

СЕДАШКИНА ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

**СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ
ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

3.1.21.– Педиатрия

3.3.9. – Медицинская информатика (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Порецкова Галина Юрьевна - доктор медицинских наук, доцент;

Колсанов Александр Владимирович - член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор;

Официальные оппоненты:

Вялкова Альбина Александровна – Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Захарова Ирина Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Владимирский Антон Вячеславович - доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж

Защита диссертации состоится «__»__2025г. в__ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.04 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__»_____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Диагностика и лечение хронической болезни почек, связанной с прогрессированием хронических заболеваний органов мочевой системы – это трудная медико-социальная и междисциплинарная проблема (Вялкова А.А. и соавт., 2017; 2020; Байко С.В., 2020; Смирнов А.В., 2021; Борисова О.В. и соавт., 2022; Захарова И.Н. и соавт., 2025). С середины 1990-х годов в мире отмечен рост числа больных с прогрессирующим течением хронических заболеваний почек (ХЗП), что позволило мировому нефрологическому сообществу поставить вопрос о пандемии хронической болезни почек (ХБП), (Вялкова А.А. и соавт., 2011; Томилина Н.А. и соавт., 2017; Смирнов А.В., 2021; Маковецкая Г.А. и соавт., 2023; Schena F.P., Magistroni R., et al. 2022).

При этом отсутствие согласованности действий между врачами разных специальностей, поздняя диагностика и несвоевременное направление пациентов к нефрологу снижает эффективность медицинской помощи, приводит к росту инвалидности по причине ХБП и снижению качества жизни пациентов (Маковецкая Г.А. и соавт., 2023; Кулакова Е.Н. и соавт., 2023).

В связи с этим раннее выявление и замедление прогрессирования хронических заболеваний почек, отдаление формирования ХБП, снижение риска осложнений, обусловленных почечной дисфункцией, по-прежнему представляет трудности и остается нерешенной медико-социальной проблемой (Вялкова А.А. и соавт., 2017; Плотникова С.В. и соавт., 2019; Байко С.В., 2020; Смирнов А.В., 2021; Маковецкая Г.А. и соавт., 2023).

Ранняя диагностика ХБП основана на выявлении этиологических и патогенетических факторов, влияющих на развитие нефросклероза (Вялкова А.А. и соавт., 2017; Плотникова С.В. и соавт., 2019; Байко С.В., 2020; Смирнов А.В., 2021). Особое значение имеет выявление факторов риска формирования ХБП и разработка информационных инструментов, помогающих врачу первичного звена здравоохранения, своевременно выявить и прогнозировать течение хронического заболевания почек у ребенка.

В структуре ХЗП с исходом в ХБП преобладают врожденные и наследственные нефропатии, тубуло-интерстициальная болезнь почек (более 80%), ассоциированная с рефлюкс-уропатией, врожденными пороками развития органов мочевой системы (ВПР ОМС), чаще осложненная ренальной инфекцией (вторичным обструктивным пиелонефритом).

В настоящее время в медицину активно внедряются методы диагностики, основанные на современных инновационных технологиях и искусственном интеллекте (ИИ), (Владимирский А.В. и соавт., 2025). Изучение мочевой

системы с позиции информационного объекта дает возможность не только рассматривать этапы онтогенеза почек с оценкой влияния генетических и других факторов на развитие заболевания, но и прогнозировать его прогрессирование.

Актуальным является разработка интеллектуальных моделей с помощью методов машинного обучения (МО), «точками» использования которых являются «критические» периоды, начиная от антенатального, неонатального, грудного, раннего, до подросткового возраста. Вместе с тем, в литературе недостаточно данных о разработке этих технологий в педиатрии. Программные продукты не систематизированы с учетом их технических особенностей. Система поддержки принятия врачебных решений (СППВР), направленная на автоматизацию оценки индивидуального риска развития ХБП у детей, не разработана. Вместе с тем, на основе алгоритмов МО можно выделить инструменты, позволяющие повысить эффективность и качество ранней диагностики ХБП для отбора детей в группы риска с последующим назначением раннего патогенетического лечения и передачи пациента во взрослую нефрологическую службу. Внедрение превентивного подхода в диагностике ХБП поможет не только уменьшить неблагоприятные почечные исходы, но и снизить сердечно-сосудистую заболеваемость, смертность, так как у детей возможно обратное развитие хронического почечного повреждения и восстановление функции на 1-2-3 стадиях ХБП (Дятлов С.П., 2023; Duane B., Steinbach I. et al., 2025). В литературе недостаточно данных о методах СППВР в диагностике и лечении детей с ХБП, обеспечении взаимодействия между уровнями модели детской нефрологической помощи, обеспечивающей раннее выявление факторов риска ХБП; проведение своевременного лечения и профилактики прогрессирования заболевания с учетом генетических и других индивидуальных особенностей ребенка, обучением пациента правилам самопомощи, самооценки состояния здоровья с подготовкой к переходу во взрослую нефрологическую службу.

Степень разработанности темы исследования: В последние десятилетия активно проводится изучение комплекса факторов, влияющих на формирование ХБП и ее прогрессирующее течение (Вялкова А.А. и соавт., 2020), но недостаточно данных об особенностях наблюдения детей с ВПР ОМС; не проведен системный сравнительный анализ факторов риска формирования и прогрессирования ХБП у детей с разными исходами заболевания; недостаточно работ, изучающих особенности наблюдения пациентов с ХЗП в различные возрастные периоды.

Актуальным являются прикладные аспекты работы, касающихся описанию клинических, генетических, патогенетических особенностей, влияющих на течение ХБП, формирование осложнений и ответа на терапию у детей для

разработки и внедрения диагностических алгоритмов и поиска новых решений в СППВР.

Изучение методов ранней диагностики ХБП широко проводится в последние годы (Байко С.В., 2020; Вялкова А.А. и соавт., 2020). Однако данные исследования не сопряжены с комплексным анализом эпигенетических, эндогенных иницирующих факторов (ВПР ОМС; артериальная гипертензия, нарушение внутрисочечного кровотока), немодифицируемых факторов (возраст, пол, наследственность и др.).

Анализ публикаций показывает, что недостаточно обоснований к принятию врачебных решений по ведению больных с ХБП в разные возрастные периоды. Отсутствуют прогностические критерии течения ХБП у детей, не разработаны методические подходы междисциплинарного взаимодействия при мониторинге здоровья пациентов с ХБП. Существующие клинические рекомендации не содержат подобной информации.

Необходимым является развитие тесной связи нефрологов с первичным звеном здравоохранения, а также врачами других специальностей для проведения персонализированных профилактических мероприятий, ранней диагностики ХБП, обеспечения преемственности лечения с эффективным использованием имеющихся ресурсов.

Интеллектуальная система поддержки врачебных решений является инструментом для оптимизации ранней диагностики ХБП на основе прогностических моделей, основанных на использовании их в клинической практике. Внедрение СППВР в первичное педиатрическое звено здравоохранения повысит эффективность и качество раннего выявления пациентов с ХБП, выделения групп риска для последующего назначения своевременного лечения врачами-нефрологами.

Цель исследования: разработать систему поддержки принятия врачебных решений по оптимизации стратегии диагностики и лечения хронической болезни почек у детей разных возрастных групп на основе комплексной оценки клинικο-параклинических и эпигенетических факторов с выявлением особенностей формирования и исходов заболевания.

В соответствии с целью исследования поставлены **задачи:**

1. Изучить клинικο-параклинические и эпигенетические особенности у детей с хроническими заболеваниями почек при исходе в хроническую болезнь почек в различных возрастных группах.
2. Оценить влияние модифицируемых (ВПР ОМС, гипертензия, нарушение внутрисочечного кровотока) и немодифицируемых (пол, возраст, наследственность, полиморфизм генов *ACE (D/I)*, *AGT (Thr174Met)* и *(Met235Thr)*,

AGTR1 (A1166C), NO3 (C786T), END (Lys198Asn), IL-4 (C-589T), TNF (G308A)) факторов на формирование и течение хронической болезни почек.

3. Оценить модель нефропротективной стратегии профилактики прогрессирования на основе междисциплинарного сопровождения детей с хронической болезнью почек с обоснованием оптимизации лечения.

4. Провести сравнительный анализ взаимосвязи показателей неблагоприятного течения хронических заболеваний почек с клинико-параклиническими и генетическими вариантами (*ACE (D/T), AGT (Thr174Met) и (Met235Thr), AGTR1 (A1166C), NO3 (C786T), END (Lys198Asn), IL-4 (C-589T), TNF (G308A)* с помощью алгоритмов машинного обучения для разработки метода ранней диагностики хронической болезни почек и алгоритма междисциплинарного сопровождения пациентов.

5. Установить факторы риска хронической болезни почек у детей на основе алгоритмов машинного обучения для создания базы данных и программных средств при получении, накоплении и обработке медицинских данных по результатам нефрологического обследования; разработать комплекс прогностических моделей и персонализированного алгоритма ведения пациента с учетом индивидуального риска развития хронической болезни почек.

6. Для оптимизации диагностических и профилактических стратегий разработать систему поддержки принятия врачебных решений с внедрением персонализированного алгоритма, как части алгоритма управления трехуровневой моделью цикла планируй-делай-контролируй-улучшай (*PDCA*).

Научная новизна

1. По результатам ретроспективного и катамнестического обследования детей различных возрастных групп с ХБП выявлены особенности течения заболевания и впервые определен комплекс клинических и прогностических факторов неблагоприятных исходов (комбинации полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы, синтазы окиси азота-3, эндотелина-1, интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли; универсальные и специфические), (Патенты № 2605575; №2832981; Свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019619139; №2020662087).

2. Впервые в Самарской области сформирована модель алгоритма персонализированного ведения пациентов на примере ВПР ОМС и научно обосновано междисциплинарное взаимодействие специалистов.

3. На основе применения клинико-патогенетического подхода с изучением комплекса факторов риска и оценки влияния комбинации полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы, синтазы окиси азота-3, эндотелина-1, интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли у детей с ХБП впервые определены факторы неблагоприятного течения заболевания (генетические полиморфизмы *IL4*

T589T, AGT1 Thr174Thr, AGT2 Thr235Thr, NO3 C786T; акушерская и соматическая патология у матери, ранний или поздний возраст на момент беременности; у пациента - наличие анемии, аллергии, персистирующей вирусно-бактериальной инфекции; дисплазии соединительной ткани; эхографических признаков поражения почек в сочетании с наличием протеинурии). Предложены новые подходы к оптимизации диагностики, лечения и прогнозирования течения ХБП, а также междисциплинарное сопровождение детей в разные возрастные периоды (Патент № 2733170; Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024622010).

4. На основе применения комплексного подхода и системного анализа дана оценка эпигенетических факторов, разработаны прогностические модели и алгоритмы оценки риска прогрессирования заболевания (Свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024685630; №2024685217).

5. Новым является разработанный алгоритм перехода во взрослую нефрологическую службу детей подросткового возраста с ХБП с учетом их особенностей и готовности пациентов к переводу во взрослую сеть (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024661505).

6. Впервые разработана программа для ЭВМ с оценкой индивидуального риска и ранней диагностикой ХБП и получены графические инструменты (номограммы) средствами программы ORANGE v. 3.36.2. путем трансформации комплекса новых моделей наивного Байеса (NB); предложен комплекс моделей, основанный на реализации многофакторной логической регрессии (MLR) с добавлением метода случайного леса (Random forest) для снижения количества переменных, учета линейных связей и модели Дерево решений (DT) и учета нелинейных связей (Патент № 2841906; Свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024685630; №2024685217).

7. Научно обоснован метод ранней диагностики ХБП на основе стекирования моделей МО, учитывающий линейные и нелинейные связи и отличающийся от аналогов преимущественным системным анализом предикторов, позволяющий повысить эффективность и качество раннего выявления пациентов с ХБП (на тестовой выборке работает с точностью 93.5% [87.1; 100.0]%, чувствительностью 92.0% [82.1; 100.0]%, специфичностью 100.0% [100.0; 100.0]%, ROC-AUC = 98.7% [95.2; 100.0]%. Значение точки отсечения (cut-off) равно 0.46).

8. Впервые разработана интеллектуальная СППВР, включающая программное обеспечение для подготовки и накопления набора данных, системного анализа переменных, прогнозирования и ранней диагностики ХБП у детей в условиях кластерной системы оказания специализированной помощи

населению; разработан веб-сайт, на котором математические модели представлены в виде программного комплекса (переход осуществляется по ссылке calculmed.ru), (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025617001).

Теоретическая значимость. Получены новые данные о клинко-параклинических и эпигенетических факторах у детей с ХБП и прогнозировании течения заболевания. Получены новые знания об особенностях комбинаций полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы, синтазы окиси азота-3, эндотелина-1, интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли у детей с ХБП для прогнозирования течения ХБП.

Разработана и научно обоснована новая концепция использования прогностических моделей, основанных на реализации многофакторной логической регрессии (MLR) с добавлением метода случайного леса (Random Forest) для снижения количества переменных (учет линейных связей); дерево решений (DT) для учета нелинейных связей; наивного Байеса (NB) и методов стекирования моделей МО, базирующихся на изучении клинко-патогенетических показателей. Применение методов и алгоритмов машинного обучения для ранней диагностики и прогнозирования ХБП дает разные результаты метрик точности работы моделей. Полученные прогностические модели позволяют определить риск прогноза ХБП >90% случаев. Наилучшей моделью является сочетание (Stacking) алгоритмов МО, с учетом линейных и нелинейных влияний анализа переменных.

На основании системного анализа факторов риска ХБП доказано влияние комплекса факторов (генетических, эпигенетических) на клиническое течение ХБП. Предложены новые предикторы для прогнозирования течения заболевания (генетические полиморфизмы *IL4 T589T*, *AGT1 Thr174Thr*, *AGT2 Thr235Thr*, *NO3 C786T*; акушерская и соматическая патология у матери, ранний или поздний возраст на момент беременности; наличие у пациента персистирующей вирусно-бактериальной инфекции; дисплазии соединительной ткани; ВПР ОМС). Дана комплексная оценка влияния эндогенных модифицируемых и немодифицируемых факторов на формирование ХБП у детей.

При выявлении ВПР ОМС у плода при антенатальном скрининге беременных женщин научно обоснована выработка медицинской практики по управлению беременностью, родами и межпрофессиональному взаимодействию педиатра первичного звена здравоохранения и врачей - нефролога, генетика, уролога и специалистов по УЗИ диагностике.

По результатам проведенного исследования решена научная проблема по определению прогностических маркеров формирования и неблагоприятного

течения ХБП. Полученные результаты дополняют знания о понимании патогенеза заболевания.

Разработан новый научно-обоснованный подход в стратегии диагностики, лечения и профилактики ХБП с применением технологий ИИ.

Разработаны алгоритмы персонализированного подхода к лечению и ранней нефропротекции до периода прогрессирования хронического течения заболевания почек с исходом в ХБП с учетом особенностей дебюта заболевания и спектра факторов.

Практическая значимость. Полученные результаты могут использоваться в педиатрической практике, в субспециальностях (нефрология, урология, ревматология, иммунология и др.) и направлены на совершенствование медицинской помощи детям с ХБП, способствуя внедрению новых технологий диагностики и прогнозирования течения в клинической практике первичного звена здравоохранения.

Разработаны и внедрены прогностические критерии неблагоприятных исходов ХЗП с учетом клинических и генетических особенностей. Предложенные предикторы (генетические полиморфизмы *IL4 T589T*, *AGT1 Thr174Thr*, *AGT2 Thr235Thr*, *NO3 C786T*; акушерская и соматическая патология у матери, ранний или поздний возраст на момент беременности; наличие у пациента персистирующей вирусно-бактериальной инфекции; ВПР ОМС; дисплазии соединительной ткани) позволят шире использовать эти методы прогнозирования и диагностики в педиатрической практике.

Предложены и обоснованы алгоритмы междисциплинарного ведения детей с ВПР ОМС и пациентов с ХБП, модели и методы прогнозирования и ранней диагностики ХБП, оптимизации программ персонализированного лечения. Внедрение многоэтапного алгоритма перехода подростков с ХБП во взрослую нефрологическую сеть обеспечивает оптимизацию качества жизни пациентов.

Создание системы прогнозирования течения ХБП на основе алгоритма *PDCA* на трех этапах детской нефрологической помощи с внедрением моделей, калькуляторов, графических инструментов и программ прогнозирования для раннего выявления заболеваний почек, сбора данных, последующего анализа поможет реализовать системный подход к повышению уровня качества медицинской помощи и обеспечит развитие и адаптацию медицинского процесса к новым вызовам здравоохранения, потребностям пациентов, что способствует укреплению здоровья и качества жизни детей с заболеваниями почек. Для математических моделей разработаны программы для ЭВМ, которые размещены на веб-сайте (переход осуществляется по ссылке calculmed.ru).

Предложена и обоснована концепция персонализированной профилактической тактики детям с ХБП, адаптированная в условиях практического здравоохранения и внедренная в практику.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Реализация риска формирования и течения хронической болезни почек регулируется генами: *IL4 T589T*; *AGT1 Thr174Thr, Thr174Met*; *AGT2 Thr235Thr, Met235Thr*; *NO3 C786T, T786T*; *AGTR1 A1166C, C1166C*; *ACE D/D, D/I* и влиянием комплекса модифицируемых факторов повреждения почек (ВПР ОМС, гипертензия, протеинурия, нарушение внутрпочечного кровотока), а также структурированием этапов наблюдения пациента, уровнем его приверженности к лечению в подростковом возрасте при переходе во взрослую сеть здравоохранения.

2. Прогностические модели формирования и течения хронической болезни почек у детей основаны на выявлении комплекса модифицируемых факторов риска, клинико-патогенетических критериях, включенных в разработанную систему поддержки принятия врачебных решений и основаны на реализации многофакторной логической регрессии (MLR) с добавлением метода случайного леса (Random Forest) для снижения количества переменных и учета линейных связей; дерева решений (DT) для учета нелинейных связей; наивного Байеса (NB) и стекирования MLR и DT моделей, - позволяющих оценить индивидуальный риск с точностью ROC-AUC 0,90 - 1,00; повысить эффективность и качество раннего выявления пациентов с хронической болезнью почек.

3. Система поддержки принятия врачебных решений основана на комплексной оценке клинико-параклинических и эпигенетических факторов с выявлением особенностей формирования и исходов заболевания при использовании прогностических моделей, алгоритмов, программных средств и методов ранней диагностики, прогнозирования течения с оценкой риска формирования и прогрессирования хронической болезни почек.

Степень достоверности исследования: Высокая достоверность результатов исследования обеспечена достаточным объемом и адекватным подбором групп наблюдения, применением современных методов сбора и статистической обработки информации, сопоставимостью полученных результатов исследования с литературными данными. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно предоставленными в приведенных таблицах. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Связь с научными программами. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 5 от 27.12.2024 года. Диссертационное исследование выполнено в ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в соответствии с планом научно-исследовательских работ «Применение информационно-вычислительных технологий в медицине: VR в медицинском образовании и социально-бытовой реабилитации, искусственный интеллект, СППВР, медицинская визуализация и телемедицинские сервисы в диагностике и лечении социально-значимых заболеваний (№ государственной регистрации темы 121092800129-5 от 23.09.2021).

Апробация результатов исследования. Основные результаты исследования опубликованы в материалах X Российской конференции (Казань, 2013); конференции молодых ученых «Перспективы развития медицинской науки и практики» (Санкт-Петербург, 2014); VIII съезда научного общества нефрологов России (Москва, 2015); XIX Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2016); XXIII Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Актуальные проблемы абдоминальной патологии) (Москва, 2016); Сборника трудов под редакцией академика РАН В.И. Покровского «Молекулярная диагностика 2017» IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 2017); XIV Российского конгресса (Казань, 2017); XIX съезда с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2022); VII Всероссийского форума «Современная педиатрия. Санкт-Петербург-Белые ночи-2022» (Санкт-Петербург, 2022).

Основные положения были доложены и обсуждены на XIX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2020); XXIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» совместно с I конференцией по социальной педиатрии (Москва, 2021); XX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2021); XIX съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2022); VII Всероссийском форуме «Современная педиатрия. Санкт-Петербург-Белые ночи-2022» (Санкт-Петербург, 2022); XXI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2022); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Профилактическая медицина 2022» (Санкт-

Петербург, 2022); XII Научно-практической конференции РДО для Приволжского федерального округа «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии» (Ульяновск, 2023); XXII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2023); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Профилактическая медицина-2023» (Санкт-Петербург, 2023); II Евразийской конференции женщин-изобретателей и технологических предпринимателей (Москва, 2025).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 37 печатных работ, из них 20 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, в том числе 10 публикаций в журналах, индексируемых в SCOPUS. Получены 4 патента на изобретение, 6 свидетельств о регистрации программ ЭВМ и 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования по изучению потенциальных предикторов ХБП и моделированию прогностических инструментов для ранней диагностики ХБП с помощью методов МО внедрены в учебные материалы на кафедрах факультетской педиатрии, госпитальной педиатрии, детских болезней, педиатрии ИПО института педиатрии, медицинской физики, математики и информатики и Передовой медицинской инженерной школы «Цифровое здравоохранение, нейротехнологии и биотехнологии» ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, а также на кафедре педиатрии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. На региональном этапе внедрены информационно-методические материалы для врачей и студентов, монографии: «Болезни органов мочевой системы у детей», (2015); «Генетика и заболевания органов мочевой системы у детей», (2017); изданы учебное пособие для студентов медицинских вузов «Гломерулонефриты у детей», (2023).

Алгоритмы междисциплинарного ведения детей с ВПР ОМС и пациентов с ХБП, модели и методы прогнозирования, ранней диагностики ХБП у детей, программы персонализированного нефропротективного лечения используются в работе ГБУЗ СОКБ имени В.Д. Середавина (главный врач - д.м.н., профессор Пушкин С.Ю.), в работе регионального детского уронефрологического центра Самарской области; калькулятор расчета риска ХБП у детей - в работе АО «Медицинская компания ИДК» ГК Мать и дитя (главный врач – Тугушев М.Т.); программы для обработки результатов генетического обследования детей с заболеваниями почек и калькулятор расчета риска ХБП у детей используются в Центре гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, г. Москва (главный врач – Заворохин С.И.).

Личный вклад автора состоит в разработке научной идеи. Автором самостоятельно установлена актуальность и сформулирована тема диссертационной работы, определены цель и задачи, подготовлен дизайн и методология исследования, а также установлен перечень необходимых методов. Соискатель лично провела накопление и анализ первичных данных, разработала организационные технологии и методику, осуществила научно-организационную деятельность по разработке инструментов, внедрила результаты диссертационного исследования, осуществляя научно-организационное руководство их использования и лично провела оценку результативности внедрения. Систематизировала результаты диссертации в виде единой СППВР, заключения, выводов, практических рекомендаций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научных специальностей:

3.1.21. «Педиатрия» - Пункт 1. Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни;

Пункт 3. Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения-диагностики, профилактики, лечения, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями;

Пункт 5. Разработка научных, методологических и практических подходов к ведению детей с врожденными пороками развития, наследственно обусловленными болезнями и нарушениями обмена веществ;

Пункт 8. Исследование проблем профессиональной подготовки, ... и потребности для обеспечения качественного решения проблемы охраны здоровья детей и развития педиатрической медицинской науки;

3.3.9. «Медицинская информатика» - Пункт 3. Разработка компьютерных методов, баз данных и программных средств для получения, накопления, обработки, передачи и систематизации медицинских и экологических данных с целью использования в лечебно-диагностическом, реабилитационном, профилактическом, образовательном процессах;

Пункт 5. Разработка алгоритмов профилактики, диагностики, прогнозирования, лечения; моделей и алгоритмов для оценки индивидуального и группового риска;

Пункт 11. Интеллектуальные системы для клинической практики. Системы поддержки принятия клинических решений. Системы в области здоровьесбережения;

Пункт 15. Применение методов системного анализа для решения задач здравоохранения

(входными данными послужил материал научной специальности 3.1.21. «Педиатрия»).

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 267 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных наблюдений, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация содержит 47 таблиц, 34 рисунков. Библиографический указатель включает 206 источников, из них 56 публикации отечественной и 150 зарубежной литературы.

Методология и методы исследования: Методологической основой диссертационного исследования явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне ретроспективного, катамнестического и проспективного наблюдательного когортного исследования. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов работы; сформированы объекты исследования и подобран комплекс современных методов анализа.

В работе использованы клинико-лабораторные, инструментальные, генетические, социологические и статистические методы исследования, с применением технологий ИИ. В работе доказана валидность и надежность применяемых диагностических методов. Определены факторы риска ХБП с последующей их систематизацией и организацией межпрофессионального взаимодействия специалистов в условиях кластерной системы оказания медицинской помощи населению.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты комплексного междисциплинарного исследования по специальностям педиатрия и медицинская информатика. Исследование включает несколько последовательных этапов: клинико-параклинического с анализом клинико-лабораторных и инструментальных, молекулярно-генетических факторов, оценкой лечения, организации преемственности в разные возрастные периоды; моделирование с разработкой моделей и графических инструментов (номограмм), программ ЭВМ, в том числе калькулятора для прогнозирования и ранней диагностики ХБП у детей.

Объем и структура исследования

Предметы исследования: (3.1.21) установление клинических и патогенетических факторов развития ХБП у детей для ранней диагностики прогрессирования заболевания почек; (3.3.9) ранняя диагностика и прогнозирование развития ХБП у детей на основе интеллектуальной поддержки принятия врачебных решений с использованием методов машинного обучения.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

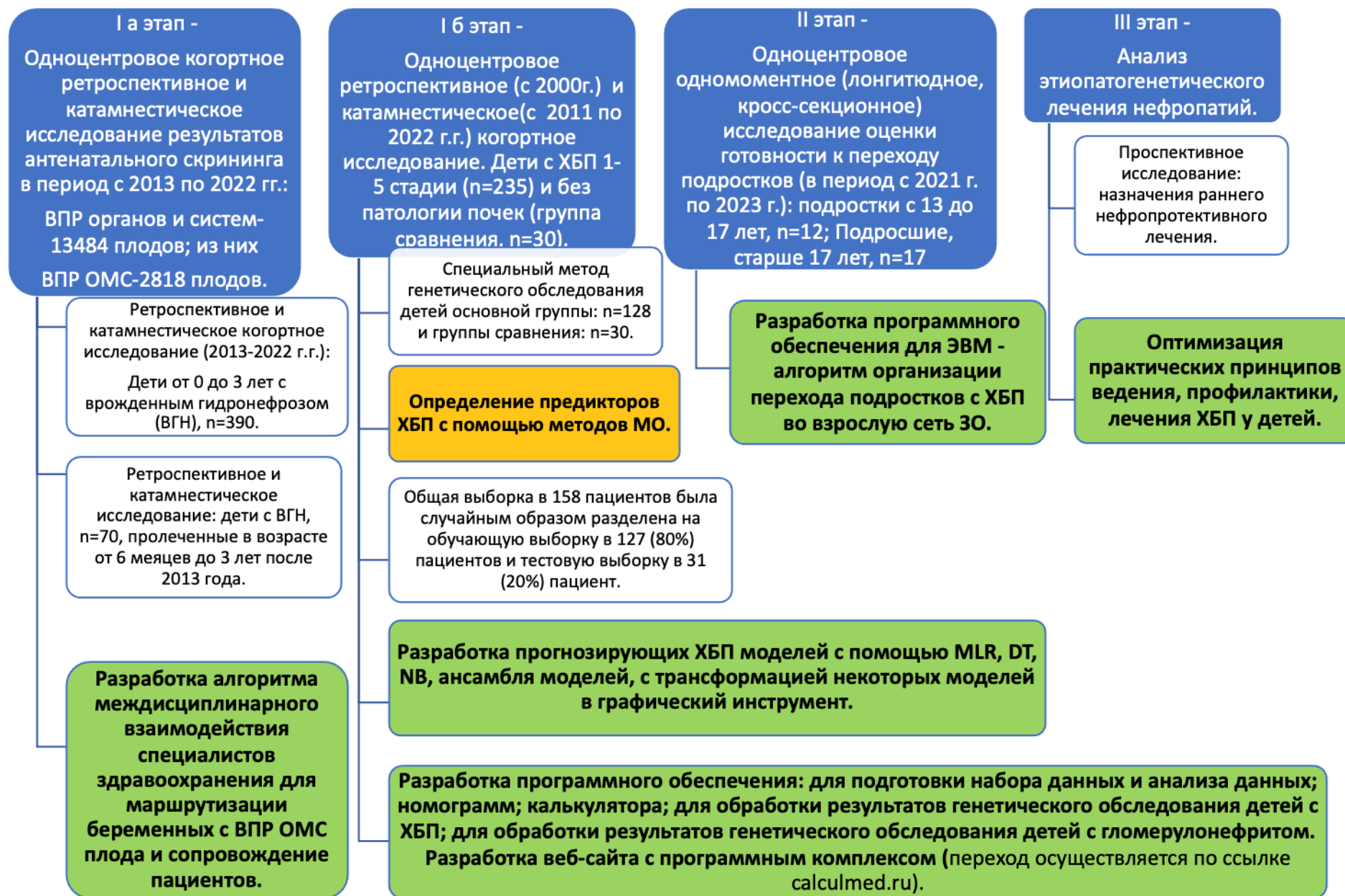


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Первый этап - исследование клинических и эпигенетических особенностей течения ХЗП с исходом в ХБП у детей различных возрастных групп выполнена на базе кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России и государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина (главный врач - профессор С.Ю. Пушкин), являющейся кластером по оказанию специализированной помощи населению Самарской области, специальное генетическое исследование проводилось в генетической лаборатории ГБУЗ СО «МСЧ №2», г. Самара (заведующий лабораторией - Шавкунов С.А.).

Одноцентровое когортное ретроспективное исследование результатов антенатального скрининга беременных женщин с выявленным ВПР ОМС, саkut у плода по Самарской области за 10 лет (в период с 2013 г. по 2022 г.) из отдела генетического консультирования. Из общего числа беременных зарегистрировано ВПР органов и систем у 13 484 плодов, среди которых живорожденных – 11 093, мертворожденных – 320 и элиминированных плодов – 2 071. На втором этапе получены данные антенатального скрининга беременных с выявленными ВПР ОМС, что составило 2818 случаев. Среди них живорожденных 2 624, мертворожденных 30, элиминированных плодов 164. Из них сформировали группу беременных, чьи плоды имели гидронефроз или пиелозктазию. Из 403 случаев ВГН, диагностируемого антенатально, были вычтены элиминированные плоды и мертворожденные, что составило 13 случаев.

Живых детей с ВГН родилось 390 человек. Для оценки ближайших и отдаленных результатов лечения ВГН выполнен анализ данных 359 и 70 детей, соответственно, пролеченных по поводу ВГН.

В основное катамнестическое (период с 2011г. по 2021 г.) **и ретроспективное** (с 2000 г. по 2021 г.) **когортное исследование** включены 265 детей. Основную группу составили 235 детей с патологией почек, группу сравнения - 30 детей без патологии почек в возрасте от 1 до 17 лет. Отбор детей во все группы проводился методом случайной бесповторной выборки. Сравнимые группы были рандомизированы по основным показателям. Пациенты были распределены по группам в зависимости от стадии ХБП, в соответствии с клиническими рекомендациями Национального почечного фонда США (2012) и Российскими национальными рекомендациями по ХБП (2021). Нозологический диагноз верифицировался по диагностическим критериям современной классификации болезней почек на основе данных анамнеза, совокупности и выраженности основных клинических критериев и синдромокомплексов, результатов специальных параклинических исследований. Для диагностики использованы клинические рекомендации: утвержденные МЗ

РФ в 2012 и 2021 гг. и ООО «Союз педиатров России». Кроме того, использована международная классификация KDIGO 2003, 2012, 2021 гг. и Международная статистическая классификация болезней X пересмотра.

Проведен анализ медицинской документации детей за 2011-2021г.г. - истории развития новорожденных (форма 097/у), истории болезни детей (форма №003/у), амбулаторные карты (форма №112). Всем детям проведено комплексное нефрологическое и урологическое обследование, выполнены клинические, биохимические исследования крови и мочи. Определение полиморфизма генов *ACE (D/I)*, *AGT (Thr174Met) и (Met235Thr)*, *AGTR1 (A1166C)*, *NO3 (C786T)*, *END (Lys198Asn)*, *IL-4 (C-589T)*, *TNF (G308A)* проведено 128 детям с патологией почек и 30 детям группы сравнения. Идентификация однонуклеотидных полиморфизмов генов осуществлялась с помощью аллель-специфичной полимеразной цепной реакции амплификации с использованием тест - систем производства НПФ «ЛИТЕХ» после выделения ДНК из биоматериала с помощью наборов «ДНК – ЭСПРЕСС-КРОВЬ». Анализ результатов проводили в процессе постановки ПЦР в реальном времени или после проведения электрофореза в агарозном геле.

Первичное формирование базы данных и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel (Microsoft Office 365).

Критерии соответствия. Критерии включения: плоды с ВПР органов и систем; дети в возрасте от 1 до 17 лет с ВПР ОМС, а так же обструктивным ПН, тубулоинтерстициальным поражением почек, в том числе ассоциированным с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС), нефротическим синдромом (НС), гематурическим вариантом ГН, вторичным ГН на фоне системной красной волчанки (СКВ) на разных стадиях ХБП. Критерии невключения в основное исследование: дети с поликистозной дисплазией почек, тубулопатией и рахитоподобными заболеваниями, постваскулитным нефритом, болезнью Альпорта, болезнью тонких мембран, острым постстрептококковым гломерулонефритом.

Критерии исключения в основное исследование (условия прекращения участия): в основную группу не вошли дети старше 18 лет.

Группу сравнения составили дети без патологии почек, поступившие и прошедшие обследование в нефрологическом отделении Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина.

На втором этапе проводилась оценка лечения и одноцентровое наблюдательное исследование в период с 2011 г. по 2019 г. Включены 80 детей с НС, первичным и вторичным ГН. Дети разделены на две группы: 34 пациента получали стандартное лечение и 46 пациентов получали лечение по специальной программе.

Критерии соответствия. Критерии включения: дети в возрасте от 3 до 17 лет с НС. Критерии исключения других заболеваний почек. Критерии исключения (условия прекращения участия): дети, достигшие возраста 18 лет.

На третьем этапе проведено изучение организации перехода подростков с ХБП во взрослую нефрологическую службу здравоохранения (ЗО). Для оценки готовности к переходу подростков было проведено **одноцентровое одномоментное (кросс-секционное) исследование** в период с 2021 г. по 2023 г. в отделениях нефрологии педиатрического корпуса, консультативной поликлиники и отделении гемодиализа. В исследование были включены 2 группы пациентов с ХБП: 12 подростков и 17 молодых людей.

Критерии соответствия. Критерии включения: Подростки в возрасте от 13 до 17 лет с ХБП 3-5-я стадии; молодые люди (подростшие пациенты) в возрасте от 18 до 22 лет с ХБП 2-3 стадии, переведенные во взрослую нефрологическую службу здравоохранения. Критерии исключения (условия прекращения участия): подростки, достигшие возраста 18 лет; молодые люди, старше 22 лет.

Проведен анкетный опрос с использованием опросника шкалы перехода TRxANSITION Scala (tm), включающего 10 вопросов с вариантами ответов для подростков и 11 вопросов для молодых людей с ХБП (Hill T, Haut C., 2019) и опросников по качеству жизни (для оценки социальной функции) для детей PedsQL™ (версия 4.0. - русская, опросник для подростков в возрасте от 13-до 18 лет) и SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) для молодых людей старше 18 лет (Reinfjell T, Hjemdal O, et al., 2008; Ware JE, Snow KK et al. 2000).

Предметом изучения медицинской информатики стала клиническая часть работы, данные которой были получены из основного ретроспективного и когортного исследования (2011-2021г.г.) детей с ХБП. Оценена информативность более 200 признаков, в том числе анамнестических, состояния здоровья матери в период беременности, антенатальных и перинатальных факторов, особенностей развития ребенка и манифестации заболевания, результатов клинических, лабораторных, иммунологических и генетических методов исследования. Разработаны критерии и инструменты прогностической диагностики ХБП у детей, объединенные в СППВР.

Статистическая обработка результатов проведена средствами языка Питон (Python 3.11.), программное обеспечение предоставлено компанией «Техдепартамент» (г.Москва), программ Excel, StatTech 3.1.6, Jamovi version 2.3.21. Анализ данных проведен путем вычисления средних величин и ошибок с помощью биометрических методов анализа.

Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей: Me [Q1; Q3]. Для сравнения двух несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Качественные показатели описаны с помощью абсолютного числа

с указанием доли (%). Сравнение качественных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ). С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитаны границы 95% доверительного интервала [95% ДИ]. Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Для анализа связи между признаками применяли метод ранговой корреляции Спирмена и Пирсона, однофакторный/многофакторный дисперсионный анализ, метод линейной регрессии.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Построение прогностической модели выполнено по следующей схеме: на первом этапе исходная выборка разделена на обучающую и тестовую выборки в соотношении 80:20; на втором этапе обучающая выборка проверена на сбалансированность в зависимости от количества пациентов с исходом – 1 – есть ХБП и 0 – нет ХБП. Для балансировки базы данных в части обучающей выборки и получения более стабильной модели прогнозирования использован метод SMOTE (Synthetic Minority Over-sampling Technique), (Blagus R., Lusa L., 2013; Swana E.F., Doorsamy W. at all., 2022). Для отбора статистически значимых признаков, совместно влияющих на исход применены несколько методов: однофакторная логистическая регрессия; многофакторная логистическая регрессия; метод RFE (Recursive Feature Elimination), (Senan E.M., Al-Adhaileh M.H. at all., 2021). Модели построены с помощью алгоритмов машинного обучения: многофакторная логистическая регрессия (MLR) со снижением количества переменных с помощью RFE (RandomForest), Дерево решений (DT), Naïve Bayes (NB). Затем построена модель с помощью метода стекинга (Smyth P., Wolpert D.H., 1999), где в качестве метамодели взято среднее от выходных данных базовых моделей MLR и DT. Построенные модели протестированы с использованием независимого тестового набора, пациенты из которого не участвовали при обучении модели. Для оценки качества построенных моделей применен расчет точности, чувствительности, специфичности и ROC AUC с 95% доверительными интервалами (Fawcett T., 2006). 95% доверительный интервал рассчитывался методом Bootstrap при выборке 1000 экземпляров. Пороговое значение, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, было выбрано в соответствии с максимизацией чувствительности и

специфичности (Urazayeva LI, Maksudova AN., 2024). Для оценки клинической полезности модели проведен анализ кривой принятия решений (DCA) (Zhang L., Tang L., 2023).

Модели, построенные с помощью метода NB средствами программы ORANGE v. 3.36.2. трансформированы в графические инструменты (номограммы).

В исследование включены 158 детей. Основную группу составили 128 детей в возрасте от 1 до 17 лет, 88 девочек (68,8%) и 40 мальчиков (31,2%) с установленным нозологическим диагнозом заболевания почек на различных стадиях ХБП. Группу сравнения составили 30 детей в возрасте от 1 до 17 лет, 18 девочек (60,0%) и 12 мальчиков (40,0%) без диагностированной ХБП. Медиана возраста в основной группе составила 6 [5,0; 8,0] лет, в группе сравнения - 5 [5,0; 6,75] лет. Дети статистически значимо не различались по полу и возрасту.

Дизайн исследования включает клиническое, генетическое, ретроспективное, проспективное, катамнестическое, сравнительное исследование, с использованием технологий ИИ, что предполагает интеграцию качественных и количественных методов для максимально многостороннего и глубокого изучения проблемы.

Принципы формирования основной и группы сравнения. В процессе основного исследования был выполнен расчет выборки по двум методикам: К.А. Отдельновой (1980) и N. Fox (2007), (Наркевич А.Н., Виноградов К.А., 2019), который составил 100 и 88 человек, соответственно. Размер выборки для специального генетического обследования составил 128 человека. В группе сравнения специальное обследование проведено 30 пациентам, что оказалось достаточным для достижения статистической мощности при наблюдаемом размере эффекта. Группы пациентов для анкетирования сформированы методом простой случайной выборки, объем выборки, составивший 29 человек оказался достаточным для достижения статистической мощности при наблюдаемом размере эффекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что клинико-параклинические и эпигенетические особенности у детей различных возрастных групп с ХЗП при исходе в ХБП характеризуются высокой частотой ВПР ОМС, в том числе sakut-синдромом (34,04%), ВГН (12%) в сочетании с наследственной отягощенностью по нефрологической патологии, с ранним нарушением функции почек, стойкой артериальной гипертензией, нарушением внутрпочечного кровотока, дисплазией соединительной ткани, протеинурией, персистирующей вирусно-бактериальной инфекцией.

Установлено, что для формирования и прогрессирующего течения ХБП характерны генотипы *D/D* или *D/I* гена *ACE*; *Thr174Thr* (78,1%), *Thr174Met* (20,3%) и *Met235Thr*, *Thr235Thr* гена *AGT*; генотип *A1166C*, *C1166C* (2,3%) гена *AGTR1*; *C786T* (61,1%) и *T786T* (34,0%) гена *NO3*; *T598T* гена *IL4* в сочетании с влиянием модифицируемых факторов (раннее развитие стойкой артериальной гипертензии, нарушением внутривисочечного кровотока, протеинурией, рецидивирующей ренальной инфекцией).

Клинико-генетический анализ показал, что у всех пациентов с ХБП 3-5 стадии, в том числе у пациентов, находящихся на диализе выявлен полиморфизм (*D/D*) гена *ACE*. АГ диагностирована статистически чаще у пациентов с генотипом *D/D* (91,4%, $n=32$) гена *ACE* по сравнению с пациентами, носителями генотипов *D/I* (22,8%, $n=8$) и *I/I* (2,8%, $n=1$) гена *ACE*. Установлена положительная высокая корреляция между аллелем *D* и артериальной гипертензией ($r=0,97$); ОР 2,916 (ДИ: 1,651-5,150); ОШ 3,556 (ДИ:1,391-9,089); хи-квадрат (18,1946 $p<0,001$).

У детей с НС и люпус-нефритом со стойкой выраженной или умеренной протеинурией (более 4 г/1,73м²/24 ч, $n=21$) выявлен генотип *D/D* (57,1%) по сравнению с пациентами – носителями генотипа *I/I* (8,6%, $n=3$) гена *ACE* ($p<0,001$). Установлена положительная средняя корреляция между аллелем *D* и протеинурией ($r=0,59$); ОР 6,710 (ДИ: 2,276-19,781); ОШ 3,086 (ДИ:1,147-8,301); хи-квадрат (24,617, $p<0,001$).

Прогрессирующий характер течения заболевания почек со снижением функции почек выявлен у 68,5% ($n=24$) пациентов с генотипом *D/D* гена *ACE* (*D/I*) фоне нефропротективной терапии. Установлена положительная высокая корреляция между аллелем *D* и снижением СКФ ($r=0,8$); хи-квадрат (34,458, $p<0,001$). Доказана сильная корреляционная связь полиморфных маркеров *D/D* или *D/I* гена *ACE*, аллелей *174Met* и *235Thr* гена *AGT*, аллеля *1166C* гена *AGTR1* со структурными эхографическими нарушениями почек: фокальное истончение паренхимы с нарушением корково-медуллярной дифференцировки, гиперэхогенностью и обеднением ренального кровотока (70%), уменьшением линейных размеров и объема почки на стороне поражения (90%), неровностью контуров почки (46%), ($p<0,001$). Неблагоприятное течение болезни и влияние данных генотипов можно объяснить высокой активацией РАС и повышением уровня в крови АПФ, ангиотензиногена с увеличением плотности рецепторов 1 типа в сосудистом русле, что, соответственно, приводит к спазму сосудов, ишемии почек.

Для оптимизации лечения детей с ХБП на примере нефротического синдрома при использовании нефропротективной стратегии при стойком нарушении кровотока в почках по данным ДГ сосудов почек, повышении или

снижении СКФ предложено раннее добавление в схему лечения иАПФ для нормализации показателей параметров почечного кровотока в комплексе с базисной иммуносупрессивной терапией. Ингибитор АПФ действуют на два главных фактора прогрессии ХБП (системную, внутриклубочковую гипертензию и протеинурию), блокируя потенциально негативные эффекты ангиотензина II. Доказано, что применение селективных иммуносупрессоров в комплексе с ингибитором АПФ повышает эффективность терапии рецидивирующих форм нефротического синдрома.

При анализе взаимосвязи анамнестических признаков, результатов лабораторных и генетических исследований с особенностью течения заболевания почек у детей установлено, что беременность у матерей детей основной группы имела неблагоприятное течение: токсикоз первой половины беременности (в 61,7% случаев против 10,0% в группе сравнения ($p < 0,001$; ОШ=14,51); анемия (70,3% против 10,0%, $p < 0,001$; ОШ=21,32); сочетание акушерской и соматической патологии у матери (68,0% против 10,0%, $p < 0,001$; ОШ=19,1).

Аллергические реакции встречались в основной группе детей в 3 раза чаще (33,6% против 10,0%, $p = 0,013$; ОШ=4,55), отиты в раннем возрасте – в 4 раза чаще (41,4% против 10,0%, $p = 0,001$; ОШ=6,3). Персистирующая вирусно-бактериальная инфекция в основной группе наблюдалась в 28,9% случаев против 10,0% в группе сравнения ($p = 0,036$; ОШ=3,66); значительно чаще дети основной группы имели нарушения физического развития в виде дефицита массы и замедления роста (76,6% против 10,0%, $p < 0,001$; ОШ=29,4). Среди детей с ХБП преобладали дети с дисплазией соединительной ткани (сандалевидная щель (46,9% против 10,0%, $p < 0,001$; ОШ=7,94), плоскостопие (43,8% против 10,0%, $p = 0,001$; ОШ=7,0), повышенная эластичность кожи (30,5% против 10,0%, $p = 0,022$; ОШ=3,94), выраженная венозная сеть (39,1% против 10,0%, $p = 0,002$; ОШ=5,77).

Анализ связи генетических полиморфизмов с ХБП показал, что основная группа детей статистически значимо отличалась от группы сравнения по ряду полиморфных маркеров: *AGT1 Thr174Thr* в основной группе встречался в 78,1% против 57,0% в группе сравнения (ОШ=2,73; $p < 0,021$); *AGT1 Thr174Met* в 20,3% против 43,0% (ОШ=0,33; $p = 0,017$); *R1 AGT2 C1166C* в 2,3% против 17,0% (ОШ=0,12; $p = 0,007$); *NO3 C786T* в 61,1% против 30,0% (ОШ=3,58; $p = 0,005$); *NO3 T786T* в 34,0% против 67,0% (ОШ=0,26; $p = 0,002$).

Анализ распределения полиморфных маркеров (*G308A* гена *TNF*, *D/D* гена *ACE*, *Lys198Asn* гена *END*, *C598T* гена *IL4*, *Met235Thr* гена *AGT2*) в обеих группах показал, что полиморфный маркер *Thr235Thr* гена *AGT2* статистически чаще наблюдался в основной группе, по сравнению с полиморфным маркером *Met235Met* гена *AGT2* - в группе сравнения, $p < 0,05$.

Множественный логистический регрессионный анализ показал, что при прогрессировании течения заболевания почек достоверно отличается от детей группы сравнения: порядковый номер родов ($\beta=3,032$; $p<0,001$), нарушение физического развития у ребенка ($\beta=11,236$; $p<0,001$).

По данным ROC-анализа установлено, что наличие у пациента протеинурии в суточной моче ($AUC = 0,93$) и нарушение физического развития ребенка (в т.ч. замедление роста), ($AUC = 0,83$) имеют диагностическое значение при ХБП без учета взаимодействия с другими факторами (табл. 1).

Таблица 1. Результаты ROC-анализа разделяющих переменных

Переменная	ROC-AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %
Суточная потеря белка	0,930 [0,906; 0,956]	85,9 [81,1; 91,1]	100,0 [100,0; 100,0]
Нарушение физического развития	0,833[0,773; 0,886]	76,6 [70,1; 82,8]	90,0[80,0;97,1]

При анализе связи эхографических результатов исследования почек у детей с ХБП установлены статистически значимые прямые связи умеренной степени выраженности с результатами ультразвукового исследования (длина почки $r = 0,369$, ширина почки $r = 0,407$, толщина паренхимы $r = 0,367$), с кровотоком в сегментарных артериях в средней трети по результатам цветного доплеровского картирования ($r = 0,338$). Определена высокая прямая взаимосвязь между сосудистым сопротивлением на разных уровнях кровотока (R_i в стволе и R_i в сегментарных почечных артериях $r = 0,658$ [0,56; 0,726], $p<0,001$). Оценка в динамике структурных изменений почек показала, что при прогрессировании ХБП толщина паренхимы почек является информативным признаком ($p = 0,04$). В основной группе у половины детей выявлено уменьшение паренхимы почек ≤ 16 мм (63 (49,22%), ОШ = 2,41 [1,03; 5,66], $p = 0,04$).

Для подтверждения ценности эхографических предикторов ХБП проведен анализ с применением однофакторной логистической регрессии (табл. 2). Статистически значимый коэффициент детерминации определен для признаков: размеры и структура почек, внутривисцеральный кровоток по результатам УЗИ.

Таблица 2. Результаты анализа с применением однофакторной логистической регрессии

Факторы	B	Exp (B) [95% ДИ]	R^2	p
Длина почки	0,029	1,029 [1,006; 1,053]	0,041	$p = 0,014$
Ширина почки	0,046	1,047 [1,005; 1,091]	0,032	$p = 0,030$
Паренхима почки	0,12	1,127 [1,012; 1,256]	0,030	$p = 0,03$
Скорость кровотока в верхней трети сегментарных артерий	2,926	18,653 [0,603; 577,031]	0,018	$p = 0,095$

По данным многофакторного регрессионного анализа доказано, что эхографическими признаками ХБП при совместной регистрации является скорость кровотока по сегментарным артериям в верхней трети почки ($B = 2,926$).

При построении концептуальной и математической модели хронической болезни почек у детей установлено, что выявленные факторы ХБП могут быть использованы для разработки инструментов (базы данных, моделей, алгоритмов и программных средств), помогающих врачу выделить детей группы высокого риска по формированию и прогрессированию хронической патологии почек.

При обследовании детей с гематурией выявлено, что факторами, которые ассоциируют с развитием ХБП являются протеинурия и полиморфный маркер *T598T* гена *IL4*. С помощью методов МО построена прогностическая модель ДТ на трех переменных, совместно влияющих на ХБП: гематурия, протеинурия, полиморфный маркер *T598T* гена *IL4*. При этом каждая объясняющая переменная имеет свою прогностическую важность, рисунок 2. Построенная модель ДТ протестирована на тестовой выборке. Результаты тестирования представлены на рисунке 3.

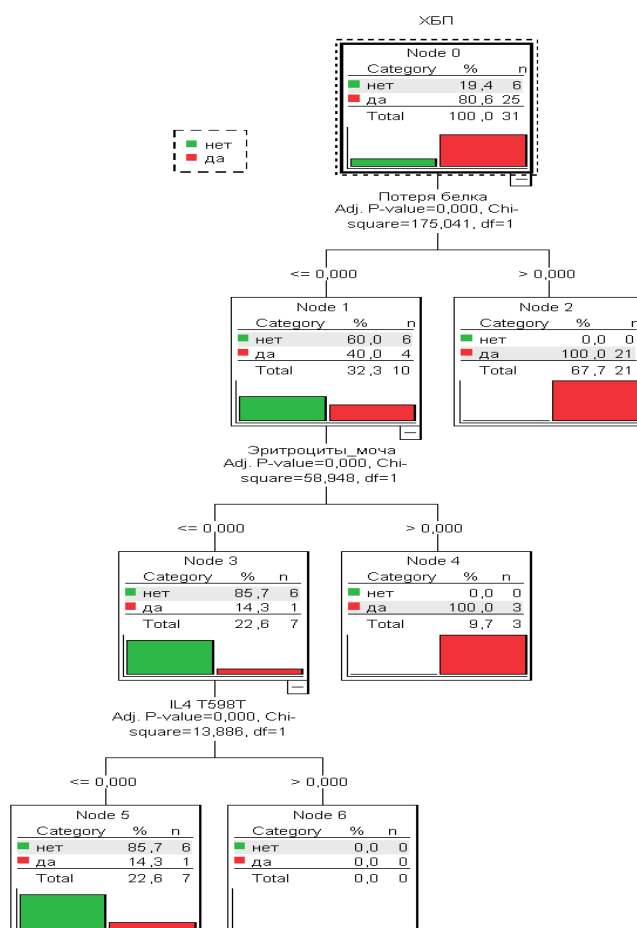
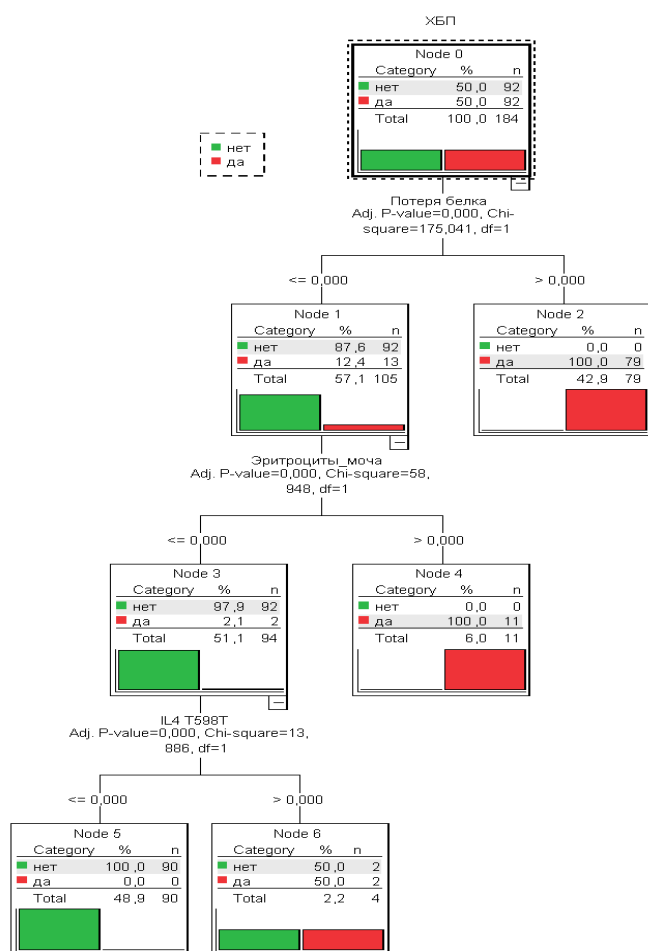


Рисунок 2. Дерево решений (модель) на обучающей выборке

Рисунок 3. Дерево решений (модель) на тестовой выборке

Для оценки информативности построенной модели рассчитаны матрицы путаниц отдельно на обучающей и тестовой выборке, (рис. 4).

Для оценки клинической полезности модели прогнозирования ХБП у детей, использован анализ кривой принятия решения, (рис. 5).

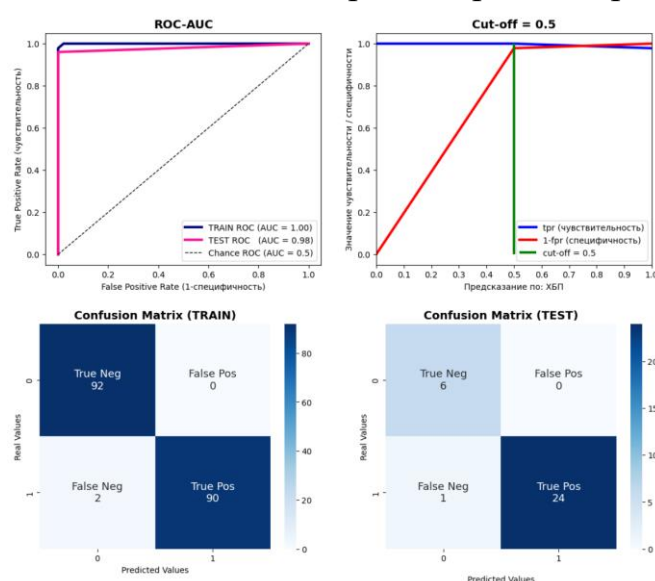


Рисунок 4. Матрица путаницы для обучающей и тестовой выборки

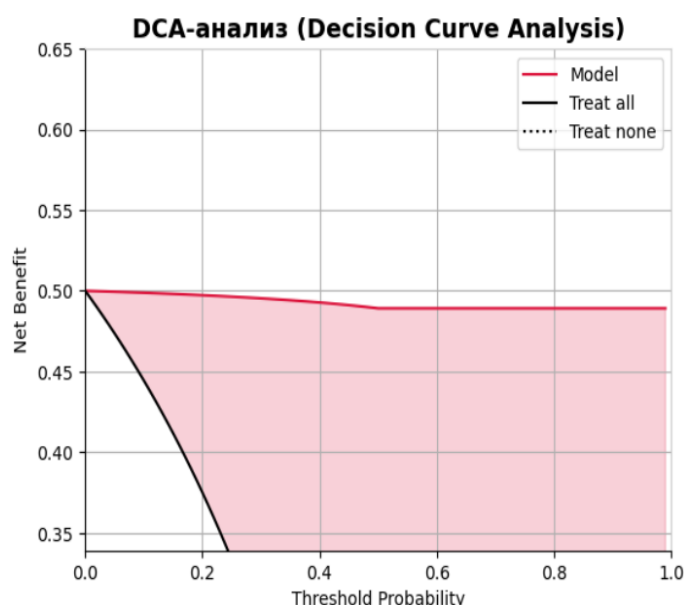


Рисунок 5. Кривая принятия решений, отображающая клиническую выгоду от предпочтений врача

С помощью ROC – анализа определены прогностические характеристики модели DT, ROC-AUC на тестовой выборке составляет 0.98. При точке отсечения (cut-off) 0.5 – модель прогнозирует ХБП на обучающей выборке с точностью 98.9% [97.3; 100.0]%, чувствительностью 97.8% [95.1; 100.0]%, специфичностью 100.0% [100.0; 100.0]%, ROC-AUC = 100.0% [99.9; 100.0]%; описывает 95.7% [89.1; 100.0]% дисперсии.

Среди предложенных генетических переменных, контролирующих провоспалительные и противовоспалительные механизмы воспалительных процессов, модель DT выбрала полиморфный маркер *T598T* гена *IL4*, который, по собственным и литературным данным, ассоциирует с нарушением воспаления, апоптозом и формированием фиброза, ассоциирован с прогрессирующим течением заболевания (Батаева Е.П., Витковский Ю.А., 2010; Седашкина О.А., Маковецкая Г.А. и др., 2015).

В клинической группе пациентов с рецидивирующим течением воспалительного процесса построена диагностической модели MLR на трех переменных: СОЭ ($\beta=0,392$; $p<0,001$); протеинурия ($\beta=1,225$; $p<0,001$); дисплазия соединительной ткани ($\beta=5,792$; $p<0,001$). Однако, чувствительность переменных составляет 53,9-76,6%, специфичность 70-100%. При этом точность ни одного из факторов не превышает 80%.

Формула модели MLR (1) имеет следующий вид:

$$\text{Вероятность диагностики ХБП} = 1 / (1 + e^{-(x)}) \text{, где} \quad (1)$$

$x = + 10.649 + 5.792*(\text{дисплазия соединительной ткани}) + 0.392*(\text{СОЭ}) + 1.225*(\text{протеинурия})$.

Для оценки информативности построенной модели рассчитаны матрицы путаницы отдельно на обучающей и тестовой выборках, Рисунок 6.

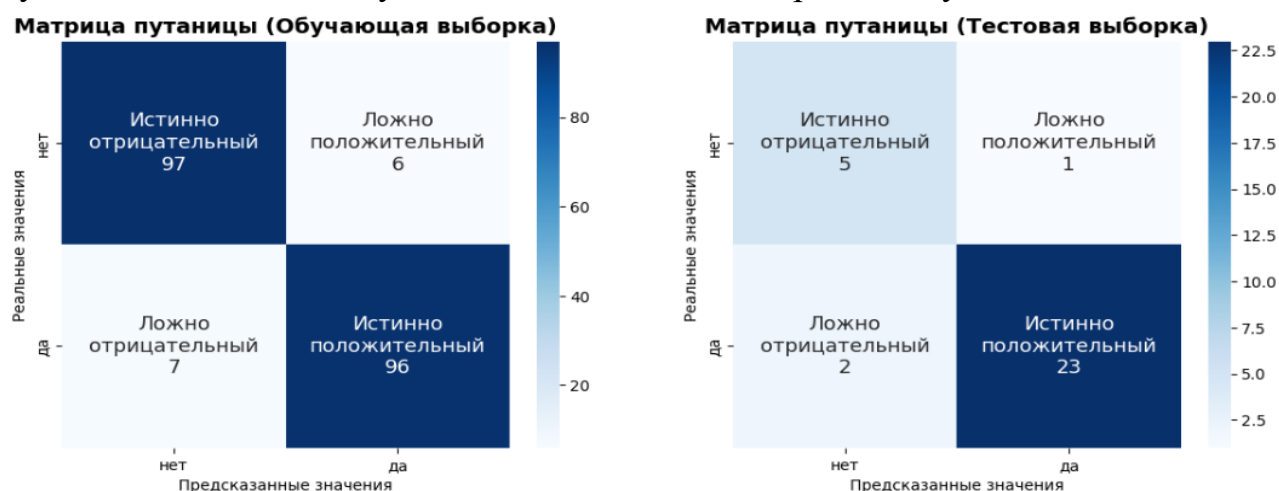


Рисунок 6. Матрица путаницы для обучающей и тестовой выборки

На основе матриц путаницы были рассчитаны метрики качества построенной модели: на обучающей выборке из 206 записей модель MLR диагностирует с точностью 93.7% [90.8; 96.1]%, чувствительностью 93.2% [88.7; 97.1]%, специфичностью 94.2% [90.4; 98.0]%, ROC-AUC = 95.9% [93.2; 98.1]%, описывает 74.8% [63.1; 84.5]% дисперсии, (рис. 7). На тестовой выборке из 31 пациента модель показала точность 90.3% [80.6; 96.8]%, чувствительность 92.0% [81.5; 100.0]%, и специфичность 83.3% [50.0; 100.0]%, ROC-AUC = 90.0% [77.2; 100.0]%. Прогностические характеристики модели MLR определены с помощью ROC – анализа, ROC-AUC на тестовой выборке составляет 0.90. Значение точки отсечения (cut-off) вероятности ХБП равно 0.25 (рис. 7), это означает, что при получении значения < 0.25 , вероятность развития ХБП отсутствует, а при значении ≥ 0.25 - риск развития ХБП высокий.

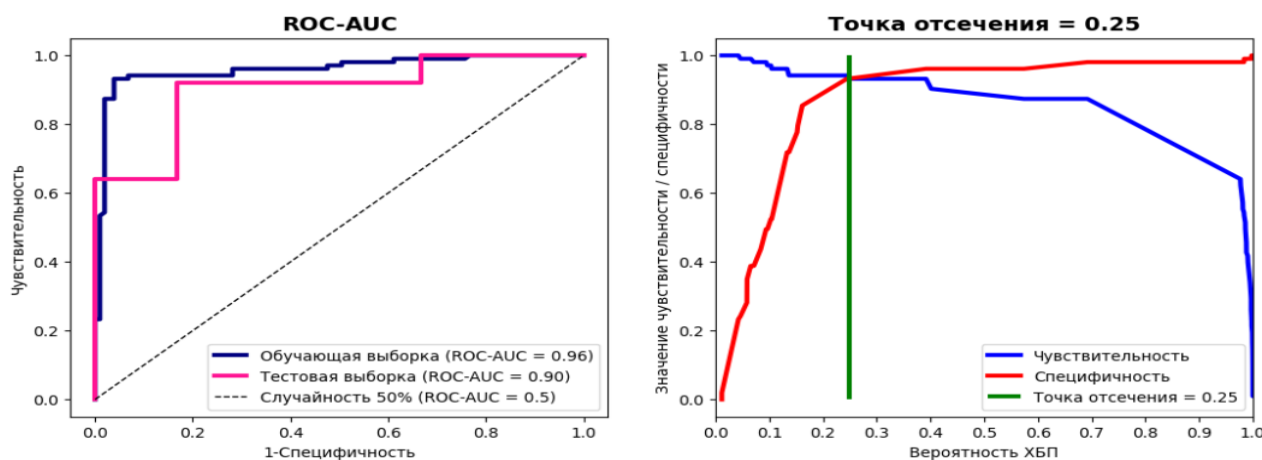


Рисунок 7. ROC-кривые и Cut-off (точка отсечения) для диагностической модели в обучающей и тестовой выборках

Полученные значения качества модели на обучающей (ROC-AUC = 95.9% [93.2; 98.1]%, $p < 0,001$) и тестовой (ROC-AUC = 90.0% [77.2; 100.0]%, $p < 0,001$) выборках соответствуют отличной дискриминационной способности модели, а отсутствие значимых различий параметра ROC-AUC в когортах обучения и тестирования свидетельствует о ее устойчивости при проверке.

Для оценки клинической полезности модели использован анализ кривой принятия решения. Анализ проводился путем расчета чистых преимуществ модели предсказания ХБП по сравнению с порогами риска в комбинированных наборах обучения и тестирования. Анализ кривой решения определил, что диапазон пороговых вероятностей составляет от 0 до 0,96, в которых модель имеет большую ценность, чем «лечить всех» или «не лечить никого», (рис. 8).

Таким образом, построена модель, предсказывающая на обучающей выборке с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью ХБП у детей.

Разработка модели для оценки индивидуального риска развития ХБП у детей с помощью ансамблевого метода машинного обучения путем стекинга

Метод стекирования применен для повышения устойчивости и стабильности результатов работы модели. Если для ансамблирования использовать как линейную, так и нелинейную модель, то итоговая модель будет учитывать как линейные, так и нелинейные зависимости между предикторами и исходом, что преодолест недостаток моделей MLR и DT.

Модель разработана для клинической группы детей с рецидивирующими воспалительными процессами и с гематурией. Для модели выбраны переменные: дисплазия соединительной ткани, протеинурия, гематурия, СОЭ и натрий сыворотки крови.

Модель MLR построена на трех переменных: замедление роста у ребенка, СОЭ, потеря эритроцитов с мочой и формула (2) имеет следующий вид:

$$\text{Вероятность ХБП} = 1 / (1 + e^{(-x)}), \text{ где} \quad (2)$$

$x = + 10.649 + 5.792 * (\text{дисплазия соединительной ткани}) + 0.392 * (\text{СОЭ}) - 3.144 * (\text{эритроциты в моче}).$

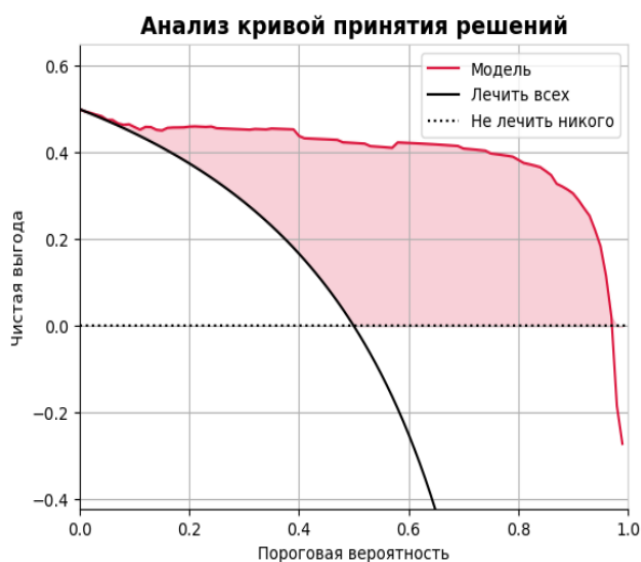


Рисунок 8. Кривая принятия решений, отображающая клиническую выгоду от предпочтений врача

С помощью ROC – анализа определены прогностические характеристики модели MLR, ROC-AUC на тестовой выборке составляет 0.90, при точке отсечения (cut-off) 0.25.

Модель DT построена на двух переменных: потеря белка с мочой и натрий сыворотки. С помощью ROC – анализа определены прогностические характеристики модели DT, ROC-AUC на тестовой выборке составляет 0.96, при точке отсечения (cut-off) 0.81.

Для повышения устойчивости работы прогностической модели за счет учета как линейного, так и нелинейного влияния переменных на исход, построена модель Stacking, как среднее от моделей MLR и DT (3) и имеет следующий вид:

$$\text{Вероятность ХБП} = (MLR + DT) / 2 \quad (3)$$

Для оценки информативности построенной модели рассчитаны матрицы путаницы отдельно на обучающей и тестовой выборках (рис. 9).

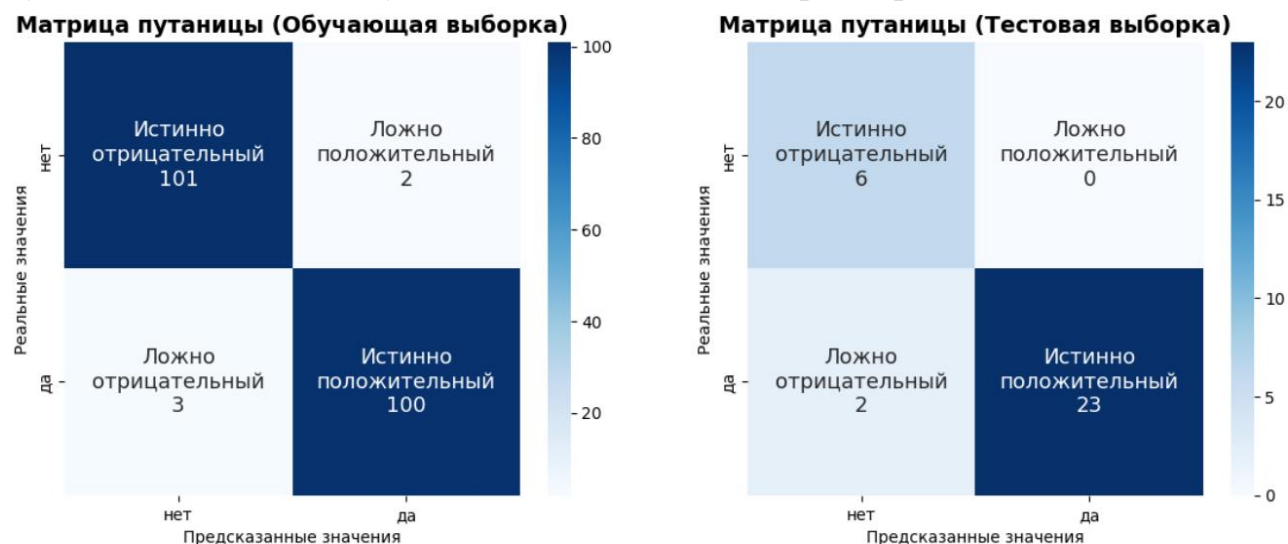


Рисунок 9. Матрица путаницы для обучающей и тестовой выборок

На основе матриц путаницы рассчитаны метрики качества построенных моделей (таб. 3).

Таблица 3. Метрики оценки качества прогностических моделей

	MLR		DT		Stacking	
Мера оценки	Обучение	Тестирование	Обучение	Тестирование	Обучение	Тестирование
ROC-AUC	95.9% [93.2; 98.1]%	90.0% [77.2; 100.0]%	97.3% [96.1; 98.5]%	96.0% [91.2; 100.0]%	99.6% [99.1; 100.0]%	98.7% [95.2; 100.0]%
Точность	93.7% [90.8; 96.1]%	90.3% [80.6; 96.8]%	93.2% [90.3; 96.1]%	87.1% [77.4; 96.8]%	97.6% [96.1; 99.0]%	93.5% [87.1; 100.0]%
Чувствительность	93.2% [88.7; 97.1]%	92.0% [81.5; 100.0]%	86.4% [80.8; 91.9]%	84.0% [71.4; 96.0]%	97.1% [94.2; 99.1]%	92.0% [82.1; 100.0]%

Специфичность	94.2% [90.4; 98.0]%	83.3% [50.0; 100.0]%	100.0% [100.0; 100.0]%	100.0% [100.0; 100.0]%	98.1% [95.8; 100.0]%	100.0% [100.0; 100.0]%
R ²	74.8% [63.1; 84.5]%		72.8% [60.9; 84.3]%		90.3% [83.8; 96.1]%	

В итоге, модель Stacking показывает более высокие оценки качества, чем отдельно модели MLR и DT (рис. 10), в точке отсечения (cut-off) 0.46 (рис. 11).

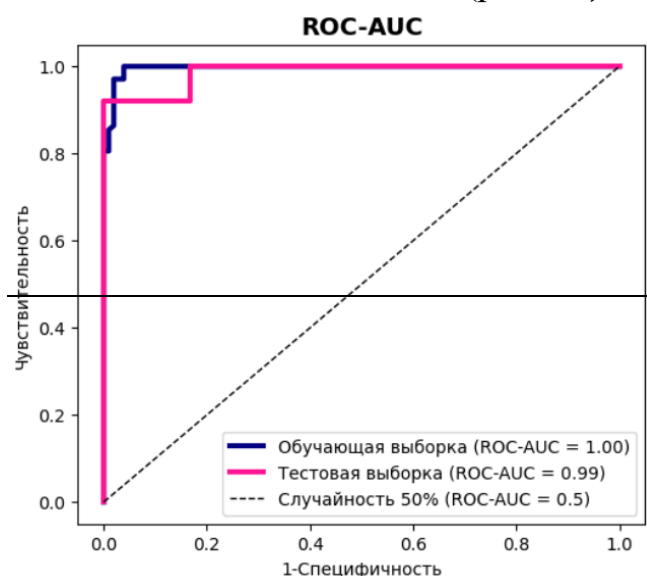


Рисунок 10. Характеристика площади под кривой ROC-AUC для модели Stacking

Для оценки клинической полезности модели использован анализ кривой принятия решения. Анализ проводился путем расчета чистых преимуществ модели прогнозирования риска по сравнению с порогами риска в комбинированных наборах обучения и тестирования. Анализ кривой решения показал, что диапазон пороговых вероятностей составляет от 0 до 1, в которых модель имеет большую ценность, чем «лечить всех» или «не лечить никого», рисунок 12. Факторы, выявленные в моделях, совместно могут быть показателями риска ХБП.

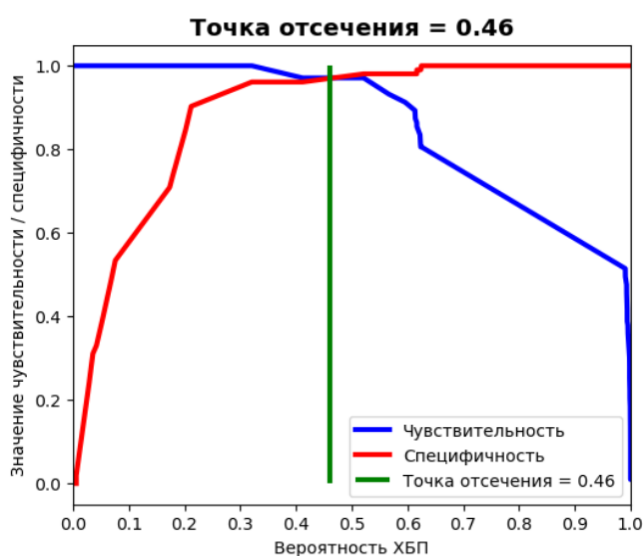


Рисунок 11. Значение точки отсечения для модели Stacking

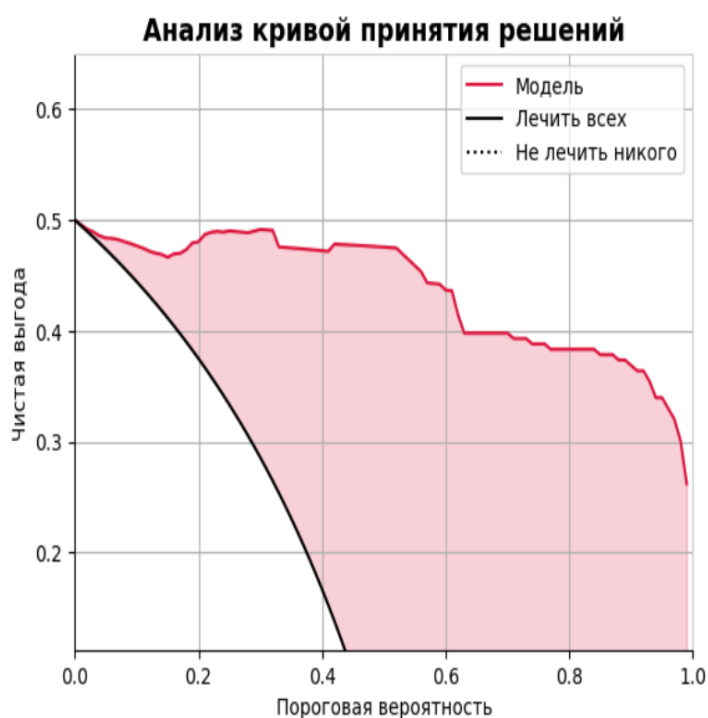


Рисунок 12. Анализ кривой принятия решений для модели Stacking

Разработка графического инструмента (номограммы) для прогнозирования ХБП у детей

На основе модели, построенной с помощью алгоритма NB на пяти переменных: протеинурия, гематурия, нарушение физического развития, наследственность, анемия у матери во время беременности построена прогностическая модель, которая трансформирована в графический инструмент (номограмму) средствами программы ORANGE v. 3.36.2.

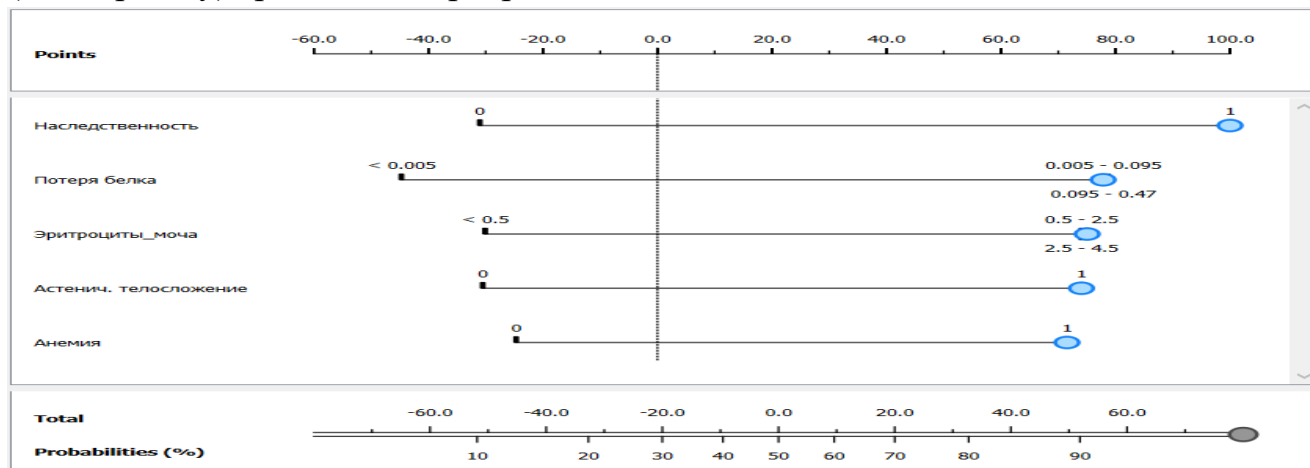
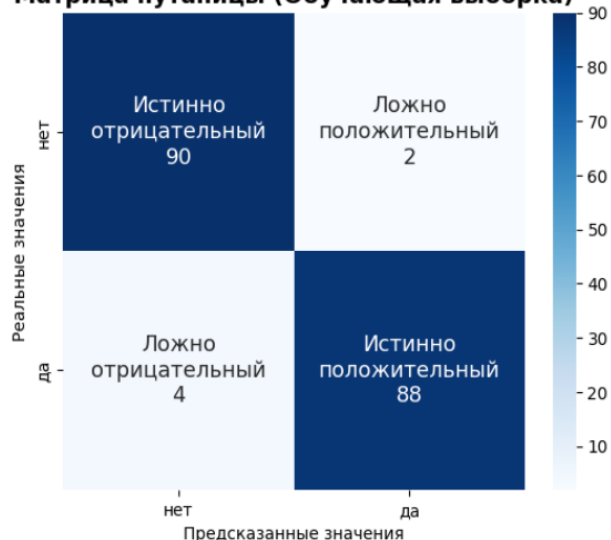


Рисунок 13. Номограмма для прогнозирования хронической болезни почек у детей

Примечание: Наследственность - Наследственный анамнез по заболеваниям почек; Потеря белка – суточная потеря белка с мочой; Эритроциты_моча – эритроциты в моче (гематурия); Астенич. телосложение – нарушение физического развития; Анемия – анемия у матери во время беременности.

Номограмма (рис. 13), позволяет прогнозировать ХБП у детей с точностью 96.7% [94.6; 98.9]%, чувствительностью 95.7% [92.0; 98.9]%, специфичностью 97.8% [95.1; 100.0]%, (рис. 14).

Матрица путаницы (Обучающая выборка)



Матрица путаницы (Тестовая выборка)



Рисунок 14. Матрица путаницы для обучающей и тестовой выборки

Площадь под кривой ROC-AUC = 99.9% [99.7; 100.0]%. Построенная модель

описывает 87.0% [78.1; 95.6]% дисперсии. При проверке на тестовой выборке модель демонстрирует несколько меньшую точность 87.1% [77.4; 96.8]%, чувствительность 84.0% [70.4; 95.7]%, специфичность 100.0% [100.0; 100.0]%. С помощью ROC – анализа определены прогностические характеристики модели, площадь под кривой ROC-AUC составляет на тестовой выборке 98.7% (рис. 15). Для оценки клинической полезности модели использован анализ кривой принятия решения (рис. 16). Получен диапазон пороговых вероятностей от 0 до 1, в которых модель имеет большую ценность, чем «лечить всех» или «не лечить никого».

Полученные результаты свидетельствуют о том, что гематурия, наследственность, анемия у матери при беременности и дисплазия соединительной ткани у ребенка являются иницирующими независимыми факторами ХБП у детей.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что гематурия, наследственность, анемия у матери при беременности и дисплазия соединительной ткани у ребенка являются иницирующими независимыми факторами ХБП у детей.

Принцип использования номограммы в практике: для каждого пациента необходимо найти положение каждой переменной на соответствующей оси, провести перпендикуляр к оси абсцесс для определения количества баллов, затем суммировать общее количество баллов от всех переменных, далее спроецировать общее количество баллов на линию вероятности ХБП, чтобы определить риски.

Примеры использования номограммы:

Пример 1 изображен на рис. 17. Мальчик, 9 лет. У пациента Наследственность=0 (нет), Потеря белка=0,36 г/л, Эритроциты в моче=4,75, Нарушение ФР (дисгармоничное с астеническим телосложением, замедление

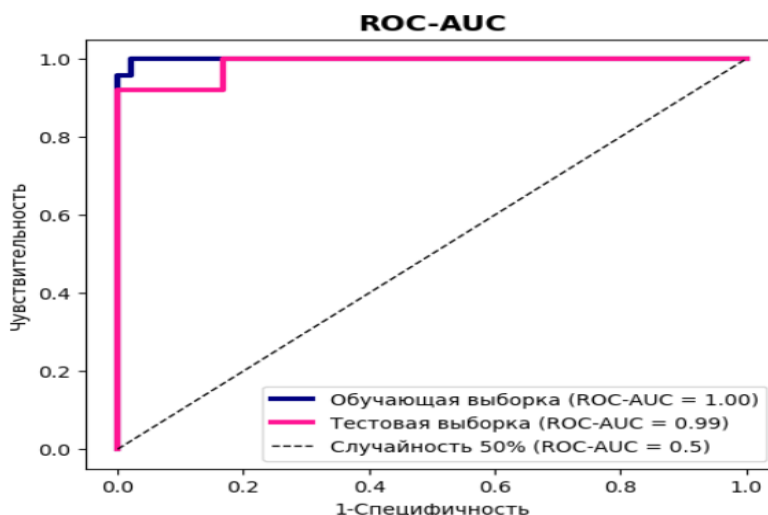


Рисунок 15. ROC-AUC кривые для прогностической номограммы в обучающей и тестовой выборках

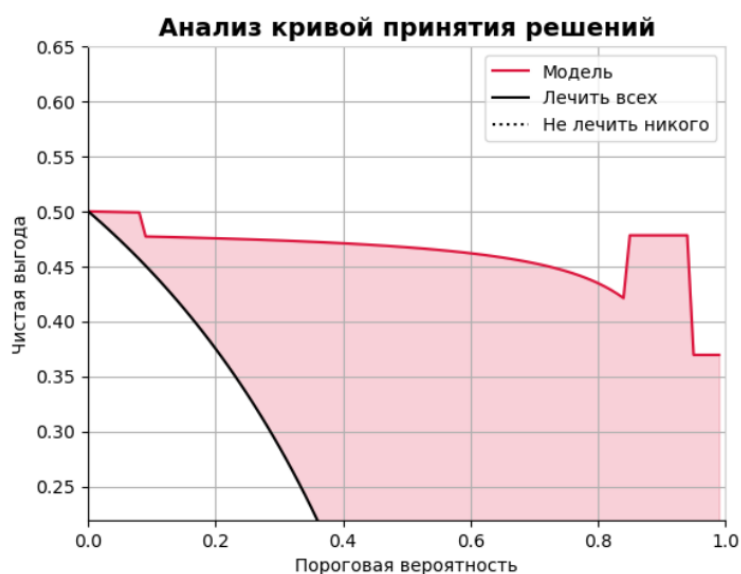


Рисунок 16. Кривая принятия решений, отображающая клиническую полезность модели

роста)=0 (нет), Анемия при беременности у матери=0 (нет) Сумма баллов составила 28, что соответствует 76% вероятности эволюции заболевания в ХБП. $76\% \geq 50\%$, значит у данного пациента имеет место высокая вероятность ХБП.

Пример 2 изображен на рис. 18. Мальчик, 9 лет. У пациента Наследственность=0 (нет), Потеря белка=0 г/л, Эритроциты в моче=4,75, Дисгармоничное ФР с астеническим телосложением =0

(нет), Анемия при беременности у матери=0 (нет). Сумма баллов составила 55, что соответствует 8% вероятности эволюции заболевания в ХБП. $8\% < 50\%$, у данного пациента имеет место низкая вероятность ХБП.

Таким образом, построенная номограмма характеризует течение ХБП и имеет прогностическое значение, позволяющее выделять группы пациентов низкого и высокого рисков по развитию ХБП.

Применение номограмм при построении прогностических моделей перспективно в медицине для оценки течения и диагностики заболевания. Благодаря их наглядности и возможности учета совместных сложных взаимосвязей между переменными, номограммы являются информативным инструментом для оптимизации диагностики и прогнозирования течения заболеваний.

Разработка графического инструмента (номограммы) для прогнозирования ХБП у детей

Для детей с гематурией, на основе переменных: протеинурия, гематурия и полиморфный маркер *T598T* гена *IL4* с помощью алгоритма NB на обучающей выборке построена прогностическая модель, которая трансформирована в графический инструмент (номограмму) средствами программы ORANGE v. 3.36.2. (рис. 19).

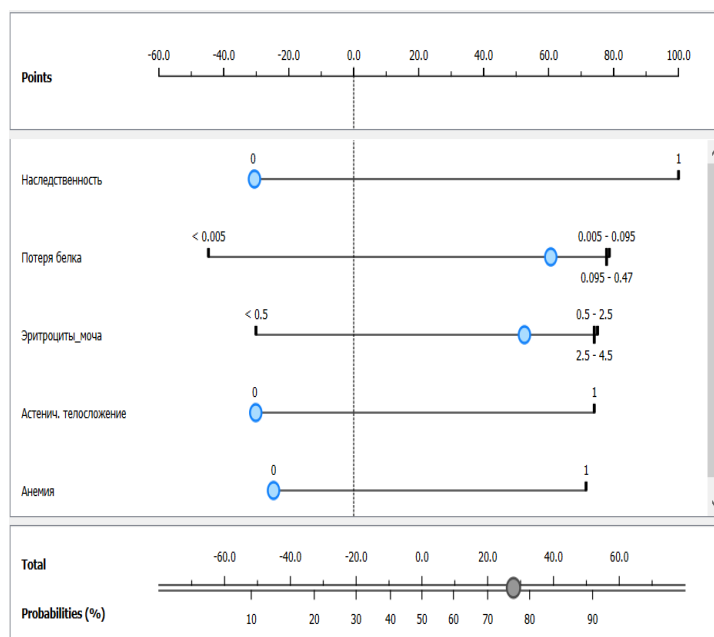


Рисунок 17. Пример 1

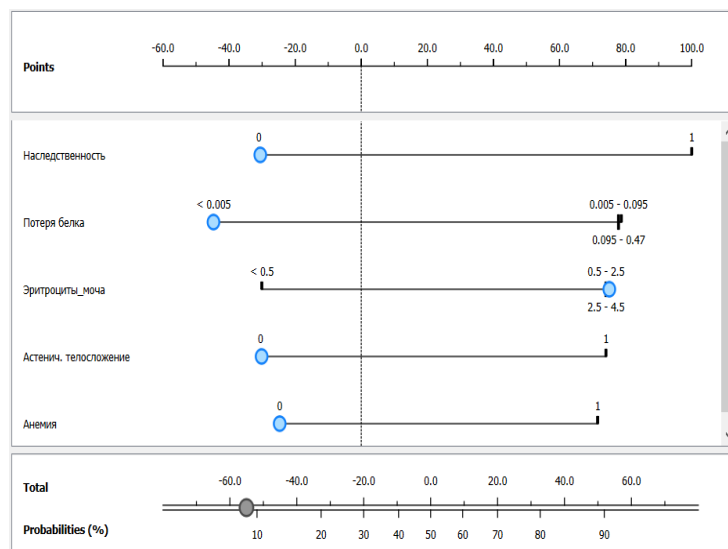


Рисунок 18. Пример 2

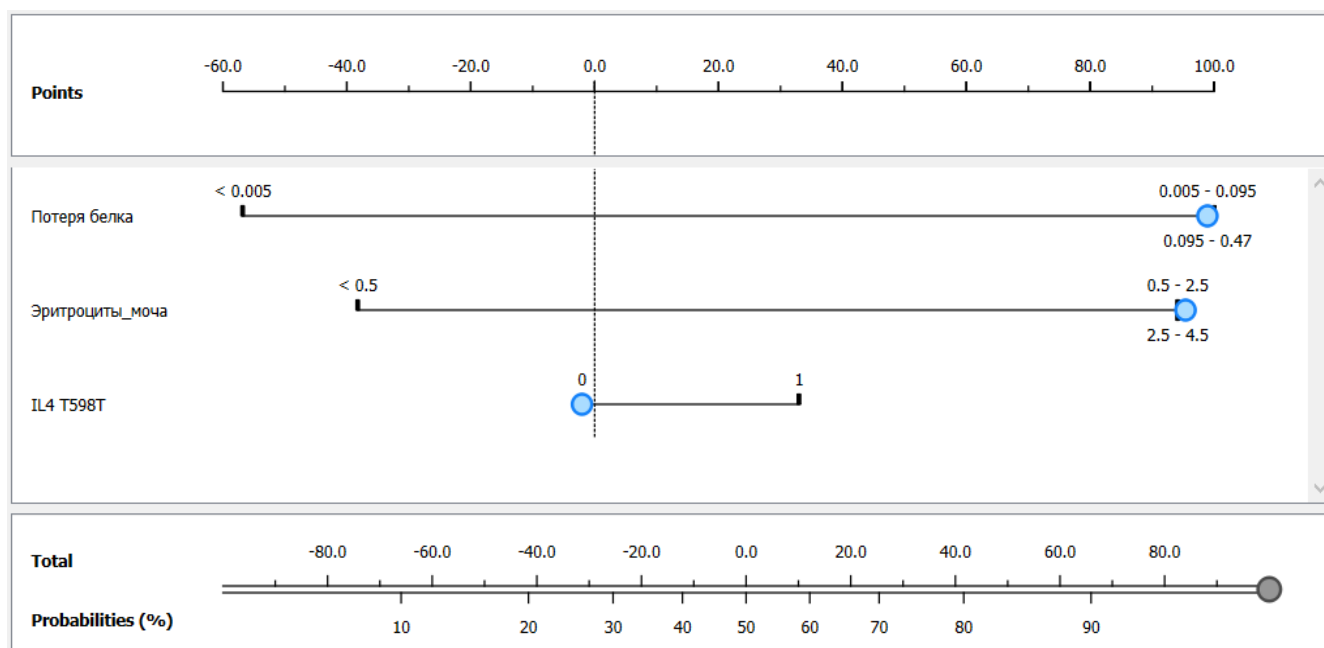


Рисунок 19. Номограмма для прогнозирования хронической болезни почек у детей
Примечание: Потеря белка – протеинурия; Эритроциты_моча – гематурия; *IL4 T598T* – полиморфный маркер гена *IL4*.

Номограмма позволяет прогнозировать ХБП у детей с точностью 98,9% [97,3; 100,0]%, чувствительностью 97,8% [95,1; 100,0]%, специфичностью 100,0% [100,0; 100,0]%. Площадь под кривой ROC-AUC = 99,9% [98,9; 100,0]%. Построенная модель описывает 95,7% [89,1; 100,0]% дисперсии.

На тестовой выборке модель работает с точностью 96,8% [90,3; 100,0]%, чувствительностью 96,0% [88,5; 100,0]%, специфичностью 100,0% [100,0; 100,0]%, ROC-AUC 98,0% [94,2; 100,0]% в точке отсечения (cut-off), 0.45. С помощью ROC – анализа определены прогностические характеристики модели ROC-AUC составляет на тестовой выборке 0,98 (рис. 20, 21).

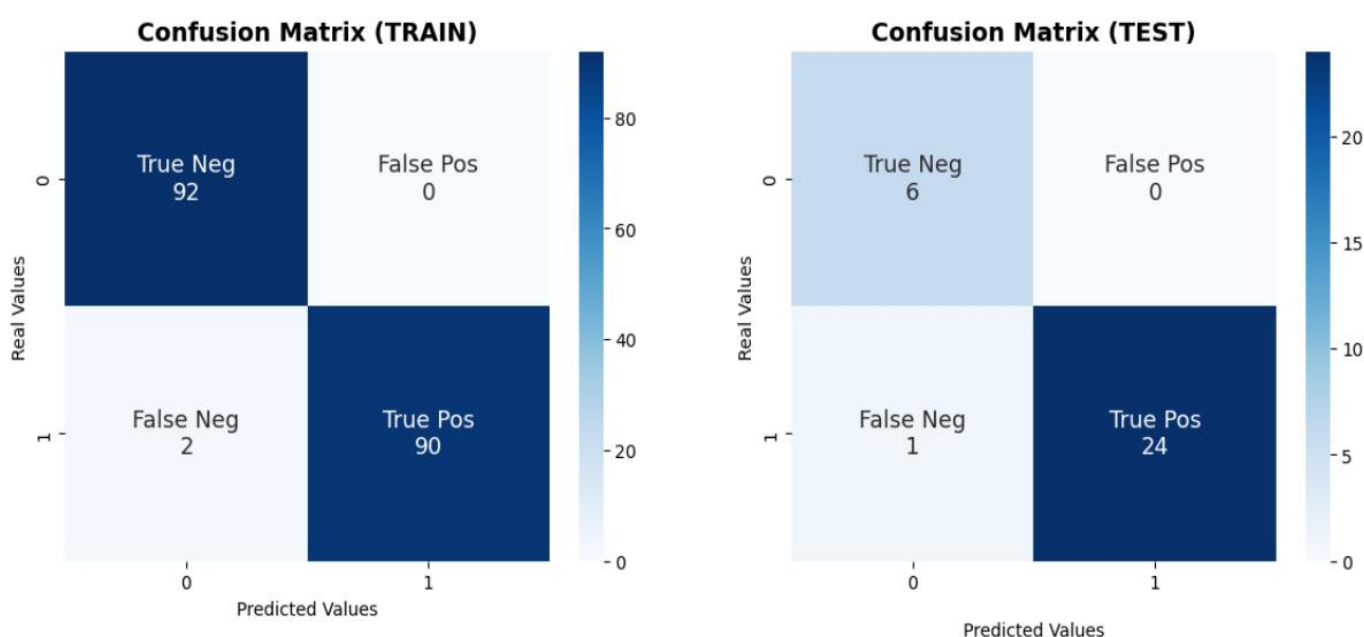


Рисунок 20. Матрица путаницы для обучающей и тестовой выборки

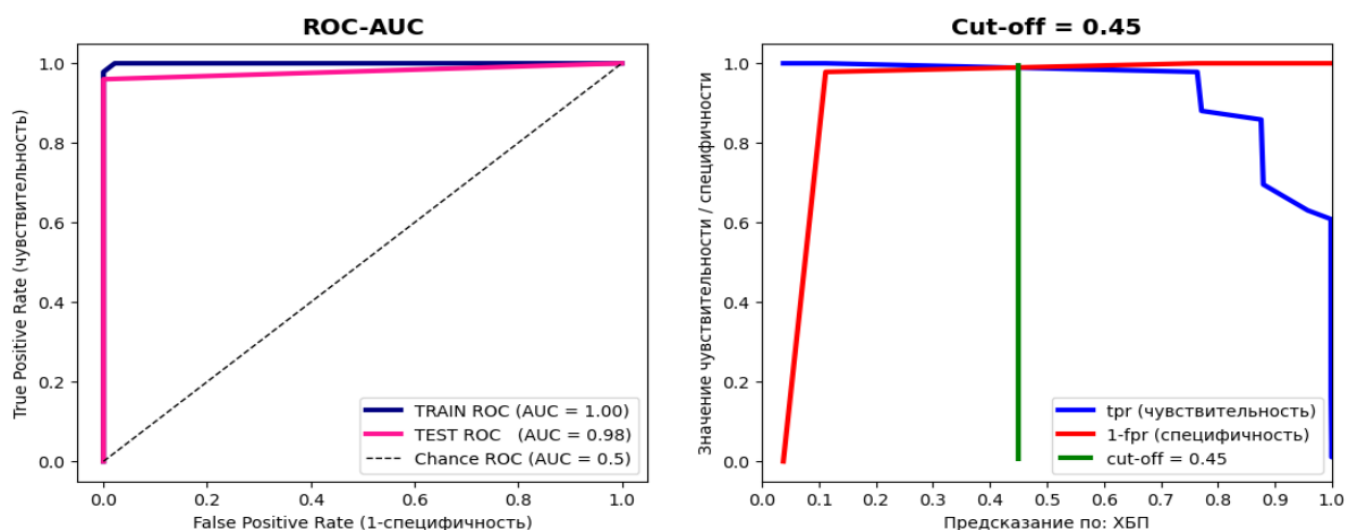


Рисунок 21. ROC-AUC кривые для прогностической номограммы в обучающей и тестовой выборках

С помощью анализа кривой принятия решений определена клиническая полезность модели (рис. 22). Получен диапазон пороговых вероятностей от 0 до 1, в которых модель имеет большую ценность, чем «лечить всех» или «не лечить никого».

Полученные результаты свидетельствуют о том, что сочетание протеинурии и полиморфного маркера *T598T* гена *IL4* является независимым модифицируемым комплексом ХБП у детей.

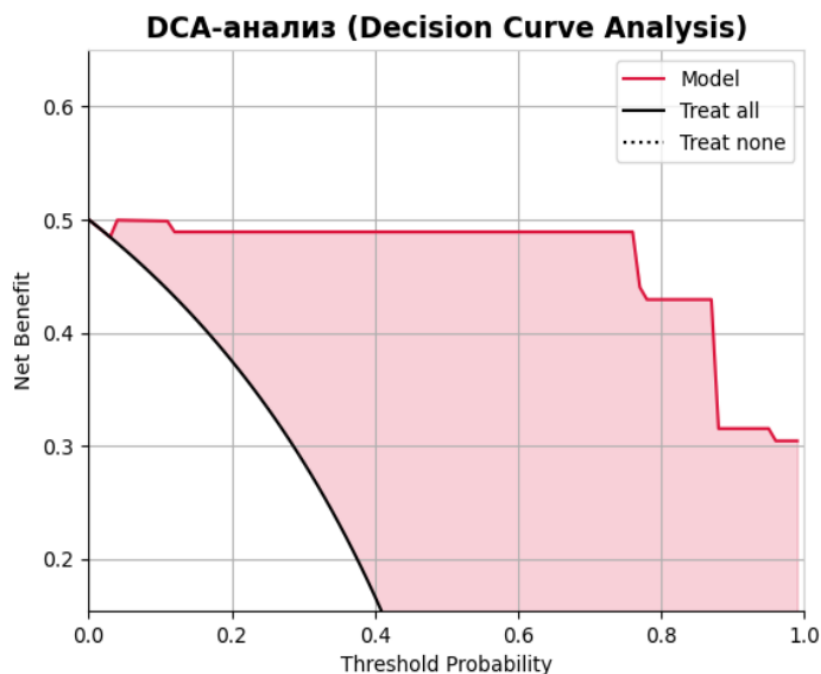


Рисунок 22. Кривая принятия решений, отображающая клиническую полезность модели

Построение модели и номограмм имеют прогностическую ценность и позволяют выделить группы пациентов низкого и высокого рисков по формированию и прогрессирующему течению ХБП.

Оценка междисциплинарного сопровождения подростков с ХБП во взрослую службу здравоохранения показала, что период перехода подростка с ХБП под наблюдение из педиатрической службы во взрослую сеть является нерешенной проблемой. Доказана недостаточная самостоятельность подростков по сравнению с молодыми людьми: 66,7% [34,9-90,1%] (n=8) «никогда» не принимали лекарства самостоятельно; 50,0% [21,1-78,9%] (n=6) не задавали врачам вопросы ($p < 0,001$); «никогда» 50,0% [21,1-78,9%] (n=6) и «почти никогда»

33,3% [9,9-65,1%] (n=4) не договаривались о встрече (p=0,005). Подростки испытывают трудности в общении и в совместной работе с врачом («трудно» 33,3% [9,9-65,1%] (n=4) и 25,0% [5,5-57,2%] (n=3); «почти трудно» 50,0% [21,1-78,9%] (n=6) и 58,3% [27,7-84,8%] (n=7) соответственно, p<0,001). Молодые люди с ХБП знают о своем здоровье 47,1% [23,0-72,2%] (n=8) и 35,4% [14,2-61,7%] (n=6) соответственно, в отличие от подростков (p<0,001). Установлено, что образовательные программы для пациента (с учетом его возраста) и членов семьи, взаимодействие специалистов нефрологов педиатрической и взрослой служб, поддержка семьи со стороны психолога и социального работника – важные составляющие успешного перехода. Подготовка пациента к переходу является вопросом его безопасности и соблюдения прав пациента, что предупреждает возможные осложнения во время перевода его во взрослую сеть.

Главной задачей детской нефрологической службы является обеспечение высокого качества оказания специализированной помощи с максимально полным охватом детского населения для диспансеризации и специального обследования пациентов для ранней диагностики, профилактики и предупреждения прогрессирования заболеваний ОМС. Анализ детской нефрологической службы Самарской области показал неравномерность обеспечения и доступности нефрологической помощи.

Разработанный алгоритм управления трехуровневой моделью детской нефрологической помощи с использованием цикла *PDCA*, включающий новые информационные инструменты, помогает врачу в принятии диагностических и лечебных решений, способствует повышению качества нефрологической помощи детскому населению, накоплению данных для последующего анализа и контроля и представляет собой целостный подход к улучшению здоровья детей с заболеваниями почек. Применение новых информационных инструментов, специализированных методов лечения и систематического анализа результатов способствуют оптимизации качества медико-санитарной помощи детям с заболеваниями почек.

На основе применения комплексной оценки эпигенетических факторов, влияющих на формирование и течение ХЗП у детей, доказана роль генетического полиморфизма: *IL4 T589T*; *AGT1 Thr174Thr, Thr174Met*; *AGT2 Thr235Thr, Met235Thr*; *NO3 C786T, T786T*; *AGTR1 A1166C, C1166C*; *ACE D/D, D/I* и модулирующих факторов повреждения почек (ВПР ОМС, гипертензия, протеинурия, нарушение внутрпочечного кровотока), а также структуры и уровня организации специализированной помощи по наблюдению больного на всех этапах, его приверженности к диагностике и лечению в подростковом возрасте при переходе во взрослую сеть здравоохранения. С помощью технологий МО разработаны прогностические модели, алгоритмы и методы оценки риска

формирования и прогрессирования заболевания, являющихся интеллектуальной СППВР, объединяющей программное обеспечение для подготовки, накопления набора данных, системного анализа переменных, прогнозирования и ранней диагностики ХБП у детей в условиях кластерной системы оказания специализированной помощи населению.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-параклинические и эпигенетические особенности у детей с ХБП характеризуются сочетанием наследственной отягощенности по нефрологической патологии с комплексом патогенетических факторов: врожденные пороки развития органов мочевой системы, стойкая ранняя артериальная гипертензия, нарушение внутрпочечного кровотока, протеинурия, рецидивы ренальной инфекции и ранним нарушением функции почек.

2. Фенотипы детей с прогрессирующим течением ХБП, имеющих модифицируемые факторы (артериальная гипертензия, протеинурия, нарушение функции почек, нарушение почечного кровотока) характеризуются генотипами и их сочетанием *D/D* или *D/I* гена *ACE*; генотипами *Thr174Thr*, *Thr174Met* и *Met235Thr*, *Thr235Thr* гена *AGT*; генотипами *A1166C*, *C1166C* гена *AGTR1*; генотипами *C786T* и *T786T* гена *NO3*; генотипом *T598T* гена *IL4*.

3. Нарушение функции почек с развитием ХБП у детей характеризуется генотипом *Thr174Thr* гена *AGT1* (ОШ=2,73; $p<0,021$), генотипом *Thr235Thr* гена *AGT2* (ОШ=2,74; $p=0,06$), генотипом *C786T* гена *NO3* (ОШ=2,73; $p<0,021$), генотипом *T589T* гена *IL4* (ОШ=1,19; $p=0,07$); структурными изменениями почек (длина почки $r = 0,369$, ширина почки $r = 0,407$, толщина паренхимы $r = 0,367$), изменениями скорости кровотока в сегментарных артериях ($r = 0,338$), и сосудистого сопротивления на разных уровнях кровотока (R_i в стволе и R_i в сегментарных почечных артериях $r = 0,658$ [0,56; 0,726], $p<0,001$); при ранних или поздних родах ($\beta=3,032$; $p<0,001$); чаще при наличии дисплазии соединительной ткани ($\beta=11,236$; $p<0,001$; AUC = 0,83).

4. С учетом эпигенетических факторов у детей с нефротическим синдромом в алгоритм персонализированной терапии включить иАПФ.

5. При формировании ХБП установлен комплекс факторов, которые использованы для разработки программных средств СППВР: наследственная отягощенность по нефрологической патологии (77,3%; ОШ=205,75; $p<0,001$); акушерская и соматическая патология у матери (68,0%; ОШ=19,1; $p <0,001$); порядковый номер родов (54,7%; ОШ=4,5; $p<0,001$); у пациента наличие персистирующей вирусно-бактериальной инфекции (28,9%; ОШ=3,66; $p=0,036$); дисплазии соединительной ткани (76,6%; ОШ=29,4; $p<0,001$) в сочетании с протеинурией, анемией, аллергией, генетическими маркерами *AGT1 Thr174Thr*, *AGT2 Thr235Thr*, *NO3 C786T*, *IL4 T589T*; эхографическими признаками

поражения почек (длина почки $r = 0.369$, ширина почки $r = 0.407$, толщина паренхимы $r = 0.367$), скорость кровотока в сегментарных артериях ($r = 0.338$), сосудистое сопротивление на разных уровнях кровотока (R_i в стволе и R_i в сегментарных почечных артериях $r = 0.658$ [0.56; 0.726], $p < 0.001$).

6. Разработанные алгоритмы и модели MLR, DT, NB и Stacking позволяют на обучающей выборке диагностировать риск развития ХБП с точностью $>90\%$; чувствительностью 93.2% ; специфичностью 94.2% . На тестовой выборке модели доказана точность $>87.1\%$; чувствительность $>84.0\%$; специфичность 83.3% . Прогностические характеристики моделей (ROC-AUC) на тестовой выборке составляют >0.90 .

Технологии ИИ применимы для автоматизации ранней прогностической диагностики ХБП. Статистически значимая разница показателей диагностической точности врача и решения на основе искусственного интеллекта (ROC-AUC программного обеспечения на основе технологии искусственного интеллекта) для прогнозирования ХБП отсутствует и составляет более 0.90 . Модуль инструмента ROC-анализа по сравнению площади под характеристической кривой с помощью статистических критериев и расчётом p -значения апробирован на 7 решениях для прогнозирования и ранней диагностики ХБП у детей, обосновано его применение для стекированной модели.

7. Разработанный метод оценки индивидуального риска развития ХБП у детей с рецидивирующим почечным воспалительным процессом, протекающим с гематурией с помощью стекирования моделей МО включает наличие: протеинурии, гематурии, дисплазии соединительной ткани, уровня СОЭ и натрия сыворотки крови. Метод учитывает линейное и нелинейное влияние предикторов на исход; формула: $\text{ХБП} = (\text{MLR} + \text{DT}) / 2$, как среднеарифметическое результатов формул вероятности риска ХБП $\text{MLR} = 1 / (1 + e^{(-x)})$, где $x = + 10.649 + 5.792 * (\text{дисплазия соединительной ткани}) + 0.392 * (\text{СОЭ}) - 3.144 * (\text{эритроциты в моче})$ и DT.

Модель описывает 90.3% [83.8; 96.1]% дисперсии, что существенно выше, чем у модели MLR (74.8% [63.1; 84.5]%) и DT (72.8% [60.9; 84.3]%), значение точки отсечения (cut-off) равно 0.46 .

8. Средствами программы ORANGE v. 3.36.2. трансформированы графические инструменты (номограммы) из алгоритма NB:

- для детей с гематурией и дисплазией соединительной ткани - на пяти переменных: протеинурия, гематурия, физическое развитие у ребенка, наследственность, анемия у матери во время беременности позволяет прогнозировать ХБП у детей с точностью 96.7% [94.6; 98.9]%, чувствительностью 95.7% [92.0; 98.9]%, специфичностью 97.8% [95.1; 100.0]%; площадь под кривой ROC-AUC = 98.7% [95.2; 100.0]%;

- для детей с гематурией и/или протеинурией - на трех переменных: протеинурия, гематурия и полиморфный маркер *T598T* гена *IL4* позволяет прогнозировать ХБП у детей с точностью 98,9% [97,3; 100,0]%, чувствительностью 97,8% [95,1; 100,0]%, специфичностью 100,0% [100,0; 100,0]%; площадь под кривой ROC-AUC = 99,9% [98,9; 100,0]%, - демонстрируя способность прогнозировать развитие прогрессирующего течения заболеваний почек у детей.

9. Разработанные медицинские практики по управлению беременностью, родами и последующему мониторингу за ребенком с ВПР способствуют раннему выявлению ВПР ОМС. Алгоритм межпрофессионального взаимодействия педиатра первичного звена здравоохранения с нефрологом, урологом, специалистом по УЗИ-диагностике, генетиком, акушером-гинекологом улучшает долгосрочные прогнозы сохранения функции почек у 91,4%, [88,0%; 93,9%], n=64 пациентов.

10. Разработанный алгоритм перехода подростка с ХБП во взрослую нефрологическую сеть здравоохранения позволяет структурировать роли участников: пациент и члены его семьи - медицинские работники - психолог - социальный работник с учетом особенностей самостоятельности и навыка самообслуживания пациента, - способствующий стабильности подростка с ХБП в переходном периоде.

11. Разработанная система поддержки принятия врачебных решений для персонализирования медицинской помощи включает инструменты для накопления, системного анализа, интерпретации переменных: модели, алгоритмы, номограммы, программы для ЭВМ и методы прогнозирования ХБП у детей с ВПР ОМС, рецидивирующей ренальной инфекцией, гематурией, дисплазией соединительной ткани, нарушением физического развития. На этапах многоуровневой системы детской нефрологической помощи как часть алгоритма *PDCA* включены организационные социальные компоненты совокупности междисциплинарных мероприятий в антенатальный период и в период перехода подростков во взрослую нефрологическую службу здравоохранения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 При проведении диагностического обследования детей с заболеваниями почек рекомендуется применять технологии на основе ИИ в качестве инструмента автоматизации. Номограммы и программы ЭВМ рекомендовано использовать при встрече с пациентом, у которого регистрируется комплекс факторов риска, структурные нарушения почек на УЗИ с оценкой почечного кровотока и изменения в моче.

2. Программное обеспечение на основе технологий ИИ для прогнозирования ХБП рекомендованы как дополнительные модели с описанием и заключением в информационную систему здравоохранения.

3. Руководителям медицинских организаций рекомендовано:

3.1. Организовать контроль безопасности и качества работы программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта и обеспечить на этапе внедрения – функциональное, калибровочное, контрольно-технологическое тестирование; на этапе эксплуатации – мониторинг технологических и клинических показателей специалистом ИТи нефрологом экспертного уровня.

3.2. В качестве минимальных показателей диагностической точности программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта для интерпретации результатов диагностики ХБП рекомендовано использовать показатели диагностической точности (AUC): для прогнозирования ХБП – 0,90-1,00.

3.3. Программное обеспечение на основе технологий ИИ рекомендовано использовать врачам первичного звена ЗО в качестве инструмента раннего выявления патологии почек у ребенка.

4. В практической работе врачей-педиатров необходимо учитывать предикторы ХБП у детей (наследственная отягощенность по нефрологической патологии; акушерская и соматическая патология у матери, порядковый номер родов; у пациента - персистирующий мочевого синдром; эхографические признаки патологии почек; анемия; аллергия, персистирующие вирусно-бактериальные инфекции; признаки дисплазии соединительной ткани; генетический полиморфизм *AGT1 Thr174Thr*, *AGT2 Thr235Thr*, *NO3 C786T*, *IL4 T589T*).

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшее развитие темы состоит в накоплении массива данных в российской популяции, позволяющего провести системный анализ используемых подходов к ведению детей с заболеваниями почек в различных территориальных округах, получить эпидемиологические данные как по нозологическим формам заболевания, так и по модифицируемым и немодифицируемым факторам развития ХБП у детей.

Расширение спектра исследования также необходимо в области проведения генетических, в том числе фармакогенетических исследований, позволяющих разработать персонализированные подходы к ведению детей с ХБП для профилактики осложнений.

Исследования в области технологий состоят в разработке, оценке и тестировании диагностических инструментов; автоматизации диагностики, прогнозирования заболеваемости и оптимизации лечения.

Исследование интеграции моделей, разработанных с помощью технологий ИИ, состоит в оценке потребностей пациентов и возможностях здравоохранения на разных уровнях нефрологической помощи; обучении медицинского персонала и в разработке стратегии внедрения успешных моделей в других регионах.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дифференциальная диагностика гломерулярной и тубулярной патологии на основе комплексной клинико-лабораторной и морфологической оценки почек / Г.А. Маковецкая, **О.А. Седашкина** [и др.] // «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» сборник материалов X Российской конференции. г. Казань, 26-28 ноября- 2013.- года, С.-35-36.
2. Клинико-морфологические особенности изолированного мочевого синдрома у детей / Г.А. Маковецкая, **О.А. Седашкина** [и др.]. // Конференция молодых ученых «Перспективы развития медицинской науки и практики».- Санкт-Петербург, -2014 г.- С.106-107.
3. Частота и структура мочевого синдрома у детей г. Самара / **О.А. Седашкина**, Д.В. Печкуров // Конференция молодых ученых «Перспективы развития медицинской науки и практики».- Санкт-Петербург, -2014- г., С.115.
4. Клинико-генетические маркеры прогрессирования хронической болезни почек у детей / **О.А. Седашкина**, Д.В. Печкуров, Г.А. Маковецкая, С.А. Шавкунов // «Российский вестник перинатологии и педиатрии». -2015.- Том 60. №4. С.216-217.
5. Роль некоторых генетических факторов в прогрессировании хронической болезни почек у детей / **О.А. Седашкина**, Г.А. Маковецкая, Д.В. Печкуров // «Практическая медицина».- 2015.- №7(92). С.72-77.
6. Генетические маркеры прогрессирования хронической болезни почек у детей / **О.А. Седашкина**, Д.В. Печкуров, Г.А. Маковецкая, С.А. Шавкунов // Сборник тезисов VIII съезда научного общества нефрологов России. 11-13 ноября -2015-года, г. Москва. С.87-88.
7. Почечная гемодинамика у детей с хронической болезнью почек в зависимости от различных полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы и гена NOS3 / **О.А. Седашкина**, Д.В. Печкуров, Г.А. Маковецкая [и др.]. // Сборник тезисов VIII съезда научного общества нефрологов России. 11-13 ноября -2015-года, г. Москва. С.88-89.
8. Экспертная оценка качества диагностики дисметаболических нефропатий по материалам амбулаторного нефрологического приема / Г.А. Маковецкая, О.Г. Краснова, **О.А. Седашкина** [и др.]. // Сборник тезисов VIII съезда научного общества нефрологов России. 11-13 ноября -2015-года, г. Москва. С.57-58.

9. Молекулярно-генетические аспекты прогрессирования хронической болезни почек у детей / **О.А. Седашкина**, Н.И. Куликова, Г.А. Маковецкая, Д.В. Печкуров // *Успехи современного естествознания*. - 2015-. №9. С.81-84.
10. Особенности почечной гемодинамики и полиморфных маркеров D/I гена ACE у детей с хронической болезнью почек / **О.А. Седашкина**, Г.А. Маковецкая, Д.В. Печкуров, С.А. Шавкунов, Н.В. Чернова // *Материалы XIX Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»*, - Москва, 12-14 февраля, -2016. – С. 266.
11. Распределение полиморфных маркёров LYS198ASN гена END у детей с хронической болезнью почек Самарской области / **О.А. Седашкина**, Д.В. Печкуров, Г.А. Маковецкая, С.А. Шавкунова // *Материалы XXIII Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Актуальные проблемы абдоминальной патологии)*. Москва, 22-24 марта 2016. Под общей редакцией проф. С.В. Бельмера и проф. Л.И. Ильенко.-М.: Ид «Медпрактика-М», -2016-, С. 261.
12. Почечная гемодинамика у детей с хронической болезнью почек при различных полиморфных маркерах генов ренин-ангиотензиновой системы и гена NOS3 / **О.А. Седашкина**, Д.В. Печкуров, Г.А. Маковецкая, С.А. Шавкунов, Н.В. Чернова // *Сборник трудов под редакцией академика РАН В.И. Покровского «Молекулярная диагностика 2017» IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*, -2017- год, г. Москва. Том II, С.105-106.
13. Экспертная оценка качества диагностики дисметаболических нефропатий по материалам амбулаторного нефрологического приема / Г.А. Маковецкая, **О.А. Седашкина**, [и др.]. // *«Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» сборник материалов XIV Российского конгресса*. г. Казань, 5-6 декабря- 2017- года, С. 74.
14. Врожденный нефрогенный несахарный диабет / Г.А. Маковецкая, **О.А. Седашкина** [и др.]. // *«Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» сборник материалов XIV Российского конгресса*.-г. Казань, 5-6 декабря -2017 -года, С. 74.
15. Волчаночный нефрит в педиатрической практике: 20-летний опыт наблюдений / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, О.В. Борисова, В.Н. Баринов, **О.А. Седашкина**, Е.А. Баранникова // *«Российский вестник перинатологии и педиатрии»*. -2020.- Том 65, №6. С.108-115. <https://DOI.10.21508/1027-4065-2020-65-6-108-115>
16. Роль активации ренин-ангиотензиновой системы в формировании и прогрессировании хронической болезни почек у детей (фокус на полиморфизм гена ACE (D/I)). / **О.А. Седашкина**, Д.В. Печкуров // *Нефрология и диализ*.- 2021.- Том 23, №4. С.568-569.

17. Распределение полиморфных маркеров G308A гена TNF у детей с заболеваниями почек Самарской области / **О.А. Седашкина**, Д.В. Печкуров // Сборник материалов XIX съезда с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» -2022.- С.238.
18. Распределение полиморфных маркеров G308A гена TNF у детей с заболеваниями почек Самарской области / **Седашкина О.А.**, Печкуров Д.В. // Российский педиатрический журнал. 2022. Т. 3. № 1. С. 277.
19. Роль ренин-ангиотензиновой системы в прогрессировании нефропатий / **О.А. Седашкина**, Д.В. Печкуров // Сборник материалов VII Всероссийского форума «Современная педиатрия. Санкт-Петербург-Белые ночи-2022». Санкт-Петербург, 24-25 июня 2022_СПб., -2022-. С.32.
20. Молекулярно-генетические факторы прогрессирования хронической болезни почек у детей: фокус на полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и ФНО / **Седашкина О.А.**, Печкуров Д.В. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. 2022. Т. 67. № 4. С. 294-295
21. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы: значение в прогрессировании хронической болезни почек у детей. / **Седашкина О.А.**, Порецкова Г.Ю., Маковецкая Г.А // **Российский педиатрический журнал**. -2023-; Т-26(2). С 89-94. DOI/10.46563/1560-9561-2023-26-2-89-94
22. Подросток с хронической болезнью почек — готовность к переводу во взрослую нефрологическую службу здравоохранения и трудности переходного периода: обзор литературы, собственные наблюдения. / Г.А. Маковецкая, Г.Ю. Порецкова, Л.И. Мазур, **О.А. Седашкина** [и др.]. // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского**. -2023- Т. 102 (4): 16-27. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-4-16-27
23. Ребёнок с впервые выявленным заболеванием почек и его семья: определение факторов прогрессирования болезни и особенности нефропротекции. / Г.А. Маковецкая, Г.Ю. Порецкова, Л.И. Мазур, **О.А. Седашкина**, В.Н. Баринов, С.Н. Решетова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2023. – Т.68, №3. – С.99-106. DOI.10.21508/1027-4065-2023-68-3-99-106
24. Врожденный (антенатальный) гидронефроз-модифицируемый фактор риска хронической болезни почек у детей: междисциплинарный подход в контексте профилактики хронического заболевания (обзор литературы и собственные данные) / Г.Ю. Порецкова, **О.А. Седашкина**, Л.И. Мазур, С.С. Терехин, Д.А. Гасанов, М.А. Барская, В.Н. Балашова, В.Н. Кузнецова, Г.А. Маковецкая // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского**. – 2024. – Т.103, №1. – С.66-76. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-66-76.
25. Генетические факторы прогрессирования заболеваний почек у детей: основа персонализированного подхода к фармаконефропротекции (обзор литературы) /

- О.А. Седашкина, Г.Ю. Порецкова, Г.А. Маковецкая // Педиатрия. Восточная Европа. - 2024. – Том 12, № 1. – С. 86-95. DOI: 10.34883/PI.2024.12.1.008**
- 26.Профилактика хронической болезни почек у детей с сасут-синдромом на примере врожденного гидронефроза / **Седашкина О.А.,** Порецкова Г.Ю., Терехин С.С., Гасанов Д.А. // Сборник тезисов XXV Конгресс педиатров России, с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». 1-3 марта 2024 года, С.150.
- 27.Скрининг хронической болезни почек у детей с помощью алгоритмов машинного обучения / **О.А. Седашкина,** А.В. Колсанов, Постников М. А., Маковецкая Г. А., Ромаданова Е. М., Копосова Е. В., Фролова Е. И., Щепкина Е. В. // **Менеджер здравоохранения. - 2024. №5. С. 75-84. DOI: 10.21045/1811-0185-2024-5-75-84.**
- 28.Разработка интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования хронической болезни почек у детей /**О.А. Седашкина,** А.В. Колсанов // **Менеджер здравоохранения. - 2024. №9. С. 92-102. DOI 10/21045/1811-0185-2024-9-92-102.**
- 29.Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей с помощью алгоритмов машинного обучения / **О.А. Седашкина,** А.В. Колсанов // **Врач и информационные технологии. - 2024. №3. С. 72-85. DOI. /10.25881/18110193-2024-3-72.**
- 30.Характеристика факторов риска и молекулярно-генетических показателей у детей с хроническими заболеваниями почек / **О.А. Седашкина,** А.В. Колсанов, С.И. Карась // **Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. - 2024.-Т.39, №3.-С.115-123. DOI.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-115-123.**
- 31.Организация трехуровневой системы оказания нефрологической помощи детскому населению Самарской области (статья) / **О.А. Седашкина,** А.В. Колсанов // **Менеджмент качества в медицине. – 2024. - №4. – С. 51-56.**
- 32.Искусственный интеллект – новое слово в нефрологии: точки приложения и перспективы (обзор литературы) / **О.А. Седашкина,** А.В. Колсанов // **Менеджер здравоохранения. - 2025. №1. С. 76-84. DOI:10.21045/1811-0185-2025-1-76-84**
- 33.Номограмма для прогнозирования хронической болезни почек у детей, разработанная с помощью методов искусственного интеллекта / **О.А. Седашкина,** А.В. Колсанов // **Врач и информационные технологии. – 2025, №1. С. 82-89. DOI: 10.**
- 34.Эхографические предикторы хронической болезни почек у детей / **О.А. Седашкина,** А.В. Колсанов // **Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. - 2025. - Т.40, №1. - С.59-68. DOI.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-59-68**
- 35.Управление качеством оказания детской нефрологической помощи с использованием цикла PDCA. Опыт системы здравоохранения Самарской области

/ **О.А. Седашкина**, А.В. Колсанов // **Менеджмент качества в медицине.**-2025.- №1(27).-С.36-41.

36. Номограмма, разработанная с помощью методов машинного обучения и с оценкой клинической ценности, для прогнозирования хронической болезни почек у детей / **О.А. Седашкина**, А.В. Колсанов // **Менеджер здравоохранения.**-2025.- №3.-С.87-97. DOI: 10.21045/1811-0185—2025-3-87-97
37. Цифровой профиль пациента с хронической болезнью почек / **О.А. Седашкина**, А.Р. Кокин, И.Л. Сандлер // **Наука и образование транспорту.**-2024.-№ 2. - С.38-40.

Патенты:

1. Способ оценки риска прогрессирования хронической болезни почек у детей / **Седашкина О.А.**, Маковецкая Г.А., Печкуров Д.В.// Патент на изобретение №2605575 зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 30.11.2016 г.
2. Способ лечения детей с нефротическим синдромом в период ремиссии и оценка его эффективности / **Седашкина О.А.**, Маковецкая Г.А., Борисова О.А., Баранникова Е.А. // Патент на изобретение №2733170 Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 27.03.2020 г.
3. Способ прогнозирования прогрессирующего течения гломерулонефрита у детей / **Седашкина О.А.**, Порецкова Г.Ю., Санталова Г.В., Маковецкая Г.А.// Патент на изобретение №2832981 Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 13.01.2025 г.
4. Способ прогнозирования хронической болезни почек с помощью номограммы, разработанной методами машинного обучения у детей с острыми болезнями почек / **Седашкина О.А.**, Колсанов А.В., Порецкова Г.Ю., Санталова Г.В.// Патент на изобретение №2841906 Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 18.06.2025 г.

Свидетельства о регистрации программ для ЭВМ:

5. Программа для обработки результатов генетического обследования детей с заболеваниями почек / **Седашкина О.А.**, Маковецкая Г.А., Печкуров Д.В.// Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019619139. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 11.07.2019г.
6. Программа для обработки результатов генетического обследования детей с гломерулонефритом / **Седашкина О.А.**, Маковецкая Г.А., Печкуров Д.В. // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020662087. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 07.10.2020г.

7. Программа для реализации алгоритма перехода подростков с хронической болезнью почек во взрослую нефрологическую службу / Колсанов А.В., **Седашкина О.А.**, Порецкова Г.Ю., Постников М.А., Маковецкая Г.А. и др. // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024661505. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 17.05.2024г.
 8. Программа для прогнозирования хронического течения заболевания у детей с острой патологией почек / **Седашкина О.А.**, Колсанов А.В., Мякотных М.Н., Порецкова Г.Ю. [и др.] // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024685630. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 30.10.2024г.
 9. Калькулятор расчета риска хронической болезни почек у детей / **Седашкина О.А.**, Колсанов А.В., Юнусов Р.Р., Порецкова Г.Ю. [и др.]. // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024685217. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 25.10.2024г.
 10. Программный комплекс для прогнозирования и диагностики хронической болезни почек / **Седашкина О.А.**, Кокин А.Р., Седашкин А.А. // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025617001. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 21.03.2025г.
- Свидетельство о регистрации базы данных:**
11. Клинико-параклинические и молекулярно-генетические показатели детей с хронической болезнью почек, подлежащие диспансерному наблюдению в Самарской области / Колсанов А.В., **Седашкина О.А.**, Порецкова Г.Ю. [и др.]. // Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024622010. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 14.05.2024г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХБП	хроническая болезнь почек
ХЗП	хронические заболевания почек
ЗПТ	заместительная почечная терапия
ИИ	искусственный интеллект
СППВР	система поддержки принятия врачебных решений
МО	машинное обучение
ВПр	врожденные пороки развития
ОМС	органы мочевой системы
ВГН	врожденный гидронефроз
иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ДГ	доплерография
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
<i>PDCA</i>	цикл планируй-делай-контролируй-улучшай
MLR	многофакторная логическая регрессия
Random forest	метод случайного леса
DT	дерево решений
NB	Naïve Bayes, наивного Байеса
Stacking	сочетание алгоритмов машинного обучения
САКУТ	врожденная аномалия почек и мочевых путей
ГУС	гемолитико-уремический синдром
ПН	пиелонефрит
ГН	гломерулонефрит
СКВ	системная красная волчанка
НС	нефротический синдром
ЗО	здравоохранение
УЗИ	ультразвуковое исследование

На правах рукописи

Седашкина Ольга Александровна

СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ПРИ
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

3.1.21.– Педиатрия

3.3.9. – Медицинская информатика (медицинские науки)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 00.00.2025.

Формат 60 x 84/16. Бумага ксероксная. Печать оперативная.

Объем – усл. печ. л. Тираж экз. Заказ №

Отпечатано в типографии издательства «Инсома-пресс»
443080, г. Самара, ул. Санфириковой, 95, литер 4, оф. 416,
тел. 8 927 005-93-31, E-mail: insoma@bk.ru