

© Зуб Л.О., Кулачек В.Т., 2014

УДК 616.61-002.3: 616.61-002.77

Л.О. ЗУБ, В.Т. КУЛАЧЕК

**ПРОГНОЗУВАННЯ МАНІФЕСТАЦІЇ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ХВОРИХ
НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**

L.O. ZUB, V.T. KULACHEK

**PREDICTION THE MANIFESTATION OF PYELONEPHRITIS IN PATIENTS
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, пиелонефрит, ревматоидный артрит, кластеризация.

Key words: chronic kidney disease, pyelonephritis, rheumatoid arthritis, clustering.

Резюме. Поражение почек у больных ревматоидным артритом (РА) является наиболее частым и тяжелым среди других системных проявлений и занимает особое место в связи со значительным влиянием на прогноз и подходы к терапии. Сегодня известно, что одним из главных возможных факторов возникновения и развития РА являются внешние триггерные факторы, среди которых особенно важным считают инфекционный фактор, при этом его патогенное действие на организм может осуществляться различными путями. Исходя из последних научных данных о большом значении триггерных инфекционных факторов в манифестации РА, хроническому пиелонефриту среди этих триггеров отводится одно из ведущих мест. Большой интерес вызывает также вероятность манифестации пиелонефрита на фоне РА.

Цель исследования: определить предикторы манифестации пиелонефрита у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы: в исследовании принимали участие 31 больной с РА и наличием хронического пиелонефрита (ХП), 20 больных РА без ХП и 20 практически здоровых людей. Было использовано кластерные и классификационные методы Data Mining по показателям ПОЛ крови и мочи, β 2-микроглобулина крови и мочи, иммунных факторов (ТФР- β), которые по результатам наших предыдущих исследований могут быть предикторами прогрессирующего характера течения ХБП.

Результаты. Обнаружено, что больные, у которых диагностирован только РА, в основном попали в кластер «1» (18 пациентов). Некоторые из них (3 человека) классифицированы как принадлежащие к кластеру «2». Таким образом, эти больные должны иметь признаки двух нозологий РА и ХП, несмотря на то, что у них диагностирован только РА. Это обозначает, что такие пациенты находятся в группе риска развития ХП. Такой анализ дает основания считать, что РА может иметь признаки фактора, который провоцирует манифестацию ХП. Доказано, что основным фактором, характеризующим принадлежность пациента к кластеру здоровых, остается β 2-микроглобулин мочи с одинаковой пороговой величиной, но фактором, определяющим принадлежность к типу заболевания, является фактор МДА мочи.

Заключение. Основными предикторами манифестации пиелонефрита у пациентов с ревматоидным артритом являются β 2м мочи, МДА мочи, ТФР- крови. Новый метод в диагностике ранних факторов прогноза манифестации ХП у пациентов с РА с использованием кластерного и классификационного анализа определяет возможность устанавливать взаимосвязь между диагнозом РА и обусловленной ним манифестацией ХП.

Summary. Renal damage in patients with rheumatoid arthritis (RA) is the most frequent and serious among other systemic manifestations and holds a special place in connection with a significant impact on prognosis and approaches to therapy.

Today we know that one of the main possible factors of occurrence and development of RA are external trigger factors, among which the most important factor are infectious, and its pathogenic effect on the body can be done in different ways. Based on the latest scientific evidence on the importance of infectious trigger factors in the manifestation of RA, chronic pyelonephritis among these triggers is one of the leaders. Great interest is also the probability of pyelonephritis manifestation while presence of RA.

The aim: to identify predictors of pyelonephritis manifestation in patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods. The authors examined 31 patients with RA with presence of chronic pyelonephritis (CP), 31 patients with RA without presence of CP and 20 healthy individuals. Was used clustering and classification methods of Data Mining on indicators of lipid peroxidation of blood and urine, β 2-microglobulin blood and urine, immune factors, that defined progressive CKD on the results of our previous studies (IL-1 β , IL-10, TGF- β).

Зуб Лілія Олексіївна
zublili@yandex.ru

Results. Found that patients with diagnosed RA only, mainly are included in the cluster «1» (18 patients). Some of them (3 persons) classified as belonging to the cluster «2». Thus, these individuals should have two signs of disease, RA and CP, despite the fact that they have only diagnosed RA. It means that these patients are at risk of developing CP. This analysis gives grounds to consider that RA may be signs of a factor that causes manifestation of CP.

It is proved that the main factor that characterizes the individuals belonging to the cluster of healthy is 2-microglobulin in the urine with the same threshold value, but factor in determining membership of a type of disease is a factor MDA of urine.

Conclusion. The main predictors of pyelonephritis manifestation in patients with rheumatoid arthritis were 2-microglobulin and MDA in urine and TGF- 1 in blood. A new method of diagnosing of prognostic factors of CP manifestation in patients with RA which is based on cluster and classification analysis makes it possible to establish the interrelation between a diagnosis of RA and caused by it manifestation of CP.

ВСТУП. Ураження нирок у хворих на ревматоїдний артрит (РА) є найбільш частим і тяжким серед інших системних проявів і посідає особливе місце у зв'язку із значним впливом на прогноз і підходи до терапії [1, 10, 14].

Сьогодні відомо, що одним із головних імовірних чинників виникнення та розвитку РА є зовнішні тригерні фактори, серед яких особливо важливим вважають інфекційний фактор, причому його патогенна дія на організм може здійснюватися різними шляхами [3, 10, 16].

Виходячи з останніх наукових даних про велике значення тригерних інфекційних чинників у маніфестації РА, хронічному пієлонефриту серед цих тригерів відводиться одне з чільних місць. Велику зацікавленість викликає також вірогідність маніфестації пієлонефриту на тлі РА [11, 15].

МЕТОЮ роботи було визначити предиктори маніфестації пієлонефриту у хворих на ревматоїдний артрит.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. У дослідженні приймали участь 31 хворий на РА з наявністю хронічного пієлонефриту (ХП), 20 хворих на РА без ХП та 20 здорових осіб. Окрім загальноприйнятих стандартних методів дослідження хворих з нефрологічною та ревматологічною патологією, усім пацієнтам було досліджено кінцеві продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) крові та сечі – малоновый диальдегід (МДА) [4, 12], β 2-мікроглобулін (β 2м) крові та сечі [13], а також трансформуючий фактор росту- β (ТФР- β) крові імуноферментним ме-

тодом, зважаючи на результати наших попередніх досліджень, які вказують на роль даних маркерів для раннього визначення прогресуючого характеру перебігу хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на РА [5, 6, 7, 8, 9, 11].

З метою виявлення факторів прогнозування маніфестації ХП у хворих на РА було використано кластерні та класифікаційні методи Data Mining [2, 17]. Проведено кластеризацію об'єктів за множиною вищезазначених множин чинників на три кластери та визначено вміст даних кластерів. Якщо один кластер міститиме лише здорових людей, другий – хворих на РА, а третій – хворих на РА з ХП, це має бути підтвердженням гіпотези. Наступний класифікаційний аналіз допоможе нам встановити значущість факторів та прийняти рішення для діагностики нозології. До того ж, з метою вивчення можливих взаємозв'язків між РА та хронічним пієлонефритом у хворих на РА з наявністю ХХН було використано три різних методи кластеризації, які базуються на абсолютно різних математичних теоріях: класичний метод k-середніх, карти Кохонена (нейронні мережі), нечіткі k-середні (нечітка логіка).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. При дослідженні МДА крові та сечі виявлено вірогідну різницю значень між групами досліджених пацієнтів, що вказує на значне підвищення вмісту МДА сечі у хворих з РА та ХП ($p < 0,05$) та МДА крові переважно у хворих тільки з РА ($p < 0,05$) (табл.1).

Таблиця 1

Вміст МДА у крові та сечі хворих на РА з хронічним пієлонефритом ($M \pm m$, n)

Показники	Група практично здорових осіб (n=20)	РА (n=20)	РА з ХП (n=31)
МДА крові (мкмоль/л)	17,03 \pm 3,21	29,55 \pm 2,02*	34,33 \pm 2,12*
МДА сечі (мкмоль/л)	6,56 \pm 0,81	6,82 \pm 1,21	11,87 \pm 1,26**^

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою здорових осіб

^ - $p < 0,05$ при порівнянні з РА

Результати дослідження показників β_2 м крові та сечі, а також ТФР- β крові показали значне зростання рівнів ТФР- β у пацієнтів обох досліджуваних груп, але при за приєднанні ХП дані показники

значно зростали ($p < 0,05$). Вміст β_2 м крові був значно підвищеним у пацієнтів з РА ($p < 0,05$), а у групи РА+ХП значно перевищував норму також і вміст β_2 м сечі ($p < 0,05$)(таблиця 2).

Таблиця 2

Вміст ТФР- β та β_2 -мікроглобуліну в крові та сечі хворих на РА з наявністю хронічного пієлонефриту ($M \pm m$)

Показник	Група практично здорових осіб (n=20)	РА (n=20)	РА з ХП (n=31)
β_2 м крові (мкг/мл)	1,36 \pm 0,01	1,98 \pm 0,11*	2,14 \pm 0,06*
β_2 м сечі (мкг/мл)	0,20 \pm 0,01	0,23 \pm 0,02	0,89 \pm 0,04*
ТФР- β (мкг/мл)	54,49 \pm 4,51	72,18 \pm 1,99*	98,82 \pm 2,31*^

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою здорових осіб

^ - $p < 0,05$ при порівнянні з РА

Результати кластерного аналізу продемонстрували наступний розподіл пацієнтів (табл. 3).

Таблиця 3

Характеристика результатів класифікаційного аналізу за методом нейронних мереж

Групи обстежених пацієнтів з реальними діагнозами				
	Класифіковано			
ФАКТИЧНО	Здорові	РА	РА+ХП	Разом
Здорові	20			20
	РА 20			20
РА+ХП			31	31
Разом	20	20	31	71
Карта Кохонена				
	Класифіковано			
ФАКТИЧНО	Здорові	РА	РА+ХП	Разом
Здорові	20			20
РА		17		17
РА+ХП			34	34
Разом	20	17	34	71
k-середні (нечітка кластеризація)				
	Класифіковано			
ФАКТИЧНО	Здорові	РА	РА+ХП	Разом
Здорові	20			20
РА		15		15
РА+ХП		1	35	36
Разом	20	16	35	71

Всі досліджувані групи здорових потрапили в окремий кластер (кластер 0). Відповідні висновки отримано згідно усіх трьох методів кластеризації. Але в діагностуванні РА та РА з ХП спостерігалися відмінності.

При побудові карти Кохонена, хворі, у яких було діагностовано РА+ХП, потрапили в окремий кластер (кластер «2»). Досліджувані, у яких діагностовано тільки РА (20 хворих), згідно карт Ко-

хонена, в основному потрапили в кластер «1» (18 пацієнтів). Деякі з них (3 особи) класифіковані як такі, що належать до кластеру «2». Таким чином, ці особи повинні мати ознаки двох хвороб РА та ХП, не дивлячись на те, що в них діагностовано тільки РА. Це означає, що такі пацієнти знаходяться в групі ризику розвитку ХП. Такий аналіз дає підстави вважати, що РА може мати ознаки фактору, що спричиняє маніфестацію ХП.

Результати кластеризації методами k-середніх та нечіткої кластеризації показали однакові результати належності до кластерів. Але дані цього методу дещо відрізняються від попередніх методів. РА діагностовано у 20 хворих, але 5 віднесено до кластеру «2». У другому кластері також спостерігається невідповідність – 1 хворого віднесено до кластеру «1», тобто до пацієнтів, що мають тільки РА. Це вказує на те, що межа між кластерами РА та РА+ХП є дещо розмитою. Це є, в якійсь мірі, підставою вважати, що РА може бути підґрунтям виникнення ХП. Зокрема, при аналізі методу нечіткої кластеризації, якщо для нового хворого

$$\mu_2 = 0,02$$

отримали такі дані: $\mu_0 = 0,95$, $\mu_1 = 0,08$ - це співвідноситься з кластером «0» на 95% та значить, що досліджуваний є здоровим.

У випадку $\mu_2 = 0,41$ - $\mu_0 = 0,01$, $\mu_1 = 0,55$, це співвідноситься з належністю до РА (кластер «2»), навіть якщо хворий формально належить до кластеру «1». Це означає, що в подальшому у даного пацієнта можна буде діагностувати і ХП.

Методика кластеризації дає змогу підтвердити зв'язок між РА та ХП. Але це не означає, що ця методика визначає правила співвідношення нових хворих та віднесення їх до тих чи інших кластерів. Це не дає можливості проводити попередню діагностику без введення інформаційних систем, в які запрограмовано зазначені методи кластеризації. Виходячи з цього, вищевказані правила можуть бути побудовані у вигляді «дерев рішень», які можуть бути отримані за допомогою класифікаційного аналізу нейронними мережами. «Дерева рішень» представляють правила в ієрархічній структурі, що є послідовною, де кожному з об'єктів відповідає один єдиний вузол, який дає рішення. Для цього нами було використано метод CART (Classification and Regression Tree). Метод CART являє собою алгоритм побудови бінарного дерева рішень (дихотомічної класифікаційної моделі). В даному алгоритмі кожен вузол дерева рішень має двох нащадків. Правило, що сформоване у вузлі, відповідно до кожного кроку побудови дерева, ділить задану множину прикладів на дві частини: нащадок RIGHT – частина, в якій виконується правило та нащадок LEFT – частина, в якій правило не виконується. Для вибору оптимального правила користуються функцією оцінки якості розбиття. Отже, нейронні мережі реалізують даний метод.

Параметрами, що являються «вихідними» є ті самі чинники, «вихідним» - є номер кластеру. Таким чином, для встановлення правил було проведено класифікаційний аналіз для трьох вихідних полів: фактичний діагноз, кластер згідно карт Кохонена, кластер згідно k-середніх (нечіткої кластеризації). З табл.3 видно, що у перших 2-х випадках нейронна мережа повністю здатна класифікувати належність досліджуваного до того чи іншого клас-

теру. У випадку нечіткої кластеризації ми бачимо тільки одну помилку нейронної мережі (віднесення пацієнта з РА+ХП до першого кластеру).

Отже, враховуючи визначену точність результатів, можливим є представлення «дерева рішень» та визначення значимості чинників для встановлення діагнозу. У першому випадку (класифікація фактичних діагнозів) значимим є наступний чинник: β_2 м сечі.

«Дерево рішень» представлено в таблиці 4:

Таблиця 4

Класифікаційне розподілення значень β_2 -мікроглобуліну сечі обстежених осіб

Діагноз	β_2 -мікроглобулін сечі, мкг/мл
Здорові	β_2 -мікроглобулін сечі < 0,075
РА	β_2 -мікроглобулін сечі \leq 0,075
РА+ХП	$0,075 \leq \beta_2$ -мікроглобулін сечі \leq 0,171

В результаті проведення кластеризації за допомогою методу карт Кохонена одержано такі класифікаційні правила (таблиця 5):

Таблиця 5

Класифікаційне рішення за допомогою методу карт Кохонена

Діагноз	МДА сечі, кмоль/л, β_2 -мікроглобулін сечі, мкг/мл, ТФР- β , пг/мл
Здорові	β_2 -мікроглобулін сечі < 0,075
РА	$8,113 \leq$ МДА сечі < 11,692 β_2 -мікроглобулін сечі \leq 0,075 ТФР- β < 99,224
РА+ХП	МДА сечі > 11,692 $0,075 \leq \beta_2$ -мікроглобулін сечі \leq 0,171 ТФР- β > 99,224

При цьому значимими є показники: МДА сечі, β_2 м сечі та ТФР- β крові. Звідси видно, що правила для характеристики здорового пацієнта співпадають. А відмінність спостерігається за показником ТФР- β .

При використанні нечіткої кластеризації рішення є дещо відмінним від попередніх, що подано в таблиці 6.

Таблиця 6

Класифікаційне рішення за допомогою методу нечіткої кластеризації

Діагноз	МДА сечі, кмоль/л, β_2 -мікроглобулін сечі, мкг/мл
Здорові	β_2 -мікроглобулін сечі < 0,075
РА	$8,113 \leq$ МДА сечі < 11,692 β_2 -мікроглобулін сечі \leq 0,075
РА+ХП	МДА сечі > 11,692 $0,075 \leq \beta_2$ -мікроглобулін сечі \leq 0,171

Основним фактором, що характеризує належність пацієнта до кластеру здорових залишається β_2 м сечі з однаковою пороговою величиною, але фактором, що визначає належність до типу захворювання є фактор МДА сечі.

ВИСНОВКИ. Основними предикторами маніфестації пієлонефриту у хворих на ревматоїдний артрит визначено 2м сечі, МДА сечі, ТФР- крові. Новий метод у діагностуванні факторів прогнозу маніфестації ХП у хворих на РА на основі кластерного та класифікаційного аналізу дає можливість встановлювати взаємозв'язок між діагнозом РА та обумовленою ним самим маніфестацією ХП.

ЛІТЕРАТУРА.

1. *Батюшин М. М.* Клинические проявления и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите / М. М. Батюшин, Е. А. Выставкина // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – №2. – С. 249-252.
2. *Барсегян А. А.* Методы и модели анализа данных: OLAP и Data mining / А. А. Барсегян, М. С. Куприянов, В. В. Степаненко, И. И. // *Холод.* – СПб.: БХВ-Петербург, 2004.
3. *Бідненко С. І.* Мікробіологічні аспекти розвитку ревматоїдного артриту / С. І. Бідненко, О. Б. Лютко, С. І. Герасименко // *Український ревматологічний журнал.* – 2007. – № 4 (30). – С. 59-63.
4. *Гаврилов В.Б.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови/ В.Б Гаврилов, М.М. Мишкорудная // *Лабораторное дело.* – 1983. – № 3. – С. 33-36
5. *Зуб Л. О.* Пат. 85183 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб ранньої діагностики уражень нирок у хворих на ревматоїдний артрит/ Зуб Л. О., Кулачек В. Т.; Заявник Буковинський державний медичний університет.- № заявки № u201306549 від 27.05.2013; опубл.11.11.2013, бюл. № 21.
6. *Кулачек В. Т.* Діагностична цінність показників окиснювальних процесів у хворих на ревматоїдний артрит з ураженням нирок / В. Т. Кулачек// *Клінічна та експериментальна патологія.* - 2014. - Т. 13, № 3. - С. 107-112.
7. *Кулачек В. Т.* Характеристика показників 2-мікроглобуліну крові та сечі у хворих на ревматоїдний артрит з патологією нирок / В. Т. Кулачек, Л. О.Зуб, Л. О.Гавриш // *Сборник научных трудов SWorld: материалы международной научно-практической конференции «Современные проблемы и пути их решения в науке, транспорте, производстве и образовании 2012».* – Выпуск 4, Том 42. – Одесса: КУПРИЕНКО, 2012 – С.86-89.
8. Оксидативні процеси у хворих на пієлонефрит з рецидивуючим перебігом та їх взаємозв'язок з вогнищами склерозу ниркової паренхіми / Н. М. Степанова, Л. В. Король, В. Ю. Кундін [та ін.] // *Укр. ж. нефрології та діалізу.* – 2012. – №3. – С. 12-17.
9. *Найда В. Т.* Порівняльна характеристика показників трансформуючого фактору росту 1 у хворих на ревматоїдний артрит в залежності від виду патології нирок / В. Т.Найда, Л. О.Зуб, Л. О.Гавриш // *Клінічна та експериментальна патологія.* – 2011. – № 2(36). - Ч. 2. – С.72-74.
10. *Ребров А. П.* Встречаемость хронической болезни почек и ее структура у больных ревматоидным артритом / А. П. Ребров, Е. В. Волошинова, М. А. Тяпкина // *Клиническая нефрология.* – 2011. – №6. – С. 32-35.
11. *Серебренникова С. Н.* Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение №1) / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // *Сибирский мед. ж.* – 2008. – №6. – С. 5-8.
12. *Соболева М. К.* Уровень продуктов перекисного окисления липидов и оксида азота в плазме крови и моче при различных вариантах гломерулонефрита / М. К. Соболева, М. Г. Лиханова // *Журнал клинической и экспериментальной медицины.* – 2004. – №3. – С.97-101
13. *Спасов С. А.* Определение 2-микроглобулина в крови и моче при аномалиях почек / С. А. Спасов // *Радиология-практика.* – 2005. – №1. – С. 18-21.
14. *Фоломеева. О. М.* К проблеме определения внесуставных проявлений ревматоидного артрита / О. М. Фоломеева // *Научно-практическая ревматология.* – 2008. - № 2. – С. 74-82.
15. Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis/ J. U. Scher, A. Sczesnak, R. S. Longman [et al.] // *eLife.* – 2013.- Vol. 2. – P.01202.
16. Rheumatoid arthritis and the role of oral bacteria / J.P. Loyola-Rodriguez, R.E. Martinez-Martinez, C. Abud-Mendoza [et al.] // *J. Oral. Microbiol.* - 2010. – Vol. 2. - P. 5784-5791.
17. *Runkler T. A., Bezdek J. C.* Web mining with relational clustering // *International Journal of Approximate Reasoning.* – February 2003. – Vol. 32, №. 2-3. – с. 217-236.

Надійшла до редакції 03.10.2014

Прийнята до друку 21.11.2014