

УРИНЕН ОСМОЛАЛИТЕТ – ДА ИЛИ НЕ КАТО ПОКАЗАТЕЛ ЗА АКТИВНОСТ ПРИ ХРОНИЧНИ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

Теодорова И., Петров А., Желязков К., Икономов В.

Клиника по нефрология, остра и перитонеална диализа - УМБАЛ „Св. Марина” - Варна
Медицински Университет „Проф.д-р Параскев Стоянов” – Варна

URINE OSMOLALITY – A MARKER FOR ACTIVITY IN CHRONIC GLOMERULAR DISORDERS – YES OR NO?

Teodorova I., Petrov A., Zhelyazkov K., Ikononov V.

Clinic of nephrology, acute and peritoneal dialysis with transplantation and apheresis, University hospital “St. Marina” – Varna
Medical University of Varna, Bulgaria

АБСТРАКТ

Осмолалитетът на урината е показател, който отразява количеството на осмотично активни вещества разтворени в единица обем урина. Осмолалитетът е най-добрият показател, към който трябва да се отнасят концентрациите на индивидуални уринни съставки и формени елементи за оценка на тяхната екскреционна скорост. През последните години той е рядко прилаган като лабораторен показател в клиничната практика. В Клиника по нефрология, остра и перитонеална диализа УМБАЛ „Св. Марина” Варна проведохме проучване с цел оценка диагностичната стойност на уринния осмолалитет като маркер за активност на хроничните гломерулопатии. Включени бяха 80 пациенти, 45% жени и 55% мъже на средна възраст $50,24 \pm 15,3$ години. В случайна порция урина изследвахме уринен осмолалитет, 24ч протеинурия, отношението протеин/креатинин. Целият период на проследяване бе 24 месеца. Резултатите показаха статистически значима разлика в стойността на 24-ч. протеинурия в

периода 0-12 м. ($t=3,311$, $p<0,01$), статистически значима разлика в редуцията на стойностите на U_{osm} за същия период ($t=3,311$, $p<0,01$), както и на отношението U_{pr}/U_{cr} от 0 към 3 м. ($t=3,402$, $p<0,01$) и 0-12 м. ($t=3,680$, $p<0,01$). „Заздравяването” на гломерулния филтър в хода на лечението намалява белтъчната загуба с урината, което води до намаляване стойностите на U_{osm} на 1-3-12-24 месец от проследяването. Осмолалитетът на урината в случайна порция урина може да бъде използван като надежден показател за проследяване активността и ефекта от лечението при хронични гломерулопатии тъй както 24-ч. протеинурия и отношението протеин/креатинин в идентична проба урина.

Ключови думи: уринен осмолалитет (U_{osm}), 24ч протеинурия, хронични гломерулопатии (ХГП)

Адрес за кореспонденция: Клиника по нефрология и диализа УМБАЛ "Св. Марина" бул. "Хр. Смирненски" 1, Варна 9010 г-жа Р. Радева (технически секретар); email: r.radeva@yahoo.com

ABSTRACT:

Urine osmolality is used to measure the number of dissolved particles per unit of water in the urine. Osmolality is the best marker for monitoring the excretion speed of urine particles and molecules. In the latest years it is rarely used as a laboratory marker in the clinical praxis. In the Clinic of Nephrology at the University Hospital "St. Marina"-Varna we made a clinical trial for evaluation of the urine osmolality as a marker for glomerulonephritis activity. 80 patients were included (45% women and 55% men, aged $50,24 \pm 15,3$ years). In spot urine we examined urine osmolality, 24-hour proteinuria and the Protein/Creatinine ratio. The follow up period was 24 months. The results showed statistical relevant difference in the values of 24h proteinuria in the period 0-12 month ($t=3,311$, $p<0,01$), statistical relevant

difference in reduction of Uosm values for the same period ($t=3,311$, $p<0,01$), and also for Upr/Ucr ratio in the period between month 0 - 3 ($t=3,402$, $p<0,01$) and 0-12 m ($t=3,680$, $p<0,01$). The improved status of the glomerulus due to treatment lowers the protein urine excretion, which results in reduction of the Uosm values in 1-3-12-24 month of follow up period. Urine osmolality may be used as a precise marker for studying and monitoring the disease activity and the treatment effect in the glomerulopathy, just like 24-hour proteinuria and Pr/Cr ratio in spot urine.

Key words: Urine osmolality (Uosm), 24-hour proteinuria, chronic glomerulopathy (GN)

Address for correspondence: Clinic of Nephrology, "St. Marina"-Varna, email: r.radeva@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Осмоалалитетът на серум, урина (U_{osm}) или други телесни флуиди зависи от количеството на осмотично активни йони и молекули, разтворени в единица обем течност. Натрият, калият, хлоридите, бикарбонатите, глюкозата и уреята са особено важни за определяне осмоалалитета, като сам по себе си този показател нараства по абсолютна стойност при увеличаване отношението на разтворените частици спрямо разтворителя. Измерва се в $Osm/kg/H_2O$, но по-често в $mOsm/kg/H_2O$ (1). Определя се чрез апарат (осмометър), който измерва колигативните свойства на биологичните течности – понижението на температурата на замръзване или повишението на температурата на изпарение (2). Осмоалалитетът е най-добрият показател, (превъзхожда креатинина, към който трябва да се отнасят концентрациите на индивидуални уринни съставки и формени елементи, когато е необходимо да се оцени тяхната екскреционна скорост (2). При максимална антидиуреза (прекратяване приема на течности 36-48 часа) U_{osm} достига $1200 mOsm/kg/H_2O$, а при максимална диуреза (прием на $1,5 l$ вода) U_{osm} спада до $50 mOsm/kg/H_2O$. Ако случайна порция урина има осмоалалитет $600 mOsm/kg/H_2O$ или повече, концентрационната способност на бъбреците се приема за запазена (2). При нормална диета и прием на течности 24ч- U_{osm} е $360-860 mOsm/kg/H_2O$, вариращ според пола и възрастта (3, 4). С нарастване на възрастта уринният осмоалалитет намалява (3, 5). През последните години употребата на уринния осмоалалитет като лабораторен показател в клиничната нефрология е доста ограничено, с оглед на което ние си поставихме за задача да изследваме неговата диагностична стойност като маркер за активност на бъбречното

заболяване и динамиката му в хода на лечението на хроничните гломерулопатии.

МАТЕРИЛ И МЕТОДИ

В проучването бяха включени 80 пациенти от които 45% жени и 55% мъже на средна възраст $50,24 \pm 15,3$ години. Изключени бяха болните със ЗД и тези с ХБЗ 4-5ст. Чрез пункционна бъбречна биопсия при всички тях морфологично са верифицирани първични или вторични хронични гломерулопатии. Извършен бе физикален преглед, изследвани бяха ПКК, серумни нива на урея, креатинин, кръвна захар, холестерол, 3-глицериди, йонограма, общ белтък, албумин, CRP, урина с уринен седимент, урокултура, протеинурия в 24 ч. колекция урина. За целите на проучването използвахме и случайна порция урина за изследване на креатинин, количество белтък, уринен осмоалалитет U_{osm} . Като „случайна урина” бе приета отделената порция урина на 3-и хоспитализационен ден във времевия интервал 7.00-10.00ч. За получаване на адекватна уринна проба болните бяха инструктирани да не са упражнявали висока физическа активност, изключени бяха тези с фебрилно състояние, анамнеза за генитален флуор, менструален цикъл, симптоми на простуда или ОВИ. При всички пациенти оценка на бъбречна функция бе извършена чрез изчислената степен на гломерулна филтрация – eGFR MDRD и eGFR СКД EPI. При всички болни бе провеждано патогенетично лечение комбинирано или монотерапия в променящи се дози съобразно клиничната картина, морфологичния вариант, лабораторните резултати, степента на ограничение на бъбречната функция. Използваните патогенетични средства бяха – пулс терапия с Метилпреднизолон $10 mg/kg$ и конвенционално лечение с Преднизолон или Метилпреднизолон в

начална доза 0,5-1mg/kg, пулс терапия с Циклофосфамид 10 mg/kg или конвенционално лечение 2 mg/kg, антимаболити – Азатиоприн 2 mg/kg или микофенолат мофетил в начална доза 2000 mg/24ч, Циклоспорин А (микросуспензия) - 3-5 mg/kg/24ч при проследяване на кръвното ниво C0 и C2. Периодът на проследяване бе на 0м-1м-3м-6м-12м-24м.

Всички кръвни и уринни проби бяха изработени в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ “Св. Марина“ Варна на автоматичен биохимичен анализатор Olympus AU 400 (Beckman Coulter). Използвани лабораторни методи за уринни проби:

- Количество белтък (Upr g/l) – фотометричен цветен метод за количествено определяне на общ белтък в урина с червен пироголол.
- Албуминурия (Ualb g/l) – имунотурбидиметричен тест за количествено определяне на албумин в урина.
- Креатинин (Ucr $\mu\text{mol/l}$) – кинетичен тест за количествено определяне на креатинин в урина (метод на Яфе, кинетичен).
- Осмолалитет на урината (Uosm) – криоскопски метод, 2/3 измерване точка на замръзване на дигитален осмометър „Knauer“. Резултатите са представени в mOsm/kgH₂O (апаратно изследване), след което конвертирани от изследователя в Osm/kgH₂O.

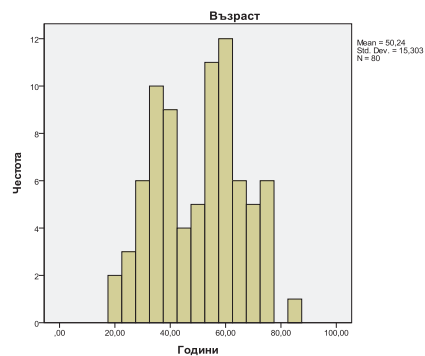
РЕЗУЛТАТИ

На Фиг.1 е представено разпределението на извадката изследвани лица от целевата група с измерен осмолалитет на урината Uosm.



Фигура 1. Разпределение по пол на извадката изследвани лица с измерен Uosm (n=80); Жените съставляват 45% от групата, докато мъжете са 55%.

Възрастовото разпределение в същата група е представено на Фиг.2



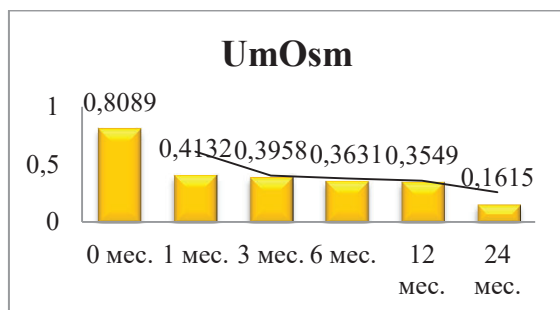
Фигура 2. Разпределение на възрастта на целевата група с измерен Uosm (n=80); Наблюдаваме средна стойност от 50.2 и стандартно отклонение от 15.3 години.

Процентното разпределение на хроничните гломерулопатии по морфологични варианти в извадката пациенти (n=80) с изследван уринен осмолалитет е представено на Табл.1.

Хроничен гломерулонефрит	Брой пациенти (%)
IgA нефропатия	9 (11,25%)
Мезангиопролиферативен IgM гломерулонефрит	1 (1,25%)
ОСГСХ	6 (7,5%)
Мембранозна нефропатия	16 (20%)
Мезангиокапилярен гломерулонефрит	27 (33,75%)
Лупусна нефропатия Вкл.	2 (2,5%)
Грануломатоза на Вегенер	3 (3,75%)
Микроскопски полиангиит	5 (6,25%)
Нодозен полиартериит	1(1,25%)
Бъбречна амилоидоза	3 (3,75%)
ХГН с полулуния	1 (1,25%)
ХГН неуточнени	6 (7,5%)
Общ брой	80 (100%)

Табл.1 Процентното разпределение на хроничните гломерулопатии по морфологични вариант

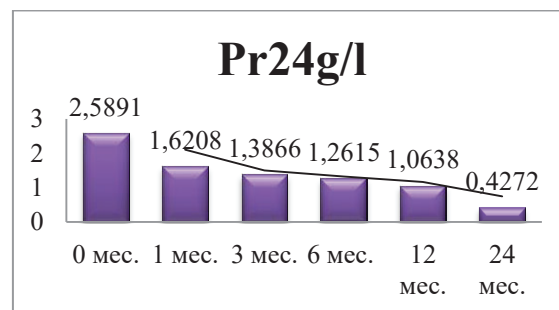
На Фиг.3 са представени стойностите на уринен осмолалитет U_{osm} ($Osm/kg H_2O$) в групата пациенти $n=80$ в хода на 24 месечното проследяване.



Фигура 3. Стойности на уринен осмолалитет U_{osm} ($n=80$)

Наблюдаваме тенденция на постепенен спад в стойностите на U_{osm} от $0,8089 Osm/kgH_2O$ от първоначалното замерване 0 месец до $0,3958 Osm/kgH_2O$ на 3 месец с последваща бавна редукция на показателя до 12 месец и значителна редукция до $0,1615 Osm/kgH_2O$ в края на периода на наблюдение 24 месец. Референтни стойности за нашата лаборатория $40-1400 mOsm/kgH_2O$.

На Фиг.4 са демонстрирани стойностите на 24ч протеинурия (g/l) в целевата група с измерен уринен осмолалитет U_{osm} .

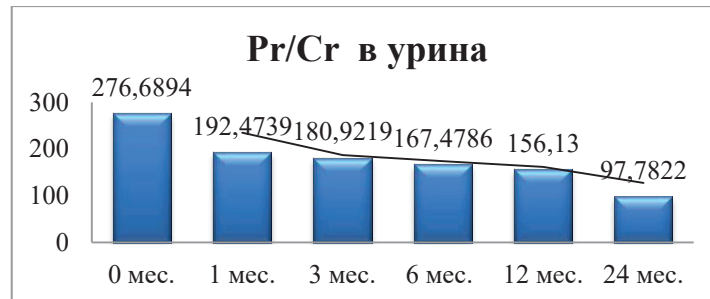


Фигура 4. Стойности на 24ч протеинурия в групата с измерен U_{osm} ($n=80$)

И тук кривата следва тенденцията на тази от Фиг. 4 на постепенно понижаване на стойностите на протеинурията от $2,5891g/l$ при първоначалното замерване на 0 месец, статистически значима разлика в стойността на протеинурията между 0 месец и 12 месец ($t=3,311$, $p<0,01$) и значителен спад от 12 месец на 24 месец до $0,4272 g/l$.

На Фиг. 5 са представени стойностите на Upr/Ucr (mol/l) в случайна порция урина за целевата група n=80 с измерен уринен осмолалитет Uosm в периода на наблюдението 0-1-3-6-12-24 месец.

Наблюдаваме тенденция за намаляване на стойността на Upr/Ucr в урината през различните замервания във времето в целевата група. Налице е статистически значима разлика в редуцията на



Фигура 5. Стойности на Upr/Ucr в урина в целевата група с измерен Uosm (n=80)

стойността на Upr/Ucr от 0 месец до 3 месец ($t=3,402$, $p<0,01$), като редуцията на показателя между 3 и 6 месец е статистически незначимо (р-несигнификантно). Независимо, че липсва статистически значима разлика между 3 и 6 месец експоненциалната крива свидетелства за тенденция към намаляване на стойностите на Upr/Ucr на 24 месец до 97.7822 mol/l.

ДИСКУСИЯ

От изследваната популация болни (n=80) наблюдаваме, че най-висока е честотата на хроничния мезангиокапилярен гломерулонефрит - 33,75%, следван от хроничния мембранозен гломерулонефрит - 20,0% и на трето място се нарежда хроничният IgA гломерулонефрит - 11,25%. В своя обзорна публикация Mc Grogan et al.(6) отбелязват, че инцидентността на ХГН в Европа, Северна и Южна Америка, Канада, Австралия и Средния Изток е както следва: хроничен IgA гломерулонефрит—2,5/100 000, следван от мембранозния гломерулонефрит – 1,2/100 000, ОСГС – 0,8/100 000 и на 4-о място хроничен гломерулонефрит с минимални изменения – 0,6/100 000. В нашата извадка IgA нефропатията се нарежда на 3-о място, което се вероятно

се дължи на факта, че част от случаите на IgA нефропатия могат да протичат субклинично и следователно те могат да бъдат диагностицирани само при наличието на ясни клинични симптоми (7). По-висока честота на хроничния мезангиокапилярен гломерулонефрит в изследваната от нас група пациенти е вероятно свързана с “изтрити“ форми на остър постинфекциозен гломерулонефрит протекъл в миналото и останал недиагностициран, хронични огнищни инфекции, ваксинации, имунизации, алергени, нарастване честотата на недиагностицираната окултна HBV инфекция (8, 9), „хипердиагностика“ при патоморфологичното изследване на биопсичен материал от бъбрек.

С оглед оценка на диагностичната стойност на Uosm като маркер за активност на бъбречното заболяване ние проследихме неговата динамика в хода на лечението на нашите пациенти и го съпоставихме с динамиката на кривите на 24-ч. протеинурия (g/l) и отношението Upr/Ucr в случайна порция урина.

Изследването на 24ч протеинурия е “златен стандарт“ за количествена оценка на белтъчната екскреция с урината(10), но още от 1983г. се налага становището за използване на

отношенията U_{pr}/U_{cr} и U_{alb}/U_{cr} в случайна порция урина като диагностична алтернатива на 24-часовата белтъчна загуба (11,12).

От динамиката на Фиг. 3 е видно, че в хода на лечението на нашите пациенти стойностите на уринния осмолалитет показват определена низходяща тенденция от 1 м към 12 м. Предвид становището на Пулър Д и Ийтън Д (13), че протеините в по-голяма степен от захарите, а захарите в по-голяма степен от малките йони, намаляват концентрацията на вода в съответните техни разтвори следва заключението, че по-високата концентрация на протеини води до по-висок осмолалитет. От друга страна динамиката в стойностите на уринния осмолалитет са съпоставими с динамиката на кривите на 24ч протеинурия (g/l) и отношението U_{pr}/U_{cr} , които са наложили се в клиничната практика показатели за оценка активността на гломерулопатиите и проследяване ефекта от провежданото лечение. Нещо повече стойностите и на трите показатели показват значима редукция на 24 м от наблюдението на пациентите. От получените резултати в нашата репрезентативна извадка можем да обобщим следното:

- Високата стойност на U_{osm} към момента на диагнозата 0 месец се дължи на по-голямата белтъчна загуба с урината в резултат на активност на гломерулното заболяване;
- С началото на лечението е налице постепенно „здравяване” на гломерулния филтър в следствие на което загубата на протеини с урината намалява. Намалената пропускливост за белтъчните молекули реално повлиява преминаването на водата (13). Вероятно настъпването на тези процеси обясняват намаляването на стойността на U_{osm} на 1-3-6-

12 месец при нашите пациенти до достигане приблизително горна граница на нормата на 24 м.

- Паралелно с това съобразно насоките на KDIGO(10) стойността на отношението U_{pr}/U_{cr} на 12 месец $<300\text{mg}/\text{mmol}$ креатинин показва, че е постигната пълна лабораторна ремисия на бъбречното заболяване с последваща редукция към 24 месец.
- Според стойността на 24ч протеинурия „липсата” на пълна лабораторна ремисия и достигане на протеинурия $<300\text{ mg}/24\text{ч}$ на 24 месец (10) е възможно да бъде свързана с други фактори, влияещи върху протеинурията – генитален флуор, физическа активност, менструален цикъл, грешка при събиране на 24 ч урина, лабораторна грешка.

Лимитиращ фактор в нашето проучване е ограниченият брой изследвани пациенти и липсата на достатъчно научни данни за опита на други клинични центрове за проведени изследвания в тази насока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение можем да кажем, че уринният осмолалитет U_{osm} може да бъде използван в клиничната практика като акуратен показател за проследяване активността и ефекта от лечението на хроничните гломерулопатии. Липсата на подобни проучвания в България ни дава основание да разширим нашите изследвания в тази насока като продължим търсенето на нови неинвазивни методи за оценка активността на хроничните гломерулопатии, включващи уринния осмолалитет U_{osm} .

РЕФЕРЕНЦИИ:

1. Comprehensive clinical nephrology / (edited by) Richard J. Johnson, John Feehally, Jürgen Floege. Fifth edition. ISBN: 978-1-4557-5838-8
2. Беловеждов Н., Куманов Х., Монова Д.: Нефрология и урология. София: СНМДБ 2003; 114-115.
3. Malisova O, Athanasatou A, Pera A, Marlien Husemann M, Domnik K, Braun H, Mora-Rodriguez R, Ortega JF, Fernandez-Elias VE, Kapsokefalou M. E. Water Intake and Hydration Indices in Healthy European Adults: The European Hydration Research Study (EHRS). *Nutrients*. 2016; 8: 204.
4. Manz, F.; Wentz, A. 24-h hydration status: Parameters, epidemiology and recommendations. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003, 57, S10–S18.
5. Manz, F.; Johner, S.A.; Wentz, A.; Boeing, H.; Remer, T. Water balance throughout the adult life span in a German population. *Br. J. Nutr.* 2012; 107: 1673–1681.
6. Mc Grogan A, Franssen CF, deVries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systemic review of the literature. *NDT*. 2011; 26 (2): 414-430.
7. Rychlik I, Jancova E, Tesar V, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3040-3049.
8. Minuk GY, Sun DF, Uhanova J, Zhang M, Caouette S, Nicolle LE, Gutkin A, Doucette K, Martin B, Giulivi A. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. *J Hepatol* 2005; 42: 480-485.
9. Escobedo-Melendez G, Panduro A, Fierro NA, Roman S. High prevalence of occult hepatitis B virus genotype H infection among children with clinical hepatitis in west Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109: 728-737.
10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; Supp 2: 156-162.
11. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinin ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem* 2005; 51: 1577-1586.
12. Gindberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309: 1543-6.
13. Пулър Д, Ийгън Д. Бъбречна физиология на Вандер. София: Парадигма 2011; 54-56.