

УДК 549.08:543.4:543.544.6

МЕТОДОЛОГИЯ ИЗУЧЕНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ

¹Кузьмичева Г.М., ¹Антонова М.О., ²Руденко В.И.,
³Щичко А.С., ⁴Рязанов В.В., ³Натыкан А.А.

¹Московский государственный университет тонких химических технологий
им. М.В. Ломоносова, Москва, e-mail: mary-andre@inbox.ru;

²Научно-исследовательский институт уронефрологии и репродуктивного здоровья человека,
при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва;

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва;

⁴Вычислительный центр им. А.А. Дородницына, РАН, Москва

Актуальной медицинской проблемой является установление причин мочекаменной болезни, что может способствовать в дальнейшем прогнозированию возможного риска камнеобразования и его предотвращению. Для решения данной проблемы необходимо кроме врачей-урологов, привлечение специалистов других областей знания (химиков и математиков), применение новых и усовершенствованных методов исследования, внедрение современного программного обеспечения в практику. В данной работе представлен методологический подход для систематического изучения камнеобразования, включающий комплекс химических, физико-химических, клинических и математических методов. Предложено применение методов распознавания образов для оценки риска камнеобразования, вида мочевого камня, типа камнеобразования. Разработано исполняемое приложение с графическим интерфейсом, позволяющее оценить динамику изменения показателей мочи и крови до и после проведенного лечения, выделить отдельные показатели мочи и крови, выходящие за пределы стандартных, следить за содержанием в моче камнеобразующих ионов и ингибиторов роста камней, выбрать оптимальные метафилактические мероприятия, индивидуальные для конкретного больного МКБ и др.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, физико-химические методы исследования, методы распознавания образов

METODOLOGY OF STUDY URINARY STONE FORMATION

¹Kuzmicheva G.M., ¹Antonova M.O., ²Rudenko V.I., ³Schichko A.S.,
⁴Ryazanov V.V., ³Natykan A.A.

¹Lomonosov State University Of Fine Chemical Tehnologies, Moscow, e-mail: mary-andre@inbox.ru;

²Research Institute Uronefrologii And Reproductive Health,
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow;

⁴Dorodnitsyn Computer Centre OfRAS, Moscow

Urgent medical problem is to establish the causes of urinary stone disease which may contribute to the prediction in future of potential risk of stone formation and its prevention. To solve this problem other than physician of urology it is necessary to attract specialists from other fields of knowledge (chemistry and mathematics) to use new and improved methods to introduce modern software practices. This paper presents a methodological approach for systematic study of stone formation, including a complex of chemical, physico-chemical, clinical, and mathematical methods. The use of pattern recognition methods for assessing the risk of stone formation, the type of urinary stone, the type of stone formation, has been proposed. The executable application with a graphical interface that allows to estimate the dynamics parameters of urine and blood samples before and after treatment to separate the individual parameters of urine and blood, beyond the standard to monitor the content in the urine of stone-forming ions and growth inhibitors of stones to choose the optimal metaphylaxis activities customized for a particular patient ICD etc., has been created.

Keywords: urinary stone disease, physico-chemical methods, methods of pattern recognition

Прогнозирование риска камнеобразования при мочекаменной болезни (МКБ) является актуальной медицинской проблемой, которая может быть решена усилиями не только медиков, но и специалистов других научных областей. Применение новых и усовершенствованных методов исследования, информационные технологии, программное обеспечение – все это позволяет научно подойти к решению задач МКБ.

Цель работы – разработать методологию изучения камнеобразования, вклю-

чая интеллектуальные системы принятия решения.

Материалы и методы исследования

Результаты обследования в течение 10 лет (с 2001 по 2011 г.) около 500 больных с мочекаменной болезнью (МКБ) НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека и кафедры урологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова совместно с изучением составов мочевых камней и мочи, в которой произошло их образование и рост, систематизированы по этапам и занесены в банк данных соответственно под рубриками «ДО лечения» и «ПОСЛЕ лечения».

Результаты исследования и их обсуждение

Этап 1

Обследование пациентов ДО лечения включает в себя сведения:

– из истории болезни (место жительства, пол; длительность МКБ, предварительное лечение, сопутствующие заболевания и т.д.);

– результаты изучения мочевого камня *in vivo* (рентгеноскопия – размер, локализация и тип камня: рентгеннегативный или рентгенпозитивный; ультразвуковое исследование – УЗИ: размер и локализация; мультиспиральная компьютерная томография – МСКТ: размер, локализация и структурная плотность камня, H отн.ед.);

– анализ крови: общий (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, СОЭ), биохимический (белок, креатинин, мочевины, глюкоза, калий, натрий, кальций, фосфор, ферменты), исследование гормонов;

– анализ мочи: клинический (общий: плотность, цвет, удельный вес, кислотность, белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты и др.; суточная экскреция – СЭ: ионы Na, Ca, K, Mg, PO_4 , Cl; $C_5H_4N_4O_3$ – мочевины, $CO(NH_2)_2$ – мочевины, креатинин и др.; по Нечипоренко: лейкоциты, эритроциты, цилиндры; бактериологическое исследование: *pseudomonas aeruginosa*, *st. pyogenes*, *e. coli*, *sp. acinetobacter*, *entococcus faecalis* и др.), химический (ферментативный метод: оксалат-ионы $C_2O_4^{2-}$ [5, 6]), физико-химический (метод безреагентной ионной хроматографии – БИХ: одновременное определение Ca^{2+} , K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , NH_4^+ , Cl^- , NO_3^- , NO_2^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $(CH_2)_3C(OH)(COO)_3^{3-}$ – цитрат-ион, $[(CH_2)_3(OH)CH_2(COO)]^3$ – изоцитрат-ион, $C_5H_3N_4O_3$ – урат-ион [5, 7]).

Кроме того, для определения в моче оксалат-ионов и мочевой кислоты использовались результаты химического титриметрического метода (ТИТР), выполненного в Консультативно-диагностическом центре ФГУН МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора.

Интервалами нормальных значений («норма») послужили показатели практически здоровых людей [5].

Этап 2

Обследование пациентов через 1 месяц ПОСЛЕ лечения включает в себя данные:

– вид лечения (контактная ударная литотрипсия – КУЛТ, чрескожная нефролитотрипсия – ЧНЛТ, дистанционная ударно-волновая литотрипсия – ДУВЛ, открытая операция, медикаментозное лечение)

– анализ крови (аналогично ДО лечения),

– анализ мочи (аналогично ДО лечения),
– результаты изучения мочевого камня *in vitro*: фазовый состав (рентгенографический анализ – РФА [1, 2], инфракрасная спектроскопия – ИК [2, 3], спектрофотометрия – определение белковых компонентов [2]), элементный состав (рентгеноспектральный микроанализ – РСМА), микроструктура (сканирующая электронная микроскопия – СЭМ) [2], оценка твердости камня (P , усл. ед) *in vitro* [2].

Этап 3

Обследование пациента ПОСЛЕ метафилактических мероприятий через 3 и 6 месяцев после лечения содержит сведения:

– вид метафилактики (лекарства, витамины, диетотерапия, минеральные воды и др.),
– анализ крови,
– анализ мочи,
– результаты дополнительного обследования (рентгеноскопия, УЗИ, МСКТ и др.).

Этап 4

Обработка полученных данных по ЭТАПАМ 1-3 (нахождение зависимостей, корреляций и их анализ).

На рис. 1 представлена установленная нами связь между величиной P (усл. ед) и величиной H (отн. ед), которая определена как экспериментально МСКТ *in vivo*, так и рассчитана по формуле

$$\rho(\pm 0,07) = 1,539 + 0,000485H$$

(H , отн. ед, ρ , г/см³ – средняя величина рентгеновской плотности мочевых камней) [8, 9].

В результате изучения состава мочевых камней *in vivo* и *in vitro*, состава мочи и крови комплексом клинических, химических и физико-химических методов больных МКБ нами выявлены корреляции с содержанием лейкоцитов в крови, а также корреляции с содержанием цитрат-ионов, мочевой кислоты, оксалат- и фосфат-ионов в моче [3].

В качестве примера представлены некоторые результаты обследования пациента X, в частности, фрагментов камня, дезинтегрированного с помощью ДУВЛ (рис. 2а) по данным физико-химических методов:

– *Рентгенография*: коричневая область 1 – вевеллит (96%) + мочевая кислота (4%) и желтая область 2 – мочевая кислота (рис. 2б, в),

– *ИК-спектроскопия*: область 1 – вевеллит, область 2 – мочевая кислота (рис. 2г),

– *СЭМ*: область 1 – плотное кристаллическое образование, область 2 – отдельные кристаллические образования размером 2–7 мкм (рис. 2д, е). Отсюда следует, что область 1 данного мочевого камня более твердая по сравнению с областью 2, что подтверждается и при оценке количества

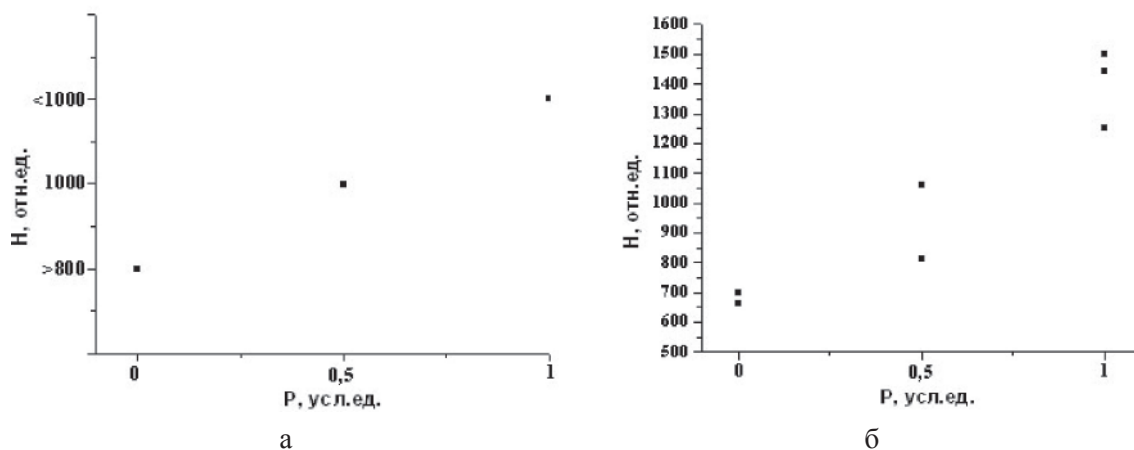


Рис. 1. Связь между значениями твердости (P , усл. ед.) и плотности по МСКТ (H , отн. ед.) экспериментальной (а) и рассчитанной (б)

белка в его составе, определенного спектрофотометрически: в области 1 присутствует ~1 масс% белка, а в области 2 – ~8 масс%. Твердость камня ($P = 0,5$ усл. ед.) сравнима с плотностью этого камня, определенной *in vivo* с применением МСКТ ($H = 1400$).

– РСМА: в области 1 преобладают Са, С, О – элементы, входящие в состав вееллита; в области 2 – С, О, N – элементы, составляющие основу мочевого кислоты (табл. 1).

Таблица 1

Результаты рентгеноспектрального анализа камня (рис. 2).

Элемент	Область 1, масс. %	Область 2, масс. %
Са	12.5	0.27
С	24	34
О	49	23
N	1.5	41
Другие элементы (примеси)	13	1.73

Показатели биохимического анализа крови пациента X в норме. Содержание ионов кальция в моче ДО лечения было ниже «нормы», а изоцитрат-ионов – выше нормы. ПОСЛЕ лечения – содержание кальция поднялось выше «нормы», а сульфат-иона и мочевой кислоты понизилось ниже «нормы» [2].

Проведенная нами работа свидетельствует о существовании корреляций между отдельными показателями обследования больных МКБ, с одной стороны, и о необходимости одновременного учета многих показателей с последующей обработкой большого объема информации, с другой. Это показывает многоплановость проблемы МКБ, след-

ствием чего возникла необходимость обращения к информационным технологиям.

На основании данных обследования больных в рамках этапов 1, 2, 3 их показатели (например, пол, возраст, сопутствующие заболевания, показатели мочи и крови, и др.) отнесены к признакам (максимальное число признаков – 75), а в зависимости от конечной цели прогнозировался результат. В рамках данной работы: результат 1 – риск камнеобразования, результат 2 – тип камнеобразования, результат 3 – вид камня. С точки зрения теории распознавания поиск решения сводится к задаче классификации больных МКБ, каждый из которых характеризуется набором описанных выше признаков, по известным заранее классам. В рамках одного результата может быть несколько классов, например, для результата 1 выделены 2 класса: есть или нет риска образования мочевого камня.

Задача состоит в том, чтобы на основе накопленной обучающей выборки объектов с известными значениями признаков, классов и результата получить информацию о любом новом объекте. Эту задачу решают алгоритмы распознавания или классификации: голосование по тупиковым тестам, линейная машина, метод опорных векторов, метод бинарных решающих деревьев и др. Основная особенность алгоритма распознавания заключается в том, что сначала он проходит «обучение», во время которого обрабатываются признаки объектов, для которых «правильный ответ» – результат – известен. Алгоритм «настраивается» и вырабатывает правила классификации – принципы распределения по классам. На основании этих принципов алгоритм распределяет новых пациентов по классам и для них находит результат.

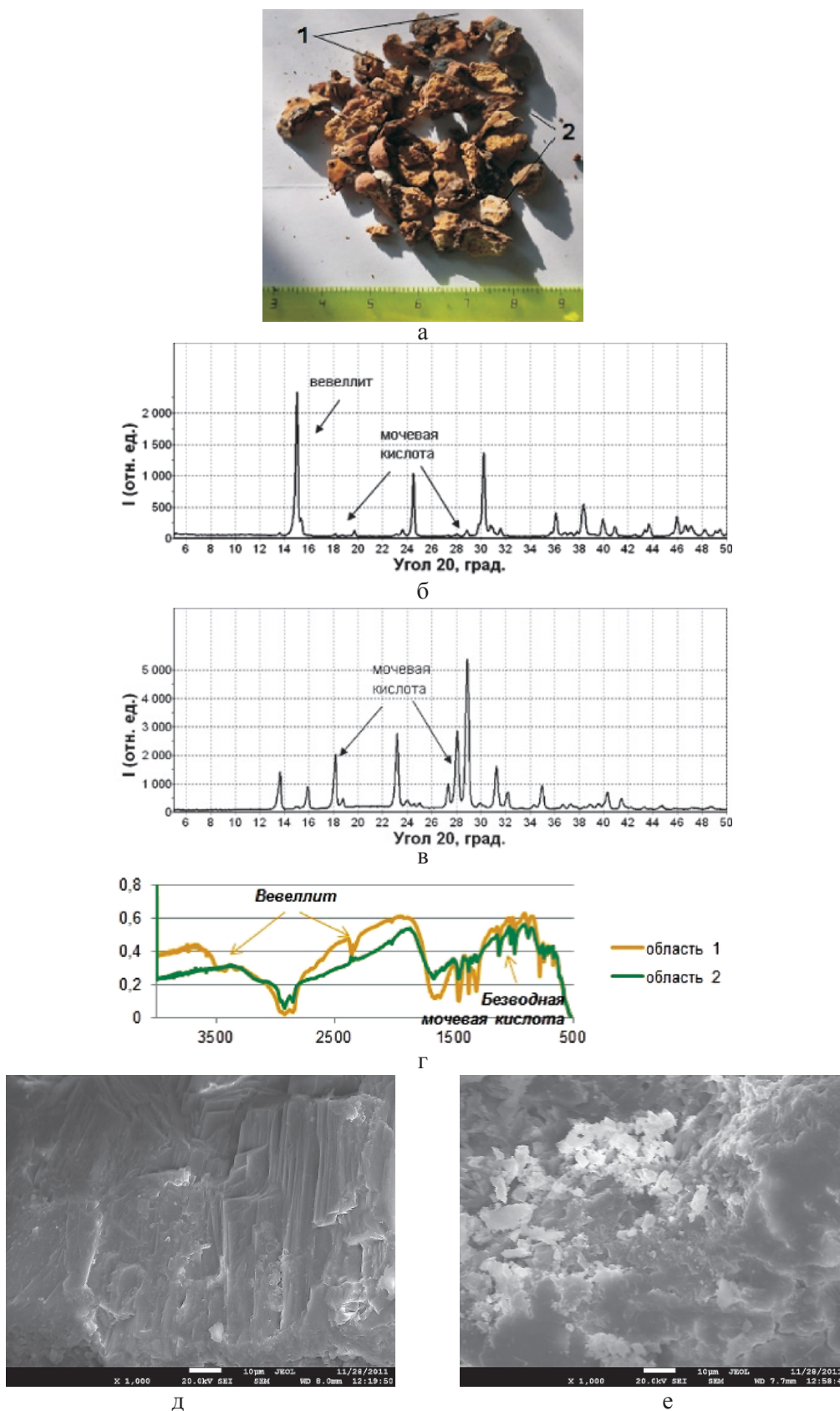


Рис. 2. а – внешний вид фрагментов мочевого камня; результаты изучения фазового состава с использованием метода РФА: б – область 1, в – область 2; г – результаты изучения фазового состава с использованием метода ИК – спектроскопии; фотографии микроструктуры д – область 1; е – область 2

Результат 1.

Обучающая выборка: 11 больных МКБ, 68 признаков, распределение объектов (пациентов) по двум классам: класс 1 – есть риск камнеобразования, класс 2 – нет риска камнеобразования.

При оценке риска камнеобразования с помощью 8 алгоритмов распознавания максимальная ошибка составила ~18%. Анализ полученных данных позволил выявить корреляции риска камнеобразования коралловидных камней с составом мочи и крови, в частности, с содержанием фосфат-ионов в моче (23%) и лейкоцитов в крови (31%).

Результат 2.

Обучающая выборка: 21 больной МКБ, 33 признака, распределение по двум классам: класс 1 – мочевого камень, класс 2 – коралловидный мочевого камень.

Ошибка оценки типа камнеобразования при работе 8 алгоритмов распознавания составила ~24%. При анализе полученных данных найдены корреляции типа камнеобразования с образованием кисты (55%), рН мочи (70%), с содержанием в моче фосфат-ионов (90%), мочевого кислоты (52%), кальция (51%) и содержанием в крови глюкозы (63%), креатинина (55%) и альбумина (65%).

Результат 3.

Обучающая выборка: 75 больных МКБ, 60 признаков, распределение по трем классам: 1 – оксалатные камни, 2 – фосфатные камни и 3 – уратные камни.

Ошибка оценки состава камня с помощью 8 алгоритмов распознавания составила менее 10%. При анализе полученных данных найдены корреляции состава камней с составом мочи: для фосфатов с содержанием лейкоцитов (30%), для оксалатов с содержанием оксалат-ионов (30%), для уратов с содержанием мочевого кислоты (20%).

Необходимо отметить, что чем полнее информация о каждом классе (например, большее количество объектов обучающей выборки, использование более информативных признаков, уменьшение количества объектов с неполными данными), тем корректнее будут полученные результаты, т.е. вероятность ошибки его определения будет меньше. Таким образом, вопросы о выборе лечения или о прогнозировании течения заболевания естественным образом сводятся к задаче классификации и вполне успешно решаются методами, разработанными в этой области [4].

Из полученных нами результатов следует, что у больных МКБ (и не только!) необходимо контролировать состав крови и состав мочи, отдельные показатели которых, как показали найденные корреляции, оказывают существенное влияние на выбор адекватных видов лечения и профилактики. Для этой цели

нами разработано два исполняемых приложения с графическим интерфейсом:

– «Lithos-Test 1» для контроля изменения показателей мочи (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2012610733).

– «Lithos-Test 2» для оценки динамики изменения показателей мочи и крови (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2012614204).

Применение данных программ позволяет до и после проведенного лечения и метафилактических мероприятий выделить отдельные показатели мочи, выходящие за пределы стандартных (т.е. за пределы «нормы»), следить за содержанием в моче камнеобразующих ионов (например, оксалат-, урат-, фосфат-ионов и ионов кальция) и ингибиторов роста камней (например, цитрат-ионов, ионов магния), выбрать оптимальные метафилактические мероприятия, индивидуальные для конкретного больного МКБ.

Программы Lithos-Test 1 и Lithos-Test 2 имеют удобный интерфейс, где в диалоговом режиме вносятся все данные обследования пациента, описанные выше в этапах 1, 2, 3 (рис. 3).

Применение программ Lithos-Test 1 и 2 возможно для самоконтроля динамики изменения показателей мочи и крови, так как работать с ними могут даже самые неуверенные пользователи персональных компьютеров. Кроме того, работа с данными программами позволяет собирать данные о пациенте в течение многих лет, контролировать процесс лечения и выявлять предрасположенность к заболеванию у следующих поколений в семье больных МКБ, т.к. многие заболевания передаются генетически от поколения к поколению.

Итак, в результате совместной работы медиков, химиков и математиков разработан методологический подход к решению проблем мочекаменной болезни, на основании которого предложено:

– применение математических методов распознавания образов для оценки риска камнеобразования, типа камнеобразования, состава камня *in vivo* по данным клинических и химических исследований пациента;

– использование программ Lithos-Test 1 и 2 для контроля изменения показателей мочи и крови в течение длительного времени.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г. Комплексное изучение мочевых камней // Журнал неорганической химии. – 2002. – №3. – С. 456–464.
2. Антонова М.О. Применение физико-химических методов для изучения мочевых камней *in vitro* / М.О. Антонова, Г.М. Кузьмичева, В.И. Руденко // Химия в интересах устойчивого развития. – 2011. – №4. – С. 437–445.
3. Голованов С.А. Клинико-биохимические и физико-химические критерии течения и прогноза мочекаменной болезни: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 253 с.
4. Журавлев Ю.И., Рязанов В.В., Сенько О.В. Распознавание. Математические методы. Программная система. Практические применения. – М., 2006. – 176 с.

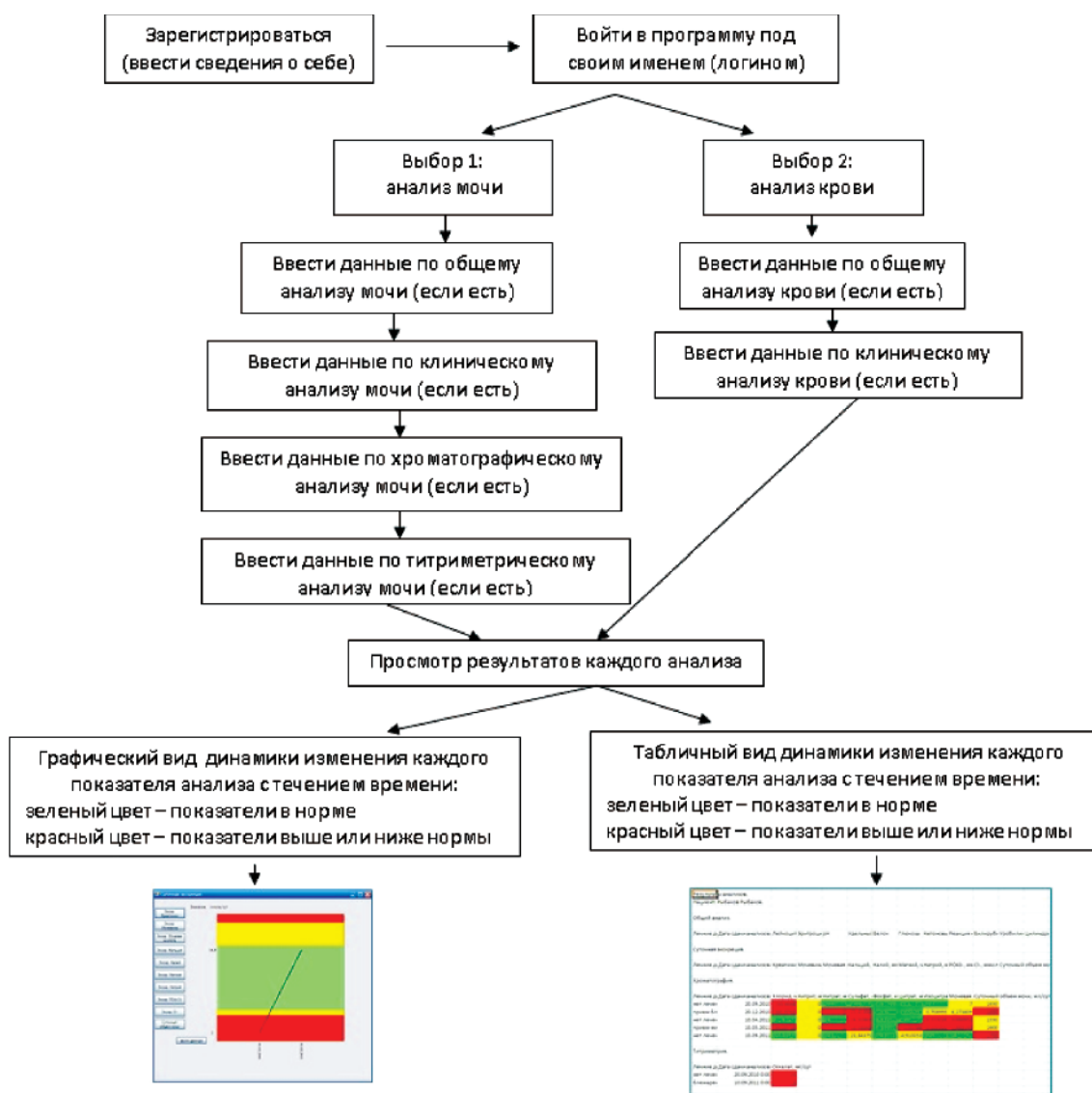


Рис. 3. Описание работы программ Lithos-test 1 и Lithos-test 2

5. Кузьмичева Г.М. Определение состава мочи и моче-вых камней и установление связи между ними // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. – 2012. – №2.

6. Boehringer Mannheim/R – Biopharma Cat. No. 10755699035, 2008.

7. Dionex Corporation. Ions in physiological fluids // Application note. – 2003. – V. 8, №107. – P. 1–8.

8. Sterling C. // Acta Crystallographica. – 1965. – V. 18. – P. 917–921.

9. Tazzoli V. Domeneghrtti C. // American Mineralogist. – 1980. – V. 65. – P. 327–334.

References

1. Alyaev Yu.G., Belousov S.R., Bukin V.I., Efimova Yu.A., Kuzmicheva G.M., Rapoport L.M., Pudenko V.I., Chaban N.G. *Journal of neorganic chemistry*, 2002, no 3, pp. 456–464.

2. Antonova M.O., Kuzmicheva G.M., Pudenko V.I., *Khimiya VInteresakh Ustoichivogo Razvitiya*, 2011, no 4, pp. 437–445.

3. Golovanov S.A. *Kliniko-biokhimicheskie I Fiziko-khimicheskie Kriterii Tcheniya I Prognoza Mochekamennoy Bolezn*, Moskva: NII Urologii, 2002.

4. Zhuravlev Yu.I., Ryazanov V.V., Senko O.V. *Raspoznavanie. Matematicheskie Metody. Programmaya Sistema. Prakticheskie Primeneniya*. Moskva, 2006.

5. Kuzmicheva G.M., Antonova M.O., Chernobrovkin M.G., Rudenko V.I., Melnikov D.V. *Izvestiya Vuzov. Khimiya I Khimicheskaya Tekhnologiya*, 2012, no 2.

6. Boehringer Mannheim/R – Biopharma Cat. No. 10755699035, 2008.

7. Dionex Corporation. *Application note*, 2003, V.8, no 107, pp. 1–8.

8. Sterling C. // *Acta Crystallographica*, 1965, V. 18, p. 917–921.

9. Tazzoli V. Domeneghrtti C. // *American Mineralogist*, 1980, V. 65, p. 327–334.

Рецензенты:

Киселева Н.Н., д.х.н., зав. лабораторией полупроводниковых материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института металлургии и материаловедения имени А.А. Байкова Российской академии наук, г. Москва;

Аминов Т.Г., д.х.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова Российской академии наук, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 03.07.2012.