

ЕЛФИМОВА А.Р.,

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия,
e-mail: ainetdinova.alina@endocrincentr.ru

ЕРЕМКИНА А.К.,

к.м.н., ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия,
e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

РЕБРОВА О.Ю.,

д.м.н., ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия; ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия, e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

КОВАЛЕВА Е.В.,

к.м.н., ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия,
e-mail: kovaleva.elena@endocrincentr.ru

МОКРЫШЕВА Н.Г.,

д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия, e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СНИЖЕНИЯ РАСЧЕТНОЙ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

DOI: 10.25881/18110193_2024_2_68

Аннотация. Актуальность. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной продукцией паратгормона (ПТГ) и повышенным или верхненормальным уровнем кальция крови, обусловленного первичной патологией околощитовидных желез (ОЩЖ). «Классическим» осложнением ПГПТ является снижение фильтрационной функции почек. Паратиреоидэктомия (ПТЭ) снижает риски дальнейшего ухудшения фильтрационной функции, однако в ряде случаев этого не достигается.

Цель. Разработать математическую модель для прогнозирования ухудшения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, выполнить её программную реализацию.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование включало 140 пациентов с ПГПТ, которым была проведена ПТЭ в 1993–2010 и 2018–2020 гг. в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Анализировались пол, возраст, показатели фосфорно-кальциевого, пуринового, липидного, углеводного обменов, наличие осложнений ПГПТ, прием терапии по поводу ПГПТ, гистологическое исследование удаленной ткани ОЩЖ, развитие послеоперационной гипопаратиреоза и транзитного гипопаратиреоза, терапия послеоперационной гипопаратиреоза. Для построения математической модели использовали метод случайный лес.

Результаты. Для прогнозирования снижения рСКФ построена модель, использующая 24 предиктора: пол, возраст, индекс массы тела, ПТГ, кальций ионизированный, щелочная фосфатаза, фосфор, мочевины, рСКФ, общий холестерин, диастолическое артериальное давление, $SD(T-кр.) < -2,5 / SD(Z-кр.) < -2,0$, ХБП, длительность нефролтиаза, прием блокаторов рецепторов ангиотензина-II и ангиотензинпревращающего фермента, предопера-

ционный прием колекальциферола и цинакальцета, гиперплазия/аденома ОЩЖ, послеоперационная гипокальциемия, доза альфакальцидола и препаратов кальция, послеоперационный прием колекальциферола. Полученная модель (<http://194.87.111.169/cfr>) прогнозирует снижение рСКФ у пациентов с ПГПТ после ПТЭ с вероятностью 56,8–86,3% и исключает с вероятностью 85,6–97,7%.

Выводы. Разработана математическая модель для прогнозирования снижения рСКФ через 12 мес. после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, общая точность которой составила 88%, 95% ДИ(79%; 93%). Модель программно реализована в виде калькулятора, который может использоваться в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, скорость клубочковой фильтрации, паратиреоидэктомия, моделирование.

Для цитирования: Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г.. Математическая модель для прогнозирования снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом. *Врач и информационные технологии.* 2024; 2: 68-81. doi: 10.25881/18110193_2024_2_68.

ELFIMOVA A.R.,

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia,
e-mail: ainetdinova.alina@endocrincentr.ru

EREMKINA A.K.,

PhD, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia,
e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

REBROVA O.YU.,

DSc, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.i. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

KOVALEVA E.V.,

PhD, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia,
e-mail: kovaleva.elena@endocrincentr.ru

MOKRYSHEVA N.G.,

DSc, professor, Corresponding Member of the RAS, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia,
e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

A MATHEMATICAL MODEL FOR PREDICTING THE DECLINE IN ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE AT 12 MONTHS AFTER PARATHYROIDECTOMY IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

DOI: 10.25881/18110193_2024_2_68

Abstract. *Background.* Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disease characterized by excessive production of parathyroid hormone (PTH) and elevated or high-normal blood calcium levels caused by primary pathology of the parathyroid glands. The "classic" complication of PHPT is a decrease in the kidneys filtration function. Parathyroidectomy (PTE) reduces the risks of further deterioration in filtration function; however, in some cases, this is not achieved.

Aim. To develop a mathematical model to predict the decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) 12 months after PTE in patients with PHPT, and implement it as a software.

Methods. Retrospective study included 140 patients with PHPT who underwent PTE in 1993–2010 and 2018–2020 at the National Medical Research Center of Endocrinology. Analyzed variables included sex, age, indicators of calcium-phosphorus, purine, lipid, and carbohydrate metabolism, presence of PHPT complications, treatment for PHPT, histological examination of removed parathyroid tissue, development of postoperative hypocalcemia and transient hypoparathyroidism, therapy for postoperative hypocalcemia. The random forest method was used to build the mathematical model.

Results. To predict the decline in eGFR, a model using 24 predictors was built: sex, age, body mass index, PTH, ionized calcium, alkaline phosphatase, phosphorus, urea, eGFR, total cholesterol, diastolic blood pressure, $SD(T\text{-score}) < -2.5 / SD(Z\text{-score}) < -2.0$, CKD, duration of nephrolithiasis, use of angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting

enzyme inhibitors, preoperative use of cholecalciferol and cinacalcet, parathyroid hyperplasia/adenoma, postoperative hypocalcemia, dose of alfacalcidol and calcium supplements, postoperative use of cholecalciferol. The resulting model (<http://194.87.111.169/cfr>) predicts a decline in eGFR in patients with PHPT after PTE with a probability of 56.8–86.3% and excludes – with a probability of 85.6–97.7%.

Conclusion. A mathematical model to predict the decline in eGFR 12 months after PTE in patients with PHPT was developed, with an overall accuracy of 88%, 95% CI (79%; 93%). The model was implemented as a calculator that can be used in routine clinical practice.

Keywords: primary hyperparathyroidism, glomerular filtration rate, parathyroidectomy, modeling.

For citation: Elfimova A.R., Eremkina A.K., Rebrova O.Yu., Kovaleva E.V., Mokrysheva N.G. A mathematical model for predicting the decline in estimated glomerular filtration rate at 12 months after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Medical doctor and information technology*. 2024; 2: 68-81. doi: 10.25881/18110193_2024_2_68.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) представляет собой эндокринное заболевание, которое характеризуется избыточной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) в сочетании с повышенным или верхнормальным уровнем кальция в крови, обусловлено первичной патологией околощитовидных желез (ОЩЖ) [1]. Симптомная форма ПГПТ может проявляться полиорганными нарушениями различной тяжести, что, в свою очередь, может ухудшать качество жизни и приводить к инвалидизации [2, 3].

Одним из «классических» осложнений ПГПТ является поражение почек, в том числе снижение их фильтрационной функции. Мировые данные свидетельствуют о частоте снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² у 16–17% пациентов с ПГПТ [4]. Паратиреоидэктомия (ПТЭ) позволяет предотвратить дальнейшее ухудшение фильтрационной функции, однако в некоторой доле случаев происходит прогрессирование снижения рСКФ. Оценка динамики рСКФ после ПТЭ была проведена лишь в ограниченном количестве исследований.

Почечные осложнения представляют собой самостоятельные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инвалидизации и преждевременной смерти. Известно, что риск развития сердечно-сосудистых событий возрастает уже на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) и продолжает увеличиваться по мере снижения рСКФ [5, 6]. ХБП признана одним из 17 заболеваний, значимо влияющих на показатели смертности в мире [7].

В этой связи особый интерес представляет прогнозирование ухудшения фильтрационной функции почек. Данный прогноз может иметь клиническое значение, так как даже небольшое снижение рСКФ может привести к дальнейшему прогрессированию почечной дисфункции и развитию ХБП.

ЦЕЛЬ

Разработать математическую модель для прогнозирования ухудшения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, выполнить её программную реализацию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Источник случаев: стационарные отделения ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Периоды включения пациентов: 1993–2010 и 2018–2020 гг.

Критерии включения: установленный диагноз sporadического ПГПТ (код по МКБ-10 – E21.0), проведение ПТЭ по поводу ПГПТ.

Критерии исключения: отсутствующие данные о предоперационной и через 12 месяцев после ПТЭ сывороточной концентрации креатинина.

Способ формирования выборки — сплошной.

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование. График исследования представлен на рисунке 1.

В рамках исследования регистрировались основные показатели, которые имеют клиническое значение при прогнозировании течения ХБП: ПТГ, общий кальций, ионизированный кальций, фосфор (измеряли за 5 суток – 3 месяца до операции и до начала антирезорбтивной лекарственной терапии и кальцимитетиков при наличии); щелочная фосфатаза (ЩФ), остеокальцин (ОК), С-концевой телопептид коллагена 1 типа (СТХ-1), 25(ОН) витамин D (25(ОН) D), общий холестерин (ХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, минеральная плотность костей (МПК), систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД) (измеряли за 4 суток – 3 месяца до операции). По данным предоставленных медицинских заключений регистрировались: наличие низкоэнергетических переломов (НЭП), ХБП, сахарного диабета (СД), инфаркта, инсульта, аритмии, клапанных нарушений, хронической сердечной недостаточности (ХСН) длительность нефролитиаза при его наличии, длительность снижения рСКФ менее 60мл/мин/1,73 м², факт приема перед операцией ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА), колекальциферола (минимум в течение одной недели перед ПТЭ), кальцимитетиков (хотя бы 1 доза, отмена препарата не более чем за 2 суток до ПТЭ), бисфосфонатов (алендроновая кислота – хотя бы 1 доза не более чем за 1 неделю до операции;

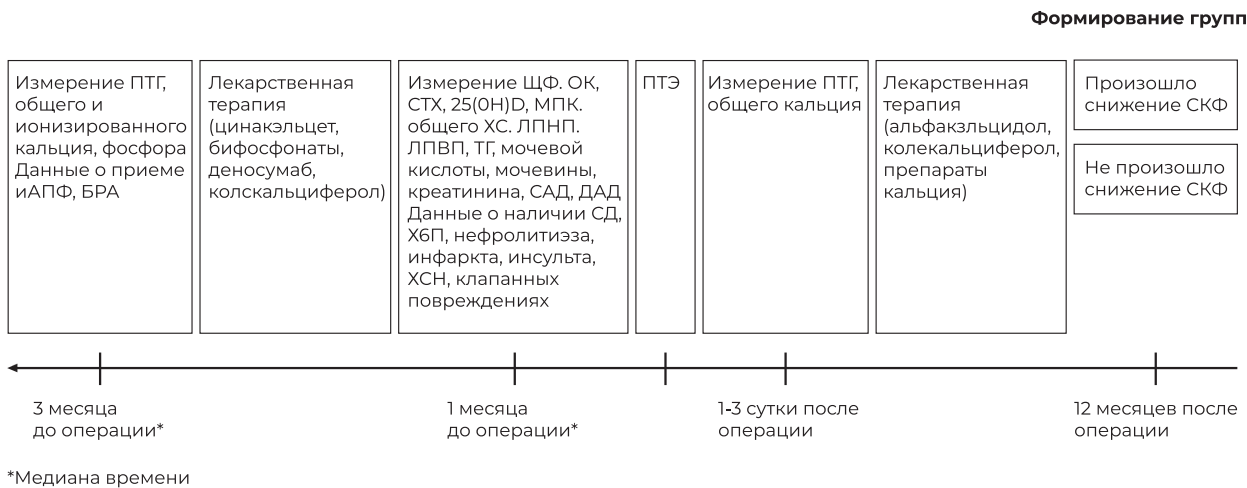


Рисунок 1 — График исследования прогнозирования снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (сокращения: ПТГ – паратиреоидный гормон, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II, ЩФ – щелочная фосфатаза, ОК – остеокальцин, СТХ – С-концевой телопептид коллагена I типа, 25(ОН)D – 25(ОН) витамин D, МПК – минеральная плотность кости, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПТЭ – паратиреоидэктомия).

ибандроновая кислота в таблетированной форме – хотя бы 1 доза не более чем за 1 месяц до операции; ибандроновая кислота, инъекционная форма – хотя бы 1 инъекция не более чем за 3 месяца до операции; золендроновая кислота – хотя бы 1 инъекция не более чем за 12 месяцев до операции), деносумаб (хотя бы 1 инъекция в предшествующие 6 месяцев), наличие послеоперационной гипокальциемии, транзиторного гипопаратиреоза, результат гистологического исследования удаленной ткани ОЩЖ (аденома, атипичная аденома, карцинома, гиперплазия), дозы послеоперационной лекарственной терапии (альфакальцидола, препаратов кальция, колекальциферола).

Регистрируемым исходом являлось снижение рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ. Снижение рСКФ определялось как переход в любую другую худшую стадию снижения рСКФ.

МЕТОДЫ

Измерение МПК осуществлялось с помощью рентгеновской двухэнергетической

денситометрии. Оценивались следующие отделы: шейка бедренной кости (femur neck), бедренная кость (total hip), треть лучевой кости (radius 33%), лучевая кость (radius total), поясничный отдел позвоночника (L1-L4). Снижение МПК определялось по T- и Z-критериям, которые представляют собой стандартное отклонение (SD) от среднего значения пика костной массы нормы в соответствующих по возрасту группах. T-критерий (T-кр.) для женщин в менопаузе и мужчин 50 лет и старше; Z-критерий (Z-кр.) — для женщин до менопаузы, мужчин в возрасте моложе 50 лет [8–11].

рСКФ определялась по формуле СКД-EPI с использованием уровня креатинина в сыворотке крови, возраста и пола пациента. Стадии снижения рСКФ классифицировались, согласно действующим клиническим рекомендациям [12]:

1. высокая или оптимальная рСКФ (C1 в случае наличия ХБП) – ≥ 90 мл/мин/1,73 м²,
2. незначительно сниженная рСКФ (C2 в случае наличия ХБП) – 60–89 мл/мин/1,73 м²,

3. умеренно сниженная рСКФ (ХБП С3а) – 45–59 мл/мин/1,73 м²,
4. существенно сниженная рСКФ (ХБП С3б) – 30–44 мл/мин/1,73 м²,
5. резко сниженная рСКФ (ХБП С4) – 15–29 мл/мин/1,73 м²,
6. терминальная почечная недостаточность, резко сниженная рСКФ (ХБП С5) – <15 мл/мин/1,73 м².

Оценка радикальности ПТЭ была проведена в соответствии с клиническими рекомендациями 2020 г.: уровень интраоперационного ПТГ должен нормализоваться или снизиться на 50% и более от исходного значения через 15 минут после удаления опухоли ОЩЖ [2]. ПТЭ у всех пациентов была выполнена в отделе хирургии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №12 от 17.07.2019).

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (TIBCO Inc., США) и на языке программирования Python 3.11. Для построения многомерных моделей использовали библиотеку scikit-learn 1.0.2. Описательная статистика количественных данных представлена медианами, первым и третьим квартилями в формате Me [Q₁; Q₃], качественных в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Частоты категориальных признаков сравнивались между собой с помощью двустороннего точного критерия Фишера (ТКФ₂). Корреляционный анализ выполнялся с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень статистической значимости (P₀) принят равным 0,05. При множественных сравнениях выполняли его коррекцию путем применения поправки Бонферрони.

Для построения многомерной математической модели использовали классификатор случайный лес, в котором множественные слабые модели (деревья решений) объединяются в

единую модель, обладающую обычно большей эффективностью. В полученной модели оценивали операционные характеристики – диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), прогностическую ценность положительного и отрицательного результата (ПЦПР, ПЦОР), общую точность. Кроме того, оценивали вклад каждого предиктора в прогноз, для этого в библиотеке scikit-learn 1.0.2 использовали инструмент, реализующий метод перемешивания [13]. В начале этого процесса модель обучается на тренировочном наборе данных, включая все имеющиеся признаки. Затем проводится оценка выбранной метрики на наборе данных для тестирования. Для оценки важности конкретного признака его значения в наборе данных случайным образом перемешиваются. После этого метрика оценивается вновь на тестовых данных, но уже с учетом перемешанных значений данного признака. Наконец, вычисляется разница между метрикой до и после перемешивания, что позволяет оценить вклад данного признака в прогностическую способность модели.

Поскольку в многомерном анализе возможно использование только полных наблюдений (случаев, у которых есть полный набор данных без пропусков), выполнялась подготовка данных (см. Приложение).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 140 пациентов, из них 16 (11%) мужчин, возраст 57 лет [48; 62]. Среди них у 39 (28%, 95% ДИ (21%; 36%)) произошло снижение рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ.

Сравнительный анализ

Было выполнено сравнение групп всех пациентов с ухудшением стадии рСКФ через 12 месяцев и пациентов с сохранной / улучшившейся рСКФ (таблица 1).

С учетом поправки Бонферрони (P₀ = 0,001) выявлены статистически значимые различия групп только по величине дозы альфакальцидола в послеоперационном периоде. Кроме того, получены различия на уровне статистических тенденций по концентрации ПТГ, фосфора, ЩФ, ОК, величины дозы препаратов кальция в послеоперационном периоде и частоте транзиторного гипопаратиреоза.

Таблица 1 — Сравнительный анализ пациентов с ухудшением рСКФ через 12 месяцев и пациентов с сохранной / улучшившейся рСКФ

Параметр	Переход в худшую стадию рСКФ (n = 39)		Сохранение рСКФ или улучшение (n = 101)		P
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Мужской пол	39	4 (10%)	101	12 (12%)	1,000 ²
Возраст, годы	39	56 [51; 62]	101	57 [47;63]	0,563 ¹
ИМТ, кг/м ²	39	26,7 [22,9; 29,0]	101	26,9 [23,1; 29,2]	0,891 ¹
SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0	39	31 (80%)	101	73 (72%)	0,518 ²
ХБП	39	26 (67%)	101	73 (72%)	0,539 ²
Нефролитиаз	39	22 (56%)	101	62 (61%)	0,701 ²
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	39	90 [62; 96]	101	81 [67; 97]	0,895 ¹
Длительность ХБП (не СКФ), мес	39	0 [0; 6]	101	2 [0; 10]	0,237 ¹
Длительность СКФ<60, мес	38	0 [0; 0]	89	0 [0; 0]	0,742 ¹
Мочевина, ммоль/л	37	6,0 [5,0; 7,8]	95	5,2 [4,1; 7,0]	0,061 ¹
СД	39	4 (10%)	101	7 (7%)	0,500 ²
ХС, ммоль/л	32	5,8 [4,4; 6,5]	93	5,6 [4,7; 6,2]	0,611 ¹
ЛПНП, ммоль/л	29	3,2 [2,3; 4,1]	78	3,4 [2,6; 3,9]	0,554 ¹
ЛПВП, ммоль/л	25	1,4 [1,2; 1,8]	66	1,4 [1,1; 1,7]	0,393 ¹
ТГ, ммоль/л	31	1,4 [0,9; 2,0]	85	1,4 [0,9; 1,9]	0,731 ¹
Мочевая кислота, ммоль/л	27	342,3 [278,6; 450,0]	93	5,6 [4,7; 6,2]	0,388 ¹
САД	39	125 [120; 154]	101	120 [120; 140]	0,283 ¹
ДАД	39	85 [80; 90]	101	80 [80; 90]	0,018 ¹
иАПФ	39	7 (18%)	101	12 (12%)	0,410 ²
БРА	39	3 (8%)	101	17 (17%)	0,191 ²
Инфаркт	39	0 (0%)	101	1 (1%)	1,000 ²
Инсульт	39	0 (0%)	101	1 (1%)	1,000 ²
Аритмия	39	6 (15%)	101	6 (6%)	0,094 ²
Клапанные повреждения	39	3 (8%)	101	1 (1%)	0,066 ²
ХСН	39	4 (10%)	101	8 (8%)	0,738 ²
Не модифицированные лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена					
ПТГ, пг/мл	39	407,2 [142,6; 1246,0]	101	203,0 [125,2; 418,6]	0,033 ¹
Кальций общий, ммоль/л	36	2,95 [2,62; 3,51]	99	2,91 [2,71; 3,06]	0,541 ¹
Кальций ионизированный, ммоль/л	36	1,48 [1,30; 1,66]	94	1,38 [1,28; 1,50]	0,161 ¹
Фосфор, ммоль/л	38	0,80 [0,70; 0,90]	92	0,88 [0,77; 0,96]	0,032 ¹
Потенциально модифицированные лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена					
ЩФ, Ед/л	39	315,0 [178,9; 568,0]	86	193,2 [88,0; 293,9]	0,004 ¹
ОК, нг/мл	21	118,6 [42,8; 300,0]	79	55,9 [36,5; 159,3]	0,038 ¹
СТХ, нг/мл	19	1,5 [0,7; 2,8]	80	1,0 [0,5; 1,9]	0,337 ¹
25(ОН)D, нг/мл	15	17,75 [8,81; 26,50]	49	21,00 [16,70; 27,50]	0,128 ¹
Предоперационная терапия					
Колекальциферол*	39	3 (8%)	101	18 (18%)	0,188 ²
Бисфосфонаты*	39	2 (5%)	101	6 (6%)	1,000 ²
Деносумаб*	39	5 (13%)	101	7 (7%)	0,315 ²
Цинакальцет*	39	4 (10%)	101	15 (15%)	0,589 ²
Гистология					
Аденома	39	33 (85%)	101	81 (80%)	0,291 ²
АА	39	1 (3%)	101	3 (3%)	
Карцинома	39	2 (5%)	101	2 (2%)	
Гиперплазия	39	2 (5%)	101	15 (15%)	

Таблица 1 — Сравнительный анализ пациентов с ухудшением рСКФ через 12 месяцев и пациентов с сохранной / улучшившейся рСКФ (продолжение)

Параметр	Переход в худшую стадию рСКФ (n = 39)		Сохранение рСКФ или улучшение (n = 101)		P
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Послеоперационный период					
Послеоперационная гипокальциемия	39	19 (49%)	101	59 (58%)	0,345 ²
Транзиторный гипопаратиреоз	18	1 (6%)	56	19 (34%)	0,030 ²
Альфакальцидол, мкг/сут*	39	1,00 [0,75; 2,00]	101	1,00 [0,00; 1,00]	0,001 ¹
Препараты кальция, мг/сут*	39	1000 [0; 3000]	101	500 [0; 1000]	0,024 ¹
Колекальциферол, МЕ/нед*	39	4000 [0; 14000]	100	2500 [0; 1400]	0,600 ¹

Примечание: * – прием лекарственных препаратов как в составе комбинированной терапии, так и в виде монотерапии; поправка Бонферрони – $P_0 = 0,05/43 = 0,001$; ¹ – U-тест; ² – ТКФ2.
Сокращения: ПТГ – паратиреоидный гормон, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II, ЩФ – щелочная фосфатаза, ОК – остеокальцин, СТХ – С-концевой телопептид коллагена I типа, 25(OH)D – 25(OH) витамин D, МПК – минеральная плотность кости, Т-кр. – Т-критерий, Z-кр. – Z-критерий, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПТЭ – паратиреоидэктомия, АА – атипичная аденома.

Модель для прогнозирования снижения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ

Модель строилась по выборке, сформированной после исключения ряда признаков и заполнения пропусков (см. Приложение). С целью оценки смещения путем заполнения пропущенных данных был проведен сравнительный анализ групп пациентов до и после заполнения пропусков, по результатам которого различий не определялось. Таким образом, заполнение пропусков можно считать приемлемым.

Выборка была случайным образом разделена на обучающую и тестовую выборки в соотношении 7:3 (n = 98 и n = 42, соответственно). Выборки включали 27 (28%) и 12 (29%) случаев снижения рСКФ, соответственно. В качестве бинарного отклика использовали наличие снижения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ (да/нет).

При обучении модели постепенно наращивалось количество предикторов до получения приемлемого качества модели (нижние границы 95% ДИ больше 50%). Лучшие результаты были получены на модели с 500 деревьями решений глубины 4. Матрица классификации представлена в таблице 2.

Общая точность прогнозирования на обучающей выборке составила 88%, на тестовой – 83%. При валидации результатов на тестовой

выборке пациентов был получен удовлетворительный результат – все оценки операционных характеристик попадают в рассчитанные по обучающей выборке ДИ.

Таким образом, модель прогнозирует снижение рСКФ у пациентов с ПГПТ через 12 месяцев после ПТЭ с вероятностью от 61% до 82% и исключает ее с вероятностью от 88% до 98%.

Далее был оценен вклад каждого предиктора в прогноз. Предикторы, проранжированные по величине вклада, представлены на рисунке 2.

Программная реализация математической модели была осуществлена в виде калькулятора и доступна по ссылке <http://194.87.111.169/cfr>.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПГПТ выступает в качестве мощного повреждающего фактора на структуру и функцию почек. Поэтому его устранение должно предотвратить дальнейшее ухудшение и даже способствовать улучшению функции почек, однако так происходит не во всех случаях. По нашим данным 21–36% пациентов имеют снижение рСКФ через 12 мес после ПТЭ.

Повышение ПТГ сопровождается выраженной активацией остеокластов, что способствует разрушению костной ткани и более активному выходу кальция в кровь, что в свою очередь опосредует высокую кальциевую нагрузку на почечные

Таблица 2 — Матрица классификации пациентов с ухудшением рСКФ через 12 месяцев (n = 39) и пациентов с сохранной / улучшившейся рСКФ (n = 101) с помощью случайного леса

		рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ		
		Переход в худшую стадию рСКФ	Сохранение рСКФ или улучшение	
Результат модели (обучающая выборка)	Переход в худшую стадию рСКФ	23	8	ПЦПР(%) = 74,2 (56,8; 86,3)
	Сохранение рСКФ или улучшение	4	63	ПЦОР(%) = 94,0 (85,6; 97,7)
		ДЧ(%) = 85,2 (67,5; 94,1)	ДС(%) = 88,7 (79,3; 94,2)	
Результат модели (тестовая выборка)	Переход в худшую стадию рСКФ	9	4	ПЦПР(%) = 69,2
	Сохранение рСКФ или улучшение	3	26	ПЦОР(%) = 89,7
		ДЧ(%) = 75,0	ДС(%) = 86,7	

Сокращения: рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ПТЭ – паратиреоидэктомия, ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

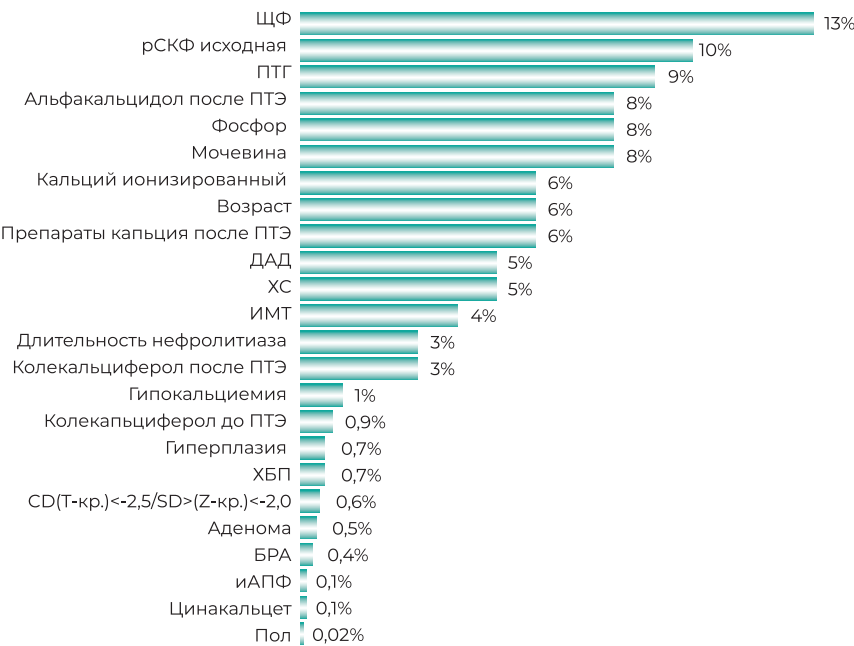


Рисунок 2 — Предикторы, проранжированные по величине вклада в прогноз модели прогнозирования снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (сокращения: рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ПТГ – паратиреоидный гормон, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II, ЩФ – щелочная фосфатаза, ХС – холестерин, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек, ИМТ – индекс массы тела, ПТЭ – паратиреоидэктомия, SD – стандартное отклонение, Т-кр. – Т-критерий. Z-кр. – Z-критерий).

структуры. На процесс разрушения костной ткани указывает также повышенная концентрация ЩФ и ОК, которые представляют собой маркеры, указывающие на активацию костного ремоделирования [14]. Таким образом, у пациентов со сниженной рСКФ и ПГПТ наблюдаются более выраженные нарушения фосфорно-кальциевого обмена и более тяжелый гиперпаратиреоз, который может быть следствием вторичного увеличения этих маркеров. Данный факт подтверждается исследованием, проведенным Walker D. и соавт., в котором предоставлены гистоморфометрические доказательства того, что у пациентов с ПГПТ и ХБП наблюдаются значительные изменения в ремоделировании кости по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [15].

При изучении литературы в области многомерного моделирования для прогнозирования ухудшения рСКФ после ПТЭ при ПГПТ были обнаружены две работы, в которых использовались методы многомерной математической статистики для определения предикторов снижения рСКФ. Однако авторы данных работ не представили метрики регрессионных моделей, которые дали бы возможность оценить их эффективность.

Итальянские ученые Tassone и соавт. провели исследование, посвященное анализу изменений функции почек у пациентов с ПГПТ через 2 года после ПТЭ, разделенных на группы в зависимости от исходной рСКФ (<60 мл/мин/ $1,73$ м² и ≥ 60 мл/мин/ $1,73$ м²) [16]. Размер выборки составил 109 пациентов. Многомерный линейный регрессионный анализ показал, что статистически значимыми предикторами снижения рСКФ через 2 года являлись САД и исходная рСКФ. В нашей работе исходная рСКФ также вошла в список предикторов, оказывающих влияние на прогноз. Однако в построении модели вместо САД мы использовали ДАД, так как группы пациентов, ухудшивших и сохранивших текущий уровень рСКФ, различались только по величине ДАД. Данный показатель тоже вошел в список предикторов построенной нами модели.

Аналогичные результаты были получены Nair и соавт., исследовавших 145 пациентов с ПГПТ, из которых у 44 была ХБП С3-С5 [17]. По результатам многомерного линейного регрессионного анализа, статистически значимыми предикторами снижения рСКФ являются возраст, уровень кальция, наличие АГ и почечных осложнений,

таких как нефролитиаз, нефрокальциноз и повышенная экзогенность коркового вещества почек по данным ультразвукового исследования. Однако авторы не указывают срок прогнозирования. В нашей работе все перечисленные признаки вошли в список предикторов построенной модели, исключение составила только повышенная экзогенность коркового вещества почек, которую мы не оценивали.

Таким образом, до настоящего времени в литературе отсутствуют модели прогнозирования снижения функции почек после ПТЭ для практического применения. Разработанная нами модель является первой в данной предметной области. Пациентам с положительным прогнозом (снижение рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ) должна быть рекомендована профилактика снижения почечной функции, включающая диету с ограниченным содержанием белка, поддержание оптимального питьевого режима, а также более частое проведение инструментальных и лабораторных исследований для оценки состояния почек. Кроме того, у таких пациентов следует избегать высоких доз альфакальцидола и препаратов кальция в течение продолжительного периода времени, так как данные параметры также характеризовались достаточным влиянием на снижение рСКФ после операции.

Метод случайного леса, с помощью которого нами была разработана модель, представляет собой эффективный алгоритм машинного обучения, объединяющий преимущества ансамблевых методов и деревьев решений. У данного метода существуют свои преимущества и недостатки. К преимуществам относятся высокая способность к обобщению по сравнению с одиночными деревьями решений [18], отсутствие требований к нормализации входных данных, способность к уменьшению размера признаков пространства. К недостаткам метода случайный лес относятся склонность к переобучению в связи с наличием сложной разделяющей поверхности [19] и сложность интерпретации модели. Для интерпретации прогноза модели следует использовать дополнительные библиотеки, например, LIME [20].

Ограничения исследования

Информация о пациентах относилась хронологически к разным периодам, что могло вызывать историческое смещение.

ВЫВОДЫ

Разработана математическая модель для прогнозирования снижения рСКФ через 12 мес. после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, общая точность которой составила 88%, 95% ДИ(79%; 93%). Модель программно реализована в виде калькулятора, который может использоваться в рутинной клинической практике.

Источники финансирования. Статья опубликована в рамках выполнения государственного задания «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом» НИОКТР 121030100032-7 при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Елфимова А.Р. — получение и анализ данных, интерпретация результатов, создание иллюстративного материала, написание статьи; Еремкина А.К. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Реброва О.Ю. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Ковалева Е.В. — интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, получение данных, внесение в рукопись существенных правок. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Мартынова П.В., Скворцов К.С. — техническая реализация продукта.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Заполнение пропусков в данных

Количество пропусков в данных в общей выборке 140 пациентов:

- Общий кальций – 5 (4%),
- Мочевина – 8 (6%),
- Кальций ионизированный – 10 (7%),
- Фосфор – 10 (7%),
- Длительность рСКФ < 60мл/мин/1,73 м² – 13 (9%),
- ЩФ – 14 (10%),
- Общий ХС – 14 (10%),
- ТГ – 24 (17%),
- ЛПНП – 33 (23%),
- ОК – 40 (29%),
- СТХ – 41 (29%),
- ЛПВП – 49 (35%),
- Мочевая кислота – 50 (36%),
- Транзиторный гипопаратиреоз – 66 (47%),
- 25(ОН)D – 76 (54%).

Пропуски в количественных признаках с долей пропусков не более 10% (кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, мочевина, ЩФ и общий ХС) заполнялись медианами по общей выборке:

- Ме (кальция общего) = 2,91 ммоль/л,
- Ме (мочевины) = 5,6 ммоль/л,
- Ме (кальция ионизированного) = 1,38 ммоль/л,
- Ме (фосфора) = 0,84 ммоль/л,
- Ме (Длительность рСКФ <60мл/мин/1,73 м²) = 0 мес.,
- Ме (ЩФ) = 219,9 Ед/л,
- Ме (общего ХС) = 5,6 ммоль/л.

Признаки с долей пропусков более 10% были исключены из анализа в связи с невозможностью их заполнения.

Характеристика выборки после подготовки данных представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Характеристика выборки после подготовки данных (n = 140)

Показатель		Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)
Пол	Мужской	16 (11%)
	Женский	124 (89%)
Возраст, годы		56,5 [48,0; 62,5]
ИМТ, кг/м ²		26,9 [23,1; 29,1]
ХБП		99 (71%)
Нефролитиаз		84 (60%)

Таблица 3 — Характеристика выборки после подготовки данных (n = 140) (продолжение)

Показатель	Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)
Нефролитиаз (длительность)	1 [0; 10]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	81,4 [62,6; 96,1]
Длительность СКФ<60, мес	0 [0; 0]
Мочевина, ммоль/л	5,6 [4,4; 7,0]
СД	11 (8%)
ХС, ммоль/л	5,6 [4,7; 6,1]
САД	125 [120; 150]
ДАД	80 [80; 90]
иАПФ	19 (14%)
БРА	20 (14%)
Инфаркт	1 (1%)
Инсульт	1 (1%)
Аритмия	12 (9%)
SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0	104 (74%)
Клапанные повреждения	4 (3%)
ХСН	12 (9%)
<i>Не модифицированные лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена</i>	
ПТГ, пг/мл	228,4 [131,6; 609,9]
Кальций общий, ммоль/л	2,9 [2,7; 3,2]
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,4 [1,3; 1,5]
Фосфор, ммоль/л	0,8 [0,7; 0,9]
<i>Потенциально модифицированные лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена</i>	
ЩФ, Ед/л	219,9 [107,5; 331,5]
<i>Предоперационная терапия</i>	
Колекальциферол*	21 (15%)
Бисфосфонаты*	8 (6%)
Деносумаб*	12 (7%)
Цинакальцет*	19 (14%)
<i>Гистология</i>	
Аденома	115 (82%)
АА	4 (3%)
Карцинома	5 (3%)
Гиперплазия	17 (12%)
<i>Послеоперационный период</i>	
Послеоперационная гипокальциемия	78 (56%)
Альфакальцидол, мкг/сут*	1,0 [0,0; 1,5]
Препараты кальция, мг/сут*	500 [0; 1500]
Колекальциферол, МЕ/нед*	2500 [0; 14000]

Примечание: * – прием лекарственных препаратов как в составе комбинированной терапии, так и в виде монотерапии. Сокращения: ПТГ – паратиреоидный гормон, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II, ЩФ – щелочная фосфатаза, МПК – минеральная плотность кости, Т-кр. – Т-критерий, Z-кр. – Z-критерий, ХС – холестерин, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АА – атипичная аденома, ПТЭ – паратиреоидэктомия.

Заполнение пропусков не внесло смещения в результаты: выборки до и после заполнения пропусков статистически не различались по изучаемым показателям.

Предварительно для анализируемых переменных был проведен корреляционный анализ. Сильные статистически значимые корреляции были выявлены между общим и ионизированным кальцием ($p < 0,001$, $r = 0,78$, метод ранговой

корреляции Спирмена), САД и ДАД ($p < 0,001$, $r = 0,80$, метод ранговой корреляции Спирмена). В связи с чем в дальнейший многомерный анализ были включены: ионизированный кальций, так как именно ионизированная форма кальция определяет его физиологические эффекты; ДАД, так как именно по ДАД, а не по САД, группы имели тенденцию к статистически значимым различиям.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г. Околощитовидные железы. – Медицинское информационное агентство, 2019. [Mokrysheva N.G. Okoloshchitovidnye zhelezy. Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2019 (In Russ.)]
2. Рубрикатор клинических рекомендаций. Первичный гиперпаратиреоз. Доступно по: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/88_4. [Rubrikator klinicheskikh rekomendacij. Pervichnyj giperparatireoz. Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/88_4. (In Russ.)]
3. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетоккина Е.В., и др. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра) // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т.58. – №5. – С.16-20. [Mokrysheva NG, Rozhinskaia LI, Peretokkina EV, et al. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. Problems of Endocrinology. 2012; 58(5): 16-20. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201258516-20.
4. Walker MD, Nickolas T, Kepley A, et al. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(5): 1885-92. doi: 10.1210/jc.2013-4192.
5. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney int. 2020; 98(4S): S1-115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
6. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney int. 2011; 80(1): 17-28. doi: 10.1038/ki.2010.483.
7. GBD CKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2020; 395(10225): 709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
8. Рубрикатор клинических рекомендаций. Остеопороз. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/87_4. [Rubrikator klinicheskikh rekomendacij. Osteoporoz. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/87_4. (In Russ.)]
9. Nelson HD, Haney EM, Chou R, et al. Screening for Osteoporosis: Systematic Review to Update the 2002 US Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010 Jul. Report No.: 10-05145-EF-1.
10. Bonnick S. Bone Densitometry in Clinical Practice. Humana Press; 2004.
11. WHO Scientific Group Technical Report. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. 2007. Available from: https://frax.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.
12. Рубрикатор клинических рекомендаций. Хроническая болезнь почек (ХБП). Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. [Rubrikator klinicheskikh rekomendacij. Hronicheskaya bolezni' pochek (HBP). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. (In Russ.)]
13. Molnar C. Interpretable Machine Learning. A Guide for Making Black Box Models Explainable. 2023.
14. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. Clin Biochem Rev. 2005; 26(4): 97-122.
15. Walker MD, Dempster DW, McMahon DJ, et al. Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(5): 1501-7. doi: 10.1210/jc.2011-3072.
16. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, et al. Parathyroidectomy Halts the Deterioration of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(8): 3069-73. doi: 10.1210/jc.2015-2132.
17. Nair CG, Babu M, Jacob P, et al. Renal dysfunction in primary hyperparathyroidism; effect of Parathyroidectomy: A retrospective Cohort Study. Int J Surg. 2016; 36(Pt A): 383-7. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.11.009.
18. Daumé H. A Course in Machine Learning. Self-published; 2015.
19. Fallah F. Hierarchical Quadratic Random Forest Classifier. 2023. arXiv:2306.01893.
20. Marco TR, Sameer S, Carlos G. Why Should I Trust You? Explaining the Predictions of Any Classifier. 2016. arXiv:1602.04938.