивным синдромом до дренирования превышает уровень данных цитокинов группы сравнения более чем в 2 раза. Медиана концентрации G-CSF в обследуемых группах составляла 8,09 и 7,98 пг/мл, тогда как у пациентов группы сравнения этот фактор в моче не был обнаружен (таблица).

Уровень цитокинов мочи до дренирования у больных с обструктивной уропатией (медиана, 25–75%)

Показатели (пг/мл)	Группа сравнения, n = 30	Основная группа, n = 33
VEGF	223,78 (198,76–245,32)	534,21* (256,31–546,32)
MCP-1	313,65 (280,57–362,47)	643,2* (594,5–651,5)
IL-8	21,55 (19,32–35,78)	43,51* (40,37–46,09)
G-CSF	0	8,09* (6,8–9,92)
GM-CSF	5,35 (5,3–5,7)	7,34 (6,35–8,12)

Примечание: * $p < 0,05$ между группой сравнения и основной группой.

Для оценки диагностической значимости данных маркеров проводился ROC-анализ (рис. 1).

Диагностическая значимость исследуемых показателей составила для VEGF (чувствительность 93,9%, специфичность 100%), IL-8 (чувствительность 98,5%, специфичность 100%), MCP-1 (чувствительность 89,4%, специфичность 95%), GM-CSF (чувствительность 89,4%, специфичность 87%). В процессе разрешения обструкции наблюдается достоверное снижение уровней VEGF, MCP-1, IL-8, GM-CSF в сыворотке крови. Динамика маркеров представлена на рисунках 2–4, 6.

В процессе разрешения обструкции отмечено снижение мочевых уровней VEGF, MCP-1, IL-8. Наибольшие различия показателей отмечены для VEGF и IL-8, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса на фоне обструкции у данных пациентов. Неоднозначна динамика в отношении GM-CSF: незначимое повышение к 14-м суткам, с последующим снижением к 28-м суткам, не достигая значений группы сравнения. В отношении концентрации G-CSF достоверной динамики не выявлено (рис. 5).

При оценке функционального состояния почек у пациентов основной группы выявлено повышение уровня креатинина сыворотки крови до $140 \pm 10,6$ мкмоль/л, снижение СКФ до $55 \pm 13,3$ мл/мин после разрешения обструкции. Проведен корреляционный анализ взаимосвязи уровня креатинина и определяемых маркеров. Выявлена достоверная положительная корреляция уровня креатинина в сыворотке крови и MCP-1 в моче ($r=0,5139$, $p<0,05$) (рис. 7).

Полученные данные позволяют полагать, что у больных с обструктивной уropатией в развитии заболевания значительную роль играет хронический воспалительный процесс, сопровожда-

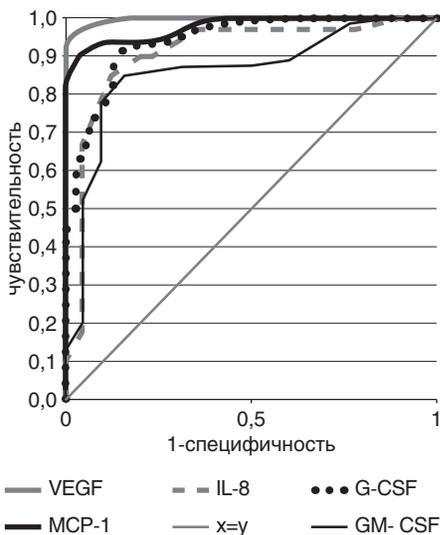


Рис. 1. ROC-кривые чувствительности и специфичности VEGF, MCP-1, IL-8, G-CSF, GM-CSF мочи у больных нефролитиазом

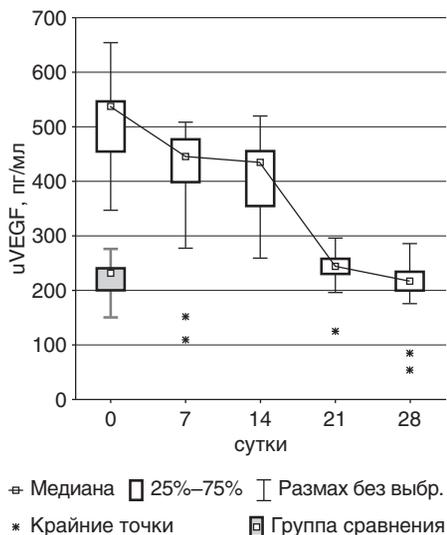


Рис. 2. Динамика уровня VEGF мочи больных с обструктивной уropатией в течение месяца после установки нефростомического дренажа

Традиционные и современные подходы к исследованию мочи.
Общий анализ и оценка цитокинового профиля

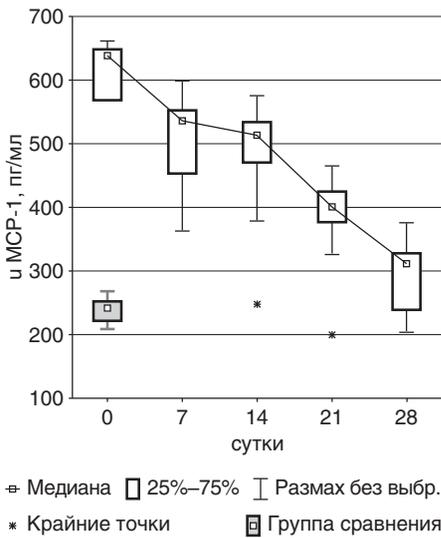


Рис. 3. Динамика уровня MCP-1 мочи больных с обструктивной уропатией в течение месяца после установки нефростомического дренажа

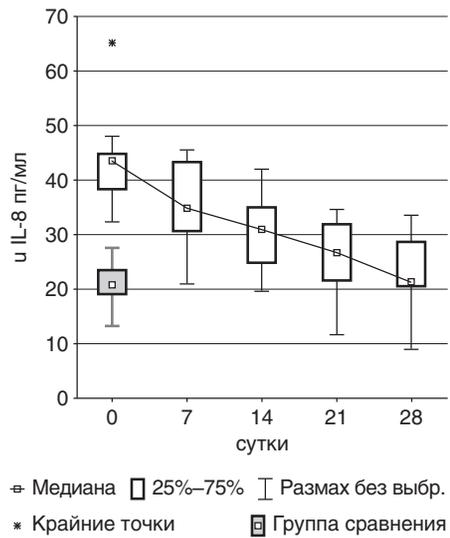


Рис. 4. Динамика уровня IL-8 мочи больных с обструктивной уропатией в течение месяца после установки нефростомического дренажа

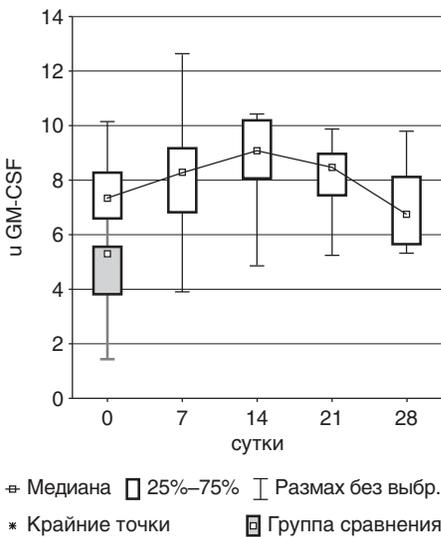


Рис. 5. Динамика уровня G-CSF мочи больных с обструктивной уропатией в течение месяца после установки нефростомического дренажа

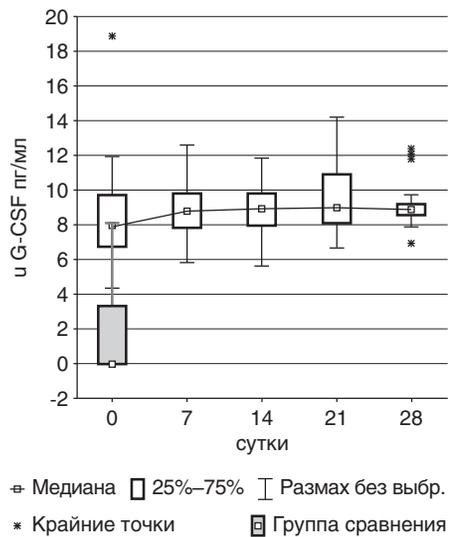


Рис. 6. Динамика уровня GM-CSF мочи у больных с обструктивной уропатией в течение месяца после установки нефростомического дренажа

ющийся повреждением клеток канальцев с привлечением большого количества макрофагов и выработкой соответствующих хемокинов. Проведенное исследование показало, что у пациентов с МКБ и обструктивной уропатией до дренирования частичная обструкция, высокое содержание провоспалительных цитокинов в моче является одной из характеристик активности воспалительного процесса в почечной паренхиме. В процессе дренирования отмечается снижение выделения с мочой IL-8, MCP-1 и VEGF, при этом к 28-м суткам данные показатели достигают уровня группы сравнения. Подъем и снижение в моче MCP-1, IL-8 и VEGF при разрешении обструкции представляют собой процессы, связанные прежде всего с повреждением уроэпителиоцитов. На высоте обструкции повреждение эпителиальной выстилки канальцев почек приводит к активации эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов) и запуску локального иммунного ответа на уровне почечной паренхимы. Повышенный выход в мочу MCP-1 и IL-8 отражают процессы формирования инфильтратов в почечной паренхиме, ремоделирование почечного кровотока и развитие тканевой гипоксии – главного индуктора выработки VEGF (продуцируемого эпителиальными клетками дистальных канальцев) на стадии обострения воспалительного процесса. Полученные результаты показывают перспективность исследования комплекса сывороточного креатинина крови, СКФ и MCP-1 как возможных ориентиров для определения сроков второго этапа оперативного лечения.

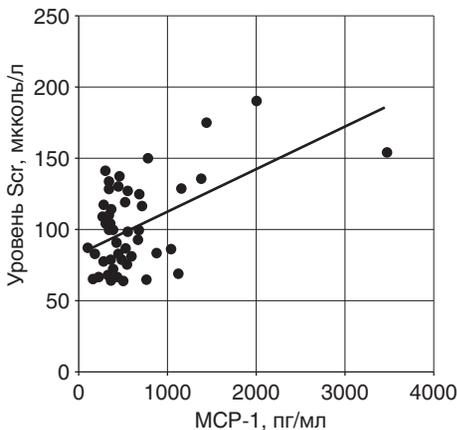


Рис. 7. Корреляционная зависимость уровня креатинина в крови и MCP-1 в моче у больных с обструкцией

Список использованной литературы

1. Сучков С.В. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии / С.В. Сучков, Д.А. Гнатенко, Д.С. Костюшев и др. // Вестник РАМН. 2013. № 1. С. 65–71.
2. Ozer J.S., Dieterle F., Troth S. et al. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function // *Nat. Biotechnol.* 2010. Vol. 28. P. 486–494.
3. Земченков А.Ю., Томилина Н.А. «K/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций K/DOQI по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек) // *Нефрология и диализ.* 2004. №6. С. 204–220.
4. Вельков В.В., Резникова О.И. Новые возможности для лабораторной диагностики хронической и острой ренальной дисфункции // *Клинико-лабораторный консилиум.* 2011. № 3. С. 26–30.
5. Oh J., Pyo J.H., Jo E.H., et al. Establishment of a near-standard two-dimensional human urine proteomic map // *Proteomics.* 2004. Vol. 4. P. 3485–3497.
6. Hoorn E.J., Hoffert J.D., Knepper M.A. The application of DIGE-based proteomics to renal physiology // *Nephron. Physiol.* 2006. Vol. 104. P. 61–72.
7. Thongboonkerd V. Practical points in urinary proteomics // *J. Proteome Res.* 2007. Vol. 6. P. 3881–3890.
8. Wu J., Gao Y. Physiological conditions can be reflected in human urine proteome and metabolome // *Expert Review of Proteomics.* 2015. Vol. 12. P. 623–636.
9. Krochmal M., Fernandes M., Filip S., et al. PeptiCKDdb – peptide and protein-centric database for the investigation of genesis and progression of chronic kidney disease. Database (Oxford), 2016. P. 128.
10. Yamamoto T. Proteomics database in chronic kidney disease // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2010. Vol. 17. P. 487–492.
11. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Обзор патофизиологии острого повреждения почек. М.: МИА, 2015. С. 30–79.

Полный список литературы находится в редакции.