



Метод расчёта риска формирования двустороннего нефролитиаза

Н.К. Гаджиев¹, А.Г. Васильев², Н.С. Тагиров³, С.А. Мусаев³

¹ *Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова;*

² *Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,*
Санкт-Петербург, Россия

Многомерная модель прогнозирования риска развития двустороннего нефролитиаза была построена на основе дискриминантного анализа результатов исследования 653 больных нефролитиазом. Клиническая апробация выявила высокую способность предложенной математической модели к прогнозированию развития двустороннего нефролитиаза. Для прогнозирования риска развития двустороннего нефролитиаза информативным является показатель относительного риска. В пользу высокого риска свидетельствуют повышение pH мочи более 6,1, снижение концентрации магния менее 2,26 ммоль/л, значения степени насыщения мочи оксалатом кальция более 3,2 и относительная канальцевая реабсорбция менее 97,5%.

Ключевые слова: двусторонний нефролитиаз, прогнозирование риска, математическая модель, дискриминантный анализ

Введение. Будучи одним из распространённых урологических заболеваний, мочекаменная болезнь (МКБ) встречается не менее чем у 3% населения. В 2002 г. в России заболеваемость МКБ составила 535,8 случаев на 100 000 населения. По частоте мочекаменная болезнь занимает первое место среди хирургических заболеваний органов мочеполовой системы. Эти обстоятельства определяют высокую значимость проблемы диагностики и лечения мочекаменной болезни. При постепенном увеличении частоты случаев заболевания нефролитиазом способствуют условия современной жизни: гиподинамия, обилие пуринов в пище и др. [2-4]. Двусторонний нефролитиаз – форма МКБ, характеризующаяся двусторонней локализацией конкрементов, тяжестью течения заболевания, высокой частотой рецидивирования. Двусторонний нефролитиаз встречается у 10-17% больных нефролитиазом [5].

Поиск лабораторно-диагностических методов для точной оценки риска камнеобразования активно ведётся в последние годы. Один из таких методов основан на исследовании структурных особенностей высыхающей капли мочи больных мочекаменной болезнью [6]. Однако данный метод не обладает достаточной прогностичностью, не позволяет выявить метаболический тип нефролитиаза и слабо коррелирует с химическим составом конкремента [7]. В 2004 г. описан критерий литогенности мочи, основанный на использовании метода КВЧ-диэлектротометрии и определении комплексного коэффициента отражения [8]. В то же время, в ряде исследований показано, что изменения физических

параметров мочи являются преимущественно следствием воспалительного процесса, осложняющего течение мочекаменной болезни, и каждый из этих показателей в отдельности не может использоваться для прогнозирования течения заболевания [9,10].

Учитывая высокую частоту осложнений, частое рецидивирование и очевидную тяжесть течения двусторонней формы нефролитиаза, а также отсутствие в современной научной литературе систематизированной информации метафилактического характера по двустороннему нефролитиазу, поиск методов непосредственной оценки кристаллообразующей активности и возможности прогнозирования риска развития двусторонней формы нефролитиаза является актуальной и одной из приоритетных задач [11-14].

Цель исследования: разработать способ прогнозирования риска развития двустороннего нефролитиаза путём математического моделирования.

Материал и методы. В основу работы положен анализ результатов обследования 653 больных нефролитиазом (559, или 85,6%, – с односторонним и 94, или 14,4%, – с двусторонним), поступивших для лечения в клинику урологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и урологическое отделение Елизаветинской больницы. Мужчин было 60 (63,8%), женщин – 34 (36,2%); средний возраст – 46,9±11,4 года. Всем больным проведено полное клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование.

Для построения математической многомерной модели прогнозирования риска развития двустороннего нефролитиаза нами был использован дискриминантный анализ. При этом использовались только переменные, измеренные в количественной и порядковой шкале. Для верификации модели использовалась имеющаяся матрица наблюдений. При проведении дискриминантного анализа группирующим служил признак одно- или двустороннего развития нефролитиаза: 1 – односторонний; 2 – двусторонний. В целях отбора группы наиболее информативных признаков, включаемых в конечную модель, оценена информативность каждого в дисперсионном однофакторном анализе, произведена их экспертная оценка, опробован ряд моделей с различным набором признаков.

Оценка связи варианта поражения почек с показателями, измеренными в ходе нашего исследования в количественной и порядковой шкале, проведена с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Изучалось разложение дисперсии показателей на составляющие: дисперсию вследствие влияния контролируемого фактора (вариант поражения: одно- или двусторонний); дисперсию, вызываемую

действием неконтролируемых, случайных факторов и ошибками измерения. По доле дисперсии, обусловленной контролируемым фактором, определялась степень и значимость влияния на каждый из показателей, и, соответственно, связь с данным количественным показателем.

Результаты и их обсуждение. Из результатов дисперсионного анализа (табл.1) можно видеть, что для построения дискриминантной модели может быть использован ряд показателей, имеющих статистически достоверную связь с вариантом поражения почек. Наиболее тесно связана с рН мочи ($F=34,6$; $p<0,001$), СН НАР ($F=27,8$; $p<0,001$), показателями СН НУР и PU ($F=13,1$; $p<0,001$), а также MgU ($F=12,9$; $p<0,001$), R% ($F=11,1$; $p<0,001$) и CaU ($F=11,0$; $p<0,001$). Немного менее значимы такие показатели, как MgU ($F=12,9$; $p<0,01$) и СН CaOX ($F=6,1$; $p<0,05$).

Окончательная дискриминантная модель содержала 4 переменных (табл.2). Полученная модель статистически достоверна (критерий $F(4,648) = 12,5$; $p<0,001$). Самым информативным показателем для прогнозирования варианта поражения почек в полученной дискриминантной модели, таким образом, оказалось

ТАБЛИЦА 1. ОЦЕНКА ВКЛАДА ЭФФЕКТОВ ФАКТОРА В ДИСПЕРСИЮ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Показатель	Дисперсия, обусловленная влиянием		F-критерий Фишера	Уровень значимости F-критерия Фишера, p
	контролируемого фактора	неконтролируемых факторов		
pHU	13,994	0,404	34,6	0,000000
MgU	0,000032	0,0000024	12,9	0,000341
PU	0,0002	0,00012	13,1	0,000313
CAU	0,000033	0,0000033	11,0	0,000958
KICR	9568,239	2370,456	4,0	0,044940
R%	29,135	2,624	11,1	0,000911
CHHU	0,020	0,003	6,8	0,009130
CHCaOX	13,996	1,071	13,1	0,000324
CHCaOX	5,544	0,915	6,1	0,014086
CHCAP	3090,204	111,091	27,8	0,000000

ТАБЛИЦА 2. ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПРИЗНАКОВ, ВОШЕДШИХ В МОДЕЛЬ

Название признака	Значение F-критерия	Уровень значимости признака в модели, p
pHU	26,3	<0,001
MgU	4,8	0,029
R%	2,8	0,092
CHCaOX	3,4	0,067



РН мочи ($p < 0,001$). Данная переменная имеет наибольшие отношения межгрупповой и внутригрупповой дисперсий.

В ходе выполнения канонического анализа получена одна каноническая линейная дискриминантная функция (КЛДФ) с уровнем значимости $p < 0,001$ (критерий χ -квадрат Пирсона – 48,5; число степеней свободы $df = 4$). Характер факторной структуры канонической функции (табл.3) позволил интерпретировать её, как фактор щелочного сдвига РН мочи: наиболее тесная корреляционная связь данной канонической функции выявлена с данной переменной ($r = -0,83$). При условии равной априорной вероятности принадлежности пациента к рассматриваемым группам получены линейные классификационные дискриминантные функции:

$$F1 = -2076,27 + 22,89 \times \text{pHU} - 9784,25 \times \text{MgU} + 41,33 \times \text{R} - 2,76 \times \text{CH CaOX}$$

$$F2 = -2068,17 + 23,82 \times \text{pHU} - 9952,00 \times \text{MgU} + 41,20 \times \text{R} - 2,98 \times \text{CH CaOX}$$

где: pHU – рН мочи;
MgU – концентрация магния мочи, моль/л;
R% – относительная канальцевая реабсорбция, %;
CHCaOX – степень насыщения мочи кальций оксалатом.

Первая классификационная дискриминантная функция соответствует группе пациентов с односторонним, вторая – двусторонним нефролитиазом.

ТАБЛИЦА 3. ФАКТОРНАЯ СТРУКТУРА
КАНОНИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

Название признака	Каноническая функция №1
pHU	-0,827868
MgU	0,506448
R	0,468644
CH CaOX	0,346230

ТАБЛИЦА 4. ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ПОЛУЧЕННОЙ ДИСКРИМИНАНТНОЙ МОДЕЛИ

Показатель	Значение показателя на обучающей выборке (n=653, %)
Чувствительность	78,8
Специфичность	82,8
Эффективность (безошибочность)	79,1
Уровень ложноотрицательных ответов	18,2
Уровень ложноположительных ответов	16,2

Для практического применения полученной дискриминантной модели используется расчёт значений данных классификационных функций по результатам обследования пациента. Функция, значение которой оказывается больше, указывает на группу, вероятность принадлежности пациента к которой выше. Функционирование модели продемонстрируем на примере двух пациентов.

Результаты лабораторного исследования для пациента № 617: pHU – 6,3; MgU – 0,001; R% – 98,0; CH CaOX – 3,170. По приведённым формулам расчёта классификационных дискриминантных функций получены значения: $F1 = 2097,29$ и $F2 = 2097,74$. Наибольшее значение приняла функция, соответствующая группе больных с двусторонним нефролитиазом. Таким образом, у данного пациента, на основании заключения разработанной математической модели, высока вероятность развития двустороннего нефролитиаза. Данный диагноз совпадает с окончательным диагнозом.

Результаты лабораторного исследования для пациента №1: pHU – 5,0; MgU – 0,004; R% – 99,28; CH CaOX – 3,170. По приведённым формулам расчёта классификационных дискриминантных функций получены значения: $F1 = 2093,38$ и $F2 = 2092,15$. Наибольшее значение приняла функция, соответствующая группе больных с односторонним поражением почек. Таким образом, у данного пациента, на основании заключения разработанной математической модели, низка вероятность развития двустороннего поражения. Окончательный диагноз подтверждает прогноз – у пациента односторонний нефролитиаз.

Верификация полученной модели проводилась на основании распознавания моделью имеющейся группы больных (табл.4).

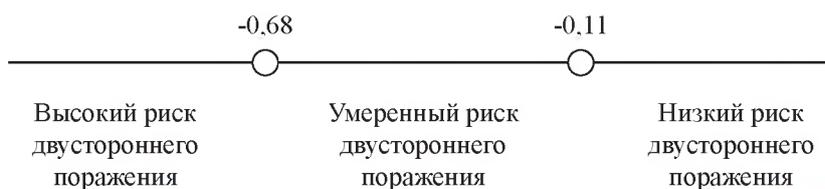


РИС. 1. ОЦЕНКА РИСКА ДВУСТОРОННЕГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПО ЗНАЧЕНИЮ КЛДФ

Эффективность полученной модели близка к 80%, что подтверждает возможность достаточно качественного прогноза характера поражения почек.

Анализ матрицы факторной структуры канонических переменных, координат центроидов исследуемых групп, а также коэффициентов канонической линейной дискриминантной функции показывает, что в пользу высокого риска двустороннего поражения свидетельствуют: высокое значение pH мочи, низкие концентрации магния мочи и степень насыщения мочи кальция оксалатом, а также малое значение относительной канальцевой реабсорбции. С целью получения единственной линейной функции нами был выполнен канонический дискриминантный анализ, в результате которого получено:

$$\text{КЛДФ} = -10,50 - 1,17 \times \text{pHU} + 211,64 \times \text{MgU} + 0,16 \times \text{R\%} - 0,28 \times \text{CHCaOX}$$

где: pHU – pH мочи;
MgU – концентрация магния мочи, ммоль/л;
R% – относительная канальцевая реабсорбция, %;
CHCaOX – степень насыщения мочи кальций оксалатом.

Построение канонической линейной дискриминантной функции позволяет предложить шкалу риска двустороннего нефролитиаза. Оценка риска в соответствии с полученными координатами центроидов групп пациентов с одно- и двусторонним нефролитиазом проводится следующим образом (рис.1): на оси выделенной дискриминантной канонической функции при значении, меньшем -0,68, риск развития двустороннего нефролитиаза высок: относи-

тельный риск (ОР), рассчитанный по результатам оценки имеющейся модели на проспективных, составил 2,6. При значениях КЛДФ в интервале от -0,68 до -0,11 риск развития двустороннего нефролитиаза умеренный (ОР = 0,9). Минимальный риск (ОР = 0,6) отмечается при значениях КЛДФ более 0,11.

Расчёт КЛДФ для пациента №1 показал наличие высокого риска (КЛДФ = -0,80) развития двустороннего нефролитиаза, что совпадает как с оценкой классификационных ЛДФ, так и окончательным диагнозом.

С учётом вышеизложенного, введение нового прогностического показателя, позволяющего оценивать с высокой (до 80%) эффективностью риск развития двустороннего нефролитиаза, как самой сложной формы мочекаменной болезни, представляется крайне важным. При расчёте ОР на основании лабораторного исследования мочи становится возможным прогнозировать риск развития двустороннего нефролитиаза.

С целью клинической апробации полученной математической модели мы провели на основе анкетирования анализ отдалённых результатов лечения 60 больных как с двусторонним, так и с односторонним нефролитиазом (при условии отсутствия фрагментов и резидуальных камней). По исходным данным был произведён расчёт риска развития двустороннего нефролитиаза. Рецидив двустороннего нефролитиаза развился у 16,6% больных экзаменационной выборки. Были сопоставлены оценка риска развития двустороннего нефролитиаза по данным прогноза и фактические результаты обследования (табл.5).

ТАБЛИЦА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ НА ЭКЗАМЕНАЦИОННОЙ ВЫБОРКЕ

Группа риска по модели	Рецидив двустороннего нефролитиаза	
	n	%
Низкий риск, n = 31 (51,7%)	1	3,2
Умеренный риск, n = 18 (30,0%)	2	11,1
Высокий риск, n = 11 (18,3%)	7	63,6
Всего, n = 60 (100%)	10	1,7



В группе с высоким риском частота развития двустороннего нефролитиаза в наблюдаемый период составила 63,6% (7 из 11 пациентов), что статистически достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группах с умеренным риском (11,1%, 2 из 18 пациентов) и низким риском (3,2%, 1 случай из 31).

Таким образом, клиническая апробация выявила высокую способность предложенной математической модели к прогнозированию развития двустороннего нефролитиаза. Для прогнозирования риска развития двустороннего нефролитиаза высокоинформативным является показатель относительного риска. В пользу высокого риска свидетельствуют повышение рН мочи более 6,1, снижение концентрации магния мочи менее 2,26 ммоль/л, значения степени насыщения мочи оксалатом кальция более 3,27 и относительная канальцевая реабсорбция менее 97,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А. Пятнадцатилетний опыт применения ДЛТ в лечении мочекаменной болезни / Н.А.Лопаткин, Н.К.Дзеранов // Пленум правления Российского общества урологов: Тез. докл. – М., 2003. – С. 5-25.
2. Арзамасов Г.С. Метаболические факторы риска рецидивного уролитиаза / Г.С.Арзамасов, С.А.Краевой, К.П.Мельник // Профилактика и экспертиза больных с уролитиазом: матер. науч.-практ. конф. – М., 1995. – С.9.
3. Васильев А.Г., Акимов А.Н., Тагиров Н.С. и соавт. Динамическое наблюдение больных мочекаменной болезнью в амбулаторных условиях / А.Г.Васильев [и др.] // Terra Medica. – 2013; – №2. – 49с.
4. Tekin A. Study on the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor / A.Tekin [et al.] // J. Urol. – 2000. – V. 164, № 1. – P:162-165.
5. Xavie F. Biochemical evaluation of urine of patients with bilateral nephrolithiasis / F. Xavie, H.Riss, D.Coleman // Scand. J. Urol. Nefrol. – 2000. – V.29, №3. – P:279-283.
6. Шатохина С.Н. Феномен патологической кристаллизации камнеобразующих солей мочи при уролитиазе / С.Н.Шатохина, В.Н.Шабалин // Урология и нефрология. – 1998. – №2. – С.16-19.
7. Дзеранов Н.К. Роль биохимических факторов в динамическом наблюдении и лечении больных мочекаменной болезнью / Н.К.Дзеранов [и др.] // Урология. – 2001. – № 4. – С.18-20.
8. Бареева Р.С. Использование миллиметрового излучения сверхслабой интенсивности для исследования камнеобразующих свойств мочи человека / Р.С.Бареева, А.И.Сидясов, Г.М.Черняков // Вестник СПбГУ – СПб., 2004. – Сер. 4, вып. 3. – С. 92-95.
9. Левковский С.Н. Физико-химические свойства мочи в патогенезе уролитиаза / С.Н.Левковский, Р.С.Бареева //Клин.патофизиология. – 2004. – С. 24-27.
10. Batinic D. Value of the urinary stone promoters/inhibitors ratios in the estimation of the risk of urolithiasis /D.Batinic [и др.] //J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2000, May-Jun. – V.40, №3. – P.607-610.
11. Гаджиев Н.К. Двусторонний нефролитиаз: физико-химические аспекты патогенеза и прогнозирование риска развития заболевания: дис. ... канд. мед.наук / Н.К.Гаджиев. – СПб.: ВМедА, 2010. – 155 с.
12. Назаров Т.Х. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения мочекаменной болезни: дис. ... д-ра мед. наук / Т.Х.Назаров. – СПб.: ВМедА, 2009.
13. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза / А.Г.Васильев, Б.К.Комяков, Н.С.Тагиров, С.А.Мусаев // Профилактическая и клиническая медицина. – 2009; 4: 183-186.
14. Тагиров Н.С. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни / Н.С.Тагиров // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – №4. – С.30-33.



Summary

Predicting method for risk forming of bilateral nephrolithiasis

N.K. Gadjiev¹, A.G. Vasilyev², N.S. Tagirov³, S.A. Musaev³

¹ Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of A.M.Nikiforov;

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Multivariate model predicting the risk of bilateral nephrolithiasis development was based on the discriminant analysis of the survey results 653 patients with nephrolithiasis. Clinical testing revealed a high ability of proposed mathematical model to predict the development of bilateral nephrolithiasis. To predict the risk of development of bilateral nephrolithiasis a high informative is a relative risk indicator. Increasing urine pH over 6,1, reducing the concentration of magnesium urine less 2,26 mmol / l, the degree of saturation values of urine calcium over 3,27 and relative canalicular reabsorption less than 97,5% testify the high risk.

Key words: bilateral nephrolithiasis, risk forecasting, mathematical model, discriminant analysis

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Васильев Андрей Глебович – заведующий кафедрой патологической физиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; Россия, г.Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
E-mail: avas7@mail.ru