



УДК 616.91-06:616.61-008.6-036.12-037
DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-1-35-38



Прогнозирование хронической болезни почек у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

©М.В. Стулова, Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова, А.В. Любушкина, Г.В. Недугов
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель — Разработать при помощи математико-статистического анализа клинико-лабораторных и инструментальных данных метод прогнозирования развития хронической болезни почек (ХБП) у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС).

Материалы и методы. Были обследованы 244 пациента в возрасте от 18 до 50 лет с подтвержденным диагнозом ГЛПС. Пациенты наблюдались в периодах: олигурическом, полиурическом, ранней (30-й день болезни) и поздней (90-й и 180-й день болезни) реконвалесценции. Оценивались клинические, лабораторные и инструментальные данные, включая компьютерную фотоплетизмографию.

Результаты. Прогнозирование ХБП у больных ГЛПС (период полиурии) на основе линейной дискриминантной модели возможно с индексом точности 92,2 %. В последующие периоды индекс точности возрастает: в раннюю реконвалесценцию — 98,4%, в позднюю реконвалесценцию до 100%. Наиболее информативными оказались следующие маркеры: ИЖДИ, лейкоциты и тромбоциты в общем анализе крови, общий белок и креатинин в биохимическом анализе крови, уровень СКФ, рассчитанный по формулам CKD-EPI и MDRD, суточная микроальбуминурия, ИМТ и вес.

Заключение. Разработан комплекс дискриминантных моделей прогнозирования развития ХБП у пациентов с ГЛПС в различные сроки заболевания, в том числе в реконвалесценции с индексом точности от 92 до 100%. Разработанные модели реализованы в формате приложения Calculator for predicting CKD after HFRS.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, ранняя и поздняя реконвалесценция, прогнозирование хронической болезни почек, компьютерная фотоплетизмография, дискриминантный анализ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Стулова М.В., Константинов Д.Ю., Попова Л.Л., Любушкина А.В., Недугов Г.В. Прогнозирование хронической болезни почек у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Наука и инновации в медицине. 2022;7(1):35-38. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-1-35-38

Сведения об авторах

Стулова М.В. — ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.
ORCID: 0000-0002-6169-1701
E-mail: mariastulova@gmail.com

Константинов Д.Ю. — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией.
ORCID: 0000-0002-6177-8487
E-mail: dk.samgmu@mail.ru

Попова Л.Л. — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.
ORCID: 0000-0003-0549-361X
E-mail: ll_popova@mail.ru

Любушкина А.В. — канд. мед. наук, ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.
ORCID: 0000-0002-0348-9118
E-mail: a.lyubushkina@mail.ru

Недугов Г.В. — д-р мед. наук, доцент кафедры судебной медицины.
ORCID: 0000-0002-7380-3766
E-mail: nedugovh@mail.ru

Автор для переписки

Стулова Мария Владимировна
Адрес: пер. Севастопольский, 3, кв. 95, Самара, Россия, 443023.
E-mail: mariastulova@gmail.com

ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; ХБП — хроническая болезнь почек; РНИФ — реакция непрямой иммунофлюоресценции; ИМТ — индекс массы тела; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИЖДИ — индекс жесткости до ишемии; ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата.

Рукопись получена: 29.11.2021

Рецензия получена: 20.01.2022

Решение о публикации принято: 01.02.2022

Prediction of chronic kidney disease in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome

©Mariya V. Stulova, Dmitrii Yu. Konstantinov,
Larisa L. Popova, Anna V. Lyubushkina, German V. Nedugov
Samara State Medical University (Samara, Russia)

Annotation

Aim — to develop, using mathematical and statistical analysis of clinical, laboratory and instrumental data, a method for predicting the development of chronic kidney disease (CKD) in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS).

Material and methods. 244 patients at the age from 18 to 50 years with a confirmed diagnosis of HFRS were examined. Patients were observed in the following periods: oliguric, polyuric, early (30th day of illness) and late (90th and 180th day of illness) convalescence. Clinical, laboratory and instrumental data, including computer photoplethysmography, were evaluated.

Results. Prediction of CKD in patients with HFRS (polyuria period) based on a linear discriminant model is possible with an accuracy index of 92.2%. In subsequent periods, the accuracy index increases: in early convalescence — 98.4%, in late convalescence up to 100%. The following markers were the most informative: RI before ischemia, leukocytes and platelets in the general blood test, total protein and creatinine in the biochemical blood test, GFR calculated using the CKD-EPI and MDRD formulas, daily microalbuminuria, BMI and weight.

Conclusion. A complex of discriminant models for predicting the development of CKD in patients with HFRS at various stages of the

disease, including convalescence, with an accuracy index from 92 to 100% has been developed. These models are implemented in the software "Calculator for predicting CKD after HFRS".

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, early and late convalescence, prognosis of chronic kidney disease, computer photoplethysmography, discriminant analysis.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Stulova MV, Konstantinov DYU, Popova LL, Lyubushkina AV, Nedugov GV. Prediction of chronic kidney disease in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Science and Innovations in Medicine*. 2022;7(1):35-38. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-1-35-38

Information about authors

Mariya V. Stulova – assistant of the Department of Infectious diseases with epidemiology. ORCID: 0000-0002-6169-1701
E-mail: mariastulova@gmail.com

Dmitrii Yu. Konstantinov – PhD, Associate professor, Head of the Department of Infectious diseases with epidemiology.

ORCID: 0000-0002-6177-8487

E-mail: dk.samgmu@mail.ru

Larisa L. Popova – PhD, Professor of the Department of Infectious diseases with epidemiology. ORCID: 0000-0003-0549-361X

E-mail: ll.popova@mail.ru

Anna V. Lyubushkina – PhD, assistant of the Department of Infectious diseases with epidemiology. ORCID: 0000-0002-0348-9118

E-mail: a.lyubushkina@mail.ru

German V. Nedugov – PhD, Associate professor of the Department of Forensic medicine. ORCID: 0000-0002-7380-3766

E-mail: nedugovh@mail.ru

Corresponding Author

Mariya V. Stulova

Address: apt. 95, b.3 per. Sevastopolsky, Samara, Russia, 443023.

E-mail: mariastulova@gmail.com

Received: 29.11.2021

Revision Received: 20.01.2022

Accepted: 01.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое инфекционное заболевание, протекающее с поражением почек по типу острого интерстициального нефрита, после которого у части пациентов сохраняются клинические и лабораторные изменения со стороны сердечно-сосудистой, гепатобилиарной, мочевыделительной систем, преимущественно связанные с нарушением сосудистого эндотелия [1, 2, 3]. Согласно данным литературы, формирование хронической болезни почек (ХБП) у реконвалесцентов ГЛПС составляет от 4,8% до 21% случаев [4, 5, 6]. Однако каких-либо методов объективного прогнозирования ХБП у пациентов с ГЛПС до сих пор не разработано.

ЦЕЛЬ

Разработать при помощи математико-статистического анализа клинико-лабораторных и инструментальных данных метод прогнозирования развития ХБП у пациентов в различные периоды ГЛПС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 244 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет, находившихся на стационарном лечении в Клинике инфекционных болезней СамГМУ в 2016–2019 гг. с диагнозом ГЛПС. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз подтверждался методом непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) в парных сыворотках. Пациенты наблюдались в олигурическом, полиурическом периодах, а также в периодах ранней (30-й день болезни) и поздней (90-й и 180-й день болезни) реконвалесценции (таблица 1). У всех больных регистрировалась температура тела (°C), суточный диурез (мл), артериальное давление (мм рт. ст.), рост (м), вес (кг) и рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²). Во всех периодах наблюдения выполнялись: клинический анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов ($\times 10^9$ /л), лейкоцитов ($\times 10^9$ /л), гемоглобина (г/л), гематокрита (%), эритроцитов ($\times 10^{12}$ /л), лейкоцитарной формулы и определения СОЭ. Биохимическое исследование крови проводили на автоматизированном анализаторе фирмы Roche (Япония) с определением уровня общего белка (г/л), альбумина (г/л), аланинаминотрансферазы (Е/л), аспартатаминотрансферазы (Е/л), лактатдегидрогеназы

(Е/л), креатинкиназы (Е/л), мочевины (моль/л), креатинина (мкмоль/л), калия (ммоль/л), натрия (ммоль/л), хлоридов (ммоль/л), С-реактивного белка (мг/л). Уровень эндотелина-1 определяли иммуноферментным анализом с использованием тест системы Biomedica ENDOTELIN (1-21) ЗАО «БиоХимМак». Исследования мочи выполняли на анализаторе фирмы Fujifilm (Япония) с определением удельного веса мочи (г/мл), уровня лейкоцитов (п/зр), эритроцитов (п/зр), белка (г/л), цилиндров (п.зр), а также определением микроальбуминурии (мг/сут) в периодах ранней и поздней реконвалесценции.

Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производили по формулам СКД-ЕРІ по креатинину и MDRD. Всем пациентам проводили исследование функции сосудистого эндотелия методом компьютерной фотоплетизмографии с использованием аппарата «Элдар» ЗАО Инженерно-медицинский центр «Новые Приборы» (Россия, Самара) с программным обеспечением Eldar-Endo [5]. Измеряли следующие параметры: индекс отражения (%) и индекс жесткости (ИЖДИ) до ишемии (м/с) (до пробы с реактивной гиперемией), индекс отражения (%) и индекс жесткости (м/с) после ишемии, а также оценку показателя функции эндотелия (%).

Полученные количественные данные подвергали линейному дискриминантному анализу, целью которого являлось построение двух функций классификации, позволяющих по оптимальному набору дискриминирующих переменных заранее отнести исход ГЛПС к одному из двух альтернативных классов: с развитием или отсутствием ХБП. В качестве дискриминирующих переменных выступал весь комплекс исследовавшийся клинико-лабораторных и инструментальных данных.

Применяли пошаговый алгоритм анализа с исключением. На исходном этапе анализировали потенциальную

Период болезни	n	$\bar{x}$	Медиана	Минимум	Максимум
Олигурия	244	7,7	8	5	9
Полиурия	244	13,4	13	12	17
Ранняя реконвалесценция	244	29,0	29	28	30
Поздняя реконвалесценция	117	90,1	90	86	95

Таблица 1. Контрольные точки регистрации показателей в различные периоды ГЛПС, сутки

Table 1. Checkpoints for recording indicators in different periods of HFRS, days

Показатель	ХБП		
	Полиурия	Реконвалесценция	
		ранняя	поздняя
Чувствительность	0,556	1,000	1,000
Специфичность	0,968	0,982	1,000
ПЦПР	0,682	0,871	1,000
ПЦОР	0,054	1,000	1,000
Индекс точности	0,922	0,984	1,000

Таблица 2. Точечные оценки качества прогнозирования ХБП в различные периоды ГЛПС

Table 2. Point estimates of the quality of predicting CKD in different periods of HFRS

диагностическую значимость всех зарегистрированных показателей. На каждой итерации метода исключали из числа дискриминирующих переменных показатель с наименьшей величиной F-статистики и отсутствием ее значимости. Из оставшихся статистически значимых исключали дискриминирующие переменные, отсутствие которых не влияло на точность прогнозирования ХБП. Последнюю тестировали по тем же выборкам. Качество прогнозирования ХБП признавали удовлетворительным при индексе точности более 80%. В итоге для каждого периода ГЛПС определяли группу показателей, наиболее адекватную в аспекте прогнозирования развития ХБП.

Математико-статистический анализ данных осуществляли с использованием приложений Microsoft Excel пакетов Office 2016 и Statistica (StatSoft) версии 7.0, функционировавших в операционной среде Microsoft Windows 10. Разработку алгоритма программных процедур и написание текста программы для ЭВМ осуществляли на языке программирования C# с использованием приложения Microsoft Visual Studio 2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Точность прогнозирования ХБП растет по мере увеличения продолжительности заболевания, то есть, чем позднее осуществлено прогнозирование, тем точнее его результаты. Достоверное прогнозирование развития ХБП в олигурический период ГЛПС на основе линейной дискриминантной модели невозможно (индекс точности 61,9%).

Разработанная на основе исследованных показателей дискриминантная модель прогнозирования ХБП в полиурический период ГЛПС содержала следующие функции классификации:

$$F_0 = 25,124x_1 + 9,088x_2 + 0,134x_3 + 3,552x_4 + 20,905x_5 - 678,509;$$

$$F_1 = 27,788x_1 + 8,824x_2 + 0,088x_3 + 3,087x_4 + 21,505x_5 - 695,720,$$

где F_0 и F_1 — значения функций классификации отсутствия и развития ХБП в исходе ГЛПС соответственно; x_1 — ИЖДИ, м/с; x_2 — общий белок, г/л; x_3 — СКФ (СКД-ЕРИ), мл/мин/1,73м²; x_4 — содержание лейкоцитов в крови, $\times 10^9$ /л; x_5 — ИМТ, кг/м².

Модель в целом являлась статистически значимой ($\lambda = 0,681$; $F = 22,318$, $p < 0,00001$). Индекс точности данной модели составил 0,922 (таблица 2).

Аналогичная модель прогнозирования ХБП в период ранней реконвалесценции содержала следующие функции классификации:

$$F_0 = 0,2882x_1 + 0,8794x_2 + 0,1869x_3 - 78,0281;$$

$$F_1 = 0,2400x_1 + 0,6551x_2 + 0,9384x_3 - 69,6714,$$

где x_1 — содержание тромбоцитов в крови, $\times 10^9$ /л; x_2 — СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м²; x_3 — микроальбуминурия, мг/сутки.

Данная дискриминантная модель в целом также являлась статистически значимой ($\lambda = 0,307$; $F = 180,62$, $p < 0,00001$). Индекс точности прогнозирования ХБП для данной модели составил 0,984 (таблица 2).

Наконец, модель прогнозирования ХБП в период поздней реконвалесценции содержала следующие функции классификации:

$$F_0 = -1,837x_1 + 10,592x_2 + 1,525x_3 + 0,877x_4 - 132,080;$$

$$F_1 = 1,968x_1 - 11,287x_2 + 2,770x_3 + 1,501x_4 - 181,513,$$

где x_1 — микроальбуминурия, мг/сутки; x_2 — ИЖДИ, м/с; x_3 — вес, кг; x_4 — креатинин, мкмоль/л.

Указанная модель также характеризовалась статистической значимостью в целом ($\lambda = 0,039$; $F = 689,09$, $p < 0,00001$). Индекс точности прогнозирования для данной модели был максимальным и составил 1,000 (таблица 2).

Полученные значения функций классификации позволили вычислять вероятности развития ХБП в исходе ГЛПС по формуле:

$$P = \frac{e^{F_1}}{e^{F_1} + e^{F_0}},$$

где P — вероятность развития ХБП в исходе ГЛПС.

Для удобства комплекс разработанных дискриминантных моделей был реализован в формате приложения Calculator for predicting CKD after HFRS объемом 1,25 Мб (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021615829). Для работы с программой нужно определить и указать требуемые для данного периода ГЛПС клинико-лабораторные и инструментальные показатели. Результатом работы программы является количественное определение вероятности развития ХБП у пациента спустя заданное время от начала заболевания ГЛПС. Стартовое окно программы Calculator for predicting CKD after HFRS приведено на рисунке 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании был проведен комплексный клинико-лабораторный и инструментальный анализ данных больных ГЛПС с помощью математико-статистического анализа с целью разработки метода прогнозирования развития ХБП. В доступной литературе найти подобные дискриминантные модели нам не удалось.

В разгаре заболевания (олигурический период) у всех больных отмечаются нарушения функции эндотелия и формирование острого туболоинтерстициального нефрита, приводящие к снижению скорости клубочковой фильтрации и нарушению канальцевой реабсорбции

Рисунок 1. Стартовое окно программы *Calculator for predicting CKD after HFRS* с выпадающим нередактируемым списком сроков ГЛПС и неактивированными текстовыми полями.

Figure 1. The starting window of the "Calculator for predicting CKD after HFRS" software with a drop-down non-editable list of HFRS terms and non-activated text fields.

[7, 8, 9, 10]. В связи с этим прогнозировать ХБП в данном периоде на основе линейной дискриминантной модели с достоверным индексом точности невозможно.

По мере разрешения острого повреждения почек и начала восстановления их функции по скорости развития указанных процессов становится возможным

прогнозировать развитие ХБП. Наиболее информативными в аспекте прогнозирования ХБП оказались следующие маркеры: ИЖДИ, лейкоциты и тромбоциты в общем анализе крови, общий белок и креатинин в биохимическом анализе крови, уровень СКФ, рассчитанный по формулам СКД-ЕПР и MDRD, суточная микроальбуминурия, ИМТ и вес. По мере увеличения сроков от начала заболевания точность прогнозирования ХБП растет, достигая 100% в период поздней реконвалесценции.

ВЫВОДЫ

1. Разработан комплекс дискриминантных моделей прогнозирования развития ХБП у пациентов с ГЛПС в различные сроки заболевания (полиурический, а также ранней и поздней реконвалесценции) с индексом точности от 92% до 100%.

2. Разработанные модели реализованы в формате приложения *Calculator for predicting CKD after HFRS*.

3. Предложенные дискриминантные модели и их программную реализацию рекомендуется использовать в практике врачей-инфекционистов и врачей других специальностей для прогнозирования развития ХБП у пациентов с ГЛПС в различные сроки заболевания, в том числе в реконвалесценции. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aftaeva LN, Melnikov VL, Nikolskaya MV, Duvanov EA. Clinical and epidemiological features of the course of HFRS, depending on the severity. In: Scientific dialogue: Questions of medicine. Saint-Petersburg, 2018. (In Russ.). [Афтаева Л.Н., Мельников В.Л., Никольская М.В., Дуванова Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности течения ГЛПС в зависимости от степени тяжести. В кн.: Научный диалог: Вопросы медицины. Санкт-Петербург, 2018]. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32473236> Accessed December 11, 2021 doi: 10.18411/spc-15-02-2018-01
2. Noack D, Goeijenbier M, Reusken CBEM, et al. Orthohantavirus Pathogenesis and Cell Tropism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:399. doi: 10.3389/fcimb.2020.00399
3. Manakhov KM, Melnikov AV, Dudarev MV, et al. Assessment of myocardial blood supply in convalescents of hemorrhagic fever with renal syndrome. In: Proceedings of the Izhevsk State Medical Academy. Izhevsk, 2020. (In Russ.). [Манахов К.М., Мельников А.В., Дударев М.В., и др. Оценка кровоснабжения миокарда у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом. В кн.: Труды Ижевской государственной медицинской академии. Ижевск, 2020]. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44509851> Accessed December 11, 2021.
4. Dudarev MV, Pimenov LT. Long-term outcomes and formation of chronic disease of the kidneys in patients with a history of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Therapeutic archive.* 2008;(80):59–62. (In Russ.). [Дударев М.В., Пименов Л.Т. Отдаленные исходы и формирование хронической почечной недостаточности у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. *Терапевтический архив.* 2008;(80):59–62].
5. Kuznetsova LV, Khrustaleva EV, Shutov AM. Chronic kidney disease in patients with previous hemorrhagic fever with renal syndrome. *Proceedings of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences.* 2012;3(23):60–66. (In Russ.). [Кузнецова Л.В., Хрусталева Е.В., Шутов А.М. Хроническая болезнь почек у больных, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2012;3(23):60–66].
6. Mukhetdinova GA, Boris GD, Fazlyeva RM, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease in convalescents of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Practical medicine.* 2019;2(17):94–98. (In Russ.). [Мухетдинова Г.А., Борис Г.Д., Фазлыева Р.М., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Практическая медицина.* 2019;2(17):94–98].
7. Klingström J, Smed-Sörensen A, Maleki KT, et al. Innate and adaptive immune responses against human Puumala virus infection: immunopathogenesis and suggestions for novel treatment strategies for severe hantavirus-associated syndromes. *J Intern Med.* 2019;285(5):510–523. doi: 10.1111/joim.12876
8. Jiang H, Du H, Wang LM, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:1. doi: 10.3389/fcimb.2016.00001
9. Strandin T, Mäkelä S, Mustonen J, Vaheri A. Neutrophil activation in acute hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by hantavirus-infected microvascular endothelial cells. *Front Immunol.* 2018;9:2098. doi: 10.3389/fimmu.2018.02098
10. Korva M, Rus KR, Pavletić M, et al. Characterization of biomarker levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever and Hantavirus fever with renal syndrome. *Viruses.* 2019;11(8):686. doi: 10.3390/v11080686