

Сравнительная характеристика кристаллогенной активности мочи детей с нефрологической патологией

Мартусевич А. К.

*д.б.н., заведующий лабораторией биокристалломики и свободнорадикальной медицины¹,
руководитель лаборатории медицинской биофизики²*

Козлова Л. М.

врач-нефролог³

¹Кировский государственный медицинский университет, г. Киров

²Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр, г. Нижний Новгород

³Нижегородская областная детская клиническая больница, г. Нижний Новгород

Ответственный автор – Мартусевич А.К., E-mail: cryst-mart@yandex.ru

Аннотация

Целью исследования явилось уточнение особенностей кристаллогенной активности мочи у детей с дизметаболической нефропатией и мочекаменной болезнью. Методом классической кристаллоскопии исследованы кристаллогенные свойства образцов мочи 44 здоровых детей, а также детей с дизметаболической нефропатией (n=22) и мочекаменной болезнью (n=26). Установлено, что кристаллогенные свойства мочи детей существенно и специфично трансформируются при нефрологической патологии, в том числе – при дизметаболической нефропатии и мочекаменной болезни.

Ключевые слова: кристаллизация, моча, дети, дизметаболическая нефропатия, мочекаменная болезнь

Распространенность нефрологической патологии среди детского населения России сохраняется на высоких значениях на протяжении многих десятилетий без отчетливой тенденции к снижению [1-3]. Это в полной мере относится и к результату патологического минералообразования в почках и мочевыводящих путях – уролитиазу, распространенность которого колеблется от 60 до 186% [2, 4, 5]. На этом основании своевременная диагностика уролитиаза и иных дизметаболических нарушений функционирования почек остается серьезной проблемой. Несмотря на возможности современной ультразвуковой диагностики, сохраняются затруднения в раннем выявлении и, следовательно, профилактике прогрессирования сдвигов коллоидной стабильности мочи [1, 4, 6].

В этом плане удобным инструментом могут явиться методы биокристалломики (новой биомедицинской науки, изучающей процессы кристаллизации и структуризации в живых системах [7, 8]), которые способны оценить кристаллогенную активность биологических жидкостей *in vitro* [8, 9], а также осуществлять индивидуализацию и мониторинг эффективности лечения [9-14]. В то же время для решения указанных задач необходимо выделение четких кристаллоскопических «паттернов» рассматриваемой нефрологической патологии. В связи с этим **целью исследования** явилось уточнение особенностей

кристаллогенной активности мочи у детей с дизметаболической нефропатией и мочекаменной болезнью.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование, в которое было включено 92 ребенка в возрасте 7-14 лет. Сформировано 3 группы, сопоставимых по возрастно-половой структуре. Основные группы составили дети с дизметаболической нефропатией (ДН) (n=22), и мочекаменной болезнью (МКБ) (n=26). В группу сравнения были включены практически здоровые дети (n=44), у которых на основании углубленного клинико-лабораторного обследования не выявлено отклонений со стороны мочеполовой системы. Диагнозы «дизметаболическая нефропатия» и «мочекаменная болезнь» были верифицированы клинически и с применением стандартных функционально-лабораторных методов.

Все дети были включены в исследование только после подписания родителями или иными законными представителями информированного согласия.

У всех обследованных лиц однократно получали образцы мочи, для которых изучали кристаллогенные свойства в соответствии с методом классической кристаллоскопии [7-9]. Высушенные микропрепараты оценивали морфологически (путем описания особенностей структуризации высушенного образца биологической жидкости) и визуаметрически (с применением собственной системы параметров) [8, 9]. Основными визуаметрическими показателями, оцениваемыми в балльной шкале, служили кристаллизуемость (отражает количественную сторону кристаллизации – плотность кристаллических элементов в фации), индекс структурности (характеризует сложность структуропостроения), степень деструкции фации (представляет собой индикатор качественной стороны процесса – правильности образования структур) и выраженность краевой зоны микропрепарата.

Полученные данные были обработаны статистически в программном пакете Statistica 6.1 for Windows. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учетом характера распределения признака для оценки статистической значимости различий применяли Н-критерий Краскала-Уоллеса.

Результаты и обсуждение

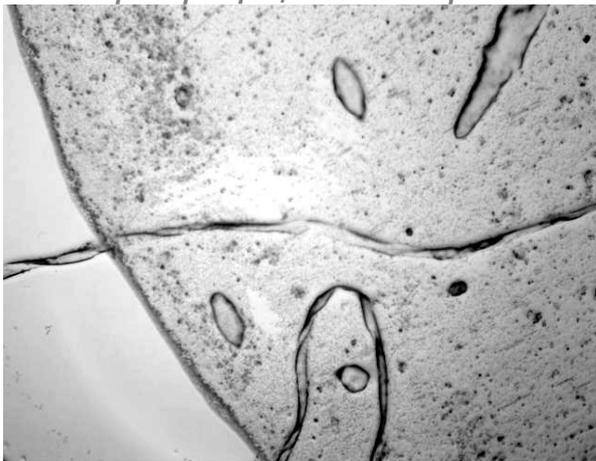
Установлено, что фации мочи практически здоровых детей характеризуются значительной возрастной вариабельностью, однако нами выделены обобщающие характеристики данных кристаллоскопических картин. Так, для дегидратированных образцов мочи

здоровых детей характерно активное кристаллообразование (рис. 1А), протекающее с формированием одиночно-кристаллических элементов, в том числе – единичных крупных линейных структур. При этом указанные элементы имели умеренные признаки деструкции. Краевая зона, в которой концентрируются преимущественно белковые макромолекулы [9, 15, 16], контурируется относительно слабо, что обусловлено отсутствием либо наличием лишь следовых количеств белка в моче здоровых детей.

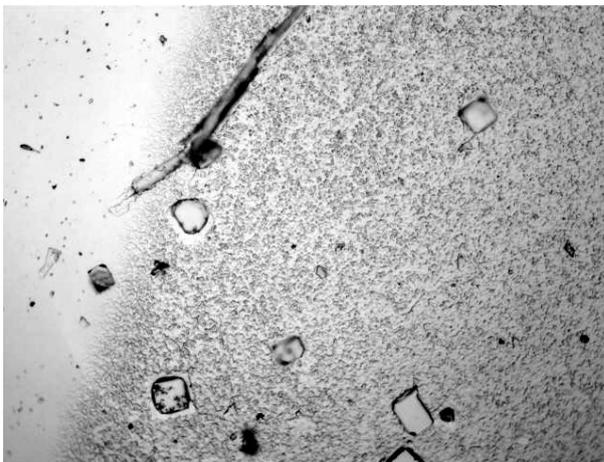
Иную картину структуризации наблюдали у детей, имеющих дизметаболическую нефропатию (рис. 1Б). В этом случае отмечали резкое увеличение плотности кристаллических элементов, что преимущественно происходило за счет мелких кристаллов. Кроме того, регистрировали нарастание степени деструкции структур, а также практически полное исчезновение краевой белковой зоны микропрепаратов.

В противоположность этому, у пациентов с мочекаменной болезнью выявлен принципиально отличный от обнаруженного у здоровых и имеющих дизметаболическую нефропатию детей характер дегидратационной структуризации мочи (рис. 1В).

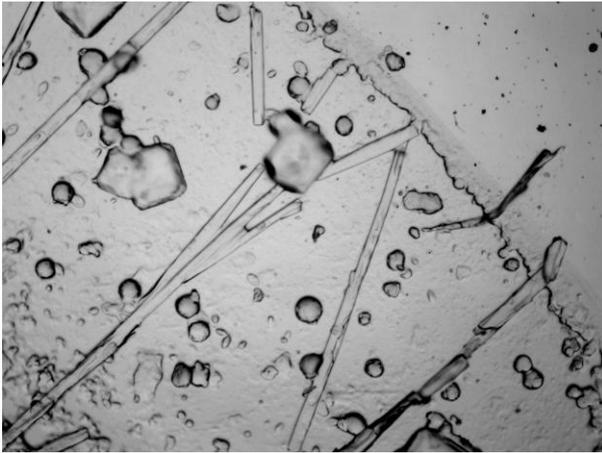
Рис. 1. Примеры фаций мочи здоровых и имеющих нефрологическую патологию детей



А. Моча здорового ребенка



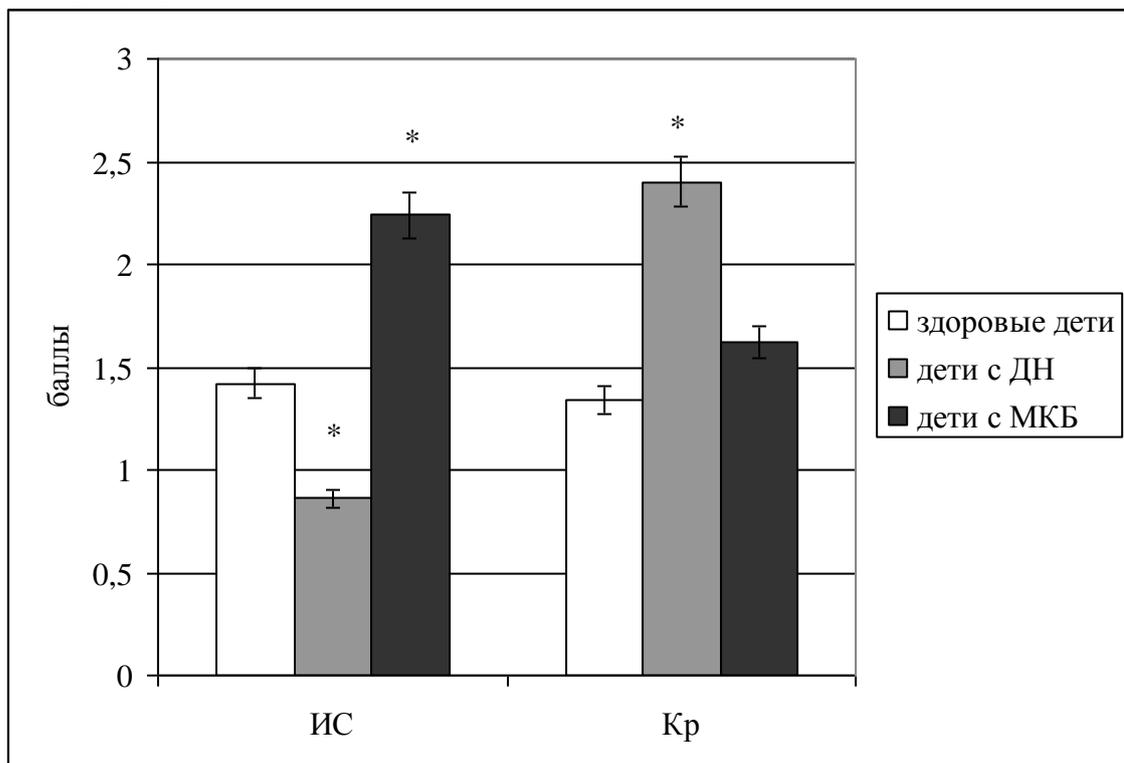
Б. Моча ребенка с дизметаболической нефропатией



В. Моча ребенка с мочекаменной болезнью

Выявлено, что при рассматриваемой патологии трансформируется структура кристаллоскопических фаций биологической жидкости за счет формирования крупных, в первую очередь – дендритных элементов вместо обнаруживаемого в норме и при дизметаболической нефропатии превалирования мелких одиночных кристаллов. Также в микропрепаратах детей с мочекаменной болезнью отмечали высокую степень разрушенности элементов, а также достаточно широкую краевую зону. В составе последней обращает на себя внимание присутствие описанного В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной (2001) феномена кристаллизации солей в белковой зоне [15, 17], что является отображением протеинового дисбаланса в биосреде при изучаемом заболевании.

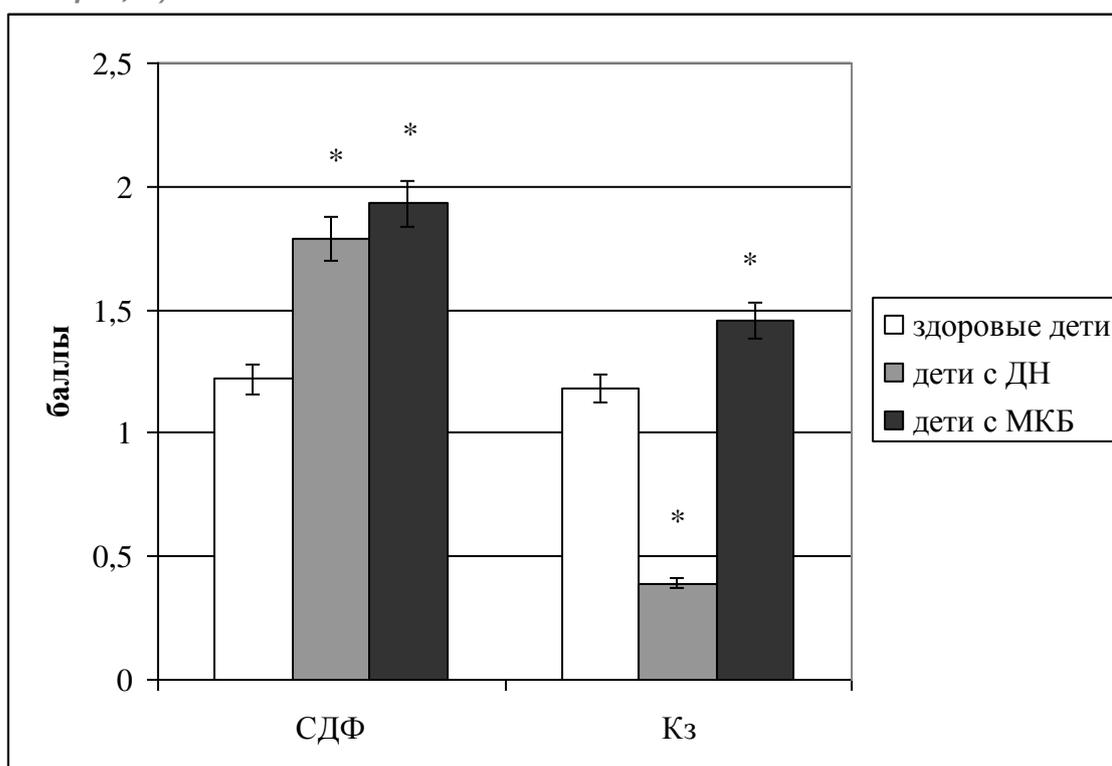
Рис. 2. Уровень индекса структурности (ИС) и кристаллизуемости (Кр) фаций мочи здоровых, имеющих дизметаболическую нефропатию (ДН) и мочекаменную болезнь (МКБ) детей (- статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми детьми $p < 0,05$)*



Выделенные на основании морфологического анализа высушенных микропрепаратов мочи особенности структурообразования биологической жидкости находят подтверждение и верификацию при визаметрической оценке фаций, осуществляемой с помощью полуколичественных показателей (рис. 2 и 3). Установлено, что уровень кристаллизуемости, основного количественного критерия, при дизметаболической нефропатии увеличивается в 1,8 раза по сравнению со значением, выявленным для группы сравнения ($p < 0,05$). Это сопряжено с увеличением количества и плотности кристаллических элементов, что показано на основании морфологического описания микропрепаратов мочи у детей этой группы. Напротив, у пациентов с мочекаменной болезнью существенной динамики по кристаллизуемости не обнаружено (рис. 2).

Индекс структурности, характеризующий сложность структуропостроения элементов, также варьирует у представителей сформированных групп. Так, фации мочи детей с дизметаболической нефропатией демонстрируют более низкое значение параметра по отношению с выявленному для группы сравнения ($p < 0,05$), что является следствием повышения представительства в микропрепаратах мелких одиночных элементов. В отличие от этого, в высушенных образцах биологической жидкости пациентов с уролитиазом наблюдали существенное нарастание индекса структурности, которое, в совокупности с сохранностью уровня кристаллизуемости, свидетельствует об усложнении кристаллических элементов, что и реализуется в превалировании дендритов в данных фациях.

Рис. 3. Степень деструкции фации мочи (СДФ) и выраженность краевой зоны в них (Кз) у здоровых, имеющих дисметаболическую нефропатию (ДН) и мочекаменную болезнь (МКБ) детей (* - статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми детьми $p < 0,05$)



На патологический характер сдвигов собственной кристаллизации мочи указывает единая для обеих рассматриваемых нозологий тенденция – увеличение степени деструкции фации, выраженное в большей степени для мочекаменной болезни (рис. 3). Так, при наличии последней, регистрировали нарастание данного параметра на 58%, тогда как при дизметаболической нефропатии – только на 46% ($p < 0,05$ для обоих случаев по сравнению с уровнем, характерным для группы сравнения).

Представляет определенный интерес изменение выраженности краевой зоны в микропрепаратах биологической жидкости детей сформированных групп (рис. 3). Так, у детей с дизметаболической нефропатией указанный показатель минимизируется относительно группы сравнения, стремясь к околонулевым значениям (снижение в 3 раза; $p < 0,05$), что может быть обусловлено конформационной модификацией и сдвигами физико-химических свойств белков и, следовательно, неспособностью их к полноценной миграции к краю фации [7, 8, 15, 16]. Напротив, при мочекаменной болезни регистрировали умеренное, но статистически значимое расширение размера краевой зоны ($p < 0,05$ по отношению к фациям мочи здоровых детей), что, по нашему мнению, может являться следствием имеющейся у данной категории пациентов протеинурии.

Заключение

Таким образом, кристаллогенные свойства мочи детей существенно и специфично трансформируются при нефрологической патологии, в том числе – при дизметаболической нефропатии и мочекаменной болезни. Несомненно, что выявленные сдвиги сопряжены с патогенезом данных заболеваний и отображают модификацию состава и свойств анализируемой биологической жидкости. Следует отметить, что детальное описание кристаллогенных свойств мочи может способствовать оптимизации ранней диагностики заболеваний почек и разработке инновационных методов мониторинга различных схем лечения, применяемых в отношении данного контингента пациентов.

Литература

1. Игнатова М.С., Коровина Н.А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, 336 с.
2. Длин В.В., Османов И.М., Юрьева Э.А., Новиков П.В. Дисметаболическая нефропатия, мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей. М.: Оверлей, 2005, 232 с.
3. Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. М., 2007, 296 с.
4. Юрьева Э.А., Длин В.В. Диагностический справочник нефролога. М.: Оверлей, 2005, 97 с.
5. Зубаренко А.В., Стоева Т.В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике. Здоровье ребенка, 2009, №4, С. 19-22.

6. Малкоч А.В., Гаврилова В.А. Дисметаболические нефропатии у детей. Лечащий врач, 2006, №1, С. 32-36.
7. Мартусевич А.К. Биокристалломик в молекулярной медицине / Под ред. В.Л. Эмануэля. СПб.: Издательство СПбГМУ – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011, 112 с.
8. Мартусевич А.К., Камакин Н.Ф. Унифицированный алгоритм исследования свободного и инициированного кристаллогенеза биологических жидкостей. Клиническая лабораторная диагностика, 2007, №6, С. 21-24.
9. Martusevich A.K., Kamakin N.F. Crystallography of biological fluid as a method for evaluating its physicochemical characteristics. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2007, Vol. 143, P. 385-388.
10. Дасаева Л.А., Шилов Е.М., Зайцева Л.И. Клиническое значение «Литос-системы» в диагностике мочекаменной болезни. Поликлиника, 2004, №4, С. 30-34.
11. Каликштейн Д.Б., Мороз Л.А., Черняков В.Л. Значение тизиграфического метода исследования мочи. Лабораторное дело, 1981, №2, С. 79-81.
12. Клочков В.В. Место литос-системы в ранней диагностике, профилактике и лечении мочекаменной болезни. Медицинский альманах, 2010, №4, С. 242-244.
13. Клочков В.В., Миков С.Н., Клочков А.В. Комплексная диагностика камнеобразующих солей при нефролитиазе. Вестник новых медицинских технологий, 2010, Т. 17, №1, С. 67-68.
14. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Ранняя диагностика уролитиаза, определение степени его активности и состава камнеобразующих солей мочи (система Литос). Урология и нефрология, 1998, №1, С. 19-23.
15. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризопраз, 2001, 304 с.
16. Залеский М.Г., Эмануэль В.Л. Физико-химическая интерпретация результатов исследования литогенной мочи с помощью диагностикума «Литос-система». Клиническая лабораторная диагностика, 2005, №12, С. 19-23.
17. Шатохина С.Н. Значение биоминерализации в норме и патологии. Медицинская кафедра, 2006, №1, С. 14–20.

Comparative characteristics of urine crystallogenic activity in children with nephrological pathology

Martusevich A. K.

Doct. Biol. Sci., head of laboratory of biocrystallogenics and free radical medicine¹, head of laboratory of medical biophysics²

Kozlova L. M.

Nephrologist³

¹*Kirov State Medical University*

²*Privolzhsky Federal Medical Research Center, Nizhny Novgorod*

³*Nizhny Novgorod Regional Children Clinical Hospital*

Corresponding author Martusevich A.K., E-mail: cryst-mart@yandex.ru

Abstract

The aim of the study was to clarify the characteristics of crystallogenic activity of the urine in children with dismetabolic nephropathy and urolithiasis. We used method of classic crystalloscopy for the estimation of crystallogenic properties of urine samples from 44 healthy children and children with dismetabolic nephropathy (n=22) and urolithiasis (n=26). It is established that crystallogenic properties of urine of children are transformed significantly and specific under nephrological pathology, including dismetabolic nephropathy and urolithiasis.

Key words: crystallization, urine, children, dismetabolic nephropathy, urolithiasis

References

1. Ignatova, M. S., and N. A. Korovina. *Diagnosis and treatment of nephropathy in children*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2007.
2. Dlin, V. V., I. M. Osmanov, E. A. Yureva, and P. V. Novikov. *Dysmetabolic nephropathy, urolithiasis and nephrocalcinosis in children*. Moscow: Overlej, 2005.
3. Dzeranov, N. K., and N. A. Lopatkin. *Urolithiasis disease. Clinical recommendations*. Moscow, 2007.
4. Yureva, E. A., and V. V. Dlin. *Diagnostic Handbook of the nephrologist*. Moscow: Overlej, 2005.
5. Zubarenko, A. V., and T. V. Stoeva. "Dysmetabolic nephropathy in pediatric practice." *Zdorov'e rebenka*, no. 4 (2009): 19-22.
6. Malkoch, A. V., and V. A. Gavrilova. "Dysmetabolic nephropathy in children." *Lechashchij vrach*, no. 1 (2006): 32-36.
7. Martusevich, A. K. *Biocrystallogics in molecular medicine*. Edited by V. L. Ehmanuehl. St Petersburg: SPbGMU, 2011.
8. Martusevich, A. K., and N. F. Kamakin. "Unified algorithm for studying free and initiated crystallogenesis of biological fluids." *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, no. 6 (2007): 21-24.
9. Martusevich, A. K., and N. F. Kamakin. "Crystallography of biological fluid as a method for evaluating its physicochemical characteristics." *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 143 (2007): 385-88.
10. Dasaeva, L. A., E. M. Shilov, and L. I. Zajceva. "Clinical significance of "Lithos-system" in the diagnosis of urolithiasis." *Poliklinika*, no. 4, 30-34.
11. Kalikshitejn, D. B., L. A. Moroz, and V. L. Chernyakov. "The significance of the tesigraphic method of urine testing." *Laboratornoe delo*, no. 2 (1981): 79-81.
12. Klochkov, V. V. "Place of lithos system in early diagnosis, prevention and treatment of urolithiasis." *Medicinskij al'manah*, no. 4 (2010): 242-44.
13. Klochkov, V. V., S. N. Mikov, and A. V. Klochkov. "Complex diagnostics of stone-forming salts in nephrolithiasis." *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij* 17, no. 1, 67-68.
14. Shatohina, S. N., and V. N. Shabalin. "Early diagnosis of urolithiasis, determination of the degree of its activity and the composition of the stone-forming urine salts (Litos system)." *Urologiya i nefrologiya*, no. 1 (1998): 19-23.
15. Shabalin, V. N., and S. N. Shatohina. *Morphology of human biological fluids*. Moscow: Hrizopraz, 2001.

16. Zaleskij, M. G., and V. L. Ehmanuehl. "Physico-chemical interpretation of the results of the study of lithogenic urine with the help of the "Lithos-system" diagnostics." *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, no. 12 (2005): 19-23.
17. Shatohina, S. N. " The importance of biomineralization in normal and pathological conditions." *Medicinskaya kafedra*, no. 1 (2006): 14-20.