

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ
У ДЕТЕЙ С РЕАКТИВНЫМ АРТРИТОМ****Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков)**

Данная работа является фрагментом НИР «Изучение состояния органов и систем организма ребенка и их структурно-функциональная характеристика при соматической патологии в современных условиях», № гос. регистрации 0110U002441.

Вступление. Среди ревматических заболеваний детского возраста наиболее распространенным является реактивный артрит (РеА), который встречается у 86,9 на 100 000 детского населения [7,9]. В настоящее время к РеА относят воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся вследствие иммунных нарушений, после различных видов инфекций [7,8,9].

Нам встречались единичные сообщения о том, что действительно в наблюдаемых группах взрослых с реактивными артритами присутствует изменение состояния поджелудочной железы и печени, что может проявляться увеличением аминотрансфераз крови, увеличением экзогенной плотности поджелудочной железы, диффузными изменениями печени [3]. Однако глобальных исследований у взрослых, а тем более у детей, не проводилось. Учитывая незрелость ферментативной системы ребенка, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы можно предположить, прежде всего, развитие функциональной недостаточности поджелудочной железы, дискинезию желчевыводящих путей и сфинктерной дисфункции на фоне триггерной инфекции и терапии при РеА.

Течение РеА вынуждает больных использовать не только этиотропную терапию, но и нестероидные противовоспалительные препараты на протяжении достаточно длительного периода времени, особенно при рецидивирующих и затяжных вариантах течения, поэтому у больных может наблюдаться развитие различных побочных явлений, в первую очередь, со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы [1, 2].

Неблагоприятные побочные реакции со стороны печени относятся к редким непредсказуемым идиосинкразическим осложнениям и могут развиваться при приеме любого из НПВП, особенно в условиях полипрогмазии [1, 2].

Нельзя исключить и влияние НПВП на поджелудочную железу (ПЖ) в условиях современных представлений о синтропиях, анатомо-физиологическом единстве гепатобилиарной системы, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, однако эта проблема фактически не изучалась.

Целью данной работы было прогнозирование влияния характера течения РеА на состояние гепатобилиарной системы детей.

Объект и методы исследования. Работа выполнялась на протяжении 2008 – 2012 годов на базе детской клинической больницы № 24 г. Харькова. Было обследовано 150 детей в возрасте от 2 до 17 лет с реактивными артритами. Всем детям проводились клинические анализы крови и мочи, определялись биохимические показатели крови: концентрации СРБ, серомукоидов, сиаловых кислот, церулоплазмينا, АСЛ-О; АлТ, АсТ, липазы, амилазы, b – липопропротеидов крови, щелочной фосфатазы, ГГТП, показатель тимоловой пробы, содержание К, Na, P, Ca. Также определялись антитела Ig G к инфекциям, которые могли быть триггерными факторами РеА, проводилось УЗИ органов брюшной полости натощак и с пищевой нагрузкой.

Для обработки данных и построения моделей прогноза состояния гепатобилиарной системы и ПЖ детей с РеА были использованы нечеткая логика [5,10], регрессионный анализ [6] и методы анализа альтернативных признаков [4].

При сборе анамнеза и обследовании детей с различным течением РеА нами было определено значительное количество показателей, которые в той или иной степени характеризуют состояние пациентов, однако не являются специфическими для данного заболевания. Для прогнозирования состояния гепатобилиарной системы и ПЖ необходимо определить минимальный набор информативных показателей, по которым можно было бы разделить больных РеА на группы, соответствующие тяжести состояния. Для этой цели нами был разработан алгоритм, позволяющий осуществлять классификацию с высокой точностью. Для получения правил разбиения пациентов на подгруппы нами была использована кластеризация по алгоритму нечетких c-средних, что соответствует принципу обучения без учителя.

Результаты исследований и их обсуждение. Предобработка данных позволила определить показатели состояния гепатобилиарной системы, которые разделяют детей на группы с минимальной ошибкой. Это уровень АлТ и АсТ, а также концентрация b-липопротеидов. Другие исследованные показатели были мало информативными, в контексте данной задачи, и их учет приводил к росту ошибок кластеризации и рассеиванию данных. В результате кластеризации в группе детей с РеА было выделено

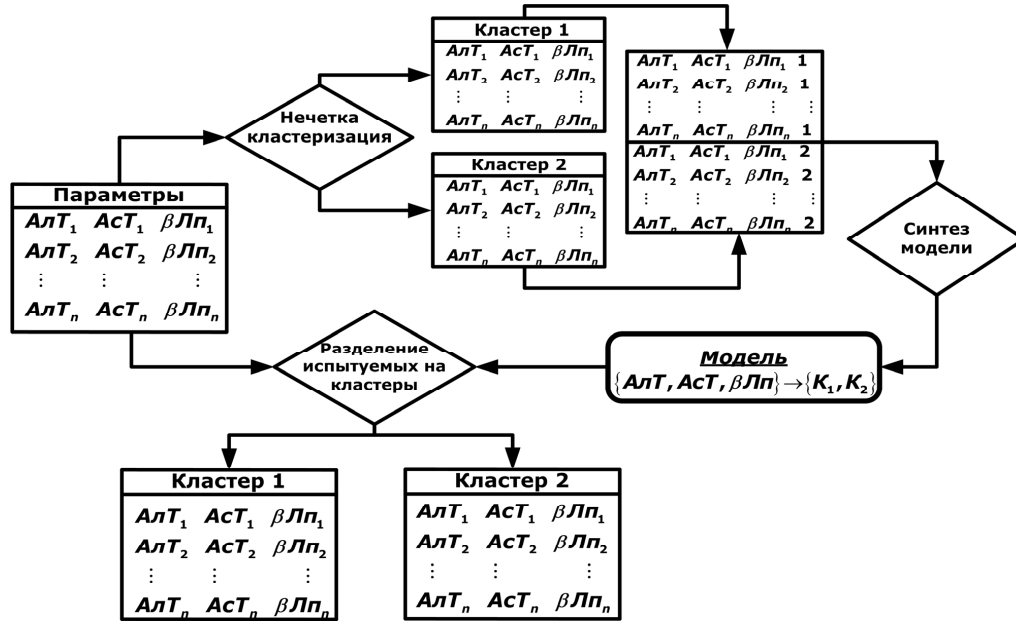


Рис. 1. Алгоритм построения модели прогноза состояния гепатобилиарной системы детей с РеА.

два кластера, различающихся по состоянию гепатобилиарной системы. Алгоритм построения модели, позволяющей прогнозировать состояние гепатобилиарной системы детей, представлен на рис. 1.

Для практического применения, в соответствии с выделенными нами информативными показателями, было построено уравнение регрессии, использование которого позволяет быстро классифицировать вновь прибывшего ребенка в соответствующую группу по значениям показателей АЛТ, АСТ концен-

$$N_{\text{класт}} = 3,170513 + 0,002137$$

$$X_{\text{АлТ}} - 0,011077 X_{\text{АсТ}} - 0,029771 X_{\beta\text{Лп}}$$

где $N_{\text{класт}}$ – номер кластера,

$X_{\text{АлТ}}$ – содержание АлТ,

$X_{\text{АсТ}}$ – содержание АсТ,

$X_{\beta\text{Лп}}$ – уровень β -липопротеидов в крови.

трации β -липопротеидов –

Решающее правило для отнесения ребенка к соответствующему кластеру следующее: если $N_{\text{класт}} \leq 1,5$ – первый кластер; $N_{\text{класт}} > 1,5$ – второй.

Анализ результатов кластеризации позволил установить, что к первому кластеру (21% от всей обследованной группы) отнесены дети с высокими значениями исследованных показателей, что указывает на наличие угрозы развития патологии печени. Ко второму кластеру (79% от всей обследованной группы) отнесены дети с низкими значениями исследуемых показателей. Как в первом, так и во втором кластерах достоверно больше детей с острым течением артрита (табл. 1).

Таблица 1

Распределение детей в кластерах в зависимости от течения артрита (%)

Течение артрита	Кластеры	
	1 (n = 34)	2 (n = 116)
Острое течение	22(65±8)	90(78±3,8)
Рецидивирующее течение	12(35±8)	26(22±3,8)*
	*(p<0,007)	(p<0,00001)

Примечание: * – различия в частоте встречаемости в кластере типа течения артрита достоверны.

Анализ данных, представленных в табл. 2, показывает, что в первом кластере достоверно чаще, чем во втором, встречается постреспираторный вариант реактивного артрита. Так как первый кластер объединяет детей, угрожаемых по развитию функциональной патологии печени, эти данные позволяют говорить о возможном влиянии на ее состояние респираторной инфекции, а именно ChI. Pneumoniae, Микоплазма pneumoniae. Во втором кластере, в котором объединены дети, не имеющие угрозы повреждения печени, достоверно чаще встречаются артриты после носоглоточных инфекций, что позволяет думать о менее выраженном влиянии носоглоточной инфекции на состояние печени.

Анализ результатов, представленных в табл. 3, не выявил достоверных отличий в распределении детей в кластерах в зависимости от триггерного фактора и наличия персистирующей инфекции, однако более высокий процент детей первого кластера имеют ВЭБ инфекцию (12±5,6)% и ChI. Pneumoniae (18±6,6)%, что может указывать на влияние этих инфекций на состояние паренхиматозных органов ребенка.

Интересные результаты были получены при исследовании значений биохимических показателей

Таблица 2

Распределение детей в кластерах в зависимости от варианта артрита (%)

Тип артрита в зависимости от этиологии	Кластеры	
	1 (n = 34)	2 (n = 116)
Постреспираторный	10(29±7,8)	13(11±2,9) (p<0,001)*
Урогенитальный	8(24±7,3)	21(18±3,6)
Артрит после носоглоточных инфекций	16(47±8,6)	82(71±4,2) (p<0,02)* (p<0,001)**

Примечание: * – различия в частоте встречаемости постреспираторных артритов в первом и втором кластерах достоверны;

** – различия в частоте встречаемости постреспираторных, урогенитальных и носоглоточных артритов во втором кластере достоверны.

Таблица 3

Распределение детей в зависимости от вида триггерного фактора артритов и наличия персистирующей инфекции, (%)

Триггерные факторы и персистирующие инфекции	Кластеры	
	1 (n = 34)	2 (n = 116)
Chl. Trachomatis	2(6±4,1)	3(2±1,3)
Chl. Pneumoniae	6(18±6,6)	8(7±2,4)
Микоплазма hominis	5(15±6,1)	22(19±3,6)
Микоплазма pneumoniae	1(3±2,9)	4(3±1,6)
Уреаплазма urealyticum	-	12(10±2,8)
Герпес 1 и 2 типа	9(26±7,5)	33(28±4,2)
Цитомегаловирус	10(29±7,8)	27(23±3,9)
ВЭБ	4(12±5,6)	7(6±2,2)

крови детей, отнесенных к первому и второму кластеру (табл. 4). Из данной таблицы видно, что к первому кластеру отнесена группа детей, угрожаемая не только по патологии печени, но и по функциональной патологии поджелудочной железы, на что указывает превышение нормы амилазы почти у трети детей.

Таблица 4

Распределение детей в кластерах в зависимости от превышения возрастных норм значений биохимических показателей, характеризующих состояние печени и поджелудочной железы (%)

Биохимические показатели крови	Кластеры	
	1 (n = 34)	2 (n = 116)
Концентрация β-липопротеидов	7 (21±7)	-
Уровень АЛТ	7 (21±7)	-
Уровень АСТ	28 (82±7)	18 (16±3,4)* (p<0,0001)
Показатель тимоловой пробы	3 (9±6)	10 (9±7,5)
Концентрация амилазы	(29±8)	15 (13±3)

Примечание: * – различия в частоте встречаемости детей с повышенным уровнем АСТ между первым и вторым кластером

достоверны.

При анализе данных, характеризующих активность воспалительного процесса у детей с РеА, отнесенных к разным кластерам (табл. 5), установлено, что достоверные различия между кластерами по показателям воспаления отсутствуют. Это может свидетельствовать об отсутствии зависимости состояния печени от остроты воспаления при реактивном артрите у детей.

Таблица 5

Распределение детей в кластерах в зависимости от превышения возрастных норм биохимических показателей, характеризующих активность воспалительного процесса при РеА (%)

Биохимические показатели крови	Кластеры	
	1 (n = 34)	2 (n = 116)
Лейкоцитоз	2(6±4,1)	9(8±2,5)
СОЭ	9(26±7,5)	27(23±3,9)
Концентрация церулоплазмينا	13(38±8,3)	42(36±4,6)
Концентрация сиаловых кислот	3(9±4,9)	6(5±2)
Концентрация серомукоидов	2(6±4,1)	15(13±3,1)

Для оценки функционального состояния печени и поджелудочной железы 80 детям с РеА было проведено УЗИ. На основании результатов исследования 20 детям был поставлен диагноз панкреопатия. Для разделения детей на группы в зависимости от состояния гепатобилиарной системы и поджелудочной железы с учетом данных УЗИ также была использована нечеткая кластеризация по методу с-средних. Разделение детей на кластеры с минимальной ошибкой осуществлялось по показателям концентрации сиаловых кислот (СК) и серомукоидов (СМК). Объемы полученных кластеров достоверно различаются (p<0,005). Так к первому кластеру был отнесен (21±4,5)% детей, ко второму – (79±4,5)% детей. В первый кластер попало 3 ребенка с панкреатопатией, что составляет (17,6±9,2)% от объема кластера, во второй кластер попало 17 детей с панкреатопатией, что составляет (27±5,6)% от объема кластера. Таким образом (85±7,9)% из 20 детей с панкреатопатией отнесены ко второму кластеру, что позволяет говорить о том, что все дети, отнесенные к этому кластеру, имеют риск развития панкреатопатии.

Для проведения анализа полученных в результате кластеризации данных все дети в кластерах были разделены по возрасту (табл. 6).

Таблица 6

Распределение детей в кластерах по возрасту (%)

Возраст, годы	Кластеры	
	1 (n = 17)	2 (n = 63)
1-6	8(47±12,1)	21(33±5,9)
7-10	8(47±12,1)	19(30±5,8)
11-17	1(6±5,7)	23(37±6,1)* (p<0,0002)

Примечание: * – различия в частоте встречаемости детей старшей возрастной группы между первым и вторым кластером достоверны.

На основании данных, приведенных в **табл. 6**, можно отметить, что достоверно большее количество детей старшей возрастной группы отнесены ко второму кластеру, что может свидетельствовать о более высоком риске развития панкреатопатии у детей этой группы.

Представляет определенный интерес исследование распределения детей в кластерах в зависимости от варианта РеА. На основании результатов кластеризации, можно отметить, что в первом кластере одинаково часто встречаются дети с респираторными и носоглоточными инфекциями, тогда как во втором кластере достоверно больше детей с артритами после носоглоточных инфекций ((67±5,9)% от объема возрастной группы), другие варианты встречаются в равном проценте случаев. Причем частота встречаемости урогенитальных артритов в обоих кластерах почти одинаковая.

Для оценки функционального состояния печени и ПЖ нами был проведен анализ распределения детей в кластеры в зависимости от превышения возрастных норм биохимических показателей. Нами выявлены достоверные ($p < 0,02$) отличия между первым и вторым кластерами по частоте встречаемости превышения возрастной нормы уровня АСТ (у (44±6,3)% детей второго кластера, против (18±9,9)% – первого). У детей второго кластера также чаще встречается превышение возрастной нормы концентрации амилазы (у (29±5,7)% детей второго кластера, против (12±7,9)% – первого). Это также подтверждает тот факт, что ко второму кластеру отнесены дети, угрожаемые по развитию функциональной патологии со стороны печени и ПЖ. Таким образом, отнесение ребенка с РеА ко второму кластеру позволяют прогнозировать возможность развития у него патологии ПЖ и печени.

Для практического применения нами разработано уравнение регрессии, позволяющее определить номер кластера, к которому относится ребенок, по показателям воспаления. Уравнение регрессии для определения номера кластера $N_{\text{класт}}$ имеет вид:

$$N_{\text{класт}} = 3,6090 - 0,0017X_{\text{СК}} - 9,2240X_{\text{СМК}},$$

где $X_{\text{СК}}$ – уровень сиаловых кислот,
 $X_{\text{СМК}}$ – уровень серомукоидов.

Если при использовании этого уравнения $N_{\text{класт}} \leq 1,5$, то ребенок относится к первому кластеру, а если $N_{\text{класт}} > 1,5$ – то ко второму.

Перспективность предлагаемого нами подхода состоит в том, что прогноз возможного развития функциональной патологии печени и поджелудочной железы строится с использованием общепринятых биохимических показателей крови, к которым относятся содержание АЛТ и АСТ, концентрации β -липопротеидов, сиаловых кислот, серомукоидов. Разработанные уравнения, позволяющие

определить принадлежность пациента к кластеру и соответственно прогнозировать возможные нарушения в гепатобилиарной системе и ПЖ, достаточно простые и могут быть использованы в клинической практике.

Выводы:

С использованием аппарата нечеткой логики для анализа данных больных РеА было установлено, что информативными показателями для оценки и прогнозирования состояния гепатобилиарной системы являются содержание АЛТ и АСТ, концентрация β -липопротеидов, сиаловых кислот и серомукоидов в крови.

Анализ результатов нечеткой кластеризации позволил установить, что к первому кластеру, содержащему 21% объема исследуемой группы, отнесены дети со значениями АЛТ, АСТ и концентрации β -липопротеидов превышающими возрастные нормы, что указывает на наличие у них угрозы развития патологии печени. Ко второму кластеру, содержащему 79% объема исследуемой группы, отнесены дети с низкими значениями исследуемых показателей, у которых прогноз состояния печени является благоприятным.

Во втором кластере, в котором объединены дети с низкими значениями показателей АЛТ, АСТ и концентрации β -липопротеидов, в (71±4,2)% случаев встречаются артриты после носоглоточных инфекций, что позволяет думать о менее выраженном влиянии носоглоточной инфекции на состояние печени. В первом кластере, угрожаемом по развитию патологии печени, достоверно чаще ($p < 0,001$) встречаются постреспираторные реактивные артриты, что позволяет говорить о возможном влиянии хламидии рнеумониае на состояние печени.

Анализ значений биохимических показателей крови детей, отнесенных к первому и второму кластеру, позволил установить, что к первому кластеру отнесена группа детей, угрожаемая не только по патологии печени, но и по функциональной патологии поджелудочной железы, на что указывает превышение почти у трети из них возрастной нормы концентрации амилазы.

При анализе распределения детей в кластеры в зависимости от состояния гепатобилиарной системы и поджелудочной железы с учетом данных УЗИ установлено, что (85±7,9)% детей с панкреатопатией отнесены к кластеру с низкими показателями острой фазы воспаления, что подтверждает отсутствие связи между остротой воспалительного процесса и патологией ПЖ.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в более глубоком исследовании причинно-следственных связей функциональной патологии печени и поджелудочной железы и течением реактивного артрита у детей.

Список литературы

1. Ахмедов В. А. Гастропатия, обусловленная нестероидными противовоспалительными препаратами: от понимания механизма развития к разработке стратегии лечения и профилактики / В. А. Ахмедов, В. А. Винжегина, А. Н. Судакова, Е. И. Розенблит // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, №2. – С. 81-85.
2. Евсеев М. А. Гепато- и гастротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные точки пересечения: электронный ресурс / М. А. Евсеев. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_5705.htm.
3. Журавлева Г. В. Состояние гепатобилиарной системы и поджелудочной железы у больных ревматоидным артритом / Л. В. Журавлева, В. А. Федоров, Н. К. Александрова, Н. В. Еракторина // Український ревматологічний журнал. – 2009. – №3(37). – С. 32.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М.: Высшая школа. – 1990. – 352 с.
5. Леоненков А. В. Нечеткое моделирование в среде MATLAB и fuzzyTECH / А. В. Леоненков. – БХВ-Петербург. – СПб., 2005 – 736 с., ил.
6. Минцер О. П. Методы обработки медицинской информации / О. П. Минцер, Б. Н. Угаров, В. В. Власов. – Киев: Вища школа. Головное изд-во, 1982. – 160 с.
7. Натальченко Г. И. Этиопатогенез, клиника, диагностика реактивных артритов у детей / Г. И. Натальченко // Перинатология и педиатрия. – 2011. – №2(46). – С. 110-112.
8. Насонов Е. Л. Клинические рекомендации. Ревматология / Е. Л. Насонов. – Москва: изд-во «Гэотар-Медиа», 2008 – 264 с.
9. Прохоров Е. В. Критерии дифференциальной диагностики реактивного артрита у детей / Е. В. Прохоров, Н. А. Ходанич, Е. А. Толстикова // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2011. – Вип. 15, Т. 2. – С. 151-154.
10. Babuska R. Fuzzy Modeling for Control / R. Babuska // Kluwer Academic Publishers. – Boston, 1998. – 288 p.

УДК 616.72 – 002 – 053.2:616.36/.37

ПРОГНОЗУВАННЯ СТАНУ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З РЕАКТИВНИМИ АРТРИТАМИ

Кочина М. Л., Савво В. М., Яновська К. О.

Резюме. З використанням апарату нечіткої логіки для аналізу даних хворих РеА було встановлено, що інформативними показниками для оцінки і прогнозування стану гепатобіліарної системи є вміст АЛТ і АСТ, концентрація β-ліпопротеїдів, сіалових кислот і серомукоїдів в крові. Розроблені рівняння, що дозволяють визначити приналежність пацієнта до кластера і відповідно прогнозувати можливі порушення в гепатобіліарній системі та ПЗ.

Ключові слова: реактивний артрит, прогнозування, гепатобіліарна система, підшлункова залоза.

УДК 616.72 – 002 – 053.2:616.36/.37

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С РЕАКТИВНЫМИ АРТРИТАМИ

Кочина М. Л., Савво В. М., Яновская Е. А.

Резюме. С использованием аппарата нечеткой логики для анализа данных больных РеА было установлено, что информативными показателями для оценки и прогнозирования состояния гепатобилиарной системы являются содержание АЛТ и АСТ, концентрация β-липопротеидов, сиаловых кислот и серомукоидов в крови. Разработаны уравнения, позволяющие определить принадлежность пациента к кластеру и соответственно прогнозировать возможные нарушения в гепатобилиарной системе и ПЖ.

Ключевые слова: реактивный артрит, прогнозирование, гепатобилиарная система, поджелудочная железа.

UDC 616.72 – 002 – 053.2:616.36/.37

Prediction of the Hepatobiliary System's State in Children with Reactive Arthritis

Kochina M. L., Sawvo V. M., Yanovskaya Y. A.

Summary. It was found informative indicators for analysis of the data of patients with reactive arthritis. Informative indicators to assess and predict the state of the hepatobiliary system were maintenance of ALT and AST, the concentration of b-lipoproteids, seromuroids and sialic acids in the blood. It was developed the equations for determining of patient's belonging to the cluster and to predict possible violations of the hepatobiliary system and the pancreas.

Key words: reactive arthritis, prognosis, hepatobiliary system, pancreas.

Стаття надійшла 14.11.2012 р.
Рецензент – проф. Похилько В. І.