



НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ISSN 2226-1230 (PRINT)
ISSN 2413-4260 (ONLINE)

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал
Видається з 2011 р.

Свідоцтво про державну реєстрацію серія KB №18106-6906 від 2.09.2011 р.
Ідентифікатор медіа R30-02791 (Витяг з Реєстру суб'єктів у сфері медіа-реєстрів Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення від 07.03.2024 № 690)

Засновники: Буковинський державний медичний університет
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»

Відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії (відповідно до Порядку формування Переліку наукових фахових видань України, затвердженого наказом МОН України від 15 січня 2018 року № 32, зареєстрованого в Мін'юсті України 06 лютого 2018 року за № 148/21600):
- Наказом Міністерства освіти і науки України від 17.03.2020 року № 409, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 06.02.2018 року за № 148/21600, видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії, Категорія «Б».
- Наказом Міністерства освіти і науки України від 23.08.2023 року № 1035 видання перенесене з Категорії «Б» до Категорії «А».

Журнал включений у каталоги та наукометричні бази: Національна бібліотека ім. В.І. Вернадського (National Library of Ukraine), «Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа URAN (Open Journal Systems), CrossRef, WorldCat, Google Akademi, Index Copernicus, BASE, DOAJ, Scilit, Scopus, EBSCO.

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE medical scientific journal

Key title: Neonatologîa, hîrurgiã ta perinatal'na medicina (Onl ine)
Abbreviated key title: Neonatol. hîr . perinat. med. (Online)

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Бойчук Тарас Миколайович – д.мед.н., професор, професор кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, Академік Академії наук вищої школи України, Заслужений діяч науки і техніки України; спеціальність «Патологічна фізіологія» (м.Чернівці, Україна)

ШЕФ-РЕДАКТОР

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», Заслужений лікар України; спеціальність «Неонатологія» (м. Київ, Україна)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Заступники головного редактора:

Годованець Юлія Дмитрівна – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету; спеціальність «Неонатологія» (м. Чернівці, Україна)

Юзько Олександр Михайлович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету; спеціальність «Акушерство та гінекологія» (м. Чернівці, Україна)

Горбатюк Ольга Михайлівна – д.мед.н., професор, професор кафедри хірургії, ортопедії та травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; спеціальність «Дитяча хірургія» (м. Київ, Україна)

Наукові консультанти:

Добрянський Д.О. – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; спеціальність «Неонатологія» (м. Львів, Україна)

Гречанина О.Я. – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, директор Українського інституту клінічної генетики ВДНЗ «Харківський державний медичний університет МОЗ України»; спеціальність «Медична генетика» (м. Харків, Україна)

Дронова В.Л. – д.мед.н., професор, перший заступник директора з науково-організаційної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», керівник відділення оперативної гінекології; спеціальність «Акушерство та гінекологія» (м. Київ, Україна)

Похилько В.І. – д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету; спеціальність «Дитяча анестезіологія» (м. Полтава, Україна)

Нечитайло Ю.М. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету; спеціальність «Педіатрія» (м. Чернівці, Україна)

Македонський І.О. – д.мед.н., професор, директор Медичного центру матері та дитини ім. Руднева, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені О.Гончара МОН України; спеціальність «Дитяча хірургія» (м. Дніпро, Україна)

Деньга О.В. – д.мед.н., професор, завідувач відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, стоматології дитячого віку та ортодонції ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»; спеціальність «Стоматологія» (м. Одеса, Україна)

Владимиров О.А. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри реабілітаційної медицини, фізичної терапії і спортивної медицини НУОЗ України імені П.Л.Шупика (м.Київ, Україна)

Давиденко І.С. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету, дійсний член Міжнародної Академії Патології; спеціальність «Патологічна анатомія» (м.Чернівці, Україна)

Наукові редактори розділів журналу:

Неонатологія – Клименко Т.М., д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №3 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

Медична генетика – Горовенко Н.Г., член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри медичної та лабораторної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. (м. Київ, Україна)

Дитяча хірургія – Лосєв О.О., д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячої хірургії Одеського Національного медичного університету (м. Одеса, Україна)

Педіатрія – Сорокман Т.В., д.мед.н., професор, декан медичного факультету №4, професор кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

Акушерство та гінекологія – Андрієць О.А., д.мед.н., професор, професор кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

Стоматологія – Савічук Н.О., д.мед.н., професор, проректор з наукової роботи, професор кафедри стоматології дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м.Київ, Україна)

Фізична та реабілітаційна медицина – Поляська О.С., д.мед.н., професор, професор кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна)

Патологія – Ткачук С.С., д.мед.н., професор, завідувачка кафедри фізіології ім. Я.Д.Кіршенблата Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна)

Відповідальний редактор журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Бабінцева А.Г. – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

Відповідальний редактор електронної версії журналу в системі Open Journal Systems (OJS):

Годованець О.С. – к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)
Воробйова О.В. (м. Київ, Україна)
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинів, Молдова)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпро, Україна)
Мазманян П.А. (м. Єреван, Вірменія)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)
Похилько В.І. (м. Полтава, Україна)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Кісельова М.М. (м. Львів, Україна)
Нікуліна Л.І. (м. Київ, Україна)
Шунько Є.С. (м. Київ, Україна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)

ДИТЯЧА ХІРУРГІЯ:

Бабуч С.І. (м. Кишинів, Молдова)
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Бензар І.М. (м. Київ, Україна)
Власов О.О. (м. Дніпро, Україна)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Дмитряков В.О. (м. Запоріжжя, Україна)
Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Левницька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)
Микиєв К.М. (м. Бішкек, Киргизстан)
Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)
Пругула В.П. (м. Київ, Україна)
Руденко О.Є. (м. Київ, Україна)
Савицька Е. (м. Варшава, Польща)
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)
Спатару Р.І. (м. Бухарест, Румунія)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Хамраєв А.Ж. (м. Ташкент, Узбекистан)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Абрамян Р.А. (м. Єреван, Вірменія)
Багірова Х.Ф. (м. Баку, Азербайджан)
Бойчук А.В. (м. Тернопіль, Україна)
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)
Дубоссарська З.М. (м. Дніпро, Україна)
Каліновська І.В. (м. Чернівці, Україна)
Кравченко О.В. (м. Чернівці, Україна)
Лазуренко В.В. (м. Харків, Україна)
Ліхачов В.К. (м. Полтава, Україна)
Макачук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)
Лонгфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)
Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Щербина М.О. (м. Харків, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Безрук В.В. (м. Чернівці, Україна)
Бойченко А.Д. (м. Харків, Україна)
Боконбаєва С.Д. (м. Бішкек, Киргизія)
Вакулєнко Л.І. (м. Дніпро, Україна)
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Іванько О.Г. (м. Запоріжжя, Україна)
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Ковтюк Н.І. (м. Чернівці, Україна)
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кривопустов С.П. (м. Київ, Україна)
Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)

Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)
Ралі І.І. (м. Кишинів, Молдова)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

Веропотвелян М.П. (м. Кривий Ріг, Україна)
Галаган В.Д. (м. Київ, Україна)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)
Ластівка І.В. (м. Чернівці, Україна)

СТОМАТОЛОГІЯ:

Бамбуляк А.В. (м. Чернівці, Україна)
Годованець О.І. (м. Чернівці, Україна)
Кузник Н.Б. (м. Чернівці, Україна)
Мірчук Б.М. (м. Львів, Україна)
Райлян С.К. (м. Кишинів, Молдова)

ФІЗИЧНА ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНА МЕДИЦИНА:

Дорофєєва О.Є. (м. Київ, Україна)
Єжова О.О. (м. Суми, Україна)
Неханевич О.В. (м. Дніпро, Україна)
Романчук О.П. (м. Одеса, Україна)

ПАТОЛОГІЯ:

Заморський І.І. (м. Чернівці, Україна)
Зяблицев С.В. (м. Київ, Україна)
Проняєв Д.В. (м. Чернівці, Україна)
Роговий Ю.Є. (м. Чернівці, Україна)
Ситнікова В.О. (м. Одеса, Україна)
Слободян О.М. (м. Чернівці, Україна)
Степаненко О.Ю. (м. Харків, Україна)
Цигикало О.В. (м. Чернівці, Україна)
Марковський В.Д. (м. Харків, Україна)

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради

Буковинського державного медичного університету

Протокол №14 від 23 травня 2024 року

НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

Редакційно-видавничий відділ

Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2

Код ЄДРПОУ 02010971

Керівник відділу - Волошенюк Ірина Олексіївна

Контактний телефон: +38 (0372) 52-39-63

e-mail: print@bsmu.edu.ua

ВИДАВЕЦЬ

ТОВ «Редакція журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Адреса: 04053, м. Київ, пров. Бехтерівський, 4Б, оф. 47

Код ЄДРПОУ 42656224

Директор видавництва - Кушнір Віталій Миколайович

Контактні телефони: +380673270800

e-mail: v.kushnir1111@gmail.com

Передплатний індекс: 89773.

Адреса для листування: Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна. Заступнику головного редактора журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина" професору Годованець Юлії Дмитрівні.

Контактний телефон: +38(050)6189959

e-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Офіційний web-сайт журналу: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

(Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "URAN", проект «Наукова періодика України, в рамках некомерційного проекту PublicKnowledge Project

Електронна версія журналу представлена:

Національна бібліотека ім. В.І.Вернадського (м. Київ, Україна), Наукова періодика України, №347,

web-сайт: <http://www.irbis-nbuv.gov.ua/>

Буковинський державний медичний університет МОЗ України (м. Чернівці, Україна),

web-сайт: http://www.bsmu.edu.ua/uk/science/scientific_mags_bsmu/neonatal

Журнал розсилається згідно Державного реєстру у провідні бібліотеки,

державні установи та вищі медичні навчальні заклади України.

Публікаційна етика журналу відповідає положенням «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, підготовки та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>)

Редакція журналу підтримує міжнародні принципи наукових публікацій згідно рекомендацій Комітету з етики публікацій (COPE), Довіднику журналів відкритого доступу (DOAJ), Асоціації наукових видавців відкритого доступу (OASPA) та Всесвітньої асоціації медичних редакторів (WAME)



УДК: 616.611-002-02:616.98:578.834
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.17

МАРКЕРИ ПРОГНОЗУВАННЯ МАНІФЕСТАЦІЇ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ У ПОСТКОВІДНИХ ПАЦІЄНТІВ

Б. В. Горбан, Л. О. Зуб

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

В останній час у науковій медичній літературі з'являються повідомлення про виникнення патології нирок після COVID-19 середньої важкості, які виявляють через 1 рік після даної вірусної інфекції. Дуже часто такі зміни виявляють вперше. Зараз відомо, що після важкого перебігу COVID-19 у нирках знаходять ураження інтерстицію, із плином часу також доєднуються ще й гломерулярні зміни. Сьогодні немає однозначної відповіді, які зміни переважають у пацієнтів після COVID-19 середньої важкості. Велику зацікавленість викликає вірогідність маніфестації гломерулонефриту через 1 рік після COVID-19 середньої важкості.

Метою дослідження було виявити можливий взаємозв'язок між COVID-19 середньої важкості та маніфестацією гломерулонефриту.

Матеріали і методи. Ми дослідили 25 пацієнтів з хронічним гломерулонефритом I-II стадії (GN), які хворіли на COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому, 27 пацієнтів, які хворіли COVID середньої тяжкості 1 рік тому без виникнення гломерулонефриту та 20 здорових осіб без анамнезу COVID-19. Було застосовано кластерні та класифікаційні методи Data Mining, імуноферментний метод для дослідження вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10 крові та сечі. Ми вивчили можливі взаємозв'язки між COVID-19 середньої тяжкості та маніфестацією гломерулонефриту.

Для цього було застосовано три різних методи кластеризації, які мають базу абсолютно різних математичних теорій: класичний метод k-середніх, карти Кохонена (нейронні мережі), нечіткі k-середні (нечітка логіка).

Дослідження виконані у рамках НДР кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (0122U002209 02.2022-12.2026).

Результати. Виявлено значне підвищення вмісту ІЛ-1 β ($p < 0,05$), ІЛ-6 ($p < 0,05$) та зниження вмісту ІЛ-10 крові та сечі ($p < 0,05$) у пацієнтів з хронічним гломерулонефритом, які перехворіли на COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому ($p < 0,05$), та зниження вмісту ІЛ-10 тільки крові у пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому без подальшого розвитку гломерулонефриту ($p < 0,05$). Методика кластеризації дала змогу підтвердити зв'язок між COVID-19 середньої тяжкості та гломерулонефритом. Виявлено показники, що мають значення: ІЛ-1 β сечі, ІЛ-6 сечі, ІЛ-6 крові. Основний фактор, який характеризує належність пацієнта до кластеру здорових, є ІЛ-1 β сечі з однаковою пороговою величиною – $4,953 \leq \text{ІЛ-1}\beta \text{ сечі} \leq 9,431$, але фактором, який визначає належність до типу захворювання, є фактор ІЛ-6 сечі ($\text{ІЛ-6 сечі} > 4,294$). Такий аналіз дає підстави вважати, що COVID-19 середньої тяжкості може мати ознаки фактору, що спричиняє маніфестацію гломерулонефриту.

Висновок. У клінічній практиці може бути використаний метод кластерного та класифікаційного аналізу, який визначає основні чинники для діагностики та прогнозування (ІЛ-1 β сечі, ІЛ-6 сечі, ІЛ-6 крові). Цей метод діагностики, який відрізняється від звичайних регресійних методів, базується на застосуванні кластерних та класифікаційних методів Data Mining, надає змогу встановлювати взаємозв'язок між діагнозом COVID-19 середньої тяжкості та гломерулонефритом, що маніфестує через 1 рік.

Ключові слова: гломерулонефрит; маніфестація; кластеризація; Ковід-19; ІЛ-1 β ; ІЛ-6; ІЛ-10.

Вступ

На сьогодні досліджено, що вірус COVID-19 є цитотоксичним і викликає пряме пошкодження ендотелію та тубулярного епітелію [2, 8, 16, 18]. Лихоманка, блювота, діарея, низький артеріальний тиск, а також шок, спричиняють гіперперфузію нирок і, як наслідок, гостре ушкодження нирок [2, 6, 11, 15, 17, 20]. Внаслідок ниркової катастрофи такого типу звичайно слід очікувати продовження патологічного процесу в нирках. Саме тут мала місце висока активність COVID-19, і це мало ушкоджуючий вплив на нирки як прямий вірусний, так і опосередкований через порушення імунних механізмів, зокрема цитокіновий шторм. Про такий механізм ушкодження нирок повідомляють численні літературні джерела за результатами проведених досліджень [9, 10, 12, 21]. За останній час у науковій медичній літературі з'являються повідомлення про появу відстрочених патологічних змін у нирках після COVID-19 середньої

важкості, які виявляють через 1 рік. Дуже часто такі зміни виявляються вперше [7, 19, 24].

Слід відзначити, що після важкого перебігу COVID-19 у нирках знаходять ураження інтерстицію, з плином часу доєднуються також і гломерулярні зміни [2, 24]. Але які саме зміни переважають у пацієнтів після COVID-19 середньої важкості? Про це однозначної відповіді на сьогодні поки що немає.

Значну зацікавленість викликає вірогідність маніфестації гломерулонефриту (ГН) через 1 рік після COVID-19 середньої важкості [10, 13, 14, 25].

Метою роботи було дослідити можливий взаємозв'язок між COVID-19 середньої важкості та маніфестацією гломерулонефриту.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні приймали участь 25 пацієнтів з хронічним гломерулонефритом (ХГН) I-II стадії, які хво-

ріли на COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому; 27 пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому без ГН та 20 здорових осіб, які не мали в анамнезі перенесений COVID-19.

При проведенні дослідження було дотримано Гельсінської декларації та підписано інформовані згоди від усіх учасників.

Для дослідження пацієнтів було використано стандартні нефрологічні методи дослідження, які базуються на адаптованих клінічних настановах та уніфікованому протоколі. Пацієнтам було застосовано також спеціальні методи дослідження, зокрема визначення наступних показників: інтерлейкін (ІЛ) ІЛ-1_β, ІЛ-6, ІЛ-10 крові та сечі імуноферментним методом за допомогою аналізатора Stat Fax-303, зважаючи на результати досліджень, які вказують на роль даних маркерів для раннього визначення прогресуючого характеру перебігу ХХН.

Для виявлення факторів прогнозування маніфестації ГН у пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому, застосували кластерні та класифікаційні методи Data Mining [5, 22, 25]. Здійснили кластеризацію об'єктів за множиною вищезазначених множин чинників на три кластери та визначили вміст даних кластерів. Якщо один кластер презентує здорових людей без анамнезу COVID-19, другий – пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому

без ГН, а третій – пацієнтів з хронічним ГН І-ІІ стадії, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому, це має бути підтвердженням запропонованої гіпотези. Цей класифікаційний аналіз допомагає виявити значущість факторів та прийняти рішення для діагностики ГН. Ми вивчили можливі взаємозв'язки між COVID-19 середньої тяжкості та ГН. Для цього було застосовано три різних методи кластеризації, які мають базу абсолютно різних математичних теорій: класичний метод k-середніх, карти Кохонена (нейронні мережі), нечіткі k-середні (нечітка логіка) [22, 25].

Дослідження виконані у рамках НДР кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (0122U002209 02.2022-12.2026).

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні ІЛ-1_β, ІЛ-6, ІЛ-10 крові та сечі виявлено, що їх показники вірогідно відрізнялися між групами пацієнтів. Це доводить значне підвищення вмісту ІЛ-1_β, ІЛ-6 та зниження вмісту ІЛ-10 крові та сечі у пацієнтів з хронічним ГН, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому ($p < 0,05$), та зниження ІЛ-10 тільки у крові пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому без розвитку ГН ($p < 0,05$) (табл.1).

Таблиця 1

Показники ІЛ-1_β, ІЛ-6, ІЛ-10 крові та сечі у пацієнтів, які перенесли COVID-19 середньої тяжкості ($M \pm m$, n) (пг/мл)

Показники	Здорові без анамнезу COVID-19 (n=20)	Без ГН (n=27)	З хронічним ГН (n=25)
ІЛ-1 _β крові	83,93±2,03	97,12±3,25* p<0,05	119,22±3,71*^ p<0,05
ІЛ-1 _β сечі	4,95±1,95	4,83±2,92 p>0,05	19,55±2,05*^ p<0,001
ІЛ-6 крові	8,21±0,95	16,01±0,95* p<0,05	28,032±0,94*^ p<0,05
ІЛ-6 сечі	2,45±0,65	2,51±0,25 p>0,05	32,26±0,33*^ p<0,05
ІЛ-10 крові	201,04±3,42	104,16±3,21* p<0,05	81,33±4,08*^ p<0,05
ІЛ-10 сечі	10,57±1,86	9,99±0,21 p>0,05	6,87±1,31*^ p<0,05

Примітки: * – достовірність у порівнянні з групою здорових осіб

^ – достовірність у порівнянні з групою без ГН

Високий рівень ІЛ-6 крові ($p < 0,05$) у пацієнтів без ГН, які перенесли COVID-19 середньої тяжкості, може показувати на продовження запалення чи імунного запалення, що спричинив COVID-19, і це потребує вивчення. Але показники ІЛ-6 сечі у цій групі не відрізнялися від норми ($p > 0,05$). Те ж відбувалося і з вмістом ІЛ-1_β, але у меншій мірі, тобто якщо вміст ІЛ-6 крові у хворих після COVID-19 без ГН зростав удвічі, то рівень ІЛ-1_β тільки на 18 %.

Дослідження показників ІЛ-10 крові показали значне зниження їх рівнів у пацієнтів з ГН, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості обох досліджуваних груп, але рівень ІЛ-10 крові у пацієнтів без діагностованого ГН, був значно вищим ($p > 0,05$) (таблиця 1).

Результати кластерного аналізу продемонстрували наступний розподіл пацієнтів (табл. 2).

Всі здорові пацієнти потрапили в окремий кластер (кластер 0). Ми отримали висновки усіх трьох методів кластеризації. Але в діагностуванні ГН та групи без ГН, які хворіли COVID-19 спостерігалися відмінності.

При побудові карти Кохонена пацієнти, у яких було діагностовано ГН, потрапили в окремий кластер (кластер «2»). Наші пацієнти без ГН, які хворіли COVID-19 (27 осіб), згідно карт Кохонена, в основному потрапили в кластер «1» (21 пацієнт). Деякі з них (6 осіб) класифіковані як такі, що належать до кластеру «2». Таким чином, ці особи повинні мати ознаки ГН, хоча у них клінічно не діагностовано ГН, а відомо тільки, що вони хворіли на COVID-19 середньої тяжкості. Це означає, що такі пацієнти знаходяться в групі ризику щодо розвитку ГН. Такий аналіз дає підстави вважати, що COVID-19 середньої тяжкості може мати ознаки фактору, що спричиняє маніфестацію ГН.

Таблиця 2

Результати класифікаційного аналізу за методом нейронних мереж

Групи обстежених пацієнтів з реальними діагнозами				
Класифіковано				
ФАКТИЧНО	Здорові	Без ГН	З ГН	Разом
Здорові	20			20
Без ГН		27		27
З ГН			25	25
Разом	20	27	25	72
Карта Кохонена				
Класифіковано				
ФАКТИЧНО	Здорові	Без ГН	З ГН	Разом
Здорові	20			20
Без ГН		21		21
З ГН			31	31
Разом	20	21	31	72
k-середні (нечітка кластеризація)				
Класифіковано				
ФАКТИЧНО	Здорові	Без ГН	З ГН	Разом
Здорові	20			20
Без ГН		20		20
З ГН		1	31	32
Разом	20	21	31	72

Результати кластеризації методами k-середніх та нечіткої кластеризації показали однакові результати належності до кластерів. Але дані цього методу дещо відрізняються від попередніх методів. Відомо, що 27 осіб хворіли COVID-19 середньої тяжкості, але у них не виявлено ознаки ГН, але 6 віднесено до кластеру «2». У другому кластері також спостерігається невідповідність – 1 хворого віднесено до кластеру «1», тобто до пацієнтів, що не мають ГН. Це вказує на те, що межа між кластерами ГН та без ГН (після COVID-19) є дещо розмитою. Це дає нам право вважати, в якійсь мірі, що COVID-19 середньої тяжкості може провокувати виникнення ГН. 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 ГН (кластер «2»), навіть якщо пацієнт формально належить до кластеру «1». Це означає, що в подальшому у даного пацієнта можна буде діагностувати ГН.

Методика кластеризації дає змогу підтвердити зв'язок між COVID-19 середньої тяжкості та ГН. Але це не означає, що ця методика визначає правила співвідношення нових хворих та належності 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, ці 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 послідовними, де кожному з об'єктів відповідає тільки один вузол, який дає рішення. Для цього ми використали метод CART (Classification and Regression Tree). Метод CART – це алгоритм побудови бінарного дерева рішень (дихотомічної класифікаційної моделі). У цьому алгоритмі кожен вузол дерева рішень має двох нащадків. Правило, що сформоване у вузлі, відповідно до кожного кроку побудови дерева, поділяє 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.

«Вхідні» параметри – це є ті самі чинники, «вихідний» – є номер кластеру. Так, 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 може класифікувати належність досліджуваного до того чи іншого кластеру. У випадку нечіткої кластеризації ми бачимо тільки одну помилку нейронної мережі (віднесення пацієнта з ГН до першого кластеру).

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: ІЛ-6 сечі.

«Дерево рішень» представлено в таблиці 3:

Після проведення кластеризації за допомогою методу карт Кохонена одержано такі класифікаційні правила (таблиця 4):

Таблиця 3

«Дерево рішень»

Діагноз	ІЛ-6 сечі, пг/мл
Здорові	ІЛ-6 сечі <2,451
Без ГН	ІЛ-6 сечі < 4,294
ГН	4,294 ≤ ІЛ-6 сечі ≤ 32,261

Таблиця 4

Класифікаційні правила.

Діагноз	ІЛ-1 _β сечі пг/мл, ІЛ-6 сечі пг/мл, ІЛ-6 крові пг/мл
Здорові	ІЛ-1 _β сечі <4,951
Без ГН	8,212 ≤ ІЛ-6 крові ≤ 28,032 ІЛ-6 сечі <31,931 ІЛ-1 _β сечі < 17,511
ГН	ІЛ-6 сечі < 4,294 4,294 ≤ ІЛ-6 сечі ≤ 32,261

Показники, що мають значення: ІЛ-1_β сечі, ІЛ-6 сечі, ІЛ-6 крові. Звідси видно, що правила для характеристики здорового пацієнта співпадають. А відмінність спостерігається за показником ІЛ-6 крові.

При використанні нечіткої кластеризації рішення відрізняється від попередніх рішень, це подано в таблиці 5.

Таблиця 5

Використання нечіткої кластеризації

Діагноз	ІЛ-1 _β сечі пг/мл, ІЛ-6 сечі пг/мл
Здорові	ІЛ-1 _β сечі <4,951
Без ГН	4,951 < ІЛ-1 _β сечі < 17,511 ІЛ-6 сечі <31,931
ГН	ІЛ-1 _β сечі > 17,511 4,294 ≤ ІЛ-6 сечі ≤ 32,261

Основний фактор, який характеризує належність пацієнта до кластеру здорових є – ІЛ-1_β сечі з однаковою пороговою величиною, але фактор, який визначає належність до типу захворювання є фактор ІЛ-6 сечі.

При інтегруванні цих методів в сучасні діагностичні системи можливим стане вирішення важливої проблеми охорони здоров'я – підвищення ефективності діагностики та прогнозування хвороб нирок.

Висновок

При використанні даних таблиці може бути можливим попередній аналіз та новий метод діагностування факторів прогнозу маніфестації ГН у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, через 1 рік.

У клінічній практиці може бути використаний метод кластерного та класифікаційного аналізу, який визначає основні чинники для діагностики та прогнозування (ІЛ-1_β сечі, ІЛ-6 сечі, ІЛ-6 крові). Цей метод діагностики, який відрізняється від звичайних регресійних методів, базується на застосуванні кластерних та класифікаційних методів Data Mining, дає можливість встановлювати взаємозв'язок між діагнозом COVID-19 середньої тяжкості та ГН, що маніфестує через 1 рік.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується вивчити ефективність прогнозування маніфестації хвороб нирок за легкого перебігу COVID-19.

Фінансування. Фінансової підтримки за подану статтю автори не отримували від жодної організації.

Конфлікт інтересів: Відсутній.

Інформація про внесок кожного учасника:

Зуб Л. О. – концепція дослідження.

Горбан Б. В. – збір клінічного матеріалу, аналіз отриманих даних, статистична обробка матеріалу, висновки.

Література.

1. Білоконь ОО, Литвин КЮ. Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та залежних клініко-лабораторних характеристик коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:21-7. doi: 10.30978/ТВ2024-1-21
2. Колесник МО. COVID-19 та нирки. Український журнал нефрології та діалізу. 2020;3:73-9. doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.10
3. Копча ВС, Бондаренко АМ, Сай ІВ. COVID-19: особливості ураження легень і причини пошкодження нирок. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2021;4:20-5.
4. Литвин КЮ, Білоконь ОО. Чинники, які асоційовані з варіабельністю рівня інтерлейкіну-6 у пацієнтів із COVID-19. Інфекційні хвороби. 2023;2:9-14. doi: 10.11603/1681-2727.2023.2.14097
5. Рижов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: Магнолія 2006, 2021. 160 с.

6. Hirsch J.S., Ng J. H., Ross D. W., Sharma P., Shah H. H., Barnett R. L., Hazzan A. D., Fishbane S., Jhaveri K. D., Abate M., et al. Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98:209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
7. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*[Internet]. 2020[cited 2024 Apr 6];30(6):1-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2141> doi: 10.1002/rmv.2141
8. The Renal Association. Covid-19 surveillance report for renal centers in the UK: All regions and centres – 1 September to 29 December 2020. 2020. 14p. Available from: https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/ALL_REGIONS_CENTRES_covid_report_29122020.pdf
9. Ghofrani Nezhad M, Jami G, Kooshkaki O, Chamani S, Naghizadeh A. The Role of Inflammatory Cytokines (Interleukin-1 and Interleukin-6) as a Potential Biomarker in the Different Stages of COVID-19 (Mild, Severe, and Critical). *J Interferon Cytokine Res.* 2023;43(4):147-63. doi: 10.1089/jir.2022.0185
10. Hassan AE, Nosair NA, Ahmed MH, Sherif DE, Habib EM, Farahat N. Relation Between Interleukin-6, Interleukin-10 And Interleukin-2 Receptor And Mortality In Severely Ill COVID-19 Patients. *J Pak Med Assoc.* 2023;73(4 Suppl 4): S179-83. doi: 10.47391/jpma.egy-s4-36
11. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Malbrain MLNG, et al. Cytokine removal in human septic shock: where are we and where are we going? *Ann Intensive Care*[Internet]. 2019[cited 2024 Apr 7];9:56. Available from: <https://annalsintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-019-0530-y> doi: 10.1186/s13613-019-0530-y
12. Hu H, Wu A, Mu X, Zhou H. Role of Interleukin 1 Receptor 2 in Kidney Disease. *J Interferon Cytokine Res.* 2024;44(4):170-7. doi: 10.1089/jir.2023.0172
13. Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A Potential Role of Interleukin 10 in COVID-19 Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2021;42(1):3-5. doi: 10.1016/j.it.2020.10.012
14. Mardi A, Meidaninikjeh S, Nikfarjam S, Majidi Zolbanin N, Jafari R. Interleukin-1 in COVID-19 Infection: Immunopathogenesis and Possible Therapeutic Perspective. *Viral Immunol.* 2021;34(10):679-88. doi: 10.1089/vim.2021.0071
15. Mizdrak M, Kumrić M, Kurir TT, Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *J Pers Med*[Internet]. 2022[cited 2024 Feb 18];12(4):548. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/4/548> doi: 10.3390/jpm12040548
16. Melville NA. Nephrologists on Lessons Learned With Kidney Disease in COVID-19. *Medscape*[Internet]. 2020[cited 2024 Apr 8]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/928346?form=fpf>
17. Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, Liu B-C, Chen J-H, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney International.* 2020;97(5):824-8. doi:10.1016/j.kint.2020.03.001
18. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775
19. Rizvi S, Rizvi SMS, Raza ST, Abbas M, Fatima K, Zaidi ZH, et al. Implication of single nucleotide polymorphisms in Interleukin-10 gene (rs1800896 and rs1800872) with severity of COVID-19. *Egypt J Med Hum Genet* [Internet]. 2022[cited 2024 Jan 26];23(1):145. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9526386/pdf/43042_2022_Article_344.pdf doi: 10.1186/s43042-022-00344-3
20. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394(10212):1949-64. doi: 10.1016/s0140-6736(19)32563-2
21. Rostami-Far Z, Rahmani K, Mansouri K, Khadem Erfan MB, Shaveisi-Zadeh F, Nikkhoo B. Genetic Regulation of Interleukin-6 and Interleukin-10 in COVID-19 Infection. *Rep Biochem Mol Biol.* 2023;12(2):284-93. doi: 10.61186/rbmb.12.2.284
22. Runkler TA, Bezdek JC. Web mining with relational clustering. *Int J Approximate Reasoning.* 2003;32(2-3):217-36.
23. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2020;52(7):345-53. doi: 10.1080/07853890.2020.1790643
24. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*[Internet]. 2020[cited 2024 May 4];382: e38. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2007575?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed doi: 10.1056/nejmc2007575
25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
26. Zub LO, Horban BV, Kulachek VT. The link between moderate COVID-19 and delayed manifestation of glomerulonephritis: Insights from cluster analysis of TGF-β1 and VEGF levels. *Ukr J Nephrol Dial.* 2024;1:44-50. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.05
27. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30937-5

MARKERS FOR PREDICTING THE MANIFESTATION OF GLOMERULONEPHRITIS IN PATIENTS AFTER COVID

B. Horban, L. Zub

**Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary.

Recently, there have been reports in the scientific-medical literature about the occurrence of renal pathology after COVID-19 of moderate severity, detected 1 year after this viral infection. Often such changes are detected for the first time. It is now known that after a severe course of COVID-19, interstitial lesions are found in the kidneys, and glomerular changes are added over time. Today, there is no clear answer as to which changes predominate in patients with moderate COVID-19. Of great interest is the probability of glomerulonephritis manifestation 1 year after moderate COVID-19.

The aim of the study was to identify a possible relationship between moderate COVID-19 and the manifestation of glomerulonephritis.

Materials and methods. We studied 25 patients with stage I-II chronic glomerulonephritis (GN) who had moderate COVID-19 1 year ago, 27 patients who had moderate COVID 1 year ago without the onset of glomerulonephritis, and 20 healthy people with no

history of COVID-19. Cluster and classification methods of data mining, enzyme-linked immunosorbent assay were used to study the levels of IL-1 β , IL-6, IL-10 in blood and urine. We investigated possible relationships between moderate-severe COVID-19 and the manifestation of glomerulonephritis. For this purpose, three different clustering methods were used, which are based on completely different mathematical theories: the classical method of k-means, Kohonen maps (neural networks), fuzzy k-means (fuzzy logic).

The research was carried out within the framework of the National Research Council of the Department of Internal Medicine of Bukovyna State Medical University «Clinical-pathogenetic justification of differentiated treatment of patients with combined pathology of internal organs» (0122U002209 02.2022-12.2026).

Results. A significant increase in the content of IL-1 β ($p < 0.05$), IL-6 ($p < 0.05$) and a decrease in the content of IL-10 in blood and urine ($p < 0.05$) were found in patients with chronic glomerulonephritis who were sick with COVID-19 of moderate severity 1 year ago ($p < 0.05$), and a decrease in the level of IL-10 only in blood in patients who had COVID-19 of moderate severity 1 year ago without further development of glomerulonephritis ($p < 0.05$). The clustering technique confirmed the association between moderate COVID-19 and glomerulonephritis. Significant indicators were found: IL-1 β in urine, IL-6 in urine, IL-6 in blood. The main factor that characterizes the patient's belonging to the healthy cluster is urine IL-1 β with the same threshold $-4.953 \leq \text{urine IL-1}\beta \leq 9.431$, but the factor that determines the belonging to the disease type is urine IL-6 factor (urine IL-6 > 0.994). Such an analysis gives reason to believe that COVID-19 of moderate severity may have signs of a factor causing the manifestation of glomerulonephritis.

Conclusion. In clinical practice, the method of clustering and classification analysis can be used to determine the main factors for diagnosis and prognosis (urine IL-1 β , urine IL-6, blood IL-6). This diagnostic method, which differs from the usual regression methods, is based on the application of clustering and classification methods of data mining and allows to establish the relationship between the diagnosis of COVID-19 of moderate severity and glomerulonephritis manifesting after 1 year.

Key words: Glomerulonephritis; Manifestation; Clustering; Covid-19, IL-1 β , IL-6, IL-10.

Контактна інформація:

Горбан Богдана Василівна – аспірант кафедри внутрішньої медицини, Буковинського державного медичного університету, практикуючий лікар-нефролог (м. Чернівці, Україна)

e-mail: love22031996@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9620-3600>

Зуб Лілія Олексіївна – д.мед.н., професор, професор кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, (м. Чернівці, Україна)

e-mail: zubliliya7@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8909-8224>

Contact Information:

Bohdana Horban – postgraduate student of the Department of Internal Medicine of Bukovinian State Medical University, practicing nephrologist (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: love22031996@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9620-3600>

Liliya Zub – Doctor of Medical Sciences, professor, professor of the department of internal medicine of the Bukovynian State Medical University, (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: zubliliya7@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8909-8224>



Надійшло до редакції 11.02.2024 р.

Підписано до друку 10.04.2024 р.