

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

20 11 г.

Регистрационный № 227-1210



Н.Ф. Сорока, А.К. Тушина, К.А. Чиж

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ
РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОГО
АМИЛОИДОЗА ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ
С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Инструкция по применению

Минск
2011

СОДЕРЖАНИЕ

Учреждение-разработчик:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Авторы:

д-р мед. наук, профессор *Н.Ф. Сорока,*

А.К. Тушина,

канд. мед. наук *К.А. Чиж*

Прогнозирование вероятности
развития вторичного амилоидоза почек
у пациентов с ревматоидным артритом 4

Приложение 1.
Обоснование целесообразности
практического использования..... 12

Приложение 2.
Отчет о предварительном клиническом
испытании нового способа..... 14

Сорока, Н.Ф.

Прогнозирование вероятности развития вторичного амилоидоза почек у пациентов с ревматоидным артритом : инструкция по применению / Н.Ф. Сорока, А.К. Тушина, К.А. Чиж. – Минск, 2011. – 16 с.

На сегодняшний день существует настоятельная необходимость выделения наиболее значимых факторов риска развития АА-амилоидоза среди пациентов с ревматоидным артритом (РА) с целью профилактики осложнений и тщательного контроля за пациентами, склонными к развитию амилоидоза. Нами разработана модель прогнозирования вероятности развития вторичного амилоидоза при РА.

Для решения поставленной задачи был использован нелинейный регрессионный анализ методом логистической регрессии. Данный метод позволяет исследовать связь бинарного признака (например, наличие либо отсутствие амилоидоза при РА) с несколькими количественными и (или) качественными прогностическими признаками. На основании логистического регрессионного анализа возможно построение статистической модели для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным, то есть факторам риска. При проведении данного метода зависимым признаком является не само значение зависимого признака P , а его логит-преобразование:

$$\text{logit}(P) = \ln((P/1 - P)).$$

Результатом логистического регрессионного анализа является расчет оценок регрессионных коэффициентов $b_0, b_1, b_2, \dots, b_i$ уравнения

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_i X_i$$

где X_1, \dots, X_i – независимые признаки (факторы риска).

$$Y = \ln((P/1 - P)).$$

Условия проведения метода:

- зависимый признак – качественный бинарный;
- независимые признаки – любые (количественные либо качественные);
- независимые признаки должны быть также независимы друг от друга.

Для проведения данного анализа использовалась прикладная программа *Statistica 6.0*. В исследовании участвовало 104 пациента: 45 пациентов с наличием вторичного амилоидоза почек на фоне РА и 59 пациентов с РА без наличия данного осложнения.

Были проанализированы разнообразные клинические и лабораторные данные пациентов с РА, в том числе и приведенные в литературных источниках. В результате проведенного анализа установлено, что основным клиническим фактором, влияющим на развитие вторичного амилоидоза при РА, является наличие сопутствующей хламидийной инфекции (наличие *C. trachomatis*, подтвержденное методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или культуры клеток McSoy в сочетании с иммуноферментным анализом (ИФА) или реакцией им-

мунофлюоресценции (РИФ) на любом этапе развития РА). Для данного показателя было составлено уравнение:

$$Y = \exp(-4,6159 + (3,28091) \times x) / (1 + \exp(-4,6159 + (3,28091) \times x)),$$

$$\chi^2 = 50,96, p < 0,000001,$$

где x – наличие либо отсутствие *C. trachomatis* (1 – присутствие, 2 – отсутствие).

Графическое отображение модели представлено на рис. 1.

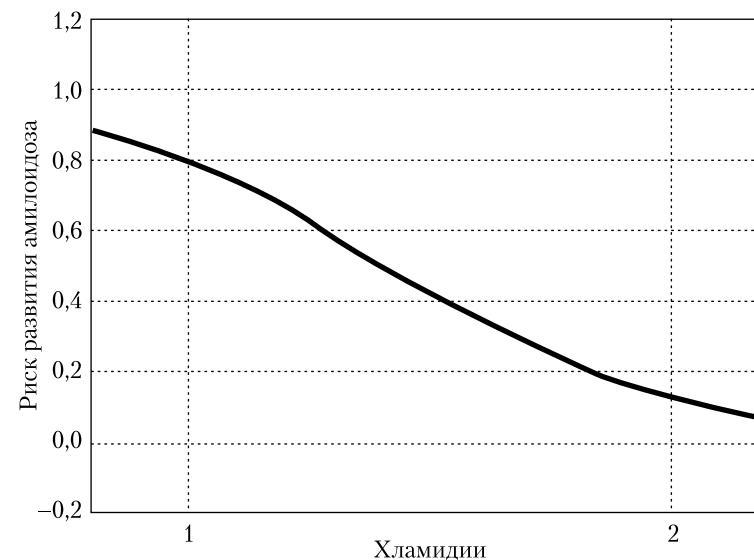


Рис. 1. Модель логистической регрессии прогнозирования риска развития вторичного амилоидоза при наличии инфекции *C. trachomatis*

При наличии у больного РА хламидийной инфекции показатель отношения шансов (ОШ) составляет 26,6 (доверительный интервал (ДИ) 9,26–76,37).

При этом вероятность верного положительного результата, то есть подтверждение вероятности развития вторичного амилоидоза у данного пациента, при использовании данной модели составляет 84,4%, а вероятность верного отрицательного результата, то есть, вероятнее всего, у данного пациента амилоидоз не разовьется, – 83,1%.

Среди лабораторных показателей, рутинно выполняющихся в клинической практике, к факторам риска развития вторичного амилоидоза

**Риск развития вторичного амилоидоза при РА
в зависимости от уровня гемоглобина**

	Уровень гемоглобина крови, г/л							
	70	80	90	100	110	120	130	140
Риск развития вторичного амилоидоза, %	82,2	74,9	65,7	55,3	44,4	33,9	24,9	17,6

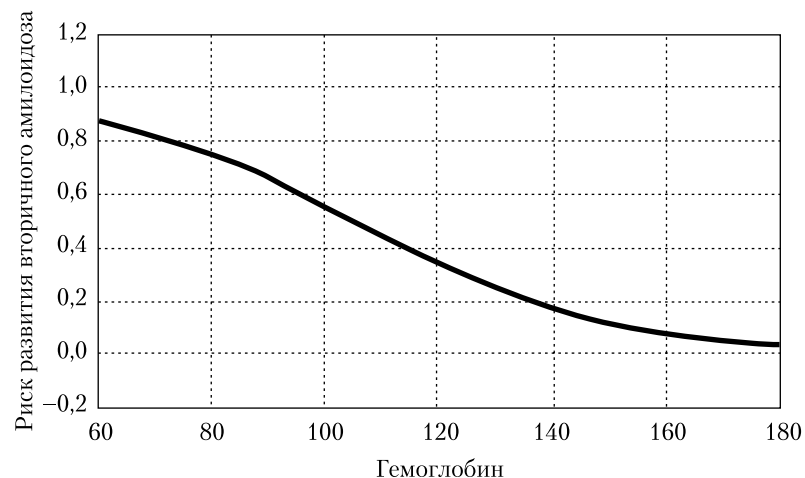
за при РА можно отнести уровень гемоглобина крови и альбумина сыворотки крови (в г/л). Так, для уровня гемоглобина крови разработано следующее уравнение логистической регрессии:

$$Y = \exp(4,60484 + (-0,04392) \times x) / (1 + \exp(4,60484 + (-0,04392) \times x)),$$

$$\chi^2 = 13,840, p = 0,0002,$$

где x – значение уровня гемоглобина в г/л.

Графическое отображение модели представлено на рис. 2.



**Рис. 2. Модель логистической регрессии
прогнозирования риска развития вторичного амилоидоза
в зависимости от уровня гемоглобина**

При этом вероятность верного положительного результата при использовании данной модели составляет 48,9%, а вероятность верного отрицательного результата – 81,4%.

Вероятность развития вторичного амилоидоза в зависимости от уровня гемоглобина крови рассчитана в табл. 1.

Для уровня альбумина сыворотки крови уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

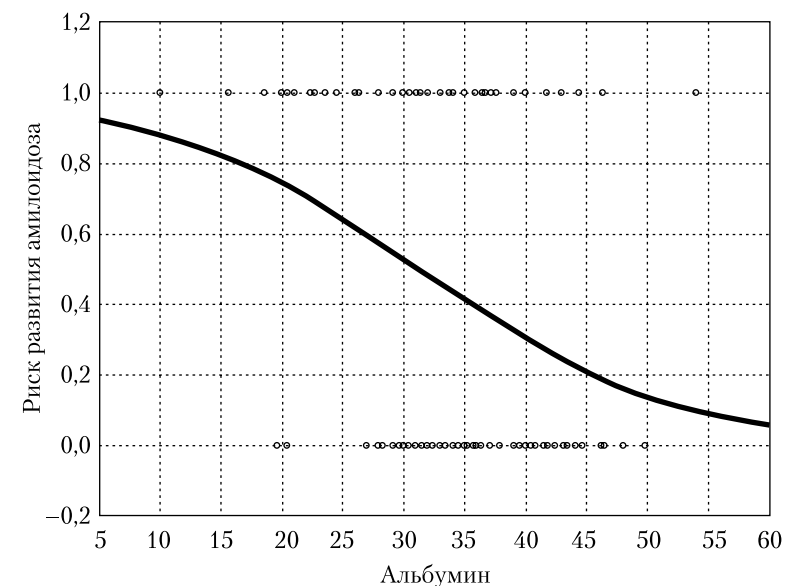
$$Y = \exp(2,97753 + (-0,09562) \times x) /$$

$$(1 + \exp(2,97753 + (-0,09562) \times x)),$$

$$\chi^2 = 12,649, p = 0,00038,$$

где x – уровень альбумина сыворотки крови, г/л.

Графическое отображение модели представлено на рис. 3.



**Рис. 3. Модель логистической регрессии
прогнозирования риска развития вторичного амилоидоза
в зависимости от уровня альбумина**

Вероятность развития вторичного амилоидоза в зависимости от уровня альбумина крови рассчитана в табл. 2.

При этом вероятность верного положительного результата при использовании данной модели составляет 79,7%, а вероятность верного отрицательного результата – 48,9%.

Следует отметить, что при комплексной оценке данных параметров (уровень гемоглобина и альбумина) диагностическая значимость модели значительно возрастает. Так, вероятность верного положитель-

ного результата при использовании данной модели составляет 83,1%, а вероятность верного отрицательного результата – 62,2%.

$$Y = \exp(6,63822 + (-0,08092) \times x + (-0,03751) \times z) / (1 + \exp(6,63822 + (-0,08092) \times x + (-0,03751) \times z)),$$

$$\chi^2 = 21,951, p = 0,00002,$$

где x – уровень альбумина сыворотки крови в г/л, z – значение уровня гемоглобина в г/л.

Таблица 2

Риск развития вторичного амилоидоза при РА в зависимости от уровня альбумина

	Уровень альбумина крови, г/л				
	20	25	30	35	40
Риск развития вторичного амилоидоза, %	74,4	64,3	52,7	40,9	30

На рис. 4 представлено графическое отображение модели.

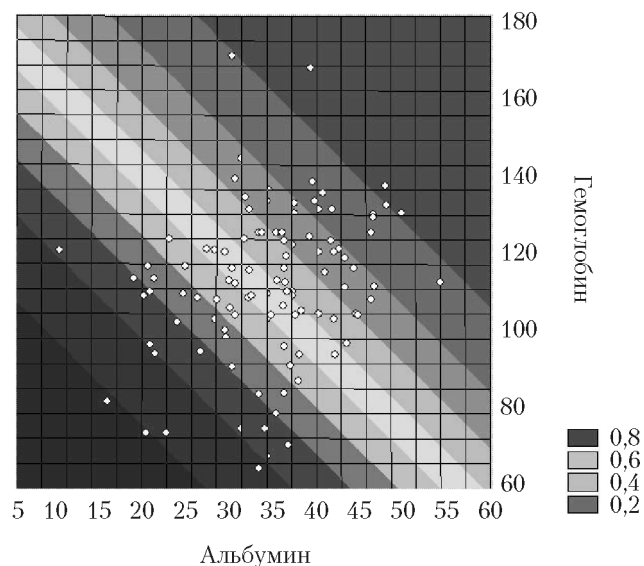


Рис. 4. Модель логистической регрессии прогнозирования риска развития вторичного амилоидоза в зависимости от уровня альбумина и гемоглобина

Однако наиболее значимым фактором, влияющим на вероятность развития вторичного амилоидоза при РА, является вариант гена *SAA*. Комбинации аллелей полиморфных вариантов определяют три гаплогруппы – α , β и γ . Возможные комбинации аллелей гена *SAA*, обнаруженные нами при исследовании пациентов с РА, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Возможные комбинации аллелей гена *SAA* и их условные обозначения для проведения статистической обработки

Вариант генотипа	Условное обозначение	РА + амилоидоз	РА
		45	59
α/α	1	43 (95,6)	19 (32,2)
β/β	2	0 (0,0)	9 (15,2)
α/β	3	2 (4,4)	17 (28,8)
α/γ	4	0 (0,0)	10 (17)
β/γ	5	0 (0,0)	4 (6,8)

Разработанная на основании генотипа логистическая модель описывается следующим уравнением:

$$Y = \exp(2,63716 + (-1,8978) \times x) / (1 + \exp(2,63716 + (-1,8978) \times x)),$$

$$\chi^2 = 46,845, p < 0,000001,$$

где x – вариант генотипа.

Графическое отображение модели представлено на рис. 5.

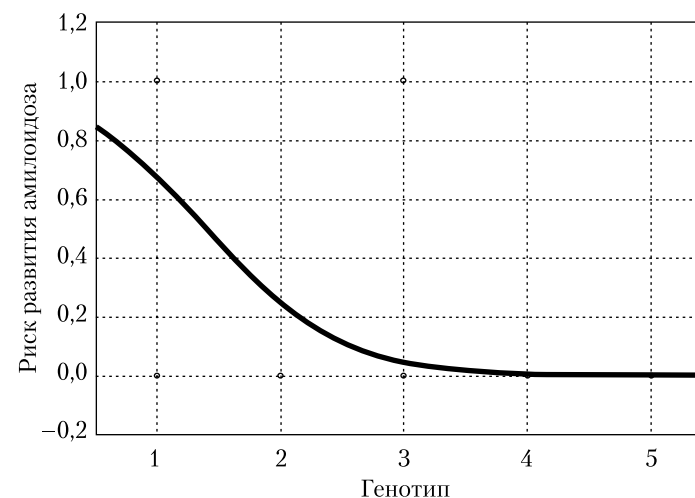


Рис. 5. Модель логистической регрессии прогнозирования риска развития вторичного амилоидоза в зависимости от генотипа

Для генотипа показатель отношения шансов составляет 45,26 (ДИ 9,9062–206,8153). Вероятность верного положительного результата при использовании данной статистической модели составляет 67,8%, а вероятность верного отрицательного результата – 95,6%.

При анализе влияния сочетания двух факторов: инфекции *C. trachomatis* и генотипа, уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = \exp(7,36122 + (-1,7492) \times x + (-3,2675) \times z) / (1 + \exp(7,36122 + (-1,7492) \times x + (-3,2675) \times z)),$$

$$\chi^2 = 78,999, p < 0,00001,$$

где x – вариант генотипа, z – наличие либо отсутствие *C. trachomatis* (1 – присутствие, 2 – отсутствие).

В графическом отображении данную модель можно представить следующим образом (рис. 6).

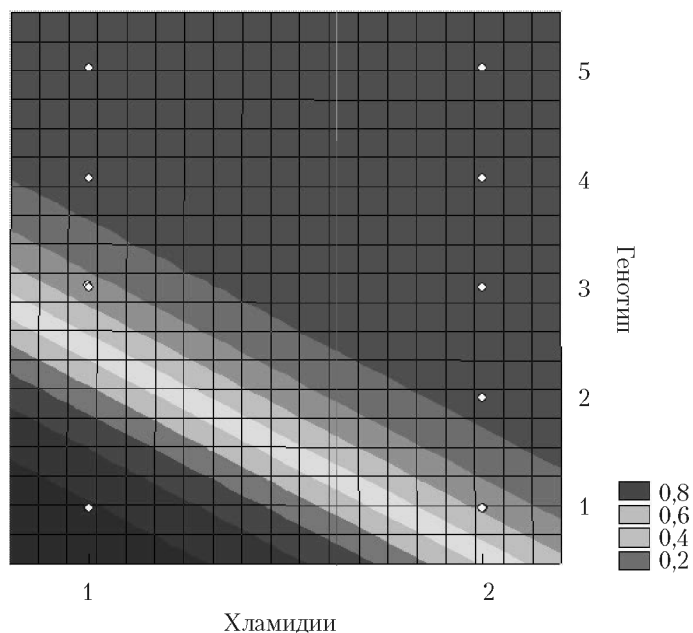


Рис. 6. Модель логистической регрессии прогнозирования риска развития вторичного амилоидоза в зависимости от наличия инфекции *C. trachomatis* и варианта генотипа

При сочетании данных факторов отношение шансов возрастает до 55,0. Верное подтверждение вероятности развития вторичного амилоидоза в данной модели с учетом наличия хламидийной инфекции и варианта генотипа составляет 80%, а достоверное отрицание вероятности его развития – 93,2%.

Показания к применению метода

Наличие у пациентов ревматоидного артрита.

Противопоказания

Противопоказаний для использования описываемых методов исследования не установлено.

Разработанная нами статистическая модель прогнозирования развития вторичного амилоидоза позволяет математически рассчитать вероятность развития данного осложнения у пациента с РА. В клинической практике возможно проведение оценки риска развития вторичного амилоидоза почек у пациентов с РА при помощи графического изображения модели логистической регрессии (как в поликлиниках, так и в стационарах).

Обоснование целесообразности практического использования

Вторичный амилоидоз почек по праву считается одной из наиболее тяжелых форм висцеритов при ревматоидном артрите (РА), нередко определяющих течение и прогноз основного заболевания. У больных РА амилоидоз почек часто приводит к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности и является одной из основных причин гибели пациентов с этой патологией. При вторичном амилоидозе патологические отложения белка-амилоида обнаруживаются во многих органах: почках, печени, селезенке, надпочечниках, желудочно-кишечном тракте. Однако клиническая картина и прогноз все же определяются поражением почек. Ранняя диагностика и лечение амилоидоза почек предупреждают необратимое ухудшение функции почек и снижают число осложнений хронической почечной недостаточности, и прежде всего – сердечно-сосудистых. Благодаря рациональному устранению факторов риска и контролю осложнений, как правило, удается значительно продлить период, предшествующий заместительной почечной терапии.

Белком-предшественником при вторичном амилоидозе является сывороточный амилоид А (SAA) – реактант острой фазы воспаления, в тысячи раз чувствительнее С-реактивного белка. При активном воспалительном процессе (например, длительно текущем РА), уровень SAA в крови многократно увеличивается, что, в свою очередь, стимулирует патологическое отложение АА-амилоида в органах и тканях. При наличии хронической инфекции уровень SAA также повышается. В клинической практике достаточно часто наблюдается ассоциация хронических серонегативных артритов и хламидийной инфекции. Персистенция хламидийной инфекции у больных РА является дополнительным индуктором воспалительного процесса и, следовательно, повышения уровня SAA.

В ходе многолетних наблюдений было установлено, что вторичный амилоидоз у пациентов с РА развивается в 10–15% случаев. Поскольку данное осложнение является фатальным и неуклонно прогрессирует, приводя к развитию терминальной почечной недостаточности, особое значение придается выделению возможных факторов риска, являющихся предикторами повышенного риска развития АА-амилоидоза. По данным литературы к таким факторам можно отнести:

- мужской пол пациентов;

- раннее начало РА;
- более высокий возраст пациентов на момент развития амилоидоза;
- серопозитивность по ревматоидному фактору;
- более тяжелое течение РА;
- меньший контроль над течением РА;
- более высокая длительность РА;
- наличие других внесуставных проявлений РА, в том числе анемии хронического воспаления;
- длительно персистирующий уровень С-реактивного белка сыворотки крови.

В конце XX века Ваба и соавт. выявили полиморфизм гена, кодирующего белок SAA. Было показано, что японские пациенты с РА, являющиеся носителями генотипа γ/γ , имеют более высокий риск развития амилоидоза. В немногочисленных исследованиях с участием европейских пациентов с РА развитие данного осложнения ассоциировалось с генотипом α/α .

**Отчет о предварительном клиническом
испытании нового способа**

Нами была проведена проверка работоспособности многофакторного регрессионного анализа.

С целью составления новой, экзаменационной, группы случайным было отобрано 15 пациентов с ревматоидным артритом (табл. 1).

Таблица 1

**Характеристика экзаменационной группы
по полу и возрасту**

№	Пол	Возраст
1.	Ж	25
2.	Ж	57
3.	Ж	38
4.	Ж	76
5.	М	37
6.	Ж	49
7.	Ж	61
8.	Ж	53
9.	Ж	47
10.	Ж	54
11.	Ж	32
12.	М	51
13.	Ж	28
14.	Ж	73
15.	Ж	65

Учитывая особенности разработанной модели, у всех пациентов было проведено генотипирование для определения полиморфизма гена *SAA*, исследование на наличие инфекции *C. trachomatis* (методом ПЦР либо культуральным в сочетании с ИФА или РИФ). Кроме того, было проведено определение уровня гемоглобина и альбумина сыворотки крови (табл. 2).

После этого мы провели анализ риска развития вторичного амилоидоза по всем разработанным нами моделям логистической регрессии (табл. 3).

После оценки риска пациентам № 1 и № 11 было предложено проведение биопсии слизистой толстого кишечника – в обоих случаях морфологически верифицирован вторичный АА-амилоидоз.

Таким образом, предложенные модели определения риска развития вторичного амилоидоза работоспособны и могут применяться с целью выявления пациентов с высокой вероятностью развития данного осложнения.

**Результаты проведения генотипирования,
определения *C. trachomatis*, уровня гемоглобина и альбумина**

№	Генотип	<i>C. trachomatis</i>	Гемоглобин, г/л	Альбумин, г/л
1.	α/α	+	120	30
2.	α/β	–	137	28
3.	α/γ	–	121	34
4.	β/β	–	115	32
5.	α/β	+	146	35
6.	α/α	–	130	33
7.	β/γ	–	105	29
8.	β/β	+	108	30
9.	β/γ	–	100	31
10.	α/γ	–	107	34
11.	α/α	+	92	29
12.	β/γ	–	116	30
13.	α/α	–	123	28
14.	α/γ	–	142	31
15.	α/β	–	136	35

Таблица 3

**Оценка риска развития вторичного амилоидоза
у пациентов экзаменационной группы, рассчитанная
по различным уравнениям логистической регрессии**

№	Риск развития вторичного амилоидоза, %					
	<i>C. trachomatis</i>	Гемоглобин	Альбумин	Гемоглобин + альбумин	Генотип	Генотип + <i>C. trachomatis</i>
1.	20,8	33,9	52,7	42,8	67,7	91,2
2.	1	19,6	57,4	31,7	4,5	1,2
3.	1	33	43,2	34,2	0,7	0,2
4.	1	39	47,9	43,4	24	6,5
5.	20,8	14,1	40,9	15,8	4,5	24
6.	1	24,9	45,6	28,7	67,7	28,4
7.	1	49,8	55,1	58,7	0,1	0,03
8.	20,8	46,5	52,7	54	24	64,5
9.	1	55,3	50,3	59,3	0,1	0,03
10.	1	47,6	43,2	46,8	0,7	1,2
11.	20,8	63,7	55,1	69,9	67,7	91,2
12.	1	38	52,7	46,5	0,1	0,03
13.	1	31,1	57,4	44	67,7	28,4
14.	1	16,4	50,3	23,2	0,7	0,2
15.	1	20,3	40,9	21,5	4,5	1,2

Производственно-практическое издание

Сорока Н.Ф.,
Тушина А.К.,
Чиж К.А.

Прогнозирование вероятности развития вторичного амилоидоза
почек у пациентов с ревматоидным артритом

Инструкция по применению

Подписано в печать 00.00.2011. Формат 84x108^{1/32}.
Бумага офсетная. Ризография.
Усл. печ. л. Уч.-изд. л. Тираж экз.