

На правах рукописи

Григорьев Владислав Евгеньевич

**МЕТАФИЛАКТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ
МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОГО КЛИНИКО-
ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КАМНЕОБРАЗУЮЩИХ СВОЙСТВ МОЧИ**

14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика
14.01.23 - урология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России

Научные руководители:

доктор медицинских наук профессор Калинина Наталия Михайловна

доктор медицинских наук профессор Петров Сергей Борисович

Официальные оппоненты:

Козлов Антон Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, декан медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Кочетов Александр Геннадьевич - доктор медицинских наук, начальник урологического центра ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны России, профессор кафедры урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 25 мая 2017 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д. 205.001.01 на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54 и на сайте: www.arcerm.spb.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Санников М.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

На сегодняшний день одним из важных и значимых направлений клинической лабораторной диагностики уролитиаза является определение параметров суточной мочи с целью выявления метаболических изменений и обоснования мероприятий по профилактике рецидивов мочекаменной болезни, которая представляет собой одну из самых распространенных урологических проблем. Уролитиаз встречается у 5 % населения индустриально развитых стран (Яненко Э.К. и соавт., 2012). Частота выявления уролитиаза в странах Европы, США и Азии за последние 20 лет удвоилась (Romero V. et al., 2010). Абсолютное число пациентов с мочекаменной болезнью в России в период с 2002 по 2009 гг. увеличилось на 17,3 % (Аполихин О.И. и соавт., 2010). Количество впервые выявленных случаев мочекаменной болезни на 100 000 населения возросло в России со 123 в 2002 году, до 178 в 2013 году, а общая заболеваемость уролитиазом в 2013 году в России составила 561,7 случаев на 100 000 населения (Голованов С.А. и соавт., 2014).

В настоящее время основным механизмом при камнеобразовании принято считать пересыщение мочи соединениями, входящими в состав мочи с последующим образованием ядра камня и ростом кристаллов. Моча – это сложная система, в которой содержатся органические вещества и электролиты, часть из которых малорастворимые. При этом, в определённых условиях, может возникать пересыщение мочи этими соединениями (Kavanagh J.P., 2006). Изолированное использование в практике отдельных параметров мочи оказалось малоинформативным в плане выделения и оценки значимости факторов формирования мочевых камней у каждого конкретного больного мочекаменной болезнью. Оценка результатов комплексного исследования мочи недостаточно разработана из-за сложности учёта многочисленных взаимодействий. На сегодня в практике отсутствуют обоснованные факторы, позволяющие проводить оценку активности камнеобразования как в период заболевания, так и после удаления или самостоятельного отхождения конкрементов, а также у лиц с факторами риска развития мочекаменной болезни (Левковский С.Н., 2010).

Обоснованный выбор мероприятий по метафилактике мочекаменной болезни затруднен в связи с многофакторной природой заболевания, недостатком сведений о роли многочисленных патогенетических механизмов камнеобразования. Принимая во внимание трудности с которыми приходится сталкиваться при установлении и устранении различных факторов риска образования мочевых камней, снижение влияния этих факторов на камнеобразование представляется возможным в случае определения в каждом конкретном случае индивидуальных особенностей патогенеза заболевания.

Следовательно, дальнейшие изыскания по уточнению физиологических и физико-химических аспектов патогенеза уролитиаза, обоснование индивидуальных лабораторных показателей активности литогенеза, определение мероприятий, по снижению этой активности, являются чрезвычайно актуальными для метафилактики мочекаменной болезни.

Степень разработанности темы исследования

Современное состояние проблемы прогнозирования развития мочекаменной болезни, ее профилактики и метафилактики находит свое отражение в отечественных и зарубежных работах.

Изучались физико-химические особенности развития и вероятность возникновения такой формы уролитиаза как двусторонний нефролитиаз. Обосновывается выделение указанной формы уролитиаза в отдельную группу с позиции физико-химических особенностей развития заболевания, а с целью прогнозирования риска возникновения этой формы нефролитиаза была разработана математическая модель на основе

дискриминантного анализа (Гаджиев Н.К., 2010). Другие авторы в своей работе акцентировали внимание на такой форме уролитиаза как камневыделение, обосновывая целесообразность ее обособления в отдельную форму мочекаменной болезни специфическим клиническим течением, физико-химическими особенностями развития и течения заболевания, оценивая важность параметров мочи и показатели ее насыщения литогенными соединениями в аспекте прогнозирования метафилактики камневыделения (Эль-Мескави А.А., 2009)

Предпринимались попытки по выявлению риска камнеобразования при большой концентрации камнеобразующих соединений в моче, по моделированию процесса камнеобразования при помощи агрегатометрии и по определению возможности кристаллогенеза в перенасыщенной литогенными соединениями моче для дальнейшего роста конкремента минимальными размерами кристаллов (Сулейманов С.И., 2007). Встречаются работы, посвященные клинико-диагностической оценке эффективности метафилактики уролитиаза у пациентов, подвергшихся различным методам оперативного лечения мочевых конкрементов (Саенко В.С., 2007). Были проведены исследования, имевшие целью разработать мероприятия по метафилактике мочекаменной болезни на основании комплексного медико-социального исследования с учетом возраста пациента и степени риска рецидива заболевания (Кузьмина Ф.М., 2010). В зарубежной литературе описываются прогностические индексы, разработанные для оценки риска кристаллизации камнеобразующих соединений: APCaOx –index (Turney B.W., Reynard J.M., Noble J.G., 2011), Bonn Risk Index (Kavanagh J.P., Laube N., 2006). Также встречается описание компьютерных программ для расчета показателей пересыщения мочи литогенными соединениями на основании баз данных физико-химических констант: EQUIL (Werness P.G. et al., 1985) и JESS (Rodgers A.L. et al., 2007). Главный недостаток этих индексов заключается в отсутствии возможности сравнивать между собой показатели насыщения мочи веществами с разными стехиометрическими коэффициентами и оценивать последовательность их осаждения. Касаясь недостатков указанных компьютерных программ, следует отметить их высокую стоимость. Помимо этого для вычислений необходимо определение двадцати трех биохимических параметров мочи, на основании которых производится расчет более ста физико-химических показателей. Также стоит отметить, что на сегодняшний день клиническая адаптация указанных алгоритмов и индексов прогнозирования рисков рецидива камнеобразования не завершена и ряд авторов подвергают сомнению их ценность (Türk C. et al., 2014).

Цель исследования: обоснование особенностей метафилактики мочекаменной болезни и прогнозирование ее течения на основе клинико-лабораторного исследования литогенных свойств мочи.

Задачи исследования

1. Сравнить физико-химические свойства мочи и показатели насыщения мочи литогенными соединениями у больных уролитиазом и у здоровых лиц.
2. Определить основные камнеобразующие соединения, формирующие ядра потенциальных камней, а также количественные показатели литогенной активности камнеобразующих соединений.
3. Выявить физико-химические условия осаждения основных литогенных соединений и оценить влияние их изменений на характер нуклеации.
4. Определить и обосновать направления метафилактики уролитиаза на основе комплексного учета камнеобразующих свойств мочи.
5. Разработать статистическую модель прогнозирования риска рецидива мочекаменной болезни на основе изучения физико-химических свойств мочи.

Научная новизна

Научная новизна проведенного исследования состоит в определении основных литогенных соединений, формирующих ядра потенциальных камней, количественных показателей камнеобразующей активности, качественных и количественных параметров осаждения литогенных веществ с целью адекватной оценки активности литогенеза, а также в обосновании индивидуальных показателей камнеобразования. Получены новые сведения по механизму образования уролитов, которые раскрывают значение в формировании ядра конкремента фактора пересыщения мочи фосфатными камнеобразующими соединениями.

Теоретическая и практическая значимость работы

С позиций физико-химических аспектов описаны эпитаксиальные системы (образования, в основе формирования которых лежит ориентированный рост одного кристалла на поверхности другого) мочи и условия их формирования.

Для определения количественных показателей активности литогенеза был применен показатель степени насыщения мочи литогенными соединениями, имеющий отличительные особенности по отношению к химической природе камней, вероятность формирования которых прогнозируется.

Разработана статистическая модель прогнозирования риска рецидива мочекаменной болезни, обладающая высокими уровнями чувствительности, специфичности и точности.

В результате разработанного комплексного подхода стало возможным определение индивидуальных мероприятий по метафилактике у пациентов с мочекаменной болезнью, а также создание модели прогнозирования рецидива мочекаменной болезни.

Положения, выносимые на защиту

1. Определение количественных показателей активности литогенеза, включая оценку степени насыщения мочи литогенными соединениями необходимо для определения мероприятий по метафилактике мочекаменной болезни. При этом использование результатов исследования минералогического состава камня (по преимущественному компоненту) в качестве критерия определяющего метафилактические рекомендации не является адекватным.

2. Приведение показателя рН мочи к значениям, при которых происходит уменьшение ее насыщения фосфатными соединениями, является наиболее эффективным направлением метафилактики камнеобразования.

3. Проведение комплексной оценки физических и химических параметров мочи, а также количественное определение степеней насыщения мочи малорастворимыми литогенными соединениями необходимо для прогнозирования риска рецидива мочекаменной болезни.

Методология и методы исследования

В работе использованы следующие методы: анализ (ретроспективный и проспективный), синтез (сравнительно – сопоставительный), частно - научные методы: лабораторный, клинический, инструментальный и статистический.

Степень достоверности и апробация результатов

Достаточный и адекватный объем выборки, произведенных наблюдений, использование современных методов диагностики и исследований наряду с примененными статистическими методами обработки полученных данных определяют степень достоверности проделанной работы.

Материалы исследования отражены в тезисах XIV конгресса Российского общества урологов (Саратов, 2014), конференций «Никифоровские чтения – 2015:

передовые отечественные и зарубежные медицинские технологии» (Санкт-Петербург, 2015), «Многопрофильная клиника 21 века» (Санкт-Петербург, 2015).

Методы одобрены этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени им. А.М. Никифорова» МЧС России.

Результаты исследования внедрены в практику лечебно-диагностического процесса ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, а также урологического отделения ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» МЗ РФ. Материалы диссертации используются в образовательном процессе ФГБУ «ВЦЭРМ имени А.М. Никифорова» МЧС России при подготовке ординаторов по специальности «клиническая лабораторная диагностика» и «урология».

Личный вклад автора

Автором был проведен анализ данных литературы, касающихся профилактики мочекаменной болезни, камнеобразующих свойств мочи, методов прогнозирования повторного камнеобразования. Совместно с научными руководителями была сформулирована цель исследования, определены задачи и методы исследования, разработан план исследования. Автор осуществлял отбор пациентов. С личным участием автора был проведен анализ результатов обследования с последующим описанием и интерпретацией полученных данных. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах и изданиях для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах и включает следующие разделы: глава 1 - обзор литературы, глава 2 - материалы и методы исследования и глава 3 – результаты собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. Содержит 28 таблиц и 16 рисунков. Список использованной литературы включает 187 работ, из них 46 на русском и 141 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов в группах

Основу исследования составил анализ данных обследования 235 пациентов с мочекаменной болезнью, которые проходили обследование и лечение в клинике урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2009 по 2011 год.

Гендерное распределение в группе больных составило: мужчин - 102 (43,4%), женщин – 133 (56,6%). Средний возраст больных составил $46,0 \pm 12,8$ лет, возраст при возникновении заболевания – $39,1 \pm 13,4$ лет, продолжительность заболевания – $6,7 \pm 6,5$ лет.

В качестве контрольной группы взяты результаты обследования 125 лиц, не страдавших заболеваниями мочевыводящих путей, базы данных обследования которых хранятся на кафедре Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Лабораторно-рентгенологические методы

Всем пациентам в период госпитализации было проведено лабораторное и рентгенологическое обследование.

Лабораторные методы обследования включали: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, бактериологическое исследование мочи, определение суточного объема и средних значений относительной плотности мочи и биохимический анализ суточной мочи.

Биохимическое исследование суточной мочи проводилось с целью определения концентрации и экскреции камнеобразующих веществ, ингибиторов литогенеза, а также комплексобразователей. Исследовали показатели экскреции с дальнейшим расчетом концентраций следующих соединений: оксалат, цитрат, кальций, магний, калий, мочевиная кислота, фосфор, натрий, хлорид, аммоний, сульфат, а также креатинин. Также определялась кислотность и объем выделенной за сутки мочи.

Использовали системы капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ 105М» (ООО «НПФ Люмэкс», г. Санкт-Петербург) со спектрофотометрическим детектором с диапазоном длин волн 190-400 нм и «Agilent 7100» («Agilent Technologies», США) с диодноматричным детектором 190-600 нм. Все эксперименты проводили с термостатированием кассеты при 20-25°C. Для каждой методики использовали индивидуальную кассету с кварцевым капилляром (внутренний диаметр 50 или 75 мкм).

Проводился расчет степеней насыщения мочи основными литогенными соединениями.

С целью проверки адекватности расчетных показателей в комплекс исследований включены измерения электропроводности, а для некоторых больных – потенциометрическое определение активности ионов кальция, магния и аммония в моче для сравнения с расчетными величинами этих показателей.

Лучевые (рентгенологические) методы выполнялись в объеме обзорного снимка органов мочевой системы и экскреторной урографии.

Определение степеней насыщения мочи литогенными соединениями и выявления последовательности их осаждения

Определение степеней насыщения мочи литогенными соединениями, выявления последовательности их осаждения, а также идентификация иницирующего кристаллизацию соединения производился на основе показателей биохимического исследования суточной мочи с помощью оригинального программного продукта, разработанного доцентом кафедры и клиники урологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова Н.С. Левковским и старшим научным сотрудником Научно-исследовательского института математики и механики имени академика В. И. Смирнова А.Ф. Полянским [8].

Переменные значения задаются в виде массива чисел, характеризующих кислотность (рН) мочи, аналитические концентрации соединений в ммоль/л и pCO_2 в мм рт. ст., указываемые в таком порядке: рН, NH_4 , SO_4 , Mg, Oх, Cit, P, Ca, Cl, Na, K, HUr, pCO_2 .

Программа позволяет визуализировать на экране изображение объема осаждающихся веществ в виде колец. В центре такой фигуры кольцо, означающее первое осаждающееся соединение. Последовательность определяется наибольшим насыщением. После того как происходит уменьшение насыщения раствора по мере выпадения соответствующего соединения, происходит образование осадка другого вещества с насыщением превосходящим предыдущее.

Так же определялись следующие показатели: произведение ионов (ПИ), степень кристаллизации (СК), масса выпадающего в осадок литогенного соединения (ЛС) в граммах (DG), объем этого осадка в миллилитрах (VDep), оптимальное значение кислотности мочи для конкретного больного, при котором происходит минимизация

насыщения мочи основными литогенными соединениями.

При расчете были использованы показатели рН и оптимальный рН, электропроводность мочи, степени насыщения мочевого кислотой (HUR), оксалатом кальция (CAOX), из фосфатных соединений – гидроксипапатитом (HAP), карбонатапатитом (CAP), октокальцийфосфатом (OCAF), брушитом (BRUSH), фосфатом кальция (витлокит – VITL), фосфатом магния-аммония (струвит, трипельфосфат – STRUV), из солей мочевого кислоты – уратом натрия (NAUR) и уратом аммония (AMUR), количество (моль) камнеобразующего соединения, формирующего ядро и объем (мл) осадка из 1 л мочи (приложение).

Степень насыщения (CH) можно выразить отношением количества растворенного малорастворимого соединения, рассчитанного из произведения активности его ионов (ПИ), к растворимости данного соединения, рассчитанной из его произведения растворимости (ПР) при одинаковой температуре.

Если в системе все $CH_i \leq 1$, то пересыщение отсутствует и осадок не образуется при выбранной температуре и давлении. Рассчитанные концентрации составляющих систему соответствуют её модели и уравнениям материального баланса. В противном случае (при $CH_i > 1$) необходимо рассчитать образующийся осадок и внести поправку в концентрации жидкой фазы.

Степень кристаллизации рассчитывается путем замены произведения растворимости на произведения формирования (ПФ) кристаллов из пересыщенного раствора.

Формирование групп факторов и методы статистической обработки результатов исследования

Для изучения зависимости исследуемых показателей от наличия заболевания и особенностей камнеобразующих свойств мочи, исходя из цели исследования, выделены следующие факторы:

А – наличие заболевания. Характеристика, учитываемая в виде двух градациях: A_0 – наличие МКБ – 235 наблюдений, A_1 – ее отсутствие – 125 наблюдений.

В – формирование осадка. Учитывается в двух градациях: имеет место – B_0 – 257 наблюдений и отсутствует – B_1 – 103 наблюдения.

С – осадок у здоровых – C_1 – 22 – наблюдения, C_0 – осадок у больных МКБ – 235 наблюдений.

Статистические методы обработки материалов исследования выбирались в соответствии с задачами. Анализ и расчет производился на персональном при помощи статистического программного продукта STATISTICA v. 5.5 и SPSS PASW Statistics 18 [32, 33, 45].

Производился расчет следующих величин в группах: среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение (σ), стандартная ошибка средней величины (m) для каждого признака. Показатели средних величин обозначены в виде $M \pm \sigma$, что более наглядно отражает оценку диапазона колебаний рассматриваемого признака.

Для выбора метода оценки достоверности различий полученных данных, проведен анализ основных исследуемых признаков, взятых в дальнейшую разработку, на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка и выяснено, что, за исключением степени насыщения мочи оксалатом кальция, они не подпадают под критерии нормального распределения, в связи с чем, для сравнения двух групп использован непараметрический метод с использованием критерия Манна-Уитни, а для сравнения трех и более групп – метод Краскела-Уоллиса и медианный тест.

Для построения статистической модели прогнозирования вероятности развития мочекаменной болезни применен логистический регрессионный анализ. С этой целью использован прямой пошаговый метод включения в модель статистически значимых факторов из пакета прикладных программ SPSS PASW Statistics 18.

Таким образом, анализ клинического материала и данных исследования насыщения мочи основными литогенными соединениями являются достаточными для достижения цели и решения задач диссертации.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лейкоцитурия была выявлена у 84 (35,7%) больных. Положительные результаты посева мочи были у 152 (64,7%) больных, из которых у 65 (27,6%) высевались протей, кишечная палочка, синегнойная палочка, а также ассоциации этих микроорганизмов. У 83 (35,3%) пациентов моча оставалась стерильной.

Данные анализа анионного и катионного состава суточной мочи представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Варианты нарушений состава суточной мочи больных мочекаменной болезнью

Тип нарушения	Гиперфосфатурия		Гиперкальциурия		Гипоцитратурия		Гиперурикурия		Гипероксалурия	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Общее число случаев	50	21,3%	121	51,5%	125	53,2%	68	28,9%	31	13,2%
Изолированная форма	5	2,1%	17	7,2%	43	18,3%	3	1,3%	3	1,3%
В комбинации	45	19,2%	104	44,3%	82	34,9%	65	27,6%	28	11,9%

Таблица 2. Сочетанные варианты нарушений состава суточной мочи больных мочекаменной болезнью

Тип сочетанного нарушения	абс	%
Гиперкальциурия + гипоцитратурия + гиперурикурия	27	11,5%
Гипоцитратурия + гиперурикурия	17	7,2%
Гиперкальциурия + гиперурикурия	19	8,1%
Гиперкальциурия + гипоцитратурия	30	12,8%

Рентгеноконтрастные камни выявлены у 210 (89,3%) больных, рентгенонеконтрастные – у 25 (10,7%). Одиночные камни выявлены у 152 (64,7%) больных, множественные – у 36 (15,3 %) больных, коралловидные – у 47 (20,0%). Односторонние камни выявлены у 203 (86,4%) больных, двусторонние – у 30 (12,8%) больных, камни единственной почки – у 2 (0,8%). Первичное камнеобразование наблюдалось у 157 человек (66,8%), рецидивное – у 78 (33,2%). Признаки хронического пиелонефрита по данным внутривенной урографии выявлены у 57 (24,3%) больных.

Эпитаксиальные системы мочи. Физико-химические условия формирования ядра камнеобразования и его роста

Анализ данных показал, что в группе как больных, так и здоровых в большинстве случаев насыщение мочи малорастворимыми литогенными веществами больше их предельной растворимости в воде. Для мочи характерно нахождение малорастворимых

соединений в пересыщенном состоянии без выпадения в осадок. Данное состояние определяется как метастабильное, а диапазон величин степеней насыщения при данном состоянии как – метастабильная зона. В данной зоне не происходит генерации центра кристаллизации, однако может происходить рост уже имеющихся ядер камнеобразования. В случае превышения значений степеней насыщения, которая количественно определяется произведением формирования (ПФ), происходит генерация центра кристаллизации с последующим образованием соответствующих осадков.

В таблицах 3 и 4 приведены средние величины насыщения мочи основными камнеобразующими соединениями, формирующими ядра камнеобразования и осаждающихся на ядро, верхние границы их метастабильной зоны и показатели пересыщения мочи в исследуемых группах.

Таблица 3. Степени насыщения мочи литогенными соединениями, рН и электропроводность мочи у лиц контрольной группы и больных мочекаменной болезнью

ЛС, рН мочи, электропроводность мочи	Верхняя граница МСЗ	Контрольная группа M±σ min-max (A ₁) n=125	Мочекаменная болезнь M±σ min-max (A ₀) n=235	P <
НАР	14,94	7,66±11,14 0,60 – 100,00	31,09±71,46 0,26 – 639,00	<0,01
САР	6,18	3,03±2,50 0,44 – 15,70	9,56±16,55 0,22 – 134,00	<0,01
STRUV	1,00	0,49±0,27 0,13 – 1,37	0,84±0,94 0,05 – 7,35	<0,05
BRUSH	1,67	1,14±0,36 0,51 – 2,51	1,26±0,49 0,34 – 2,57	<0,01
VITL	3,00	1,52±1,22 0,22 – 7,58	3,88±5,64 0,12 – 47,2	<0,01
ОСАР	2,58	1,43±0,86 0,32 – 5,37	2,50±2,27 0,20 – 17,00	<0,01
САОХ	4,31	3,15±0,73 1,59 – 5,92	3,83±1,14 0,57 – 7,37	<0,01
HUR	1,96	1,02±0,46 0,24 – 3,11	1,13±1,02 0,02 – 4,29	–
AMUR	2,19	1,46±0,43 0,54 – 2,91	1,58±0,51 0,62 – 3,39	<0,05
NAUR	2,06	1,38±0,37 0,66 – 2,60	1,41±0,67 0,52 – 9,62	–
рН мочи	–	5,65±0,35 5,00 – 6,60	6,07±0,92 4,45 – 8,75	<0,01
Электропроводность мочи χ (Ом ⁻¹ х м ⁻¹)	–	2,00±0,50 0,70 – 3,15	1,43±0,44 0,38 – 2,79	<0,01

Таблица 4. Степени насыщения мочи литогенными соединениями, рН и электропроводность мочи при отсутствии осадков и их формировании

ЛС, рН мочи, электропроводность мочи	Верхняя граница МСЗ	Без осадков M±σ min-max (B1) n=103	Осадки M±σ min-max (B0) n=257	P <
НАР	14,94	4,93±3,58 0,60 – 16,00	30,18±68,66 0,26 – 639,00	<0,01
САР	6,18	2,41±1,41 0,44 – 6,48	9,25±15,90 0,22 – 134,00	<0,01
STRUV	1,00	0,42±0,20 0,15 – 0,97	0,84±0,90 0,05 – 7,35	<0,01
BRUSH	1,67	1,06±0,29 0,51 – 1,73	1,29±0,49 0,34 – 2,57	<0,05
VITL	3,00	1,19±0,68 0,22 – 3,10	3,81±5,42 0,12 – 47,2	<0,01
ОСАР	2,58	1,21±0,55 0,32 – 2,67	2,50±2,20 0,20 – 17,00	<0,01
САОХ	4,31	3,02±0,63 1,59 – 4,41	3,82±1,12 0,57 – 7,37	<0,01
HUR	1,96	1,04±0,38 0,38 – 2,03	1,12±1,00 0,02 – 4,29	<0,05
AMUR	2,19	1,38±0,34 0,54 – 2,18	1,60±0,53 0,62 – 3,39	<0,01
NAUR	2,06	1,32±0,33 0,66 – 2,18	1,43±0,66 0,52 – 9,62	–
рН мочи	–	5,58±0,29 5,00 – 6,22	6,06±0,89 4,45 – 8,75	<0,01
Электропроводность мочи χ (Ом-1 х м-1)	–	1,98<0,010,51 0,70 – 3,15	1,48±0,47 0,38 – 2,92	<0,01

Данные, приведенные в таблицах 5 и 6 практически (за исключением достоверно более высокой СН HUR в группе образования осадков, но в то же время не имеющей достоверных различий с группой больных МКБ) не отличаются, что позволяет рассматривать группы A₀ и B₀, как идентичные – наличие или риск МКБ.

В контрольной группе с наличием осадков (C₁) достоверно выше электропроводность мочи (2,09±0,43 против 1,43±0,44 – p<0,01 у больных МКБ (C₀)) и насыщение мочи бруситом (1,55±0,42 против 1,26±0,49 – p<0,05).

Таблица 5. Частота (в %) пересыщения мочи по основным литогенными соединениям в контрольной группе и у больных мочекаменной болезнью

Наименование соединений	Контрольная группа A1(n=125)			Мочекаменная болезнь A0 (n=235)		
	CH > 1	CK > 1	D>0	CH >1	CK > 1	D>0
НАР	96,8	11,2	1,7	86,2	46,0	85,3
САР	86,4	12,8	2,4	78,5	45,7	3,0
STRUV	4,0	4,0	6,4	30,2	30,2	26,3
BRUSH	58,4	8,0	0	69,8	20,7	0,4
VITL	55,2	12,8	1,6	69,4	44,0	0
ОСАР	61,6	9,6	0	70,7	38,8	0
CAOX	100	4,0	6,4	99,6	35,3	52,6
HUR	44,0	1,6	0,8	40,5	26,3	28,0
AMUR	85,6	4,8	0,9	91,0	13,4	37,5
NAUR	84,0	3,2	0,9	80,6	2,6	17,7

Таблица 6. Величины пересыщения мочи основными литогенными соединениями в группе с образованием осадков

ЛС	CH>1 %	CK>1 %	D>0 %
НАР	87,2	48,3	92,2
САР	80,2	47,1	3,9
STRUV	30,0	30,0	26,5
BRUSH	71,6	22,2	0,4
VITL	71,2	45,5	0,8
ОСАР	72,4	39,7	0
CAOX	99,6	33,9	51,0
HUR	39,7	24,5	26,1
AMUR	91,1	14,4	50,2
NAUR	81,7	3,1	20,2

Анализ осаждающихся камнеобразующих соединений, степеней их насыщения и кристаллизации, последовательности осаждения выявил 9 камнеобразующих соединений, инициирующих кристаллизацию и 39 образованных ими эпитаксиальных систем у больных МКБ и у здоровых лиц (таблица 7). Преобладают (46,3%) системы, образованные фосфатными соединениями, в первую очередь – гидроксипатитом. На долю систем оксалата кальция приходится 23,4%, мочевой кислоты – 22,5%, уратов аммония и натрия – 7,8%. Обособление солей мочевой кислоты в отдельную от нее группу будет обосновано при рассмотрении физико-химических условий выпадения в осадок камнеобразующих соединений, инициирующих дальнейшее осаждение. Отсутствие достоверных различий в

физико-химических условиях осаждения урата аммония и урата натрия позволило объединить их в единую группу.

Таблица 7. Эпитаксиальные системы мочи

Иницирующее кристаллизацию ЛС (ЯДРО) - I			Последовательность осаждения литогенных соединений (ЛС)			%	Σ %
			II	III	IV		
ЭПИТАКСИАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ МОЧИ							
I	Гидроксиапатит (НАР)						
1	НАР	1	НАР			1,95	38,5
2	НАР	2	STRUV			3,89	
3	НАР	3	STRUV	AMUR		7,78	
4	НАР	4	STRUV	NAUR		1,95	
5	НАР	5	AMUR			8,95	
6	НАР	6	AMUR	STRUV		6,62	
7	НАР	7	AMUR	NAUR		0,78	
8	НАР	8	AMUR	NAUR	STRUV	0,39	
9	НАР	9	AMUR	STRUV	NAUR	0,39	
10	НАР	10	NAUR			3,89	
11	НАР	11	NAUR	STRUV		1,95	
II	Карбонатапатит (САР)						
12	САР	1	НАР			0,78	3,9
13	САР	2	НАР	AMUR		1,56	
14	САР	3	НАР	AMUR	NAUR	0,39	
15	САР	4	НАР	AMUR	STRUV	0,39	
16	САР	5	НАР	NAUR		0,78	
III	Струвит (STRUV)						
17	STRUV	1	НАР			0,39	2,7
18	STRUV	2	НАР	AMUR		2,34	
IV	Брушит (BRUSH)						
19	BRUSH	1	НАР	NAUR		0,39	0,4
V	Витлокит (VITL)						
20	VITL	1	НАР	AMUR		0,79	0,8
VI	Оксалат кальция (CAOX)						
21	CAOX	1	НАР			1,56	23,4
22	CAOX	2	НАР	AMUR		10,9	
23	CAOX	3	НАР	AMUR	NAUR	1,95	
24	CAOX	4	НАР	NAUR		5,84	
25	CAOX	5	НАР	HUR		0,78	
26	CAOX	6	HUR			0,39	
27	CAOX	7	HUR	НАР		1,95	
VII	Мочевая кислота (HUR)						
28	HUR	1	CAOX			13,2	22,6
29	HUR	2	CAOX	НАР		7,78	
30	HUR	3	CAOX	НАР	AMUR	0,39	
31	HUR	4	CAOX	AMUR		0,39	
32	HUR	5	НАР	CAOX		0,78	
VIII	Урат аммония (AMUR)						
33	AMUR	1	НАР			2,34	6,2
34	AMUR	2	НАР	CAOX		1,95	
35	AMUR	3	НАР	CAOX	HUR	0,39	
36	AMUR	4	НАР	STRUV		0,39	
37	AMUR	5	CAOX	НАР		1,17	
IX	Урат натрия (NAUR)						
38	NAUR	1	НАР	CAOX		1,17	1,6
39	NAUR	2	CAOX	НАР		0,39	

В контрольной группе (здоровые) не наблюдалось нуклеации струвита и брушита, частота нуклеации мочевой кислоты достоверно – $p < 0,05$ – ниже, чем у больных МКБ (4,5% против 24,3%), а частота нуклеации уратов с той же достоверностью выше – 27,3% против 6,0%. По остальным камнеобразующим соединениям различий не выявлено. Нуклеация витлокита выявлена только в контрольной группе.

Качественный состав эпитаксиальных систем мочи (таблица 8) обусловлен физико-химическими условиями осаждения камнеобразующих соединений, в первую очередь диапазонами рН мочи, в которых оно происходит.

Таблица 8. Качественный состав эпитаксиальных систем мочи

ЯДРО (%)	ПОСЛЕДУЮЩИЕ ИТЕРАЦИИ					
	НАР	STRUV	CAOX	HUR	AMUR	NAUR
НАР (38,5)	+	+	+	–	+	+
САР (3,9)	+	+	–	–	+	+
STRUV (2,7)	+	–	–	–	+	–
BRUSH (0,4)	+	–	–	–	–	+
VITL (0,8)	+	–	–	–	+	–
CAOX (23,4)	+	–	–	+	+	+
HUR (22,6)	+	–	–	–	+	–
AMUR (6,2)	+	+	+	+	+	–
NAUR (1,6)	+	–	+	–	–	–

Физико-химические условия осаждения оксалата кальция и уратов практически идентичны, что и обуславливает их частое сочетание в выявленных эпитаксиальных системах. Следует предполагать, что и направления метафилактики их нуклеации должны быть идентичными. Осаждение уратов происходит в наиболее ионизированной среде среди всех камнеобразующих соединений (максимальная электропроводность мочи) и продолжается до наименьшей степени насыщения. Следовательно, надо ожидать максимальных для них количественных характеристик осаждения и формирования более крупного, чем у мочевой кислоты и фосфатов ядра.

Для сравнения «агрессивности» эпитаксиальных систем мочи применены обобщающие расчетные количественные показатели активности уролитиаза (таблица 9): образующее ядро ЛС (ммоль) – N; процент образующего ядро ЛС в общем осадке – %N; концентрация образующего ядро ЛС (ммоль/л) – CN; объем осадка из 1 л мочи (мл) – VD; минимальная степень насыщения, до которой происходит осаждение камнеобразующего соединения – CN min.

Таблица 9. Количественные показатели камнеобразующей активности литогенных соединений

ЛС	N M±σ min-max	%N M±σ min-max	CN M±σ min-max	VD M±σ min-max	CH min M±σ min-max
HAP	0,44±0,22 2E-5 – 1,13	19,02±15,40 31E-5 – 71,56	0,36±0,26 2E-5 – 1,20	0,30±0,19 0,03 – 0,94	1,04±0,01 1,03 – 1,13
CAP	≈ 0	16E-5±28E-5 max 0,0008	≈ 0	0,14±0,09 0,04 – 0,34	1,11±0,04 1,06 – 1,20
STRUV	0,57±0,42 0,19 – 1,31	16,49±10,05 4,79 – 32,06	0,42±0,29 0,16 – 0,86	0,27±0,14 0,12 – 0,50	1,03±0,01 1,03 – 1,06
BRUSH	1,25	41,17	0,66	0,26	1,07
VITL	1,02±0,05 0,98 – 1,06	31,49±2,81 29,50 – 33,47	1,13±0,07 1,08 – 1,18	0,34±0,09 0,33 – 0,34	1,13±0,00 1,13
PHOSPH	0,43±0,28 ≈ 0 – 1,31	17,67±15,43 5E-6 – 71,56	0,35±0,29 ≈ 0 – 1,20	0,29±0,18 0,03 – 0,94	1,04±0,03 1,03 – 1,20
CAOX	0,19±0,08 0,09 – 0,44	7,87±6,95 1,55 – 47,86	0,17±0,09 0,05 – 0,49	0,33±0,18 0,03 – 0,94	1,13±0,17 1,03 – 2,19
HUR	1,56±0,95 0,17 – 5,16	30,96±8,25 0,33 – 44,41	1,43±1,40 0,15 – 8,26	0,44±0,23 0,17 – 1,46	1,03±0,01 1,03 – 1,10
AMUR	2,06±0,63 1,21 – 3,96	31,34±7,91 20,20 – 53,59	2,09±0,63 0,97 – 3,29	0,63±0,09 0,44 – 0,80	1,05±0,08 1,03 – 1,34
NAUR	2,14±0,29 1,82 – 2,43	27,49±2,84 23,55 – 30,31	2,58±0,96 1,88 – 3,99	0,67±0,09 0,54 – 0,74	1,03±0,00 1,03
URATS	2,08±0,57 1,21 – 3,96	30,57±7,29 20,20 – 53,59	2,19±0,70 0,97 – 3,99	0,64±0,09 0,44 – 0,80	1,04±0,07 1,03 – 1,34

Как видно из приведенных данных, наиболее активными, обуславливающими наибольшее по объему формирование ядра и его максимальный рост, являются уратные эпитаксиальные системы. Далее, в порядке убывания, следуют системы мочевой кислоты, оксалата кальция и фосфатов.

Принимая во внимание, что уратные эпитаксиальные системы выявляются достоверно ($p < 0,01$) реже, наиболее активными литогенными свойствами обладают системы мочевой кислоты.

Отнесение камней к той или иной минералогической группе проводится по преобладающему компоненту (более 50% всей минеральной основы). При таком подходе, 39,7% выявленных в исследовании потенциальных ядер камнеобразования должны превратиться в камни иного химического состава: 43,7% фосфатных ядер переходят в уратные потенциальные камни (34,5% – в урат аммония, 9,2% – в урат натрия), 46,7% оксалатных – в ураты аммония и натрия, 23,3% – в гидроксипатит, 11,7% – в мочекислые (всего 81,7%) и лишь 1,7% мочекислых ядер – в урат аммония. Таким образом, практически в 40% случаев подобный подход не может служить обоснованием патогенетической метафилактики уролитиаза, особенно оксалатного генеза.

Изучение степеней насыщения мочи малорастворимыми литогенными соединениями, последовательности их осаждения показывает, что спонтанное образование кристаллического ядра возможно чаще всего за счет фосфатных соединений: гидрокси- и карбонатапатита, реже это происходит за счет оксалата кальция и мочевой кислоты. В дальнейшем рост ядра чаще всего происходит за счет гидроксипатита или оксалата кальция вследствие постоянного пересыщения мочи этими соединениями, реже – за счет струвита и уратов аммония и натрия в зависимости от pH мочи.

Полученные сведения о вариантах эпитаксиальных систем мочи, физико-химических условиях их образования и влиянии изменений ведущего фактора – рН мочи – на нуклеацию могут быть использованы в патогенетическом обосновании индивидуальной метафилактики и в прогнозировании течения мочекаменной болезни.

Средний показатель рН мочи при котором выпадает осадок составляет $6,06 \pm 0,89$, тогда как средний оптимальный показатель рН составляет $5,67 \pm 0,19$ ($p < 0,01$) (таблица 10).

Таблица 10. Исходные и оптимизированные значения рН для ядрообразующих соединений

ЛС	рН исходный $M \pm \sigma$ (min-max)	рН оптимальный $M \pm \sigma$ (min-max)	P <
НАР	$6,89 \pm 0,67$ (5,76 – 8,75)	$5,68 \pm 0,16$ (5,31 – 6,06)	<0,01
САР	$6,46 \pm 0,17$ (6,21 – 6,80)	$5,70 \pm 0,12$ (5,51 – 5,88)	<0,01
STRUV	$6,88 \pm 0,87$ (6,15 – 8,74)	$5,93 \pm 0,44$ (5,62 – 6,90)	<0,05
BRUSH	5,80	5,47	<0,01
VITL	$6,01 \pm 0,01$ (6,00 – 6,01)	$5,45 \pm 0,03$ (5,43 – 5,47)	<0,01
PHOSPH	$6,83 \pm 0,67$ (5,76 – 8,75)	$5,69 \pm 0,19$ (5,31 – 6,90)	<0,01
CAOX	$5,66 \pm 0,31$ (5,10 – 6,33)	$5,55 \pm 0,09$ (5,38 – 5,81)	<0,01
HUR	$5,04 \pm 0,19$ (4,45 – 5,40)	$5,73 \pm 0,14$ (5,49 – 6,18)	-
AMUR	$5,63 \pm 0,23$ (5,25 – 6,10)	$5,71 \pm 0,15$ (5,41 – 6,03)	-
NAUR	$5,65 \pm 0,17$ (5,50 – 5,80)	$5,79 \pm 0,14$ (5,64 – 5,92)	-
URATS	$5,63 \pm 0,21$ (5,25 – 6,10)	$5,73 \pm 0,15$ (5,41 – 6,03)	-
BCE	$6,06 \pm 0,89$ (4,45 – 8,75)	$5,67 \pm 0,19$ (5,58 – 5,92)	<0,01

По фосфатным соединениям, за исключением гидроксиапатита, после оптимизации кислотности моча становится ненасыщенной, а насыщение гидроксиапатитом и мочевой кислотой не превышает значений верхней границы метастабильной зоны. Это говорит о том, что вероятность осаждения указанных соединений исключается.

Полученные данные указывают, что рН мочи представляет собой наиболее важный фактор в отношении насыщения мочи и образовании фосфатных компонентов конкрементов и компонентов из мочевой кислоты. Насыщение мочи уратами натрия и аммония, оксалатом кальция, а также их способность к нуклеации достоверно не изменилось (таблица 11).

Таблица 11. Величины степеней насыщения мочи литогенными соединениями до и после оптимизации рН мочи

ЛС	До оптимизации рН мочи $M \pm \sigma$ (min-max)	После оптимизации рН мочи $M \pm \sigma$ (min-max)	P <
НАР	$30,18 \pm 68,66$ (0,26 – 639,00)	$3,31 \pm 0,72$ (1,76 – 5,66)	<0,01
CAOX	$3,82 \pm 1,12$ (0,57 – 7,37)	$3,84 \pm 1,11$ (0,57 – 7,38)	-
HUR	$1,12 \pm 1,00$ (0,02 – 4,29)	$1,09 \pm 0,27$ (0,27 – 1,92)	<0,01
AMUR	$1,60 \pm 0,53$ (0,62 – 3,39)	$1,61 \pm 0,53$ (0,66 – 3,44)	-
NAUR	$1,43 \pm 0,66$ (0,52 – 9,62)	$1,40 \pm 0,41$ (0,52 – 3,24)	-

Оптимизация рН мочи позволяет сократить риск камнеобразования на 63,0% (в 2,7 раза) за счет фосфатных камнеобразующих соединений и мочевой кислоты. В 37,0% случаев остается риск спонтанной нуклеации за счет оксалата кальция и уратов аммония и натрия (таблицы 12 и 13).

Таблица 12. Частота пересыщения мочи литогенными соединениями до и после оптимизации рН

ЛС	До оптимизации рН			После оптимизации рН		
	Ядро (%)	СН>1 (%)	СК>1 (%)	Ядро (%)	СН>1 (%)	СК>1 (%)
НАР	38,5	87,2	48,3	0	100	1,2
САОХ	23,4	99,6	33,9	24,9	99,6	34,6
НУР	22,6	39,7	24,5	0	61,1	0
АМУР	6,2	91,1	14,4	10,1	91,4	14,4
НАУР	1,6	81,7	3,1	2,0	82,1	2,7

Таблица 13. Уровни статистической значимости различий показателей насыщения мочи литогенными соединениями до и после оптимизации рН

ПОКАЗАТЕЛЬ	Уровень статистической значимости (p)				
	НАР	САОХ	НУР	АМУР	НАУР
Ядро (%)	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05
СН>1 (%)	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05
СК>1 (%)	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05

Дополнительное увеличение диуреза в оптимальном диапазоне рН мочи до 1,8 – 2,0 л (в 1,4–1,5 раза от исходного) практически устраняет возможность нуклеации уратов аммония и натрия. После оптимизации кислотности мочи и увеличения диуреза пересыщение выше метастабильного уровня по исследуемым соединениям сохраняется у 5,1% пациентов, из которых почти 4%: (3,9%) приходится на оксалат кальция, 0,8% – на урат аммония и 0,4% – на урат натрия.

Высокая частота рецидивирования мочекаменной болезни, длительное сохранение фрагментов камней после различных методов литотрипсий, заболевания почек и мочевыводящих путей, предрасполагающие к развитию мочекаменной болезни (хронический пиелонефрит, гидронефротическая трансформация, аномалии развития верхних мочевыводящих путей, нефроптоз, массивные кристаллурии и т.д.), заболевания других органов и систем органов, предрасполагающие к развитию мочекаменной болезни (гиперпаратиреозидизм, врожденные и приобретенные нарушения обмена камнеобразующих веществ, перенесенные операции на тонкой кишке с созданием анастомозов, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона, резекция кишечника, саркоидоз, гипертиреозидизм, длительно проводимое лечение препаратами кальция, витамином D, длительно или повышенное употребление витамина С) диктуют необходимость не только обоснования и разработки индивидуальной метафилактики, но и прогнозирования вероятности возникновения рецидива мочекаменной болезни у каждого конкретного предрасположенного индивидуума.

Для достижения этой цели использована логистическая регрессия, как один из методов нелинейного регрессионного анализа, позволяющая строить статистическую модель для прогнозирования вероятности наступления бинарного события по имеющимся количественным прогностическим факторам.

В массиве данных методом слепой выборки определены обучающая и экзаменационная выборки. Полученная для анализа матрица данных состояла из 360 наблюдений, каждое из наблюдений характеризовалось 14-ю признаками (13

количественных: рН мочи, электропроводность мочи, степени насыщения мочевиной кислотой, оксалатом кальция, гидроксиапатитом, карбонатапатитом, брушитом, струвитом, витлокитом, октокальцийфосфатом, уратами аммония и натрия, объемом осадка (мл) из 1 л мочи и 1 качественный – группирующий («МКБ» – наличие – 0, отсутствие – 1).

С целью верификации модели матрица данных была поделена на две выборки: обучающую, использовавшуюся для создания регрессионной модели (n=255) и экзаменационную – для проверки работоспособности диагностической модели (n=105).

Распределение наблюдений по выборкам выполнялось с помощью метода генерации случайной величины с равномерным распределением значений от 0 до 1 с последующим выделением в экзаменационную выборку наблюдений, для которых случайное значение превысило значение 0,7.

Распределение в группах, а также их состав приведены в таблице 14. Как видно из таблицы, распределение наблюдений практически (в %) равноценно.

Таблица 14. Распределение наблюдений в обучающей и экзаменационной выборках

Выборки	Число пациентов		Мочекаменная болезнь			
			нет		есть	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Обучающая	255	70,8	87	34,1	168	65,9
Экзаменационная	105	29,2	38	36,2	67	63,8
Всего	360 (100%)		125 (34,7)		235 (65,3)	

Модель вероятности развития мочекаменной болезни имеет вид:

$$\hat{Y} = \exp(-6,220 + 3,429 * COND - 0,627 * CH_CAOX + 3,304 * CH_AMUR - 13,611 * VD) / 1 + \exp$$

Где:

-6,220 – константа;

COND – электропроводность, $Om^{-1} \times m^{-1}$;

CH_CAOX – степень насыщения оксалатом кальция;

CH_AMUR – степень насыщения уратом аммония;

VD – объем осадка (мл) из 1 л мочи.

Подставляя в уравнение значения признаков, выявленных у конкретного обследуемого, рассчитывается « \hat{y} » – вероятность рецидива МКБ. Если рассчитанное значение вероятности « \hat{y} » больше 0,5, то данного пациента следует отнести к группе здоровых. Если же рассчитанное значение « \hat{y} » равно или меньше 0,5, пациент имеет риск развития (рецидива) мочекаменной болезни.

Работоспособность полученной модели проводилась на основании распознавания случаев экзаменационной выборки (таблицах 15 и 16).

Таблица 15. Классификационная таблица экзаменационной информации по модели

Наблюдавшееся течение заболевания	Результаты прогноза		астота совпадений, %
	Нет заболевания	МКБ	
Нет заболевания, n=38	29	4	76,3
МКБ, n=67	9	63	94,0
Всего в прогнозе, n=105			87,6

Таблица 16. Показатели качества полученной модели (%) на экзаменационной выборке

Чувствительность модели	87,5%
Специфичность модели	88,0%
Положительная прогностическая ценность	94,0%
Отрицательная прогностическая ценность	76,3%
Точность модели	88%

Если принять во внимание, что в группу «МКБ» отнесены 5 наблюдений из группы «Нет заболевания» с наличием осаджения, то есть с риском развития мочекаменной болезни, то чувствительность повышается до 94,4%, а точность – до 92,3%.

Приведенные данные свидетельствуют о качественной реализации полученных путем математического моделирования значений и закономерностей.

ВЫВОДЫ

1. Степени насыщения мочи малорастворимыми литогенными соединениями, рН и электропроводность мочи у лиц контрольной группы и больных МКБ (А0 и А1), а также в группах с формированием осадков (В0 и В1) практически не отличались, что позволяет рассматривать группы А₀ и В₀ как идентичные – наличие или риск мочекаменной болезни. В контрольной группе с наличием осадков (С₁) достоверно выше электропроводность мочи (2,09±0,43 против 1,43±0,44 – p < 0,01 у больных МКБ (С₀) и насыщение мочи бруситом (1,55±0,42 против 1,26±0,49 – p < 0,05).
2. Среди эпитаксиальных систем мочи преобладают (46,3 %) системы, образованные фосфатными соединениями, в первую очередь – гидроксипатитом. На долю систем оксалата кальция приходится 23,4%, мочево́й кислоты – 22,5 %, уратов аммония и натрия – 7,8 %.
3. Наиболее активными, обуславливающими наибольшее по объему формирование ядра и его максимальный рост, являются уратные эпитаксиальные системы. Далее, в порядке убывания, следуют системы мочево́й кислоты, оксалата кальция и фосфатов. Принимая во внимание, что уратные эпитаксиальные системы выявляются достоверно (p < 0,01) реже, наиболее активными литогенными свойствами обладают системы мочево́й кислоты.
4. Качественный состав эпитаксиальных систем мочи обусловлен физико-химическими условиями осаджения литогенных соединений, в первую очередь диапазонами рН мочи, в которых оно происходит.
5. Ведущим фактором, влияющим на нуклеацию литогенных соединений, является рН мочи, что следует использовать в обосновании индивидуальной метафилактики камнеобразования и в прогнозировании течения мочекаменной болезни. Для определения основных направлений метафилактики камнеобразования следует ориентироваться на литогенное соединение, инициирующее дальнейшую кристаллизацию и оптимальный уровень рН мочи, минимизирующий возможность его осаджения.

6. Для надежного прогнозирования риска рецидива мочекаменной болезни у пациентов и лиц с факторами риска необходимо учитывать различные параметры мочи, а также определять степень насыщения основными литогенными соединениями

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В ходе амбулаторного обследования и диспансерного наблюдения урологами пациентов с мочекаменной болезнью с целью профилактики рецидивов уrolитиаза рекомендованы следующие мероприятия:

1. С целью уменьшения насыщения мочи мочево́й кислотой и гидроксиапатитом до значений ниже границы зоны формирования, показана коррекция рН мочи до оптимальных значений.
2. При насыщении мочи мочево́й кислотой выше границ метастабильной зоны (т.е. при достижении зоны формирования) следует снижать кислотность (подщелачивать) до значений рН 5,7–6,1. При достижении значений насыщения мочи фосфатными соединениями, и в первую очередь гидроксиапатитом, характеризующих верхнюю границу метастабильной зоны и зону формирования следует повышать кислотность до значений рН 5,5–6,1.
3. Увеличение диуреза до 1,8–2,0 л (в 1,4–1,5 раза от исходного) путем увеличения потребления жидкости следует рекомендовать совместно с приведением рН мочи в оптимальный диапазон.
4. При достижении значений насыщения мочи оксалатом кальция характеризующих верхнюю границу метастабильной зоны и зону формирования необходимо увеличить диурез до 2 литров в сутки с одновременным снижением потребления кальция и оксалатов.
5. Для прогнозирования риска рецидива мочекаменной болезни у пациентов с мочекаменной болезнью следует проводить определение электропроводности мочи кондуктометрией и степеней ее насыщения оксалатом кальция и уратом аммония.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дальнейшее изучение проблемы метафилактики мочекаменной болезни и прогнозирование вероятности рецидивов заболевания, несомненно, является перспективным научным направлением.

В качестве перспектив дальнейшей разработки темы можно рассматривать изучение камнеобразующих свойств мочи и уточнение направлений метафилактики у пациентов с мочекаменной болезнью в сочетании с определенной соматической патологией (сахарный диабет, метаболический синдром, возрастной андрогенный дефицит), прослеживание клинико-лабораторных параллелей при формировании мочевых камней у больных с различными формами уrolитиаза (одиночные, множественные камни, односторонние и двусторонние конкременты почек), оценка риска рецидива мочекаменной болезни после определенных видов оперативного лечения мочевых камней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах и изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных результатов диссертационных работ

1. Григорьев В.Е. Камнеобразующие свойства и эпитаКСильные системы мочи / В.Е. Григорьев, А.Ю. Шестаев, С.Н. Левковский, А.А. Янцев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. – №4. – С. 34 – 38.
2. Григорьев В.Е. Влияние оптимизации рН мочи на нуклеацию малорастворимых камнеобразующих соединений / В.Е. Григорьев, А.Ю. Шестаев, С.Н. Левковский, А.А. Янцев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. – №4. – С. 83 – 87.
3. Григорьев В.Е. Статистическая модель прогнозирования возникновения камнеобразования в мочевых путях / В.Е. Григорьев, А.Ю. Шестаев, С.Н. Левковский, М.В. Резванцев, А.А. Янцев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. – №4. – С. 152 – 154.
4. Григорьев В.Е. Анализ влияния изменений рН мочи и диуреза на насыщение мочи литогенными соединениями при обосновании направлений профилактики мочекаменной болезни у военнослужащих / В.Е. Григорьев, С.Б. Петров, Н.М. Калинина, Н.К. Гаджиев // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2015. - № 4. – С. 53 – 58.

Статьи в научных журналах, тезисы докладов в материалах конференций и симпозиумов

5. Григорьев В.Е. Влияние кислотности мочи на ее насыщение малорастворимыми камнеобразующими соединениями / С.Н. Левковский, В.Е. Григорьев // Материалы итоговой конференции военно-научного общества слушателей: Сборник тезисов – СПб.: ВМедА, 2000. – С. 163 – 164.
6. Григорьев В.Е. Нефролитиаз: клинические и физико-химические особенности коралловидного и множественного камнеобразования / С.Н. Левковский, В.Е. Григорьев, А.Н. Левковский, О.В. Лебедев // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения: Сборник тезисов – СПб.: ВМедА, 2003. – С. 65.
7. Григорьев В.Е. Способ прогнозирования течения нефролитиаза после удаления коралловидных камней / С.Н. Левковский, О.В. Лебедев, В.Е. Григорьев // Усовершенствование методов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике: Сборник изобретений и рац. предложений. Выпуск 34. - СПб.: ВМедА, 2003. – С. 42 – 43.
8. Григорьев В.Е. Нефролитиаз: клинические и физико-химические особенности двустороннего камнеобразования / С.Н. Левковский, В.Е. Григорьев // Материалы итоговой конференции военно-научного общества слушателей: Сборник тезисов – СПб.: ВМедА, 2004. – С. 42 – 43.
9. Григорьев В.Е. Анализ влияния изменений рН мочи и диуреза на насыщение мочи литогенными соединениями / В.Е. Григорьев, С.Б. Петров, Н.М. Калинина, Н.К. Гаджиев // Никифоровские чтения – 2015: передовые отечественные и зарубежные медицинские технологии: сборник материалов науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов. – СПб., 2015. – С. 32-33.
10. Григорьев В.Е. Статистическая модель прогнозирования течения мочекаменной болезни / В.Е. Григорьев, С.Б. Петров, Н.М. Калинина, Н.К. Гаджиев // Никифоровские чтения – 2015: передовые отечественные и зарубежные медицинские технологии: сборник материалов науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов. – СПб., 2015. – С. 33-35.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛС – литогенное (камнеобразующее) соединения
ЛОВ – лимитирующее осаждение вещество
МК – мочевые камни
МКБ – мочекаменная болезнь
МСЗ – метастабильная зона
ОМА – органо-минеральный агрегат
ПИ – произведение ионов (активностей)
ПР – произведение растворимости
ПФ – произведение формирования
СН – степень насыщения
СК – степень кристаллизации
ЭС – эпитаксиальная система
AMUR – урат аммония
BRUSH – брушит
CAOX – оксалат кальция
CAP – карбонатапатит
D – осадок
GAP – гидроксиапатит
HUR – мочева кислота
NAUR – урат натрия
OCAP – октокальцийфосфат
STRUV – фосфат магний-аммония гексагидрат (сувит)
VITL – фосфат кальция (витлокит)