

© Н.С. Тагиров¹, А.Г. Васильев¹,
Н.К. Гаджиев², А.З. Лихтшангоф¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»

Минздрава России,

²ФГБУ Всероссийский центр экстрен-
ной и радиационной медицины имени
А.М. Никифорова МЧС России,
Санкт-Петербург

Резюме. Обследовано 653 больных нефролитиазом. На основе дискриминантного анализа построена многомерная модель прогнозирования риска развития двустороннего нефролитиаза. 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 %.

Ключевые слова: двусторонний нефролитиаз; прогнозирование риска; математическая модель; дискриминантный анализ.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ДУВСТОРОННЕГО НЕФРОЛИТИАЗА

Мочекаменная болезнь (МКБ) — одно из распространенных урологических заболеваний, 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 [6]. Постепенному увеличению частоты случаев заболеваемости нефролитиазом способствуют условия современной жизни: гиподинамия, обилие пуринов в пище и др. [1, 8, 11]. Двусторонний нефролитиаз — форма МКБ, характеризующаяся двусторонней локализацией конкрементов, тяжестью течения заболевания, высокой частотой рецидивирования. Двусторонний нефролитиаз встречается у 15–17 % больных нефролитиазом [12].

В последние годы активно ведется поиск лабораторно-диагностических методов интегральной оценки риска камнеобразования. Один из таких методов основан на исследовании структурных особенностей высыхающей капли мочи больных мочекаменной болезнью [9]. Однако метод не обладает достаточной прогностичностью, не позволяет выявить метаболический тип нефролитиаза и слабо коррелирует с химическим составом конкремента [4]. В 2004 г. описан критерий литогенности мочи, основанный на использовании метода КВЧ-дieleктрометрии и определении комплексного коэффициента отражения [2]. 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 [5, 10].

Учитывая очевидную тяжесть течения двусторонней формы нефролитиаза, высокую частоту осложнений, частое рецидивирование, 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 [3, 7].

Цель исследования: определить возможность прогнозирования риска развития двустороннего нефролитиаза путем математического моделирования.

МАТЕРИАЛЫ 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 ВМедА им. С.М. Кирова в период с 1999 по 2005 г. Мужчин было 60 (63,8%), женщин — 34 (36,2%); средний возраст — $46,9 \pm 11,4$ г. 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 шкалах.

УДК: 616.617-003.7

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	0,002	0,00012	13,1	0,000313
CAU	0,000037	0,0000033	11,0	0,000958
KICR	9568,239	2370,456	4,0	0,044940
R%	29,135	2,624	11,1	0,000911
MJU	0,020	0,003	6,8	0,009130
CH HUR	13,996	1,071	13,1	0,000324
CH CaOX	5,544	0,915	6,1	0,014086
CH NAP	3090,204	111,091	27,8	0,000000

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 ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов дисперсионного анализа (табл. 1) показывает, что для построения дискриминантной модели может быть использован ряд показателей, имеющих статистически достоверную связь с вариантом поражения почек. Наиболее тесная связь выявлена с pH мочи ($F=34,6$; $p<0,001$), CH NAP ($F=27,8$; $p<0,001$), показателями CH HUR 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 ($F=11,0$; $p<0,001$). Несколько менее значимы такие показатели, как MJU ($F=6,8$; $p<0,01$) и CH CaOX ($F=6,1$; $p<0,05$).

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
CH CaOX	3,4	0,067

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 PH 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^2 -квадрат Пирсона — 48,5; число степеней свободы $df=4$). Характер факторной структуры канонической функции (табл. 3) позволил интерпретировать её, как фактор щелочного сдвига PH мочи: наиболее тесная корреляционная связь данной канонической функции выявлена с данной переменной ($r=-0,83$).

При условии равной априорной вероятности принадлежности пациента к рассматриваемым

Таблица 3

Факторная структура канонических функций

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

группам получены линейные классификационные дискриминантные функции:

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

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

где: pHU — pH мочи;
MgU — концентрация магния мочи, моль/л;
R % — относительная канальцевая реабсорбция, %;
CH CaOX — степень насыщения мочи кальций оксалатом.

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

Для практического применения полученной дискриминантной модели используется расчет 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 № 613: pHU — 6,3; MgU — 0,001; R % — 98,0; CH CaOX — 4,008. По приведенным формулам расчета 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 приведенным формулам расчета 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 дву-

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

стороннего поражения. Окончательный диагноз подтверждает прогноз — у пациента односторонний нефролитиаз.

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

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:

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

где: pHU — pH мочи;
MgU — концентрация магния мочи, моль/л;
R % — относительная канальцевая реабсорбция, %;
CH CaOX — 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 ка-

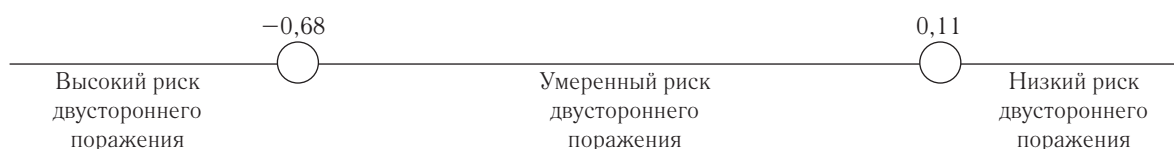


Рис. 1. Оценка риска двустороннего поражения почек по значению КЛДФ

ноической функции при её значении, меньшем $-0,68$, риск развития двустороннего нефролитиаза высок: относительный риск (ОР), рассчитанный по результатам оценки имеющейся матрицы наблюдений 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.

Расчет 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 учетом вышеизложенного нам представляется, что введение нового прогностического показателя, позволяющего оценивать с высокой (до 80%) эффективностью риск развития двустороннего нефролитиаза как самой сложной формы мочекаменной болезни, крайне важно. При расчете 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 отдаленных результатов лечения 60 больных как с двусторонним, так и с односторонним нефролитиазом (при условии отсутствия фрагментов и резидуальных камней). По исходным данным был произведен расчет 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).

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 группе с умеренным риском (11,1%, 2 из 18 пациентов) и низким риском (3,2%, 1 случай из 31).

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

ВЫВОДЫ

Таким образом, клиническая апробация выявила высокую эффективность предложенной математической модели по 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. Арзамасов Г.С., Краевой С.А., Мельник К.П. Метаболические факторы риска рецидивного уролитиаза // Диагностика, лечение и экспертиза больных с уролитиазом: матер. науч.-практ. конф. — М., 1995. — С. 9.
2. Бареева Р.С., Яфясов А.М., Черняков Г.М. Использование миллиметрового излучения сверхслабой интенсивности для исследования камнеобразующих свойств мочи человека // Вестник СПбГУ. — СПб, 2004. — Сер. 4, вып. 3. — С. 92–95.
3. Гаджиев Н.К. Двусторонний нефролитиаз: физико-химические аспекты патогенеза и прогнозирования риска развития заболевания: дис... канд. мед. наук. — СПб.: ВМедА, 2010. — 155 с.
4. Дзеранов Н.К. и др. Роль биохимических методов в динамическом наблюдении и лечении больных мочекаменной болезнью // Урология. — 2001. — № 4. — С. 18–20.
5. Левковский С.Н., Бареева Р.С. Физические свойства мочи в патогенезе уролитиаза // Клин. патофизиология. — 2004. — С. 24–27.
6. Лопаткин Н.А., Дзеранов Н.К. Пятнадцатилетний опыт применения ДЛТ в лечении мочекаменной болезни // Пленум правления Российского общества урологов: Тез. докл. — М., 2003. — С. 5–25.
7. Назаров Т.Х. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения мочекаменной болезни: дис... канд. мед. наук. — СПб.: ВМедА, 2009.
8. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. — СПб, 2000. — 384 с.
9. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Феномен патологической кристаллизации камнеобразующих солей мочи при уролитиазе // Урология и нефрология. — 1998. — № 2. — С. 16–19.
10. Batinic D. et al. Value of the urinary stone promoters / inhibitors ratios in the estimation of the risk of urolithiasis // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 2000. — May-Jun. — Vol. 40, N 3. — P. 607–610.
11. Tekin A. et al. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is

- the most important risk factor // J. Urol. — 2000. — Vol. 164, N 1. — P. 162–165.
12. *Xavie F., Riss H., Coleman D.* Biochemical evaluation of urine of patients with bilateral nephrolithiasis // Scand. J. Urol. Nefrol. — 2000. — Vol. 29, N 3. — P. 279–283.

PROGNOSTICATION OF BILATERAL NEPHROLITHIASIS DEVELOPMENT RISK

Tagirov N. S., Vasilyev A. G., Gadzhiev N. K., Lihtshangof A. Z.

◆ **Resume.** The study involved 653 patients with nephrolithiasis. A multivariate based on discriminant analysis model predicting the risk of bilateral nephrolithiasis development was constructed. Clinical testing revealed high ability of the proposed mathematical model for predicting the development of bilateral nephrolithiasis. The relative risk criterion is highly informative to predict the risk of bilateral nephrolithiasis development. The signs of the high-risk are: urine pH rise over 6.1, concentration of the urine magnesium decrease under 2.26 mmole/l, level of the urine saturation with calcium oxalate over 3.27 and the relative tubular reabsorption under 97.5 %.

◆ **Key words:** bilateral nephrolithiasis; risk forecasting; mathematical model; discriminant analysis.

◆ Информация об авторах

Тагиров Наир Сабирович — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Ruslana73nair@mail.ru.

Tagirov Nair Sabirovich — MD, PhD, Assoc. Professor, Dept. Pathophysiology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Ruslana73nair@mail.ru.

Васильев Андрей Глебович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

Vasilyev Andrey Glebovich — MD, PhD, Full Professor, Head Dept. Pathophysiology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Гаджиев Нариман Казиханович — к.м.н., врач-уролог, урологическое отделение. ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2. E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com.

Gadzhiev Nariman Kazikhanovich — MD, PhD, Urologist at Urologic Dept. A.M. Nikiforov Federal Russian Center for Emergency and Radiation Medicine. 4/2, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com.

Лихтангоф Александр Зиновьевич — к.м.н., доцент, профессор кафедры гуманитарных дисциплин и биоэтики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: zinovich@list.ru.

Lihtshangof Alexander Zinovievich — MD, PhD, Professor Dept. Humanitarian Disciplines and Bioethics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: zinovich@list.ru.