

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ИММУНОДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА



В.П. Мудров^{1,2}

¹ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУ Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме. Искусственный интеллект используется для диагностики различных заболеваний полости рта. В области клинической лабораторной диагностики алгоритмы машинного обучения применяются в интерпретации сложных биохимических данных. Точную диагностическую информацию о пародонтите можно получить при создании комбинации соответствующих биомаркеров с необходимой чувствительностью и специфичностью. Целью настоящего исследования стал поиск значимых инфекционно-иммунологических клинико-лабораторных данных на основе алгоритма машинного обучения при хроническом пародонтите. Для этого обследовано 124 пациента в возрасте от 40 до 70 лет с диагнозом «Хронический пародонтит», которым методом ПЦР в реальном времени провели исследование кармана пародонта на ДНК вирусов герпеса человека и бактериальную пародонтопатогенную микрофлору *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*. Также изучались матричные РНК провоспалительных цитокинов и другие маркеры хронизации воспалительного процесса: IL-1 β , IL-10, IL-18, TNF α , TLR4, GATA3, CD68. В пробе зубодесневой жидкости определяли TNF α , IFN γ , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, VEGF. Иммунные клетки ротовой полости оценивали по содержанию CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD64⁺CD16⁺CD14⁻, Treg CD4⁺CD25⁺CD127^{low}, T-NK CD3⁺CD16⁺CD56⁺, NK CD3⁻CD16⁺CD56⁺, CD14⁺, CD14⁺HLA-DR⁺, CD19⁺, CD19⁺HLA-DR⁺, B1 CD19⁺CD5⁺B27⁻, B2 CD19⁺CD5⁻B27⁻, CD19⁺CD5⁻B27⁺. Для оценки данных использовалось машинное обучение «random forest». Была выявлена связь между патогенной микрофлорой и характером иммунного ответа. Преобладал провоспалительный компонент, выраженный в экспрессии мРНК IL-1 β , TNF α , IFN γ в иммунном ответе на агрессивные пародонтопатогены: *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* и др. Алгоритм машинного обучения «random forest» выбрал из множества данных корреляционные отношения $r \geq 0,5$ (как положительные, так и отрицательные) для проведения дальнейшего анализа оператором. Модель машинного обучения «random forest» на 10% с учителем показала следующие значимые сочетания данных: VEGF, CD3⁺, CD14⁺HLA-DR, CD19⁺CD5⁻CD27⁺, а также мРНК TLR4, IL-1 β , IL-10, TNF α , IL-18. Развитие примененной модели «random forest» машинного обучения с учителем уже на 25% показала отличия: *P. endodontalis*, GATA3, CD3⁺, CD14⁺, CD19⁺CD5⁻CD27⁺, а также мРНК TLR4, TNF α , IL-1 β , IL-10, IL-18. Поиск значимых инфекционно-иммунологических клинико-лабораторных данных на основе алгоритма машинного обучения при хроническом пародонтите показал значимость в развитии остеодеструктивного воспалительного процесса мРНК провоспалительных цитокинов, моноцитов, Т-лимфоцитов

Адрес для переписки:

Мудров Валерий Павлович
125284, Россия, Москва, ул. Поликарпова, 1/10,
кафедра медицинской биохимии и иммунопатологии РМАНПО.
Тел.: 8 916 174-44-77 (моб.).
E-mail: vpmudrov@yandex.ru

Contacts:

Valery P. Mudrov
125284, Russian Federation, Moscow, Polikarpova str., 1/10,
Department of Medical Biochemistry and Immunopathology,
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Phone: +7 916 174-44-77 (mobile).
E-mail: vpmudrov@yandex.ru

Для цитирования:

Мудров В.П. Искусственный интеллект в иммунодиагностике хронического пародонтита // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 6. С. 1186–1190. doi: 10.15789/2220-7619-AII-1999

Citation:

Mudrov V.P. Artificial intelligence in the immunodiagnosics of chronic periodontitis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 6, pp. 1186–1190. doi: 10.15789/2220-7619-AII-1999

и В-клеток памяти. Для поиска взаимосвязей инфекционного иммунопатологического процесса может применяться машинное обучение с учителем на базе модели «random forest», что позволяет статистически обрабатывать большие массивы данных и выявлять неявные причинно-следственные факторы.

Ключевые слова: машинное обучение, random forest, иммунодиагностика, иммунные клетки, мРНК цитокинов, хронический пародонит.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE IMMUNODIAGNOSTICS OF CHRONIC PERIODONTITIS

Mudrov V.P.^{a,b}

^a Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

^b Diagnostic Clinical Center No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation

Abstract. Artificial intelligence is used to diagnose various diseases of the oral cavity. In the field of clinical laboratory diagnostics, machine learning algorithms are used in the interpretation of complex biochemical data. The purpose of this study was to search for significant infectious-immunological clinical and laboratory data based on a machine learning algorithm for chronic periodontitis. To do this, 124 patients aged 40 to 70 years diagnosed with chronic periodontitis were examined by real-time PCR to detect the periodontal pocket DNA of human herpes viruses and bacterial periodontopathogenic microflora *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas endodontalis* etc., and *Porphyromonas gingivalis*. Matrix RNAs of proinflammatory cytokines and other markers of chronic inflammatory process were also studied: IL-1 β , IL-10, IL-18, TNF α , TLR4, GATA3, CD68. TNF α , IFN γ , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-18; VEGF were determined in a den-toalveolar fluid. Immune cells of the oral cavity were evaluated by analyzing level of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD64⁺16⁺14⁻, CD4⁺25⁺127^{low}, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁻CD16⁺CD56⁺, CD14⁺, CD14⁺HLA-DR⁺, CD19⁺HLA-DR⁺, CD19⁺CD5⁺B27⁻, CD19⁺CD5⁻B27⁻, CD19⁺CD5⁻B27⁺ cells. Random forest machine learning was used to evaluate the data. A relationship between pathogenic microflora and modality of immune response was revealed. The proinflammatory component reflected in the expression of IL-1 β , TNF α , and IFN γ mRNA, prevailed in the immune response against aggressive periodontal pathogens: *T. denticola*, *F. nucleatum*, etc. The random forest machine learning algorithm selected correlation ratios $r \geq 0.5$ (both positive and negative) from a set of data for further analysis by the operator. The random forest machine learning model showed the following significant combinations of data by 10% with a teacher: VEGF, CD3⁺, CD14⁺HLA-DR, CD19⁺CD5⁻CD27⁺, as well as TLR4, IL-1 β , IL-10, TNF α , and IL-18 mRNA. The development of the applied “random forest” machine learning model with a teacher has already shown a 25% difference: *P. endodontalis*, GATA3, CD3⁺, CD14⁺, CD19⁺CD5⁻CD27⁺, as well as TLR4, TNF α , IL-1 β , IL-10, and IL-18 mRNA. The search for significant infectious-immunological clinical and laboratory data based on a machine learning algorithm for chronic periodontitis has shown the importance of proinflammatory cytokines, monocytes, T-lymphocytes and memory B-cells in the development of osteodestructive inflammatory process of mRNA to reveal non-evident causality factors.

Key words: machine learning, random forest, immunodiagnostics, immune cells, cytokine mRNA, chronic periodontitis.

Введение

Заболевания пародонта поражают более миллиарда человек во всем мире, разрушая альвеолярную кость и приводя к потере зубов. Искусственный интеллект используется для диагностики различных заболеваний полости рта, таких как кариес, заболевания верхнечелюстных пазух, пародонта, слюнных желез, рак полости рта, с помощью клинических данных и диагностических изображений. Ранняя диагностика заболеваний пародонта с использованием искусственного интеллекта (ИИ) может улучшить стоматологический статус пациента и улучшить его общее состояние здоровья и качество жизни [7].

В современной стоматологии модели ИИ были разработаны для диагностики гингивита, заболеваний пародонта, но прецизионность этих технологий остается неясной. Для выявления и классификации заболеваний пародонта это: машины опорных векторов, дерева решений, сверточные нейросети, глубокое обучение и др. Так модели ис-

кусственного интеллекта для постановки диагноза при обнаружении зубного налета дают точность от 73,6 до 99%; диагностика гингивита по интраоральным фотографиям 74–78,2%; эффективность выявления потери альвеолярной кости по рентгенографическим изображениям составляет 73,4–99%, глубокое обучение по запаху изо рта — точность прогноза патологии до 97% [2].

В области клинической лабораторной диагностики алгоритмы машинного обучения включают проверку качества результатов лабораторных исследований, автоматизированный анализ осадка мочи, прогнозирование заболевания или исхода по обычным лабораторным параметрам и интерпретацию сложных биохимических данных [6].

Субстратом для работы искусственного интеллекта являются анализ 16s рРНК слюны пациента. В качестве опорных данных также используются гемоглобин, витамин В12, ферритин, уровень фолиевой кислоты, частота чистки зубов и многое другое [1].

Пародонтит в его острой и хронической формах представляет собой широко распространенную воспалительную патологию полости рта. Непрерывное прогрессирование такой патологии приводит к разрушению всех поддерживающих пародонт тканей, включая альвеолярную кость, десну и периодонтальные связки вокруг зуба, и пародонтит является наиболее распространенной причиной потери зубов у взрослых. Такое быстро развивающееся новое направление исследований как нейронные сети дало впечатляющие результаты с точки зрения диагностики и прогнозирования в рентгенологических и гистопатологических исследованиях [4].

Машинное обучение подходит для прогнозирования на основе таких сложных данных, как анализ микробиоты полости рта человека, состоящей из более 700 известных видов бактерий [5]. К основным группам потенциальных маркеров пародонтита относятся: маркеры воспаления, маркеры разрушения соединительной ткани и маркеры ремоделирования костной ткани [3].

На сегодняшний день основные мутации генов, приводящие к формированию фенотипа пародонтита у системно здоровых людей, не идентифицированы, а специфический генетический фактор риска заболевания не выявлен. Точную диагностическую информацию о пародонтите можно получить при создании комбинации соответствующих биомаркеров с необходимой чувствительностью и специфичностью.

Целью настоящего исследования был поиск значимых инфекционно-иммунологических клиничко-лабораторных данных на основе алгоритма машинного обучения при хроническом пародонтите.

Материалы и методы

На базе 4 Университетской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова обследовано 124 пациента в возрасте от 40 до 70 лет с диагнозом «Хронический пародонтит». Оценка состояния пародонта проводилась по стандартным клиническим критериям, включавшим в себя подвижность зубов, размер зубодесневого кармана. После проведения осмотра и оценки состояния пародонта пациентам брали биологическую пробу зубо-десневой жидкости, помещая эндодонтический целлюлозный штафт № 30 в пародонтальный карман на 60 с и переносили в 1 мл стерильного 0,9% изотонического раствора NaCl. Для проведения исследования клеточного состава мукозальной иммунной системы проводили полоскание ротовой полости 50 мл стерильного изотонического раствора 0,9% NaCl.

Методом ПЦР в реальном времени оценивали ДНК вирусов герпеса человека и пародонтопатогенную микрофлору *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis* (ООО НПФ «Литех», Россия). Также изучались матричные РНК провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-10, IL-18, TNF α , TLR4, GATA3, CD68 (ООО «ДНК-Технология», Россия). В пробе зубодесневой жидкости определяли фактор некроза опухоли- α (TNF α), интерферон- γ (IFN γ), интерлейкины 1 β , 4, 6, 10, 18 (IL), фактор роста эндотелия сосудов человека (VEGF) (АО «Вектор-Бест», Россия). Иммунные клетки ротовой полости оценивали по содержанию CD3 $^+$, CD4 $^+$, CD8 $^+$, Такт.CD3 $^+$ HLA-DR $^+$, CD64 $^+$ CD16 $^+$ CD14 $^-$, Treg CD4 $^+$ CD25 $^+$ CD127 low , T-NK CD3 $^+$ CD16 $^+$ CD56 $^+$, NK CD3 $^-$ CD16 $^+$ CD56 $^+$, CD14 $^+$, CD14 $^+$ HLA-DR $^+$, CD19 $^+$, CD19 $^+$ HLA-DR $^+$, В1 CD19 $^+$ CD5 $^+$ B27 $^-$, B2 CD19 $^+$ CD5 $^-$ B27 $^-$, Впам CD19 $^+$ CD5 $^-$ B27 $^+$ в смешанной слюне. Для анализа концентрации, размера и жизнеспособности клеток в образце проводили подсчет клеток на автоматическом счетчике клеток TC20 (Bio-Rad Laboratories, США). Проточную цитометрию проводили на приборе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США; РЗН 2018/6733) с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, США). В качестве критерия достоверности использовали статистический критерий Манна–Уитни, а также Краскела–Уоллиса ($p < 0,05$). Корреляцию данных оценивали по критерию Спирмена. Для алгоритма машинного обучения «random forest» с обучением на 10 и 25% все данные были деидентифицированы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, США). В качестве критерия достоверности использовали статистический критерий Манна–Уитни, а также Краскела–Уоллиса ($p < 0,05$). Корреляцию данных оценивали по критерию Спирмена. Для алгоритма машинного обучения «random forest» с обучением на 10 и 25% все данные были деидентифицированы.

Результаты и обсуждение

По результатам проведенных исследований была сформирована тепловая матрица отношений из 2630 полученных пар данных. В их числе оказались тяжесть пародонтита и возраст ($r = 0,515$), возраст и глубина кармана пародонта ($r = 0,621$), IL-18 и подвижность зуба ($r = 0,5$), мРНК IL-1 β и *P. intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* и VEGF ($r = 0,57$), мРНК IL-10 и *Fusobacterium nucleatum* ($r = 0,69$) и др. Были установлены статистически достоверные корреляционные взаимосвязи содержания бактерий *F. nucleatum* со всеми изученными пародонтопатогенами, но особенно сильная корреляция отмечалась между *F. nucleatum* и *P. gingivalis* ($r = 0,641$) и *T. denticola* при средней ($r = 0,607$). Преобладает провоспалительный компонент, выраженный в экспрессии мРНК IL-1 β , TNF α , IFN γ в иммунном ответе на агрессивные пародонтопатогены *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* и др.

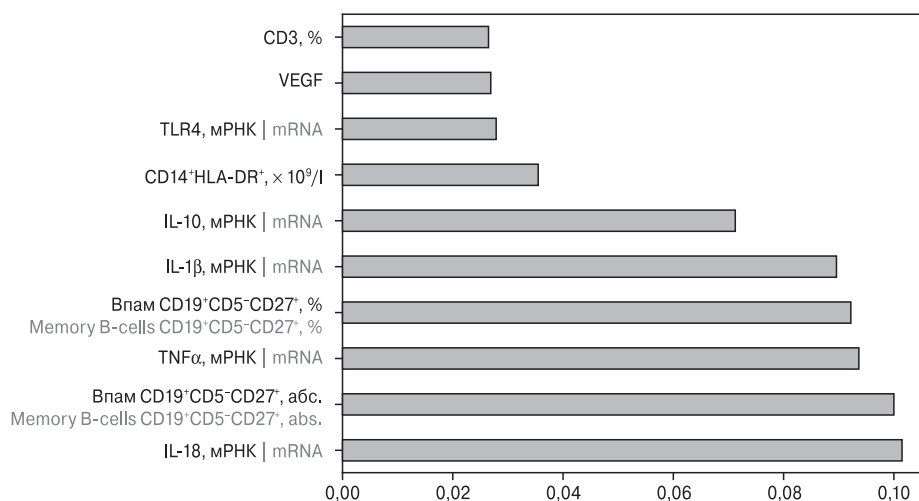


Рисунок 1. Значимые параметры хронического пародонтита по результатам «машинного обучения» при обучении с учителем на 10%

Figure 1. Significant parameters of chronic periodontitis according to the results of “machine learning” when learning with a teacher by 10%

Алгоритм машинного обучения «random forest» выбрал из множества данных корреляционные отношения $r \geq 0,5$ (как положительные, так и отрицательные) для проведения дальнейшего анализа оператором. Модель машинного обучения «random forest» на 10% с учителем показала следующие значимые сочетания данных (рис. 1): VEGF, CD3⁺, CD14⁺HLA-DR, CD19⁺CD5⁻CD27⁺, а также мРНК TLR4, IL-1β, IL-10, TNFα, IL-18.

Как показано, при таком подходе к оценке данных значимыми становятся соотношения клеток иммунной системы и мРНК цитокинов.

Развитие примененной модели «random forest» машинного обучения с учителем уже на 25% показала отличия (рис. 2): *P. endodontalis*,

GATA3, CD3⁺, CD14⁺, CD19⁺CD5⁻CD27⁺, а также мРНК TLR4, TNFα, IL-1β, IL-10, IL-18.

Результаты показывают, что при анализе большого массива данных недостаточно привычного статистического аппарата, показывающего очевидные результаты и скрывающего неявные связи параметров. Искусственный интеллект помогает преодолеть проблему получения результата из малого объема биообразца, так как в этом случае мы анализируем не количественные, а соотносительные характеристики микроорганизмов и реакции иммунной системы на локальном участке кармана пародонта.

В результате, значимость параметров хотя и различна по значимости и составу показателей, использование алгоритма «random forest»

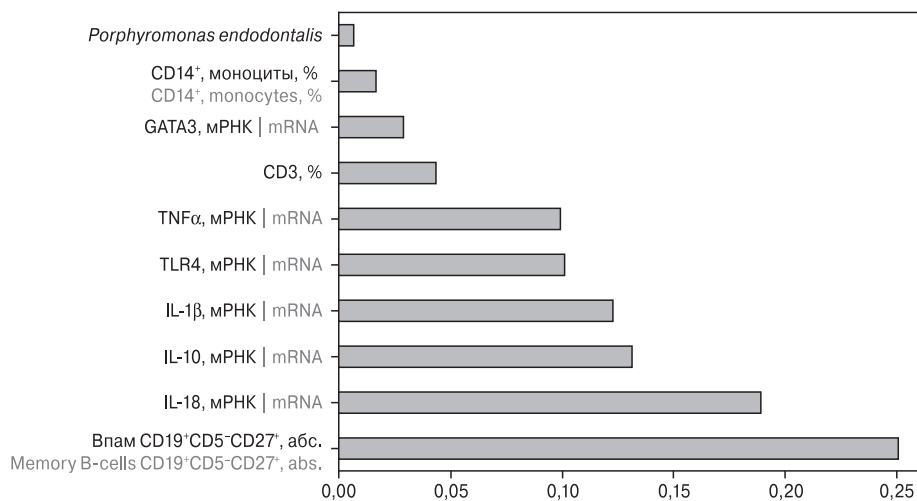


Рисунок 2. Значимые параметры хронического пародонтита по результатам «машинного обучения» при обучении с учителем на 25%

Figure 2. Significant parameters of chronic periodontitis according to the results of “machine learning” when learning with a teacher by 25%

с обучением позволяет избежать ошибки переобучения при использовании «глубокого обучения», что может дать не объективные, а желаемые результаты.

Работа показывает возможность выбора необходимых лабораторных данных для клинической лабораторной диагностики, а использование ИИ в современной стоматологии путем извлечения значимой информации из больших объемов медицинских данных может применяться для поддержки клинического решения. Область ИИ быстро развивается, чтобы заполнить постоянно расширяющуюся нишу в медицине и стоматологии. Большинство исследований в области ИИ все еще находятся на начальной стадии. Повышение доступности данных о пациентах может ускорить исследования в области искусственного интеллекта, машинного обучения и нейронных сетей. Рост искусственного интеллекта в стоматологической помощи произведет революцию в стоматологии и откроет более широкий доступ к стоматологической медицинской помощи с лучшими результатами для пациентов.

Выводы

В результате анализа клинических и лабораторных данных с помощью алгоритма машинного обучения ИИ было подтверждено, что

существуют различные связи между характером заболевания и клинико-лабораторными данными.

Поиск значимых инфекционно-иммунологических клинико-лабораторных данных на основе алгоритма машинного обучения при хроническом пародонтите показал значимость в развитии остеодеструктивного воспалительного процесса мРНК провоспалительных цитокинов, моноцитов, Т-лимфоцитов и В-клеток памяти.

Для поиска взаимосвязей инфекционно-иммунопатологического процесса может применяться машинное обучение с учителем на базе модели «random forest», что позволяет статистически обрабатывать большие массивы данных и выявлять неявные причинно-следственные факторы.

Благодарности

Автор выражает свою признательность Иванову С.Ю., Мяндиёву М.С. и Фоменкову И.С. (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), Мураеву А.А. (РУДН) за помощь в организации и сборе биоматериала, Милие Йовичичу (Белградский университет) за существенную помощь в разработке модели машинного обучения, Казакову С.П. (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, РМАНПО) за критические замечания в процессе исследования.

Список литературы/References

1. Cabitza F., Banfi G. Machine learning in laboratory medicine: waiting for the flood? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2018, vol. 56, no. 4, pp. 516–524. doi: 10.1515/cclm-2017-0287
2. De Bruyne S., Speeckaert M.M., Van Biesen W., Delanghe J.R. Recent evolutions of machine learning applications in clinical laboratory medicine. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2021, vol. 58, no. 2, pp. 131–152. doi: 10.1080/10408363.2020.1828811
3. Lee J.-H., Kim D.-H., Jeong S.-N., Choi S.-H. Diagnosis and prediction of periodontally compromised teeth using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. *J. Periodontal. Implant. Sci.*, 2018, vol. 48, no. 2, pp. 114–123. doi: 10.5051/jpis.2018.48.2.114
4. Mupparapu M., Wu C.W., Chen Y.C. Artificial intelligence, machine learning, neural networks, and deep learning: futuristic concepts for new dental diagnosis. *Quintessence Int.*, 2018, vol. 49, no. 9, pp. 687–688. doi: 10.3290/j.qi.a41107
5. Nakano Y., Suzuki N., Kuwata F. Predicting oral malodour based on the microbiota in saliva samples using a deep learning approach. *BMC Oral Health*, 2018, vol. 18, pp. 128–135. doi: 10.1186/s12903-018-0591-6
6. Patil S., Albogami S., Hosmani J., Mujoo S., Kamil M.A., Mansour M.A., Abdul H.N., Bhandi S., Ahmed S.S.S.J. Artificial intelligence in the diagnosis of oral diseases: applications and pitfalls. *Diagnostics (Basel)*, 2022, vol. 12, no. 5: 1029. doi: 10.3390/diagnostics12051029
7. Revilla-León M., Gómez-Polo M., Barmak A.B., Inam W., Kan J.Y.K., Kois J.C., Akal O. Artificial intelligence models for diagnosing gingivitis and periodontal disease: a systematic review. *J. Prosthet. Dent.*, 2022, S0022-3913(22)00075-0. doi: 10.1016/j.prosdent.2022.01.026

Автор:

Мудров В.П., к.м.н., ассистент кафедры медицинской биохимии и иммунопатологии академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины (АОЦФТМ) Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), Москва, Россия; врач клинической лабораторной диагностики ГБУ Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Author:

Mudrov V.P., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Medical Biochemistry and Immunopathology, Academic Educational Center for Fundamental and Translational Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; Pathologist, Diagnostic Clinical Center No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 17.07.2022
Принята к печати 18.08.2022

Received 17.07.2022
Accepted 18.08.2022