

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 617.547-001-06:616.613-003.7]-037-074

Стогов М. В., Щурова Е. Н., Киреева Е. А.

## ПОИСК ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ РАЗВИТИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЗВОНОЧНО-СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

ФГБУ «Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. акад. Г. А. Илизарова» Минздрава России, 640014, Курган

*В работе дан анализ изменений биохимических показателей в сыворотке крови и суточной моче 22 больных в остром и раннем периодах после перенесенной позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ). Из общего числа пациентов у 10 (основная группа) в посттравматическом периоде развивалась мочекаменная болезнь. У 12 пациентов признаков мочекаменной болезни не наблюдалось. Эти обследованные вошли в группу сравнения. Референсную группу составили 20 практически здоровых людей. В сыворотке крови и суточной моче определяли концентрацию мочевины, креатинина, мочевой кислоты, кальция и неорганического фосфата. У пациентов основной группы в сыворотке крови обнаружено статистически значимое повышение уровней мочевины и креатинина относительно пациентов группы сравнения. Клиренс мочевины у обследованных основной группы был достоверно ниже как значений группы сравнения (в 2,55 раза;  $p < 0,05$ ), так и показателей референсной группы (в 3,75 раза;  $p < 0,05$ ). Клиренс мочевой кислоты у пациентов этой группы также имел достоверные отличия от показателей как в группе сравнения, так и в референсной группе. Таким образом, у больных в остром и раннем периодах ПСМТ наблюдались выраженные нарушения биохимических показателей сыворотки крови и мочи, которые можно отнести к предикторам риска развития мочекаменной болезни в последующем. Наиболее информативными тестами являлись рост концентрации мочевины в сыворотке крови более 5,30 ммоль/л (отношение правдоподобия положительного теста – 4,26), а также снижение клиренса мочевой кислоты и мочевины.*

**Ключевые слова:** биохимия крови и мочи; позвоночно-спинномозговая травма; мочекаменная болезнь; прогностический тест.

**Для цитирования:** Клиническая лабораторная диагностика. 2015;60(10): 28–30.

Stogov M.V., Schurova E.N., Kireieva E.A.

### THE SEARCH AFTER PROGNOSTIC TESTS OF DEVELOPMENT OF UROLITHIASIS OF PATIENTS WITH VERTEBRO-CEREBROSPINAL TRAUMA

The academician G.A. Ilizarov Russian research center "Restorative traumatology and orthopedics" of Minzdrav of Russia, 640014 Kurgan, Russia

*The article presents analysis of alterations of biochemical indicators in blood serum and day urine of 22 patients in acute and early periods after vertebro-cerebrospinal trauma. Out of total number of patients in 10 (main group) in post-traumatic period urolithiasis developed. In 12 patients no signs of urolithiasis were detected. These examined patients were included into comparative group. The reference group was composed with 20 healthy individuals. The concentration of urea, creatinine, uric acid, calcium and inorganic phosphate in blood serum and day urine were detected. In patients of main group statistically significant increasing of levels of urea and creatinine was detected in blood serum relative to patients of comparative group. In examined patients of main group clearance of urea was reliably lower than both values of comparative group (up to 2.55 times;  $p < 0.05$ ) and indicators of reference group (up to 3.75 times;  $p < 0.05$ ). In patients of this group, clearance of uric acid also had reliable differences from indicators both in comparative group and reference group. Therefore, in patients in acute and early periods of vertebro-cerebrospinal trauma expressed disorders of biochemical indicators of blood serum and urine that can be referred to predictors of risk of development of urolithiasis in the following. The most informative tests were increasing of concentration of urea in blood serum more than 5.30 mmol/l (ratio of likelihood of positive test - 4.26) and decreasing of clearance of uric acid and urea.*

**Key words:** biochemistry of blood and urine; vertebro-cerebrospinal trauma; urolithiasis; prognostic test.

**Citation:** Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (11): 28–30. (in Russ.)

**Введение.** Известно, что при позвоночно-спинномозговой травме (ПСМТ) частота развития различных осложнений достигает 90% [1]. Анализ литературы, посвященной исследованию состояния мочевыделительной системы у больных с ПСМТ, показал, что риск образования мочевых камней в почках и мочевом пузыре у данной категории больных выше, чем в обычной популяции, и у 20–65% больных в течение 8–10 лет после травмы образуются камни в почках и мочевом пузыре [2, 3].

Поэтому исследования, направленные на поиск факторов риска и критериев прогноза развития мочекаменной болезни у пациентов с последствиями ПСМТ, достаточно актуальны [4–7]. В этом плане прогностические возможности лабораторной диагностики в оценке рисков развития осложнений,

в том числе нарушений мочевыделительной системы у пациентов после ПСМТ, представляются достаточно перспективными [8–11].

Цель работы – анализ возможности применения биохимических показателей сыворотки крови и мочи в качестве прогностических тестов развития мочекаменной болезни у пациентов с ПСМТ.

**Материалы и методы.** В основу работы положен анализ результатов исследования сыворотки крови и суточной мочи 22 больных с ПСМТ. Возраст пациентов составлял 21–55 лет (в среднем  $35,3 \pm 1,8$  года). Больные были обследованы в остром и раннем (по классификации О. А. Амелиной [12]) посттравматическом периодах (от 7 дней до 6 мес после травмы, в среднем 2,5 мес). У 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) в посттравматическом периоде в течение 2 лет развивалась мочекаменная болезнь. Эти обследованные составили основную группу (диагноз подтвержден методом ультрасонографии). В 12 случаях (8 мужчин и 4 женщины) признаков мочекамен-

Для корреспонденции: Стогов Максим Валерьевич, stogo\_off@list.ru

For correspondence: Stogov M.V., stogo\_off@list.ru

Таблица 1

**Концентрация азотистых продуктов распада, общего кальция и фосфата в обследованных группах (Ме (min–max))**

Показатель	Референсная группа	Группа сравнения	Основная группа
Мочевина (кровь), ммоль/л	4,80 (3,21–5,25)	4,27 (2,53–5,86)	6,59 (4,77–10,20)*,**
Креатинин (кровь), мкмоль/л	80 (64–110)	74 (56–88)	90 (89–98)**
Мочевая кислота (кровь), мкмоль/л	285 (188–321)	219 (138–377)	318 (216–422)
Общий кальций (кровь), ммоль/л	2,43 (2,30–2,53)	2,10 (1,90–2,32)*	2,16 (2,07–2,21)*
Неорганический фосфат (кровь), ммоль/л	1,20 (1,05–1,34)	1,20 (0,93–1,51)	1,22 (0,98–1,48)
Мочевина (моча), ммоль/сут	405 (333–583)	164 (134–472)*	203 (128–304)*
Креатинин (моча), ммоль/сут	12 (5–16)	19 (14–22)	19 (14–24)
Мочевая кислота (моча), ммоль/сут	2,98 (1,65–4,46)	2,53 (1,51–4,42)	1,91 (0,86–5,95)
Кальций (моча), ммоль/сут	3,42 (2,68–4,40)	5,95 (3,56–9,50)*	4,90 (3,53–6,84)*
Фосфат (моча), ммоль/сут	26,6 (18,3–33,0)	25,0 (7,8–38,7)	25,0 (9,0–43,1)

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* – отличия от референсной группы достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные отличия от группы сравнения при  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**Клиренс (в мл/мин) азотистых продуктов распада у пациентов обследованных групп (Ме (min–max))**

Клиренс	Референсная группа	Группа сравнения	Основная группа
Мочевины	65,2 (55,5–77,0)	44,4 (19,4–60,4)*	17,4 (12,5–18,7)*,**
Мочевой кислоты	6,9 (5,6–9,0)	8,3 (5,9–13,1)	4,4 (3,5–5,3)*,**
Креатинина	107 (68–133)	176 (170–219)*	171 (141–221)*

ной болезни не наблюдалось. Эти больные составили группу сравнения. В референсную группу вошли 20 практически здоровых лиц обоего пола в возрасте от 20 до 40 лет.

В сыворотке крови и суточной моче определяли концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, кальция и неорганического фосфата. Количество метаболитов и минеральных веществ определяли на биохимическом автоматическом анализаторе Hitachi/ВМ 902 (F. Hoffmann – La Roche Ltd./ Roche Diagnostics GmbH), используя наборы реагентов Vital Diagnostics (РФ). Дополнительно рассчитывали клиренс метаболитов по формуле:

клиренс =  $(\text{субстрат}_{\text{МОЧА}} / \text{субстрат}_{\text{КРОВЬ}}) \cdot \text{минутный объем мочи}$  (рассчитывали по суточному объему мочи в мл/мин).

Достоверность различий между показателями обследованных групп определяли с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса с последующим множественным сравнением с использованием критерия Данна.

**Результаты и обсуждение.** Анализ результатов биохимических исследований сыворотки крови и суточной мочи больных с ПСМТ в остром и раннем периодах показал, что у пациентов основной группы и группы сравнения в сыворотке крови достоверно снижено содержание общего кальция, а в суточной моче снижена концентрация мочевины и увеличена концентрация кальция относительно значений референсной группы (табл. 1).

У обследованных основной группы в крови наблюдались статистически значимо повышенные относительно пациентов группы сравнения уровни мочевины и креатинина. Для мочевины эти различия были достоверны и относительно значений референсной группы. При этом необходимо отметить, что концентрация креатинина в крови пациентов обеих обследованных групп находилась в границах нормы, представленных в наборе реагентов. Значения мочевины, отмеченные у 2 больных основной группы, были выше верхней границы нормы, представленной в наборе реагентов.

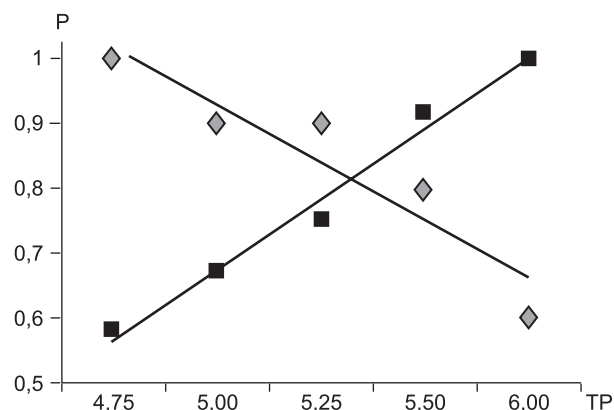
Для анализа причин наблюдаемых изменений концентрации изученных метаболитов в крови и моче у пациентов обследованных групп нами был рассчитан их клиренс (табл. 2).

Несмотря на увеличение уровня креатинина в сыворотке крови пациентов основной группы относительно группы

сравнения, клиренс данного метаболита достоверно был повышен относительно значений не только в референсной группе, но и в группе сравнения. Эти данные говорят о продукционной природе роста уровня креатинина в крови пациентов основной группы.

Значимые межгрупповые различия в концентрации мочевины в крови пациентов основной группы наблюдались и для клиренса этого метаболита. В частности, клиренс мочевины у обследованных основной группы был достоверно ниже значений как группы сравнения (в 2,55 раза;  $p < 0,05$ ), так и референсной группы (в 3,75 раза;  $p < 0,05$ ), причем максимальные и минимальные значения, наблюдаемые соответственно в основной группе и группе сравнения, не перекрывались. На основании полученных данных можно заключить, что рост уровня мочевины в крови пациентов основной группы имел ретенционный характер.

Значения клиренса мочевой кислоты у пациентов основной группы также имели достоверные отличия от показателей групп сравнения и референсной, максимальные и мини-



Зависимость ДЧ и ДС теста при разных точках разделения. По оси абсцисс: ТР – точка разделения; по оси ординат: значения ДЧ и ДС (частота, Р).

мальные показатели основной группы и группы сравнения также не перекрывались.

Анализ представленных данных позволяет выделить возможные прогностические маркеры повышенного риска камнеобразования у пациентов с ПСМТ. В частности, ярко выраженные межгрупповые различия клиренса мочевой кислоты и мочевины позволяют найти для этих показателей оптимальную точку разделения, обеспечивающую максимальную диагностическую чувствительность (ДЧ) и диагностическую специфичность (ДС) тестов, равную 1 (19 мл/мин для клиренса мочевины и 5,6 мл/мин для клиренса мочевой кислоты). Однако возможность использования этих расчетных показателей для практических целей, на наш взгляд, затруднена по ряду причин: снижение клиренса мочевины относительно значений референсной группы с достоверным уровнем значимости отмечалось также у пациентов группы сравнения; значимых межгрупповых различий концентраций мочевой кислоты в сыворотке крови и моче у обследованных групп не наблюдалось.

Тем не менее мы полагаем, что в диагностическом плане в целях оценки риска развития мочекаменной болезни представляет интерес определение уровня мочевины в сыворотке крови пациентов после ПСМТ. Действительно, данный показатель у обследованных основной группы имел достоверно высокий уровень относительно значений как референсной группы, так и группы сравнения. Следовательно, высокий уровень мочевины в сыворотке крови пациентов после ПСМТ может быть предиктором риска развития мочекаменной болезни. В соответствии с этим с целью выбора точки разделения (пороговые значения концентрации мочевины) и оценки прогностической ценности данного теста нами проведен расчет отношения правдоподобия (ОП) на основе построения ROC-кривых по точкам, соответствующим чувствительности и специфичности метода при различных точках разделения. ДЧ рассчитывали как отношение числа истинно-положительных результатов (число случаев со значениями мочевины выше точки разделения у пациентов основной группы) к общему числу пациентов основной группы. ДС рассчитывали как отношение числа истинно-отрицательных результатов (число случаев со значениями мочевины ниже точки разделения у пациентов группы сравнения) к общему числу пациентов группы сравнения. В качестве нижней точки разделения принимали значения уровня мочевины в сыворотке крови, при которых ДЧ = 1 (4,75 ммоль/л), верхняя точка разделения – ДС = 1 (6,00 ммоль/л).

Обнаружено, что точкой разделения, соответствующей оптимальному соотношению ДЧ и ДС (пересечение прямых на рисунке), являлся уровень мочевины 5,30 ммоль/л, при котором ДЧ = 0,81 и ДС = 0,81, следовательно ОП (положительный тест) = 4,26. Полученные результаты дают основание утверждать, что увеличение концентрации мочевины в сыворотке крови выше 5,30 ммоль/л в сроки до 6 мес после ПСМТ соответствует примерно 4-кратному риску развития мочекаменной болезни в течение 2-летнего последующего периода травматической болезни.

Таким образом, исследование показало, что пациенты в остром и раннем периодах ПСМТ имели выраженные нарушения биохимических показателей сыворотки крови и мочи, которые можно отнести к предикторам риска развития мочекаменной болезни. Наиболее информативным являлся тест роста концентрации мочевины в сыворотке крови более 5,30 ммоль/л (ОП<sub>(+)</sub> = 4,26), а также снижение клиренса мочевой кислоты и мочевины более чем в 3,75 раза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белашкин И.И., Кочетков А.В. Клинико-патоморфологические особенности современного течения позвоночно-спинальной травмы. *Вестник восстановительной медицины*. 2011; 4: 27–30.
2. Hansen R.B., Biering-Sørensen F., Kristensen J.K. Urinary calculi following traumatic spinal cord injury. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2007; 41 (2): 115–9.
3. Ramsey S., McIlhenny C. Evidence-based management of upper tract

- uroolithiasis in the spinal cord-injured patient. *Spinal Cord*. 2011; 49 (9): 948–54.
4. Chen Y., DeVivo M.J., Roseman J.M. Current trend and risk factors for kidney stones in persons with spinal cord injury: a longitudinal study. *Spinal Cord*. 2000; 38 (6): 346–53.
5. Ku J.H., Jung T.Y., Lee J.K., Park W.H., Shim H.B. Risk factors for urinary stone formation in men with spinal cord injury: a 17-year follow-up study. *BJU Int*. 2006; 97 (4): 790–3.
6. Ord J., Lunn D., Reynard J. Bladder management and risk of bladder stone formation in spinal cord injured patients. *J. Urol.* 2003; 170 (5): 1734–7.
7. Welk B., Fuller A., Razvi H., Denstedt J. Renal stone disease in spinal-cord-injured patients. *J. Endourol.* 2012; 26 (8): 954–9.
8. Норкин И.А., Ульянов В.Ю., Конюченко Е.А. Цитологическая оценка и прогнозирование развития острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010; 3: 701–3.
9. Ульянов В.Ю., Бажанов С.П., Конюченко Е.А., Щуковский В.В. Динамика показателей процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при развитии инфекционно-воспалительных осложнений в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 3: 734–7.
10. Elmelund M., Oturai P.S., Biering-Sørensen F. 50 years follow-up on plasma creatinine levels after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2014; 52 (5): 368–72.
11. Sepahpanah F., Burns S.P., McKnight B., Yang C.C. Role of creatinine clearance as a screening test in persons with spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2006; 87 (4): 524–8.
12. Амелина О.А. Травма спинного мозга. В кн.: Макаров А.Ю., ред. *Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы*. СПб.: Золотой век; 1998: 232–48.

Поступила 18.05.15

#### REFERENCES

1. Belashkin I.I., Kochetkov A.V. Clinico-pathological features of contemporary course of the vertebral-spinal trauma. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2011; 4: 27–30. (in Russian)
2. Hansen R.B., Biering-Sørensen F., Kristensen J.K. Urinary calculi following traumatic spinal cord injury. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2007; 41 (2): 115–9.
3. Ramsey S., McIlhenny C. Evidence-based management of upper tract urolithiasis in the spinal cord-injured patient. *Spinal Cord*. 2011; 49 (9): 948–54.
4. Chen Y., DeVivo M.J., Roseman J.M. Current trend and risk factors for kidney stones in persons with spinal cord injury: a longitudinal study. *Spinal Cord*. 2000; 38 (6): 346–53.
5. Ku J.H., Jung T.Y., Lee J.K., Park W.H., Shim H.B. Risk factors for urinary stone formation in men with spinal cord injury: a 17-year follow-up study. *BJU Int*. 2006; 97 (4): 790–3.
6. Ord J., Lunn D., Reynard J. Bladder management and risk of bladder stone formation in spinal cord injured patients. *J. Urol.* 2003; 170 (5): 1734–7.
7. Welk B., Fuller A., Razvi H., Denstedt J. Renal stone disease in spinal-cord-injured patients. *J. Endourol.* 2012; 26 (8): 954–9.
8. Norkin I.A., Ul'yanov V.Yu., Konyuchenko E.A. Cytological evaluation and prediction of progression of acute erosive ulcerated lesions of upper parts of gastrointestinal tract in the acute and early periods of cerebrospinal tr. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2010; 3: 701–3. (in Russian)
9. Ul'yanov V.Yu., Bazhanov S.P., Konyuchenko E.A., Shchukovskiy V.V. Dynamics of processes of free lipid peroxidation and antioxidant protection when the development of infectious-inflammatory complications in acute and early periods of spinal cord traumatic disease. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2012; 3: 734–7. (in Russian)
10. Elmelund M., Oturai P.S., Biering-Sørensen F. 50 years follow-up on plasma creatinine levels after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2014; 52 (5): 368–72.
11. Sepahpanah F., Burns S.P., McKnight B., Yang C.C. Role of creatinine clearance as a screening test in persons with spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2006; 87 (4): 524–8.
12. Amelina O.A. Spinal cord injury. In: Makarov A.Yu., eds. *Clinical neurology with the basics of medical and social expertise*. SPb.: Zolotoy vek; 1998: 232–48.

Received 18.05.15