

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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)

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, доцент
Порецкова Галина Юрьевна

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

Самара –2025

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ..	20
1.1. Современная концепция хронической болезни почек: диагностика и лечение	20
1.2. Роль эпигенетических факторов при хронической болезни почек у детей ..	28
1.3. Организация междисциплинарного сопровождения детей с хронической болезнью почек в разные возрастные периоды жизни	40
1.4. Искусственный интеллект в нефрологии: точки приложения и перспективы	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	58
2.1. Общая характеристика обследованных детей	58
2.2. Оценка клинико-параклинических параметров у детей с хронической болезнью почек	71
2.3. Специальные методы исследования. Определение полиморфизма генов <i>ACE (D/I)</i> , <i>AGT (Thr174Met)</i> и <i>(Met235Thr)</i> , <i>AGTR1 (A1166C)</i> , <i>NO3 (C786T)</i> , <i>END (Lys198Asn)</i> , <i>IL-4 (C-589T)</i> , <i>TNF (G308A)</i> у детей с хронической болезнью почек ..	75
2.4. Статистическая обработка полученных данных	79
2.5. Методы математического моделирования в клинической практике при прогнозировании заболеваемости, принятии диагностических и лечебных решений	83
ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ И МОДЕЛЬ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК	86
3.1. Характеристика факторов риска хронической болезни почек у детей	86
3.2. Клинико-параклинические особенности хронической болезни почек у детей Самарской области.....	100
3.3. Клинико-параклиническая характеристика хронической болезни почек у детей	109
3.4. Характеристика внутрпочечной гемодинамики при хронической болезни почек у детей	114
3.5. Оценка состояния функции почек у детей с хронической болезнью почек ..	119
3.6. Клинико-диагностическое значение полиморфизма генов <i>ACE (D/I)</i> , <i>AGT (Thr174Met)</i> и <i>(Met235Thr)</i> , <i>AGTR1 (A1166C)</i> , <i>NO3 (C786T)</i> , <i>END (Lys198Asn)</i> , <i>IL-4 (C-589T)</i> , <i>TNF (G308A)</i> при хронической болезни почек у детей	120

3.6.1. Распространенность полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы у детей Самарской области. Характеристика активности ренин-ангиотензиновой системы с учетом генных полиморфизмов у детей с заболеваниями почек	122
3.6.2. Взаимосвязь показателей активности генов РАС с лабораторными, структурно-функциональными и гемодинамическими показателями почек у детей с хронической болезнью почек	124
3.6.3. Распространенность полиморфизма генов синтазы окиси азота-3 и эндотелина-1 у детей Самарской области. Взаимосвязь с гемодинамическими показателями у детей с хронической болезнью почек.....	129
3.6.4. Распространенность полиморфизма генов интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли у детей Самарской области. Взаимосвязь показателей активности генов интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли с активностью воспаления при хронической болезни почек.....	131
3.7. Построение нефропротективной стратегии на основе клинико-генетических факторов прогрессирования заболевания	133
3.8. Преимущество нефрологической службы детского здравоохранения при передаче подростков во взрослую сеть.....	138
3.8.1. Характеристика готовности подростка с хронической болезнью почек к переводу во взрослую нефрологическую службу здравоохранения. Трудности переходного периода.....	138
3.8.2. Разработка, внедрение и оценка результативности алгоритма перехода подростков во взрослую сеть здравоохранения	146
ГЛАВА 4. ВЫБОР ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ.....	153
4.1. Информативность анамнестических, клинических и молекулярно-генетических предикторов у детей с хроническими заболеваниями почек	153
4.2. Информативность эхографических признаков почечного повреждения при хронической болезни почек у детей.....	162
ГЛАВА 5. ПОСТРОЕНИЕ КОНЦЕПТУАЛЬНОЙ И МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (на основе методов искусственного интеллекта).....	168
5.1. Построение прогностической модели DT на трех переменных, влияющих на хроническую болезнь почек: потеря белка, эритроциты в моче, полиморфный маркер <i>T598T</i> гена <i>IL4</i>	168
5.2. Построение диагностической модели MLR на трех переменных: протеинурия, дисплазия соединительной ткани, СОЭ.....	175
5.3. Разработка модели для оценки индивидуального риска развития хронической болезни почек у детей с помощью ансамблевого метода машинного обучения путем стекинга	183

5.4. Разработка графического инструмента (номограммы) на пяти переменных: протеинурия, гематурия, нарушение физического развития у ребенка, наследственность, анемия у матери во время беременности для прогнозирования риска хронической болезни почек у детей	192
5.5. Разработка графического инструмента (номограммы) на трех переменных: протеинурия, гематурия и полиморфный маркер <i>T598T</i> гена <i>IL4</i> для прогнозирования риска хронической болезни почек у детей.....	200
ГЛАВА 6. УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ ОКАЗАНИЯ ДЕТСКОЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ цикла PDCA И НОВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ.....	209
6.1. Организация трехуровневой системы оказания нефрологической помощи детскому населению Самарской области	209
6.2. Систематизация разработанных программных продуктов (инструментов) с учетом их технологических особенностей в кластерной системе медицинской помощи	216
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	225
ВЫВОДЫ	235
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	239
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	241
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	242
ПРИЛОЖЕНИЕ	262

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Хроническая болезнь почек – это актуальная медико-социальная междисциплинарная проблема, связанная с развитием и прогрессированием хронических заболеваний органов мочевой системы (Вялкова А.А. и соавт., 2020; Смирнов А.В., 2021; Борисова О.В. и соавт., 2022). 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; 2020; Байко С.В., 2020; Смирнов А.В., 2021; Борисова О.В. и соавт., 2022; Захарова И.Н. и соавт., 2025).

ХБП у детей чаще формируется на фоне врожденно-наследственных и прогрессирующих форм хронических почечных заболеваний с исходом в необратимые структурно-функциональные нарушения.

С середины 1990-х годов в мире растет число больных с прогрессирующими хроническими заболеваниями 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 ранняя диагностика ХБП, основанная на выявлении этиологических и патогенетических факторов, влияющих на развитие нефросклероза имеет важное практическое значение (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). Актуальным является разработка информационных инструментов, помогающих врачу первичного звена здравоохранения своевременно выявить факторы риска ХБП и прогнозировать течение ХБП у ребенка для своевременного проведения лечения.

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 осложненных ренальной инфекцией.

В настоящее время в медицину активно внедряются методы, основанные на современных технологиях искусственного интеллекта (ИИ), (Владзимирский А.В. и соавт., 2025). Исследование мочевой системы с позиции информационного объекта дает возможность рассматривать этапы онтогенеза, влияние генетических и других факторов на развитие и прогрессирование заболевания.

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. Не разработана система поддержки принятия врачебных решений (СППВР), направленная на автоматизацию оценки индивидуального риска развития ХБП у детей. 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 подростка 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 внутрпочечного 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 и хронической болезни почек с клинико-параклиническими и генетическими вариантами (*ACE (D/I)*, *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 клинико-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 клинико-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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современная концепция хронической болезни почек: диагностика и лечение

На рубеже XX-XXI веков патология органов мочевой системы и удельный вес заболеваний почек в общей структуре заболеваемости населения продолжает расти (GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020; Никушина А.А. и соавт., 2020). Среди первичной почечной заболеваемости хронические заболевания почек развиваются у 42-47% пациентов.

Концепция ХБП универсальна при разных формах заболеваний почек и была предложена для уточнения ограничения функции органа, расчета риска развития терминальной почечной недостаточности, оценки эффективности нефропротективных мероприятий, подготовки пациента к заместительной почечной терапии (Levey A.S. et al., 2012). В свою очередь, нередко несвоевременно диагностированное заболевание, начавшегося в детстве, приводит к терминальной почечной недостаточности в молодом и зрелом возрасте (Вялкова А.А. и соавт., 2017; Вафоева Н.А., 2021).

В Самарской области на заместительной почечной терапии в 2010 году находилось 681 пациент, в 2020 году 1462 пациента, а на начало 2022 года находятся 1380 пациентов с 5Д стадией ХБП, в том числе 5 детей. Количество пациентов, находящихся на 4 стадии ХБП выросло в 8,3 раза за 10 лет (данные отчета 2010 и 2020 лет). Распространенность и заболеваемость ХБП 1 – 3б ст. у детей Самарской области не установлена.

Понятие «хроническая болезнь почек» появилось в 2002 году, критериями ХБП являются необратимые структурные и (или) функциональные повреждения

почек, сохраняющиеся в течение 3-х и более месяцев при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² (Chesnaye N. et al., 2014; Webster A.C. et al., 2017; Pereira B.J., 2000).

Критерий «продолжительность более 3 месяцев» нельзя применять к новорожденным или младенцам в возрасте менее 3 месяцев, также как и критерий «СКФ <60 мл/мин/1,73 м²» не применим к детям в возрасте до 2 лет. Для детей до 2 лет значения СКФ соответствуют возрасту. Для расчета стадии ХБП по экскреции белка с мочой может быть заменен белок на альбуминурию более 30 мг/сутки. Электролитные нарушения у детей, развивающиеся при ХБП, должны оцениваться с учетом возрастных особенностей.

ХБП рассматривается как стадийный патологический процесс, проявляющийся эволюцией патогенеза заболевания и снижением функции почек до полной ее утраты. Выделено 5 стадий заболевания, основным критерием которых является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Важность классификации ХБП заключается в следующих преимуществах: ее корреляция с такими исходами, как эволюцией патогенеза заболевания, риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью от всех причин; возможностью проведения нефропротективного лечения на ранних стадиях болезни для замедления процесса нефросклероза и улучшения качества жизни (Жмуров Д.В. и соавт., 2020; Levey A.S. et al., 2012).

В структуре ХБП первое место занимает тубуло-интерстициальная болезнь почек (чаще микробно-воспалительная стадия), формирующаяся на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса, врожденных аномалий органов мочевой системы и врожденных и наследственных нефропатий (80%), реже как исход гломерулонефритов 14%, ГУС, СКВ и др. (6%).

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (CAKUT-синдром - congenital anomalies of the kidney and urinary tract) у детей остаются глобальной проблемой во всем мире. В структуре ВПР преобладают гидронефрозы, двусторонняя дисплазия, аплазия почки и другие (Grubb A. et al., 2010; Uy N. et al., 2016). Группа исследователей в 2018 году изучили тренд распространенности 61

подгруппы врожденных аномалий (исключая хромосомные) в 25 популяционных регистрах в EUROCAT (Европе) за период 1986 - 2012 годы (Pal A. et al., 2017).

По данным Thotakura R., Anjum F. (2023) с врожденными пороками развития рождается 6% новорожденных во всем мире. Восемь миллионов из них (1%) составляет САКУТ-синдром (Moorthie S. et al., 2018). По наблюдениям Uy N. et al. (2016) пороки присутствуют у 3-х-7-ми из 1000 новорожденных (Grubb A. et al., 2010). У лиц с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей существует высокий риск хронической болезни почек (ХБП) с повышенным риском смертности (Ristoska-Bojkovska N., 2017).

Аntenатальные детерминанты САКУТ разнообразны и включают мутации в генах, ответственных за нормальный нефрогенез. Крупные когортные исследования показывают, что варианты числа копий, геномные мутации или мутации *de novo* могут объяснить до одной трети всех случаев САКУТ (Grubb A. et al., 2010). Доказано влияние изменений окружающей среды матери и плода, обструкция в нормально развивающихся мочевыводящих путях (Ristoska-Bojkovska N., 2017; Lombel R.M. et al., 2022; Walawender L. et al., 2023). Почки и пути оттока мочи начинают формироваться на 3-й недели внутриутробного развития и заканчиваются на 36-й. Поэтому чувствительность к факторам риска окружающей среды, которые влияют, нарушая развитие на протяжении всей беременности очень высокая (Walawender L. et al., 2023; Murugapoorathy V. et al., 2020).

Существует широкий спектр клинических полиморфизмов у детей, рожденных с САКУТ. Описано более 200 клинических синдромов, включающих САКУТ как компонент фенотипа (Soliman N.A. et al., 2015). Следует отнести к проблеме САКУТ и низкое количество нефронов к рождению (Walawender L. et al., 2023). Подсчитано, что САКУТ составляют от 20% до 30% всех выявляемых врожденных дефектов почек, а также 30% от всех случаев ХБП у детей (Игнатова М.С. и соавт., 2015; Soliman N.A. et al., 2015). Так N. A. Soliman et al. (2015), провели проспективное исследование для изучения характера клинических проявлений у 107 младенцев и детей с САКУТ (Murugapoorathy V. et al., 2020).

Так как САКУТ представляет собой клинически гетерогенную группу заболеваний с разнообразными клиническими фенотипами научные исследования должны быть направлены на улучшение антенатального выявления, а также формирование классификации с всесторонней ссылкой на клинические, генетические и молекулярные особенности заболеваний. Проблемой остается отсутствие строгой корреляции генотип-фенотип. Необходимо дальнейшее внедрение полного секвенирования генома, что улучшит клиническое применение генетических методов анализа (Grubb A. et al., 2010; Uy N. et al., 2016; Stein D. et al., 2022).

Врожденный гидронефроз (ВГН) - патологическое состояние, при котором почечные лоханки и почечные чашечки расширяются в результате застоя или рефлюкса мочи. Дилатация и растяжение собирательной системы одной или двух почек из-за обструкции оттока мочи дистальнее лоханки. Расширение мочеточника из-за нарушения оттока мочи называют гидроуретером (Moorthie S. et al., 2018).

Врожденный гидронефроз - междисциплинарная проблема, так как в практике детских урологов и нефрологов эта патология, относится к наиболее распространенным формам САКУТ наряду с другими врожденными обструктивными уродатиями, пузырно-мочеточниковым рефлюксом (Эбзеева Е.Ю. и соавт., 2022).

В литературе представлены медицинские практики, касающиеся: антенатального скрининга врожденных аномалий почек и управления беременностью женщин с выявленным гидронефрозом плода (Kohno M. et al., 2020; Zhao Q. et al., 2016). S. Perlman et al. (2018) сосредоточили внимание на тяжелом гидронефрозе плода, дополнительно ассоциированном с другими вариантами САКУТ и на прогнозировании постнатального исхода. Все случаи пренатального тяжелого гидронефроза (диаметр передне - задней почечной лоханки >15 мм) были собраны ретроспективно в течение 11 лет и разделены на 2 группы: (1) изолированный гидронефроз и (2) связанные с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей (САКУТ). Всего наблюдали 83 плода: у 35 плодов был изолированный тяжелый гидронефроз, у 48 — ассоциированный САКУТ. Средний

переднезадний диаметр почечной лоханки составил $22,6 \pm 8,5$ мм (диапазон 15,0–66,0 мм). Если имеется сочетание ВГН с дисплазией почки, тогда наблюдается большая частота хирургического вмешательства и общего неблагоприятного исхода по сравнению с изолированным тяжелым пренатальным гидронефрозом.

Выявлены аномалии почек: агенезия почки у 87 (9,92%), гидронефроз у 98 (11,17%), удвоение почки у 42 (4,78%) и эктопия почки у 99 (11,28%) случаев. У 48 (5,47%) плодов с аномалией почек обнаружено повышение эхогенности паренхимы. Полученные данные могут помочь в принятии решения о проведении пренатального генетического тестирования плодов с результатами УЗИ почек. Авторы рекомендуют пренатальное тестирование в случаях повышения эхогенности паренхимы почек, независимо от того, является ли аномалия изолированной или нет. В случаях пиелозктазии плода его тестирование следует проводить постнатально.

Z. Fasoulakis et al. (2020) провели исследование текущих данных в доступной литературе MEDLINE, касающихся присутствия микро-РНК в амниотической жидкости при беременности и развитии плода (Su J. et al., 2022).

В постнатальном периоде неинвазивное УЗИ важно в рамках мониторинга наблюдения за пациентом с врожденным гидронефрозом (Jackson L. et al., 2018; Has R. et al., 2020). На консервативном этапе также рекомендуется оценивать функцию почек по сывороточному креатинину. В качестве мочевых биохимических маркеров повреждения почек выступают канальцевые белки: мочевая N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза, мочевой $\beta 2$ - микроглобулин и мочевой $\alpha 1$ – микроглобулин, экскреция которых увеличивается при заболеваниях проксимальных канальцев.

Из других биомаркеров повреждения почечной ткани рассматриваются трансформирующий фактор роста-бета-1, эпидермальный фактор роста, хемотаксический пептид-1 моноцитов и липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, по которым можно в комплексе с другими показателями прогнозировать функцию почек (Плотникова С.В. и соавт., 2019).

Стратегия протеомики для картирования белковых изменений в моче была применена в процессе купирования врожденного двустороннего гидронефроза у 10

детей раннего возраста. Использование масс-спектрометрии выявило 33 белка, связанных с двусторонним врожденным гидронефрозом, из которых 5 могли быть биомаркерами, коррелирующими с патофизиологическими процессами при врожденной обструктивной уропатии (Fasoulakis Z. et al., 2020).

Отдаленные результаты ВГН представили в ряде научных обзоров (Magalhães P. et al., 2016; Murugapoorathy V. et al., 2020). Показания к хирургическому лечению-пельвиопластике при врожденном гидронефрозе обобщены L. Jackson et al. (2018). По данным этих авторов пиелопластика выполняется при снижении СКФ <40% или ухудшении функции почек >10% на серийных ренограммах с MAG3; при значительном гидронефрозе с переднезадним диаметром почечной лоханки >3 см при УЗИ: нарастающем гидронефрозе при серийном ультразвуковом сканировании; детям с симптоматическим гидронефрозом (Gulati R. et al., 2014).

Таким образом, наблюдается рост врожденного гидронефроза, который трудно объяснить из-за расхождений в диагностических критериях в разных странах (Gulati R. et al., 2014; Бурчёнкова Н.В., 2020). Имеющиеся диагностические тесты не могут точно отличить детей с мочеточниково-лоханочной обструкцией, которые проходят спонтанно, от пациентов, у которых обструкция сохраняется. Существует риск потери функции пораженной почки, а долгосрочный результат лечения антенатального ВГН трудно прогнозировать. Мало информации о межпрофессиональном сотрудничестве при выявлении и ведении пациента с ВГН. Thotakura R. и Anjum F. (2023) подчеркивают важность такого сотрудничества для улучшения ухода за пациентами и результатов (Moorthie S. et al., 2018).

Дети с аномалиями развития почек и мочевыводящих путей относятся к группе высокого риска по развитию и хроническому течению заболеваний почек (Morris J.K. et al., 2018).

Возникновению ХБП при вторичном пиелонефрите у детей с врожденными пороками развития мочевой системы способствует не только нарушение уродинамики, но и гемодинамики, особенно микроциркуляции, приводящей к оседанию и размножению микроорганизмов в межуточной ткани органа (Плотникова С.В. и соавт., 2019; Nef S. et al., 2016). При хроническом пиелонефрите

часто выявляется дисплазия соединительной ткани, проявляющаяся нарушением опорного соединительнотканного каркаса в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, что может приводить к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях (Дружинина Т.В., 2016).

В ряде случаев механизм формирования ХБП остается нераспознанной. В последние годы доказана роль ожирения у детей (Вялкова А.А. и соавт., 2017). Выявлено нарушение функции почек и риск развития ХБП у детей с избыточной массой тела (Вялкова А.А. и соавт., 2020; Xiao N., 2014).

Кроме того, младенцы с низкой массой тела при рождении и маловесные для гестационного возраста имеют повышенный риск развития терминальной стадии ХБП в подростковом возрасте (Vikse B.E. et al., 2008; Carmody J.B. et al., 2013).

Прогрессирование ХБП определяется как сложный биоклинический процесс (Kohl S. et al., 2014), о чем свидетельствуют данные литературы о модели прогрессирования. Модель прогрессирования ХБП и факторы, связанные с прогрессированием описаны государственной нефрологической службой Австралии. В исследование включены пациенты из реестра CKD.QLD с минимальным 2 года сроком наблюдения.

Было выявлено 9 образцов изменения расчетной СКФ в течение 2-х последовательных 12 месяцев. Наиболее часто встречалась стабильная расчетная СКФ в течение 2-х лет (30%). Реже наблюдалось устойчивое улучшение рСКФ в течение 2-х лет (21%). Отсутствовало соответствие между несколькими оценочными определениями прогрессирования ХБП. Большинство людей прогрессировали (рСКФ больше 5 мл/мин/1,73м²) в 1-й год - 30,2%, во 2-й год - 20,7%. Терминальная ПН развилась на 1-м году у 5,4%, на 2-м году у 9,9% пациентов в возрасте 40-59 лет. На исход влияли степень протеинурии (нефротического диапазона), этиология ХБП: почечно-сосудистая, обменная (СД).

Авторы считают, что функция почек у детей с ХБП оценивается путем выявления протеинурии. У детей для выявления прогрессирования ХБП используют и альбумин/креатинин в моче, который аналогичен соотношению

белка к креатинину в моче и оценивает соотношение белка, альбуминов к креатинину в моче. У 43 пациентов с ХБП проведены исследования альбуминурии с помощью тест -полосок (с 2016 по 2019 годы на протяжении 1- 3-х лет от начала заболевания. Авторы пришли к выводу, что альбуминурия не всегда связана с прогрессированием ХБП особенно в течение 1-3-х лет заболевания (KDIGO 2012, 2021).

Хроническая болезнь почек – это понятие собирательное, наднозологическое, включает в себя информацию о наличии повреждения почек или снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² в четко установленный промежуток времени и отражает наличие факторов развития или наличие факторов прогрессирования заболевания и универсальных для всех нефропатий механизмов формирования нефросклероза и, в итоге сигнализирует врачу о непрерывно протекающем процессе склероза и фиброза почечной ткани приводящем к потере функции и гибели почек.

Значимыми факторами прогрессирования ХБП являются:

- характер течения заболевания почек (частые рецидивы или непрерывно-рецидивирующее);
- генетические (влияющие на возникновение или течение заболевания);
- метаболические (гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперурикемия и др.);
- артериальная гипертензия;
- нарушение почечного кровотока в виде повышения перфузии в почечных клубочках с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации; нарушение резистентности периферических сосудов в почках, приводящих к нарушению микроциркуляции в ткани почек;
- эндотелиальная дисфункция;
- протеинурия;
- ожирение (Вялкова А.А., Чеснокова С.А., 2017; 2020).

Механизмы прогрессирования ХБП:

- эпизод ОПП;

- эпизод острого пиелонефрита дает высокий риск развития ХБП в будущем;
- нарушения гемодинамики при обширных хирургических вмешательствах, например в кардиологии или травматологии.

Дети с аномалиями развития почек и мочевыводящих путей относятся к группе высокого риска по развитию и хроническому течению заболеваний почек (Васильев А.О. и соавт., 2015; Вялкова А.А. и соавт. 2017).

Возникновению ХБП при вторичном пиелонефрите у детей с врожденными пороками развития мочевой системы способствуют нарушения уродинамики, гемодинамики, микроциркуляции, приводящих к оседанию и размножению микроорганизмов в межуточной ткани органа (Кутырло И.Э. и соавт., 2017). При хроническом пиелонефрите часто выявляется дисплазия соединительной ткани, проявляющаяся нарушением опорного соединительнотканного каркаса в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, что может приводить к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях (Вафоева Н.А., 2021). Факторами риска развития пиелонефрита могут служить аномалии тканевой структуры, проявляющиеся снижением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения (Игнатова М.С. и соавт., 2017; Иванова И.И. и соавт., 2022).

1.2. Роль эпигенетических факторов при хронической болезни почек у детей

Современные генетические исследования предусматривают выделение болезней, связанных с мутациями половых клеток или с мутациями соматических клеток, третью группу болезней составляют те, где мутации выявляются как в соматических, так и половых клетках. В нефрологии обычно речь идет либо о

мутациях в соматических клетках, либо о сочетании патологических изменений в соматических и половых клетках (Игнатова М.С. и соавт., 2017). Возможно разделение болезней, связанных с генетическими нарушениями, на патологические процессы, которые клинически проявляются преимущественно гематурией, преимущественно протеинурией, артериальной гипертензией или гипотонией, кистозными изменениями (аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной поликистозной болезнями, нефронофтизом) (Игнатова М.С. и соавт., 2017). Все шире в нефрологическую клинику входят методы молекулярно-генетического обследования при подозрении на наличие наследственной нефропатии. В случаях мутации гена сигнал передается на матричную РНК и считывается белком-продуктом гена, что проявляется соответствующими болезненными симптомами. Возможны различные мутации, наиболее тяжелой нередко оказывается делеция фрагментов гена. Для выявления делеций используется метод мультиплексной амплификации. В случае однонуклеотидной замены одной аминокислоты на другую развивается точковая мутация, для определения которой применяется метод *single strand conformation polymorphism (SSCP)*. При проведении генетических исследований необходимо помнить, что каждый ген состоит из двух аллелей (Черкасов Н.С. и соавт., 2021).

Мутация может касаться всего гена, тогда речь идет о делеции, то есть об утрате фрагментов ДНК различной величины от одного нуклеотида до субхромосомного фрагмента, включающего несколько генов. Дупликация-удвоение сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до субхромосомного фрагмента, включающего несколько генов. Под инверсией понимают поворот на 180 градусов сегмента ДНК размером от двух нуклеотидов до субхромосомного фрагмента, который включает несколько генов. Инсерция - вставка сегмента ДНК от одного нуклеотида до фрагмента, включающего несколько генов. Миссенсмутация-замена нуклеотида в кодирующей части гена, которая ведет к замене аминокислоты в соответствующем белковом продукте. Нонсенс-мутация – замена нуклеотида в кодирующей части гена, что ведет к появлению стоп-кодона. Сплайсинговая мутация затрагивает сайты сплайсинга в интронных областях

генов. Точечная мутация затрагивает от одного до нескольких нуклеотидных пар и некоторые другие мутации.

В современное время активно внедряется секвенирование нового поколения, полноэкзомный анализ. Выявляются гены-кандидаты на развитие болезней и их значение изучается в эксперименте с моделями зебрафиш.

Разрабатываются методики прогнозирования САКУТ-синдрома у детей, мутации в рецессивных генах спектра Fraser /MOTA/BNAR являются причиной изолированного САКУТ- синдрома в 2,5% из 590 обследуемых семей (Васильев А.О. и соавт., 2015).

В исследовании E. Pavlakis et al. (2011) показана роль мутации генов FRAS1/FREM, ответственных за состояние гломерулярных базальных мембран на самом раннем этапе развития эмбриона, что может проявиться при САКУТ-синдроме (Майборода А.А., 2019). Сравнение проводилось со здоровыми детьми, у которых не было врожденной патологии почек и подобной мутации. Генетические исследования немногочисленные и зачастую противоречивые. В 2012 году A. Brockschmidt et al. был открыт ген CHD1L, мутация которого могла привести к САКУТ- синдрому (Pavlakis E. et al., 2011). Однако, по-видимому, наиболее реальными причинами развития врожденной аномалии почек и мочевых путей по результатам исследования S.K. Voualia et al. (2011) является одновременная мутация PAX2 и EMX2. Сочетания подобной мутации не обнаружено у здоровых эмбрионов как в эксперименте на мышах, так и у человека, причем у людей оба гена находятся на 10q-хромосоме и их мутация сопровождается полной деструкцией хромосомы (Brockschmidt A. et al., 2012).

В 2012 году авторы провели анализ мутаций в гене Six1 у мышей и выяснили, что отсутствие гена Six 1 приводило к агенезии почки, гидронефрозу и мегауретеру. По данным S Kohl et al. (2014), мутации в рецессивных генах спектра Fraser / MOTA / BNAR являются причиной изолированного САКУТ- синдрома в 2,5% из 590 обследуемых семей (Carmody J.B. et al., 2013; Васильев А.О. и соавт., 2015).

Активное изучение генетики позволило уточнить, что ранее существующая точка зрения об идиопатическом нефротическом синдроме с минимальными изменениями в гломерулах как гломерулонефрите (Boualia S.K. et al., 2011). Использование генетических исследований доказывает, что все случаи гломерулонефрита, начавшегося в детском возрасте, имеют мутации определенных генов. Развитие наследственного врожденного нефротического синдрома в 75% случаев обусловлено мутациями в одном из 5 генов: *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2*, *PLCE1*; инфантильный нефротический синдром чаще обусловлен мутациями в одном из 9 генов: *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1*, *PLCE1*, *TRPC6*, *ACTN4*, *ADCK4*, *COQ2* и *COQ6* (Broyer M. et al., 1998; Jalanko H. et al., 2016; Preston R. et al., 2019; Weber S., 2016).

Существуют различные классификации заболевания, наиболее важным является выделение врожденного, инфантильного, первичного и вторичного нефротического синдрома.

Активное развитие генетических исследований в нефрологии привело к пониманию роли генетических мутаций и полиморфизмов, ведущих к возникновению и прогрессированию нефротического синдрома у детей. Правильное выяснение причин развития заболевания может кардинально изменить терапию и ведение пациента нефрологом (Dorval G. et al., 2019; Rheault M. et al., 2016). Методы персонализированной медицины в детской нефрологии дают возможность выявить молекулярно-генетические основы развития наследственных болезней почек, определить стратегию ведения больных детей, терапию и прогноз (Kaplan J.M. et al., 2000).

Академик Е.М. Тареев требовал внимания к «родословной больного» для того, чтобы понять генетическую составляющую при заболеваниях органов мочевой системы.

Врожденные болезни органов мочевой системы в основном являются полигенными, хотя молекулярно-генетические исследования проведены в основном при САКУТ-синдроме (в англоязычной литературе это congenital

anomaly of kidney and urinary tract) и пузырно-мочеточниковом рефлюксе, приводящим к рефлюкс-нефропатии.

Многофакторное наследование определяет развитие различных форм наследственных заболеваний, основа которых лежит в генетической предрасположенности, при этом не выявлены мутации одного гена, возможно взаимодействие двух и более генов, вызывающих развитие предрасположенности (Игнатова М.С. и соавт., 2017).

Понимание стадийности ХБП, факторов прогрессирования заболевания позволяет как можно раньше прогнозировать неблагоприятный исход заболевания и, принять меры, в виде раннего назначения нефропротективной терапии для удлинения периода выживаемости почек. Изучение разных нозологических форм нефропатий с выделением генов, которые универсальны для всех нозологий, но негативно влияют на течение заболевания и участвуют в патогенезе неблагоприятного исхода заболевания необходимо для разработки моделей, алгоритмов и методов ранней диагностики ХБП.

Генетические регуляторы неиммунных процессов прогрессирования болезней почек. В настоящее время не вызывает сомнения, что механизмы прогрессирования ХБП зависят от генетических факторов (Игнатова М.С. и соавт., 2017). Впервые, в 80-х годах прошлого столетия, взаимосвязь состояния почечного кровотока и прогрессирования ХБП была обнаружена В.М. Brenner и D.S. Baldwin (Baldwin D.S., 1982; Brenner V.M. et al., 1982). В патогенезе развития артериальной гипертензии важное место занимает ренин-ангиотензиновая система (РАС). Активность РАС зависит от уровня ангиотензина II (АТII) в крови. Существует несколько механизмов повышающих АТII в крови: нарушение кровообращения в почках, легких и других органах происходящее по разным причинам, в том числе и при воспалительных заболеваниях; генетическая предрасположенность к повышенному уровню АТII. В настоящее время известно, что активность АТII зависит от информации однонуклеотидных полиморфных маркеров генов, регулирующих продукцию активных белковых структур РАС. В некоторых случаях повышение уровня АТII может осуществляться химерными путями. АТ II

вызывает вазоконстрикцию сосудов почек. А избыточная активность АТ II способствует формированию склероза почек (Baldwin D.S., 1982), не только за счет сосудистого компонента.

Предполагается, что нарастание стадии ХБП связано с однонуклеотидными полиморфными мутациями генов РАС (Brenner B.M. et al., 1982). Однако, мнение ученых противоречиво. Частота встречаемости разных однонуклеотидных полиморфных маркеров РАС различна в разных популяциях. Ген ангиотензин-превращающего фермента *ACE* (*D/I*) является наиболее изученным. У носителей *D*-аллеля гена *ACE* (*D/I*) отмечен высокий уровень в сыворотке крови (от 14 до 50%) АПФ и высокий уровень тканевого АПФ. Доказано, что у пациентов с генотипом *D/D* гена *ACE* в 3 раза чаще регистрируется артериальная гипертензия, структурные изменения почек с нарушением почечной гемодинамики и формирование ХБП (Anand S. et al., 2022).

I-аллель гена *ACE* (*D/I*), в отличие от *D*-аллеля этого же гена, считается благоприятным и не связан с повышенным уровнем циркулирующего и тканевого фермента и, соответственно, с артериальной гипертензией.

У пациентов с *I/D*-генотипом гена *ACE* нередко наблюдается артериальная гипертензия, хотя при анализе влияния этого генотипа на состояние гемодинамики тесной связи между ними обнаружено не было, поэтому можно сделать заключение о том, что уровень АПФ в сыворотке крови зависит и увеличивается пропорционально количеству *D*-аллелей полиморфного маркера *D/I* гена *ACE*. Причем вазопрессорное влияние на сосудистое русло происходит не всегда, что может указывать на наличие антагонистов вазопрессоров в организме.

Начало 21 века ознаменовано изучением полиморфных маркеров генов РАС и их связи с артериальной гипертензией и нарастанием стадии ХБП.

Ученые показали, что пациенты с 5 стадией ХБП при гломерулонефрите, тубуло-интерстициальном нефрите и поликистозной дисплазии почек, системной красной волчанке чаще являются носителями генотипа *D/D* гена *ACE* (Huang A.F. et al., 2018; Monajemzadeh M. et al., 2017; Nozu K. et al., 2019; Rahimi Z. et al., 2017; Sarkar T. et al., 2016). Китайские ученые завершили метаанализ, показавший связь

генотипа *D/D* гена *ACE* с терминальной стадией почечной недостаточности у больных сахарным диабетом (Gnanasambandan R. et al., 2016; Chu F.F. et al., 2021; Shanmuganathan R. et al., 2015). Ученые Индии в своем исследовании показали значительное влияние *ACE* на прогрессирование заболевания почек при поликистозной болезни и отметили, что генотип *D/D* гена *ACE* повышает риск развития терминальной стадии почечной недостаточности в раннем возрасте (Liu N. et al., 2019).

Уровень ангиотензиногена в сыворотке крови регулируется генами *AGT* (*M235T*) и *AGT* (*T174M*). Изучено влияние полиморфных маркеров этих генов на активность циркулирующего ангиотензиногена и влияние на развитие АГ и прогрессирование нефросклероза при диабетической нефропатии, - между аллелем *235T* полиморфного маркера (*M235T*) гена *AGT* установлена положительная корреляционная связь (Лямина Н.П. и соавт., 2016).

Следующее важное звено РАС – это рецепторы первого типа к ангиотензину II. Плотность и активность рецепторов зависит от носительства соответствующих полиморфных маркеров гена. Открыто более 16 полиморфных маркеров гена рецепторов ангиотензина II первого типа (*AGTIIR1*). Клинически изучены генотипы *A1166C* и *A-153G*, и авторы указывают на их связь с активностью рецепторов в клетке. При изучении влияния полиморфных маркеров гена *AGTIIR1* на течение заболевания почек, выявлена связь клинических признаков, таких как АГ, альбуминурия у пациентов с прогрессирующим течением ТИН (Поздняков Н.О. и соавт., 2016). Открыты рецепторы 2-го типа ангиотензина II. В экспериментальных работах доказан их противоположный эффект влиянию рецепторов 1-го типа на сосудистое русло (Fang Z. et al., 2017).

Научный интерес вызывают эндотелиальные факторы (эндотелин-1 и синтаза окиси азота), участвующие в местной регуляции воспаления. При дисфункции эндотелиальных факторов происходит нарушение местных компенсаторных механизмов, что также является фактором прогрессирования основного заболевания. Доказано, что при избытке эндотелина-1 происходит активация макрофагов и моноцитов, что приводит к повышению уровня цитокинов. В итоге

повышается уровень фибробластов и активируется процесс склероза. При исследовании полиморфных маркеров гена *END 1 (Lys198Asn)*, ученые показывают, что носители аллеля *Asn* страдают артериальной гипертензией (Поздняков Н.О. и соавт., 2016). Данные похожих работ единичные и противоречивые.

Синтаза окиси азота, контролируемая геном *NOS3 (C785T)*, в норме компенсирует сосудосуживающее действие вазопрессоров. Но при недостаточной ее активности происходит истощение компенсаторных механизмов, приводящее к нарушению микроциркуляторных процессов в тканях, выбросу цитокинов и запуску процессов фиброгенеза. Аллель *T* гена *NOS3 (C785T)* считается неблагоприятным, его носители чаще страдают артериальной гипертензией (Fang Z. et al., 2017).

Поскольку прогрессирование заболеваний почек связано с развитием сердечно-сосудистой патологией и патологией гемостаза, нередко у пациентов с ХБП можно обнаружить генетическую предрасположенность к тромбофилии. При обследовании ливанских пациентов, находящихся на гемодиализе, авторы работы наблюдали высокую частоту гомозиготных мутаций в генах *PAI-1* (11%) и пациенты с генотипом *PAI-1 4G/5G* были в значительной степени связаны с ранним началом диализа. Сочетанная нагрузка генетических факторов, влияющих на сердечно-сосудистую систему и гемостаз повышает риск прогрессирования нефросклероза до терминальной стадии ХБП (Barbari A. et al., 2018).

Генетические регуляторы иммунных процессов, способствующие прогрессированию нефросклероза и угасанию почечной функции. Общеизвестно, что от клеточно-гуморальных механизмов зависит активация и торможение воспалительного процесса в почке (Игнатова М.С. и соавт., 2017).

В настоящее время активно изучаются полиморфные маркеры гена интерлейкинов 4,6,8,10,12 и связь их с повреждением разных органов и систем при инфекционных и неинфекционных заболеваниях. В более ранних работах показаны противоречивые данные о влиянии полиморфных маркеров *G-174C* гена *IL6* на ремоделирование миокарда (Семенова Н.А. и соавт., 2010; Chiappelli M. et al.,

2005). По данным метаанализа, аллель *C* полиморфного маркера *G-174C* гена *IL6* ассоциирован с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, низкой выживаемостью почечного трансплантата (Sie M., 2006). Найдены единичные работы по изучению ассоциации полиморфных маркеров гена *IL10*, регулирующего одноименный противовоспалительный цитокин, с прогрессированием нефросклероза. Ген *IL10* содержит 3 однонуклеотидных полиморфизма: *C-592A*, *C-819T* и *G-1082A*. Из них наиболее исследован полиморфный маркер *G-1082A*, носительство аллеля *A* ассоциировано с низким уровнем интерлейкина-10 и повышенной смертностью, связанной с сердечно-сосудистой и почечной патологией, более частому повышению артериального давления при гломерулонефрите (Камышова Е.С. и соавт., 2016; Краснова Т.Н. и соавт., 2015).

Особое значение имеет ген, регулирующий активность провоспалительного цитокина, участвующего в формировании нефросклероза - фактор некроза опухоли (TNF).

При исследовании полиморфных маркеров гена *TNF (G308A)* у детей с обструктивным пиелонефритом получены данные о том, что аллель *A* ассоциируется с нефросклерозом. У египетских больных обнаружена связь полиморфного маркера *G308A* гена *TNF* с СКВ. У пациентов с СКВ, имеющих только один аллель *G*, повышается риск развития люпус-нефрита в 3,4 раза (Rizk M.M. et al., 2018). Нами изучена частота встречаемости полиморфного маркера *TNF (G308A)* у детей с СКВ и связь аллеля *G* с высокой активностью иммунного процесса.

Настоящее время – это постгеномная эра персонализированной медицины. Термин «персонализированная медицина» существует более 20 лет, но индивидуальный подход к лечению - более 100 лет. Расшифровка генома и развитие фармакогенетики внесло новое понимание в термин персонализированной медицины (Длин В.В. и соавт., 2021). Тесты, собранные у пациентов с врожденными дефектами почек и мочевыводящих путей (генетические, геномные), необходимо уметь интерпретировать.

Постгеномные технологии связаны с внедрением биомаркеров, в частности, мочевых биомаркеров пороков развития почечного тракта. Используя подходы, основанные на иммуноанализе (ELISA, вестерн-блоттинг), было обнаружено, что отдельные белки мочи, включая трансформирующий фактор роста β , фактор некроза опухоли и белки аттрактантов моноцитов 1, связаны с пороками развития. Для успешного использования этих белковых биомаркеров в клинике потребуются более масштабные исследования, чтобы достичь достаточной мощности (Uy N. et al., 2016).

Клиницисты могут эффективно использовать интерпретации генетических исследований для разработки персонализированных методов лечения пациентов, а также для генетического консультирования семьи. Однако, одной из основных проблем использования генетической информации в клинических условиях остается отсутствие строгой корреляции генотип-фенотип (Uy N. et al., 2016).

Прогрессирование нефросклероза происходит при хронических заболеваниях почек и приводит к нарушению функции органа. Ограничение детоксикационной функции почек при ХБП приводит к накоплению эндотоксинов в организме, нарушению регуляции сосудистого тонуса и др. Для врачей-нефрологов важной задачей является реализация превентивных мероприятий, направленных на замедление прогрессирования нефросклероза и удлинение жизни почек с сохранением их функции. Определение генетических маркеров ХБП важно для выбора схемы терапии (Седашкина О.А. и соавт., 2023). Воздействие на РАС занимает первостепенное место при лечении пациентов с ХБП. Учитывая связь генотипа *D/D* гена *ACE* с повышенной активностью АПФ в сыворотке крови и в тканях, рекомендовано лечение ингибиторами АПФ. Но, до сих пор этот вопрос остается спорным по той причине, что несмотря на то, что большая часть пациентов с ХБП получают препараты, относящиеся к группе ингибиторов АПФ, но заболевание продолжает прогрессировать (Лямина Н.П. и соавт., 2016). В другой группе пациентов, с генотипами *D/I* и *I/I* гена *ACE* наблюдалось значимое снижение АД, протеинурии и увеличение СКФ. В некоторых случаях используется сочетание ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов 1 типа ангиотензина II. В ряде случаев

такая комбинация оказывается более эффективной, чем лечение одним препаратом. Но некоторые авторы высказывают опасение развития побочных эффектов в виде гиперкалиемии и возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Е.С. Камышева с соавт., 2005 описала эффективность одновременного применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов 1 типа ангиотензина II у больных гломерулонефритом, носителей *D/D*-аллелей гена *ACE*, в результате чего наблюдалось снижение АД и протеинурии к 6-12 мес. лечения. У носителей *I/D* и *I/I* -аллелей гена *ACE* подобный эффект развивался к 1-3 месяцам терапии. А вот попытки комбинировать ингибиторы АПФ и β 2-адреноблокаторы у пациентов с генотипом *D/D* полиморфного маркера гена *ACE* (*D/I*) существенного уменьшения протеинурии и увеличения СКФ не наблюдалось (Камышева Е.С. и соавт., 2005).

Однако, даже применение двух лекарственных препаратов, блокирующих разные звенья РАС не у всех пациентов приводят к успеху в лечении. Несмотря на широкое применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов 1 типа к ангиотензину (БРА) заболеваемость ХБП растет, что диктует создание новых лекарственных средств, направленных на предотвращение или замедление прогрессирования ХБП. Учитывая многофакторную этиологию и сложный патогенез ХБП необходимо изучить различные компоненты, участвующие в процессе нефросклероза.

Возможно, в будущем мы получим универсальный препарат, блокирующий ключевой медиатор фиброза почек - трансформирующий фактор роста (TGF)- β 1 (Gifford C.C. et al., 2021).

В экспериментальном исследовании на мышах при гликемии доказана активация TGF- β 1 и влияние фактора на подоциты и клетки проксимальных канальцев. Наблюдались развитие подоцитопатии и подоцитопении и явления тубулоинтерстициального фиброза. При лечении мышей с сахарным диабетом антителами, блокирующими TGF- β 1 наблюдалось замедление нефросклероза (Gifford C.C. et al., 2021). Основные нефропротективные препараты, блокирующие TGF- β 1 относятся к группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина.

Особенностью взаимосвязи IL-6 и прогрессирования склероза является то, что цитокин запускает каскад реакций, в том числе активирует TGFβ1 (Семенова Н.А. и соавт., 2010).

Перспективным направлением в нефропротективном лечении является разработка лекарственных препаратов, влияющих на фенотипические варианты полиморфизма гена эндотелина-1. Поскольку экспрессия гена эндотелина-1 влияет не только на состояние сосудистой стенки и микроциркуляцию, но и активизирует каскад провоспалительных клеточных и гуморальных факторов, усиливая воспаление и патологический апоптоз, предполагается лекарственное воздействие сразу на все патологические эффекты с последующим торможением фиброза почечной ткани (Гаврилова А.О. и соавт., 2021; Chen X. et al., 2022).

Из растительных препаратов, с нефропротективным действием, можно выделить те, которые содержат в своем составе розмариновую кислоту. Отмечено ее противовоспалительное и противосклеротическое действие в виде значительного снижения продукции IL-1β и TNF, эйкозаноидов, простагландина, в виде снижения активности полиморфноядерной липоксигеназы. Кроме этого, в исследованиях была обнаружена антиоксидантная активность розмариновой кислоты (Tantipai boonwong P. et al., 2021; Adam G. et al., 2023).

Таким образом, развитие нефропротективного вектора в нефрологии направлено на лечение ХБП у детей и удлинение выживаемости почек с сохранной их функцией. Для этого необходимо раннее определение маркеров прогрессирования ХБП. Широкое внедрение в практику генетического тестирования пациентов позволит накопить данные о генах, предрасполагающих к прогрессированию заболеваний почек и формировать группы пациентов на начальных стадиях ХБП, когда еще не исчерпаны функциональные возможности почек. Все эти мероприятия необходимы для назначения лечения с целью замедления прогрессирования нефросклероза.

Продвижение фармакогенетики имеет значение не только для лечения известными препаратами, но и для создания новых препаратов с учетом клинико-генетических факторов, участвующих в прогрессировании нефропатий. С

помощью фармакогенетики можно улучшить прогноз для пациента за счет персонализации схем лечения.

1.3. Организация междисциплинарного сопровождения детей с хронической болезнью почек в разные возрастные периоды жизни

Переход подростка из педиатрической во взрослую службу представляет уникальную проблему для широкого спектра заболеваний (Raina R. et al., 2022). В мировой практике эта тема широко обсуждается. Взрослые нефрологи в ожидании педиатрических пациентов должны быть готовы к их ведению, а подростки, как ожидается, в периоде подготовки перехода под наблюдение взрослой службы здравоохранения, должны научиться управлять своим состоянием здоровья, самостоятельно ориентироваться в структурах системы здравоохранения (Crawford K. et al., 2020). Неспособность должным образом подготовить подростков к переводу под наблюдение взрослых специалистов может привести к снижению посещаемости взрослой клиники и повышению уровня несоблюдения режима лечения (Маковецкая Г.А. и соавт., 2023; Crawford K. et al., 2020). Авторы систематического обзора проанализировали исследования, обобщающие опыт подростков с ХБП, родителей и медицинских работников в отношении переходного процесса. Из 6 баз данных были выбраны статьи, и только одна была посвящена опыту родителей (Ellison et al., 2022). Результаты показали, что до 50% подростков не чувствовали себя подготовленными к переходу во взрослую сеть. Медицинские работники признали, что подростки и их родители привязаны к педиатрическому отделению, в том числе, эмоционально.

Актуализация этой темы связана с увеличением числа пациентов старше 15-18 лет, имеющих хроническую болезнь почек (ХБП).

Развитие и совершенствование пренатального и неонатального скрининга, включая скрининг врожденных пороков органов и систем, некоторых

наследственных заболеваний, значительно увеличили выживаемость детей с различной патологией, в том числе с патологией почек (Румянцев А.Г., 2023). Это привело к тому, что САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) встречается у 30% пациентов с ХБП в подростковом возрасте (Lombel R.M. et al., 2022; Sanderson K.R. et al., 2022).

Одновременно улучшились результаты лечения острого повреждения почек (ОПП) у детей с выживаемостью таких пациентов до 85–90%, что также способствовало увеличению числа пациентов с ХБП, переходящих под контроль взрослой нефрологической службы (Hattori M. et al., 2016).

Проблеме переходного периода подростков с ХБП во взрослую сеть посвящено много публикаций, особенно в зарубежной печати. В работах (Hattori M. et al., 2016; Raina R. et al., 2021) сделан обзор большинства симптомов, причин и коморбидных состояний, присущих ХБП у подростков, которые влияют на характер переходного процесса. Рассматриваются синдром Альпорта, атипичный гемолитико-уремический синдром, тубуло-интерстициальная болезнь почек, С3-гломерулопатия, генетически обусловленные варианты нефротического синдрома и иные болезни как причины ХБП. Этот переход может быть определяющим моментом для последующего развития и прогноза заболевания, организации проведения ЗПТ (гемодиализа и трансплантации) пациентам с 4-5 стадией ХБП.

В 2011 г. Международной ассоциацией детских нефрологов/Международным обществом нефрологов (IPNA/ISN) сделано Консенсусное заявление о переходе подростков с ХБП во взрослую сеть здравоохранения (Raina R. et al., 2020).

Подростковый период является сложным с точки зрения физиологии и психологии пациента и становится еще более сложным, когда имеется такое тяжелое заболевание почек с исходом в ХБП. Больной подросток может быть склонен к депрессии, иметь низкую самооценку, излишнюю сосредоточенность на болезни и необходимости длительного, в том числе и стационарного лечения (Watson A.R., 2005). Большое количество различных факторов могут влиять на

переход подростка под наблюдение из детской нефрологической во взрослую и дальнейший прогноз течения ХБП (Маковецкая Г.А. и соавт., 2023).

Анализ литературы показывает, что медицинские работники должны играть важную роль в поддержке развития у подростков навыков самоуправления, большей независимости, положительной самооценки и здоровых отношений со сверстниками и семьей (Kadoura B. et al., 2022).

Есть наблюдения о том, что навыки самостоятельного управления своим здоровьем пациенты приобретают лишь к 20-летнему возрасту, уже после перевода под наблюдение во взрослую медико-санитарную службу (Pruette C.S. et al., 2022).

Некоторые авторы считают, что существующие программы самоконтроля не поддерживают молодых людей с ХБП и частыми обострениями и могут даже быть контрпродуктивными для подростков с колеблющейся воспалительной активностью хронического заболевания (Schoemaker C.G. et al., 2022).

В работе авторов Fernandes L.T.B. et al. (2017) была проанализирована научная литература за период с 2006 по 2015 гг. о стратегиях обучению и поддержки самопомощи детей и подростков с хроническими заболеваниями и их семьям (Fernandes L.T.B. et al., 2017). В отобранных 27 исследованиях были выделены 5 основных направлений самопомощи: оценка, консультирование, согласие, уход и сопровождение. Отмечено, что только два исследования затронули все 5 направлений, из которых наиболее важной была оценка, а сопровождение было необходимо для реализации терапевтического плана ведения. В обзоре преобладал анализ эмоционального состояния ребенка (подростка) или семьи и технологического вмешательства, направленного на расширение возможностей человека по уходу за собой.

Авторы отметили снижение качества жизни детей с хроническими заболеваниями в зависимости от образования родителей, их профессии, семейного положения, дохода семьи и наличия медицинской страховки.

Ответ на вопрос, почему переход от детского обслуживания к взрослому является опасным временем для молодых людей с хроническим заболеванием почек, был получен D.J. Dallimore et al. (2018). Отмечено, что молодые люди в

возрасте 14–25 лет с хроническим заболеванием почек обычно имеют плохие показатели здоровья и относятся к группе высокого риска потери почечного трансплантата нередко из-за плохого самоконтроля. При анализе публикаций авторы отметили, что благополучие подростков в основном определялось и измерялось в клинических терминах, процесс перехода во взрослую сеть часто представляется как линейный и одномерный, а индивидуальные характеристики подростка, наряду с семейными и социальными отношениями, редко принимались во внимание. Сами молодые люди и члены их семей указывали переходный период как зону конфликта между независимостью и зависимостью - молодые люди чувствовали себя бессильными, с одной стороны, и подавленными, с другой. При реализации перехода не были сформированы мультидисциплинарные команды специалистов, сопровождающие молодых пациентов (Dallimore D.J. et al., 2018). По данным Crawford K. et al. (2020), попав под опеку взрослых, подростки чувствовали себя неуместными среди пожилых пациентов, подавленными окружающей средой и отсутствием внимания со стороны медицинских работников (Crawford K. et al., 2020).

Очевидно, что подросток может накопить свой собственный уникальный социальный опыт, основанный на социальных ограничениях, переживаниях, связанных с болезнью. Во время периода клинической ремиссии и хорошего самочувствия он предпочитает общаться со сверстниками, в связи с чем медицинские работники должны оценивать психосоциальное состояние пациента и стремиться к его оптимальному психосоциальному развитию (Маковецкая Г.А. и соавт., 2023).

В зарубежной литературе имеются обзоры, посвященные переходу подростков со специфическими потребностями здоровья во взрослую систему здравоохранения (Mcpheters D.M. et al., 2014). Так, было идентифицировано 9549 уникальных ссылок, из которых 440 представляли эмпирические научные исследования, имеющие отношение к переводу подростков во взрослую систему здравоохранения. Приводятся данные из нефрологических клиник США и Австралии, в которых чаще других обсуждались организация перехода во

взрослую медицинскую сеть, необходимые для реализации перевода тренинг и инструменты перевода. Дается педиатрическая оценка качества жизни по физическому, эмоциональному состоянию, социальной функции. Важную роль для пациентов при переходе во взрослую сеть играют медицинские работники и ухаживающий персонал.

Переходу молодых людей с редкими наследственными почечными заболеваниями в возрасте 18-19 лет посвящено сообщение Kreuzer M. et al. (2019) (Kreuzer M. et al., 2019). Переход под наблюдение взрослого нефролога не является одномоментным актом, а представляет собой процесс, растянутый во времени и нередко глубоко индивидуальный. С точки зрения здравоохранения, переход в идеале должен быть постепенным процессом, тем более что переходная фаза характеризуется высокой заболеваемостью подростков, а молодые люди с трансплантатом почки имеют высокий риск его потери (Scarponi D. Et al., 2022).

Ряд авторов указывают, что этот процесс проходит в рамках сотрудничества и взаимодействия взрослых пациентов и пациентов–подростков, их семей, нефрологов, педиатров, терапевтов, учреждений здравоохранения и окружающей среды (Кулакова Е.Н. и соавт., 2021; Hill T. et al., 2019)

Переходный период в некоторых странах поддерживается нормативными документами высокого уровня (в Соединенном Королевстве и Соединенных Штатах), таких как письменным планом перехода, образовательной программой, сроками перевода подростков в службы здравоохранения взрослых, присутствие координатора (Grubb A. et al., 2010).

Этапные программы перехода предлагают и Francis A. et al. (2018). Авторы обсуждают проблемы, с которыми сталкиваются пациенты с ХБП и клиницисты в переходный период. Анализируются вмешательства и направления исследований, которые могут помочь улучшить уход и результаты для молодых людей с ХБП в переходный период (Francis A. et al., 2018).

На необходимость структурированных программ переходного периода указывают и другие результаты исследования (Kalantar-Zadeh K. et al., 2021). Raina R. et al. (2022) предлагают использовать стандартизованные протоколы перехода

подростка во взрослую сеть (Raina R. et al., 2022). Авторами разработанного протокола выделяется 3 этапа: первый - предпереходный, необходимый для обучения пациента и его семьи в 14-18 лет. Далее следует второй этап: активный переходный этап (пациенту 18-21 год). Этап индивидуальный и требует сотрудничества как педиатров, так и взрослых нефрологов, социальных работников. При необходимости подростки получают помощь и других специалистов. Третий постпереходный этап падает на возраст от 21 до 26 лет. Эти этапы абсолютно индивидуализированы и осуществляются при согласии всех заинтересованных участников, хотя протокол не исключает риск потенциального или реального прогрессирования ХБП.

Hill T., Haut C. (2019) подчеркивают, что успешный переход подростка от педиатрической к взрослой помощи подчеркивает необходимость совместных усилий, включая разработку индивидуального плана лечения при переходе к медицинской помощи и применение плана перехода по шкале TRxANSITION Scale™ с оценкой состояния пациента. Авторы описали фактический опыт перехода 19 пациентов, 4 из которых признаны успешными (Hill T. et al., 2019).

В ряде публикаций обсуждается и правовая проблема перехода, которая связана с правами ребенка и с этическими вопросами. Для обеспечения правовых аспектов надо повысить образованность и осведомленность пациентов и их родителей (Kalantar-Zadeh K. et al., 2021).

Таким образом, период перехода подростка с ХБП под наблюдение из педиатрической службы во взрослую сеть является значительной современной проблемой. Процесс перехода - это взаимодействие в системе: подросток с ХБП и его семья-медицинские работники педиатрической и взрослой нефрологических служб-структуры здравоохранения-социальная служба-гражданское общество. В этом процессе, по своей сути междисциплинарном, есть «узкие» места. В частности, как осуществлять контроль за переходом.

Проведенный анализ литературы показал также, что переход подростков с ХБП представляет собой процесс, растянутый во времени и глубоко индивидуальный. Педиатры лучше понимают и координируют это событие,

наблюдая за пациентами с ХБП иногда с раннего детства, чувствуя свою ответственность и за их дальнейшую судьбу. Необходим обмен мнениями, дискуссии между специалистами по стандартизации подходов к лечению одного и того же заболевания и создания оптимальных условий для удовлетворения потребностей подростка с ХБП и его семьи в медико-социальной помощи. Пациенты должны быть подготовлены к переходу, в том числе, владеть достаточным набором навыков самоуправления, способностью выполнять инструкции специалистов.

Это послужило обоснованием для проведения исследования о готовности подростков с ХБП к переводу под контроль взрослой нефрологической службы, о трудностях переходного периода с определением роли участников процесса и их взаимодействия в условиях кластерной системы оказания специализированной помощи населению.

1.4. Искусственный интеллект в нефрологии: точки приложения и перспективы

В современную эпоху информационных технологий, разработка компьютерных моделей и расширение реальности их внедрения могут кардинально изменить систему здравоохранения.

Определение «искусственный интеллект» было сформулировано в 1956 г. на конференции Дартмутского колледжа (Дворянкин О.А., 2021). С тех пор технологии, связанные с «искусственным интеллектом», продолжают развиваться. В Российской Федерации, для ускоренного проведения научных исследований в области ИИ, повышения доступности информации и вычислительных ресурсов для пользователей, совершенствования системы подготовки кадров в этой области подписан Указ Президента РФ от 10 октября 2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации». Комплекс новых

технологических решений включает информационно-коммуникационное звено, программные алгоритмы обучения, методы по обработке данных и поиску решений. Принцип работы ИИ заключается в обработке больших объемов данных и одновременном их анализе с помощью интеллектуальных алгоритмов. Прогностические модели, способные к обучению, находят взаимосвязи в клинических и параклинических данных. ИИ способен выявлять скрытые признаки и связи, невидимые при классической обработке данных и включает огромный спектр методов и алгоритмов, направленных на имитацию человеческого мозга с помощью компьютерных программ (Гусев А.В., 2017).

Заболевания почек у детей и взрослых являются распространенными заболеваниями с низкой выявляемостью на ранних стадиях, что приводит к неуклонно растущей инвалидизации населения (Lv J.C. et al., 2019; Han C.T. et al., 2023; Luyskx V.A. et al., 2021). Это связано с тем, что патология почек определяет течение любого коморбидного заболевания: сердечно - сосудистой, эндокринной, обменной патологии, влияя на исход болезни, качество и продолжительность жизни пациента. Проблема поздней диагностики (Luyskx V.A. et al., 2021; Borg R. et al., 2023; Wang V. et al., 2016) и бессимптомный характер течения заболеваний почек диктуют необходимость проведения анализа особенностей структуры и течения заболеваний с разработкой путей ее решения. Искусственный интеллект (ИИ) стал революционным инструментом в здравоохранении, в нефрологии - особенно в ранней диагностике и прогнозировании заболеваний почек (Zhao J. et al., 2019).

К технологиям ИИ относятся алгоритмы машинного обучения, которые применимы для разработки описательных и прогностических моделей. Построенная модель ориентирована на решение задачи ранней диагностики, прогнозирования заболевания на основе переменных, которые были выбраны для ее построения. Клиническая оценка математических моделей прогнозирования заболеваний почек повышает компетенции врача и способствует получению новых знаний. Ранняя, прогностическая диагностика заболеваний почек позволяет разработать своевременную стратегию ведения пациента и улучшить результаты

лечения (Bradley R. et al., 2019). Высокая точность этих моделей потенциально влияет на повышение ранней прогностической диагностики ХБП и своевременной профилактики ее прогрессирования. Внедрение инструментов ИИ в реальную клиническую нефрологическую практику предлагает новые подходы к прогнозированию и смягчению последствий заболеваний почек на самых ранних стадиях (Diez-Sanmartin C. et al., 2021; Kelly C.J. et al., 2019).

При изучении работ, посвященных применению искусственного интеллекта в нефрологии, установлено, что технологии ИИ улучшают диагностику, прогнозирование, исходы заболеваний почек и помогают при разработке персонализированных схем лечения и профилактики. Например, алгоритмы МО демонстрируют высокую эффективность при раннем выявлении заболеваний, так как ИИ анализирует большие объемы данных и выявляет переменные, позволяющие диагностировать ХБП, на более ранних стадиях. С помощью ИИ можно прогнозировать исходы лечения, оптимизировать настройки процесса гемодиализа, тем самым улучшая качество жизни пациентов и снижая риск осложнений. Алгоритмы МО могут учитывать индивидуальные характеристики пациентов для разработки персонализированных схем лечения и профилактики. В нефрологии ИИ активно можно использовать для анализа медицинских изображений, таких как УЗИ и КТ, гистологических образцов, что способствует более точной диагностике и мониторингу заболеваний почек.

Электронный поиск в PubMed был выполнен для извлечения статей, опубликованных с 2014 по 2024 годы, используя ключевые слова: Artificial intelligence technologies; machine learning; chronic kidney disease. Выбранные статьи были просмотрены вручную. Из 264 статей объектом исследования стали статьи (n=64), касающиеся диагностики заболеваний почек и консервативной части нефрологии; исключены статьи, касающиеся диализа, острого повреждения почек. Было отобрано шестьдесят четыре оригинальных исследовательских статей, содержащих: современные методы эффективного анализа диагностических изображений; прогнозирующие ХБП модели, актуальные для исследования заболеваний мочевыделительной системы и инструменты, помогающие в

управлении заболеванием и имеющие высокий потенциал применения на практике. Благодаря анализу современной литературы получено представление об исследуемой теме на стыке ИИ и заболеваний почек, тем самым сделав обзор методов эффективного анализа и выявив проблемы и перспективы, которые необходимо исследовать в будущем.

Российский ландшафт по использованию ИИ в нефрологии

По данным Web of Science, в общем публикационном потоке, работы по технологиям ИИ в области нефрологии составляют небольшую долю. Количество публикаций довольно низкое по сравнению с другими медицинскими специальностями. Основные темы исследований включают применение методов машинного обучения и глубокого обучения для диагностики, прогнозирования и поддержки принятия решений в нефрологической практике. Ожидается, что в ближайшие годы интерес к использованию ИИ в нефрологии будет расти, особенно в направлениях, связанных с обработкой больших данных, повышением ранней диагностики и повышением эффективности лечения заболеваний почек, созданием цифрового паспорта нефрологического здоровья. Технологии ИИ в нефрологии представляют собой относительно новое, но активно развивающееся направление исследований, которое имеет значительный потенциал для улучшения медицинской помощи пациентам с заболеваниями почек.

В отличие от России в США и Китае доля публикаций об использовании ИИ в нефрологии самая значительная. Высокоцитируемые статьи, в которых упоминались изменения со стороны почек и технологии ИИ, вошли в журналы *Nephrology Dialysis Transplantation* 4,12% (n=26), за ним следуют *American Journal of Transplantation* с 3,01% (n=19) и *Scientific Reports* с 2,69% (n=17), (Wu C.C. et al., 2024). Эти данные демонстрируют, что в США и Китае исследования на стыке ИИ и нефрологии являются более активными и востребованными по сравнению с Россией, что может указывать на более высокий интерес и финансирование в этих странах по развитию новых технологий для решения задач в области диагностики, лечения и мониторинга заболеваний почек, что важно учитывать при оценке

текущих тенденций и перспектив применения ИИ в нефрологии на международном уровне.

Роль ИИ в анализе медицинских изображений

Большая часть исследований посвящены анализу медицинских изображений в нефрологии. Самый бурный процесс в изучении технологий ИИ принадлежит трансплантологии.

Биопсия почек является «золотым стандартом» для диагностики большинства заболеваний. Повреждение почек, особенно иммунновоспалительного характера, в том числе при гломерулопатиях, врожденных и наследственных нефропатиях, ревматических заболеваниях, требует проведения биопсии и морфологического исследования, по результату которого подтверждается диагноз и планируется оптимальная схема лечения. Несмотря на то, что в последние десятилетия этот метод широко используется, существуют определенные трудности проведения данной методики. В условиях растущей иммунологической заболеваемости населения здравоохранение испытывает дефицит кадров, владеющих специальными компетенциями при описании гистологической картины биоптата почки, что диктует необходимость не только подготовки кадров, совершенствования материальной базы, но и внедрения в практическое здравоохранение достижений искусственного интеллекта (ИИ) наряду с оцифровкой слайдов патологии для повышения качества диагностики (более точного обнаружения), классификации и прогнозирования исхода заболевания. Для оценки изображений чаще используется глубокое обучение, при котором происходит автоматическое извлечение признака. Этот метод является гибким и все чаще используется во многих областях патологии (Feng C. et al., 2023).

Глубокое обучение — это технология машинного обучения, которая используется при большом объеме данных. Существуют такие методы глубокого обучения, как искусственные нейронные сети (сверточные нейронные сети). Неконтролируемые и контролируемые алгоритмы ИИ могут использоваться для выполнения классификации изображений или семантики. Этот метод нашел применение в оценке изображений при гистологическом исследовании, с его

помощью становится возможной идентификация клубочков и их гистологической сегментации (Farris A.B. et al., 2021). В компьютерном зрении, сегментацией является процесс разделения цифрового изображения на несколько сегментов для упрощения представления анализа. Для сегментации изображений используются адаптированные к поставленной задаче алгоритмы и методы ИИ.

Новые технологии медицинской визуализации с использованием искусственного интеллекта (ИИ) помогают врачам анализировать признаки, которые нелегко различить невооруженным глазом, предоставляя ценную информацию для выявления заболевания и лечения пациента.

Анализ медицинских изображений с использованием технологий ИИ получил признание в радиологии. На основе методов глубокого обучения и радиомики улучшилось раннее выявление различных форм патологии почек, включая аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек (Zhao D. et al., 2023).

Оценка структуры и функции почек остаются важными при диагностике и определении прогноза заболевания почек. Использование визуализирующих инструментальных методов диагностики, например нефросцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии, ультразвуковой эластографии, компьютерной томографии позволяют получить информацию о структуре и функции органа. В настоящее время обсуждается возможность ИИ превращать обычную медицинскую визуализацию в полностью автоматизированный диагностический инструмент. В дополнение к качественному анализу, который выполняется на традиционных снимках, стало возможным выполнить анализ ткани (текстурный анализ) с количественной оценкой гетерогенности почечной ткани с помощью методов машинного обучения, что может быть использовано для ранней диагностики нарушения функции почек (Alnazer I. et al., 2021). С помощью технологий ИИ возможно анализировать большие наборы данных, что практически невозможно для когнитивной функции человека. Возможность объединять большие объемы разнородных данных, объединять разные источники информации открывает новые возможности для дальнейшего развития науки и практического

здравоохранения (Dillman J.R. et al., 2022). Анализ больших объемов данных может привести к новым открытиям в нефрологии.

Кроме использования глубокого обучения, например в радиологии, для классификации изображений, обнаружения патологических изменений и сегментации, авторы предлагают использовать рекуррентные нейронные сети при извлечении информации из электронных медицинских карт для оценки изображения в динамике. Кроме анализа изображений, технологии ИИ могут использоваться для контроля качества, организации рабочего процесса и составления отчетов (Moawad A.W. et al., 2022).

Роль ИИ в прогнозировании хронического течения заболевания почек

Менее популярны исследования по использованию технологий ИИ с целью прогнозирования заболевания. Исследования группы авторов, которые всесторонне оценили применение методов искусственного интеллекта (ИИ) и машинного обучения (МО) для прогнозирования прогрессирования ХБП показало, что используемые разные цифровые алгоритмы, включая логистическую регрессию, машины опорных векторов, случайные леса, нейронные сети и подходы глубокого обучения позволяют с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью прогнозировать прогрессирующее течение ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности и необходимости проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), при этом некоторые модели были сосредоточены на прогрессировании диабетической нефропатии, протеинурии или снижении скорости клубочковой фильтрации. Результаты анализа подчеркивают многообещающую прогностическую эффективность моделей, полученных с помощью методов ИИ. При разработке моделей определены ключевые параметры, способствующие улучшению прогнозирования: скорость клубочковой фильтрации, протеинурия, сывороточный альбумин и гемоглобин. Внедрение прогностических моделей с электронными медицинскими картами и системами поддержки клинических решений открывают возможности для своевременного выявления рисков, раннего вмешательства и персонализированных стратегий управления заболеванием (Zheng J.X. et al., 2024).

Разработаны с помощью множественной логистической регрессии прогностические модели ХБП. При демонстрации эффективности полученных моделей показано, что они помогают врачу принимать более эффективные клинические решения (Khalid F. et al., 2024).

Нефрологи уже давно используют аппараты, обработанные ИИ, например, современные аппараты для гемодиализа снабжены инновациями для лучших результатов, рассчитывают состав тела, сухой вес, баланс воды и эффективно управляют электролитным составом жидкости, что привело к улучшению самочувствия пациента, лучшему контролю гипертензии, снижению доз гипотензивных препаратов, снижению смертности пациентов, получающих диализ, а со стороны медицинского персонала рациональное использование времени с минимизацией многочисленных расчетов и измерений жизненно важных функций облегчает труд и способствует большему охвату пациентов.

Роль ИИ в управлении качеством оказания нефрологической помощи

При описании ИИ в здравоохранении, чаще задумываемся о технологических разработках, таких как DeepMind (от Google), Watson Health (от IBM), Healthcare Edison (от General Electric), несмотря на то что уже давно используются новые технологии в медицинских устройствах, смартфонах и других гаджетах (Pashkov V.M. et al., 2020).

Оценка качества медицинской помощи проводится в автоматическом режиме с помощью технологий ИИ, например обработка комментариев пациентов в социальных сетях для сбора информации об обеспечении качества услуг. Использование чат-ботов на основе ИИ в нефрологии, включает сбор, хранение и обмен данными для защиты (конфиденциальности) и обеспечения безопасности данных, включая технологии шифрования. Чат-бот должен отличаться простотой и ясностью, быть удобным в использовании. Чат-боты в медицине стали инструментом, улучшающим взаимодействие с пациентом, могут выполнять разные задачи от оптимизации рабочего процесса администратора до выполнения задачи помощника нефролога выполняя надзор за определенными параметрами организма и подбирая рекомендации (Garcia Valencia O.A. et al., 2023).

Сложная природа заболеваний почек требует постоянного наблюдения за пациентом и предоставления своевременной поддержки и коррекции лечения. Интеграция чат-ботов в нефрологическую службу здравоохранения предоставляет преимущества, повышая вовлеченность пациентов, улучшение самоконтроля и повышая доступность ресурсов здравоохранения. Для корректной работы чат-ботов необходимо тесное сотрудничество между чат-ботами и специалистами здравоохранения. При таком подходе, чат-боты будут выступать помощником врача, улучшающими качество нефрологической помощи пациентам, а не заменяющими опыт и логику специалиста здравоохранения. При использовании чат-ботов в медицинских учреждениях можно регулировать взаимодействие врача и пациента, например для структуризации плановых консультаций и возможности пригласить на прием в более ранние сроки или наоборот при стабильном состоянии пациента отсрочить время приема.

Используя расширенные возможности ChatGPT4, в чат-боте настроен профиль пользователя для оптимизации качества ответа модели для нефрологических запросов. В отличие от стандартного подсказывания, метод цепочки мыслей предлагает пошаговый диагностический процесс, который отражает сложные мыслительные процессы (Miao J. et al., 2024). ChatGPT4 демонстрирует наибольшую точность в задачах диагностики заболеваний и может быть использован в качестве помощника врача для поддержки принятия клинических решений (Rao A. et al., 2023).

Широкое использование чат-ботов в первичном звене здравоохранения повысит уровень доступности и взаимодействия пациентов и специалистов медицинских учреждений.

Анализ литературы позволил заключить, что современную нефрологию трудно представить без новых разработок, полученных с помощью технологий ИИ. Искусственный интеллект стал движущей силой, внося огромный вклад в развитие нефрологии как науки, так как с помощью новых технологий получены новые знания, которые не были описаны ранее. Системы поддержки врачебных решений, разработанные с помощью ИИ демонстрируют преимущество в диагностике,

прогнозировании, описании данных, персонифицируя лечебные мероприятия перед традиционным клинико-терапевтическим подходом. Модели, созданные с помощью ИИ способны анализировать огромные наборы данных, в том числе амбулаторные карты и истории болезни пациентов, результаты лабораторных и инструментальных исследований, изображения визуализирующих методов исследования, слайды гистологического исследования, генетические данные, показывая высокую производительность в прогнозировании раннего начала заболеваний почек или исхода, определении высокого риска заболевания или осложнения, мониторингования течения заболевания, выявлении заболевания (Badidi E., 2023; Robinson C.H. et al., 2023), в зависимости от поставленной цели. Кроме того, диагностические инструменты, разработанные с помощью ИИ отличаются высокой точностью и специфичностью, способствуя раннему назначению лечения. При анализе хронологического издания статей, посвященных использованию ИИ в нефрологии, можно отметить заметную заинтересованность ученых после 2016 года, причем в последнее время страны с разным уровнем дохода сосредоточились на исследованиях ИИ для управления заболеваниями, более эффективно решая проблемы здравоохранения (Ciecierski-Holmes T. et al., 2022). Однако часто сталкиваются с нехваткой ресурсов и ограниченным доступом к специализированным медицинским базам при разработке моделей ИИ (Schwalbe N. et al., 2020; Guo J. et al., 2018). Несмотря на эти проблемы, эти страны находятся на пути к разработке передовых инструментов ИИ, поскольку автоматизированная диагностика, мониторинг пациентов и планирование лечения оказываются экономически эффективными. Кроме того, ИИ позволяет оптимизировать ограниченные ресурсы, предлагая более точные и персонализированные вмешательства в здравоохранение (Ahmed Z. et al., 2020; Noorbakhsh-Sabet N. et al., 2019). Благодаря новым разработкам, в Мире стало возможно применение цифровых технологий для прогнозирования заболеваний, улучшения результатов лечения пациентов и разработки нефропротективной стратегии лечения заболеваний почек в условиях ограниченных ресурсов.

Для продвижения ИИ в здравоохранение необходимы новые разработки для широкой аудитории, научное обоснование их преимуществ, заинтересованности исследователей и практиков разных специальностей. Остаются не разработанными технологии ИИ для первичного звена здравоохранения, что позволит на основе анализа клинико-лабораторных и инструментальных данных, улучшить диагностику заболеваний почек и своевременно направить пациента в специализированное отделение для его лечения. Широкое применение системы поддержки клинических решений врача в первичном звене здравоохранения позволит повысить выявляемость заболеваний на ранних стадиях, определить группы высокого риска по развитию ХБП, прогрессирующему течению и неблагоприятному исходу. Недостаточно изученным остается в этой области оценка предикторов ХБП у детей, что позволит провести анализ этих данных и улучшить компетенции врача. Методы машинного обучения, такие как множественная логистическая регрессия, случайный лес, дерево решений и искусственные нейронные сети являются наиболее часто используемыми алгоритмами для классификации и прогнозирования признаков и заболеваний. Кроме этого, с помощью новых цифровых технологий возможно разрабатывать персонализированные стратегии лечения и стремиться к оптимальному результату, адаптируя вмешательства к индивидуальным профилям пациентов, стремясь к оптимальным результатам (Alanazi R., 2022). С помощью новых технологий можно управлять фармакодинамикой и фармакокинетикой препарата, подбирать комбинации препаратов с учетом сложности природы заболеваний почек, их функциональной активности и высокой предрасположенности к токсическому, в том числе лекарственному, повреждению (Alanazi R., 2022). Единичные работы написаны на незначительных выборках, причем эти выборки объединены из разных источников, что затрудняет интерпретацию результатов. Перспективна организация межцентровых исследований при объединении исследователей разных стран. С проведением крупного исследования, что будет способствовать набору базы данных, с помощью которой можно выявить закономерности лекарственных воздействий. При этом возможно взаимодействие с поставщиками лекарственных препаратов для управления их качеством и контролем за побочными эффектами. Для включения в такие программы необходима разработка

комплексного подхода и тщательная подготовка на всех этапах (Norori N. et al., 2021).

Настоящий библиографический обзор подчеркивает растущую актуальность технологий ИИ в нефрологии, определяет «точки» изучения ИИ при заболеваниях почек и определяет возможный спектр продолжения исследований. Новые результаты, полученные с помощью технологий ИИ, способствуют пониманию заболеваний почек, влиянию лекарственных препаратов на организм и предлагают основу для будущих направлений исследований и дальнейшего развития с целью укрепления нефрологического здоровья.

Использование технологий ИИ в нефрологии перспективно, так как они способствуют управлению заболеваемостью патологии почек, эффективны для раннего выявления заболевания и прогнозирования ХБП у пациентов с прогрессирующим течением заболеваний почек, составления персонифицированной схемы лечения, повышения комплаентности пациента и приверженности к лечению путем создания программ для смарт-устройств путем настройки напоминаний, мониторинга побочных эффектов, коррекции дозировок, обеспечения удаленного мониторинга состояния здоровья пациента путем динамической оценки жизненно важных показателей состояния пациентов с расчетом риска осложнений и управлением качеством оказания нефрологической помощи детям.

Таким образом, внедрение технологий ИИ не подразумевает полную обособленность от традиционной медицинской практики. Однако, внедрение систем поддержки принятия врачебных решений, разработанных с помощью ИИ может стать надежным помощником клинической и управленческой частей организации здравоохранения, улучшая выявление заболеваний, определяя риски прогрессирования или неблагоприятного исхода, улучшая результаты лечения пациентов и снижая нагрузку на медицинских работников, облегчая управление качеством и снижая экономическую нагрузку.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных детей

В основу работы положены результаты комплексного междисциплинарного исследования по специальностям педиатрия и медицинская информатика, включающего несколько последовательных этапов клинико-параклинического исследования с анализом клинико-инструментальных параметров, 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 особенностей 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.

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 возрасте от 6 месяцев до 3 лет.

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 жалоб больных, данных анамнеза, совокупности и выраженности основных клинических симптомов и синдромов, результатов специальных исследований. Для диагностики использован ряд клинических рекомендаций: утвержденные МЗ РФ в 2012 и 2021 гг., утвержденные Союзом 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 заболеваниями 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, обструктивным ПН, тубулоинтерстициальным нефритом, в том числе после гемолитико-уремического синдрома (ГУС), нефротическим синдромом (НС), гематурическим вариантом ГН, вторичным ГН на фоне системной красной волчанки (СКВ) с разными стадиями ХБП. Критерии невключения в основное исследование: дети с поликистозной дисплазией почек, тубулопатией и рахитоподобными заболеваниями, капилляротоксическим нефритом, болезнью Альпорта, болезнью тонких мембран, 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.

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

Критерии соответствия. Критерии включения: дети в возрасте от 3 до 17 лет с НС. Критерии невключения: дети с другими заболеваниями 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 катамнестического 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 и разработаны критерии и инструменты прогностической диагностики ХБП у детей, объединенные в СППВР.

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. В клинической картине ХБП не всегда наблюдался мочевого синдром, но часто отмечались неспецифические симптомы: хроническая интоксикация (60%), рецидивирующие боли в животе (53,8%), микционные нарушения (46,3%), мышечная слабость (28,8%), реже - положительный симптом Пастернацкого (25%), повышение АД (12,5%), пастозность век по утрам (6%). У 52% детей с sakut-синдромом физическое развитие было дисгармоничное с дефицитом массы тела. При первичной и вторичной гломерулярной патологии часто наблюдаются интоксикация (85,9%), астенический (94,1%), диспепсический (84,7%), абдоминальный (57,6%) синдромы.

Основной целью раздела является создание интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений для оптимизации организации прогнозирования и ранней диагностики ХБП у детей и подростков, как мощного инструмента обеспечивающего повышение качества охраны здоровья населения.

Диссертационное исследование выполнено на принципах системного подхода, в рамках которого применение технологий ИИ для прогнозирования, ранней диагностики, лечения и сопровождения детей с ХБП рассмотрено как целостный комплекс взаимосвязанных этапов. Общий ход исследования представлен на рисунке 1.

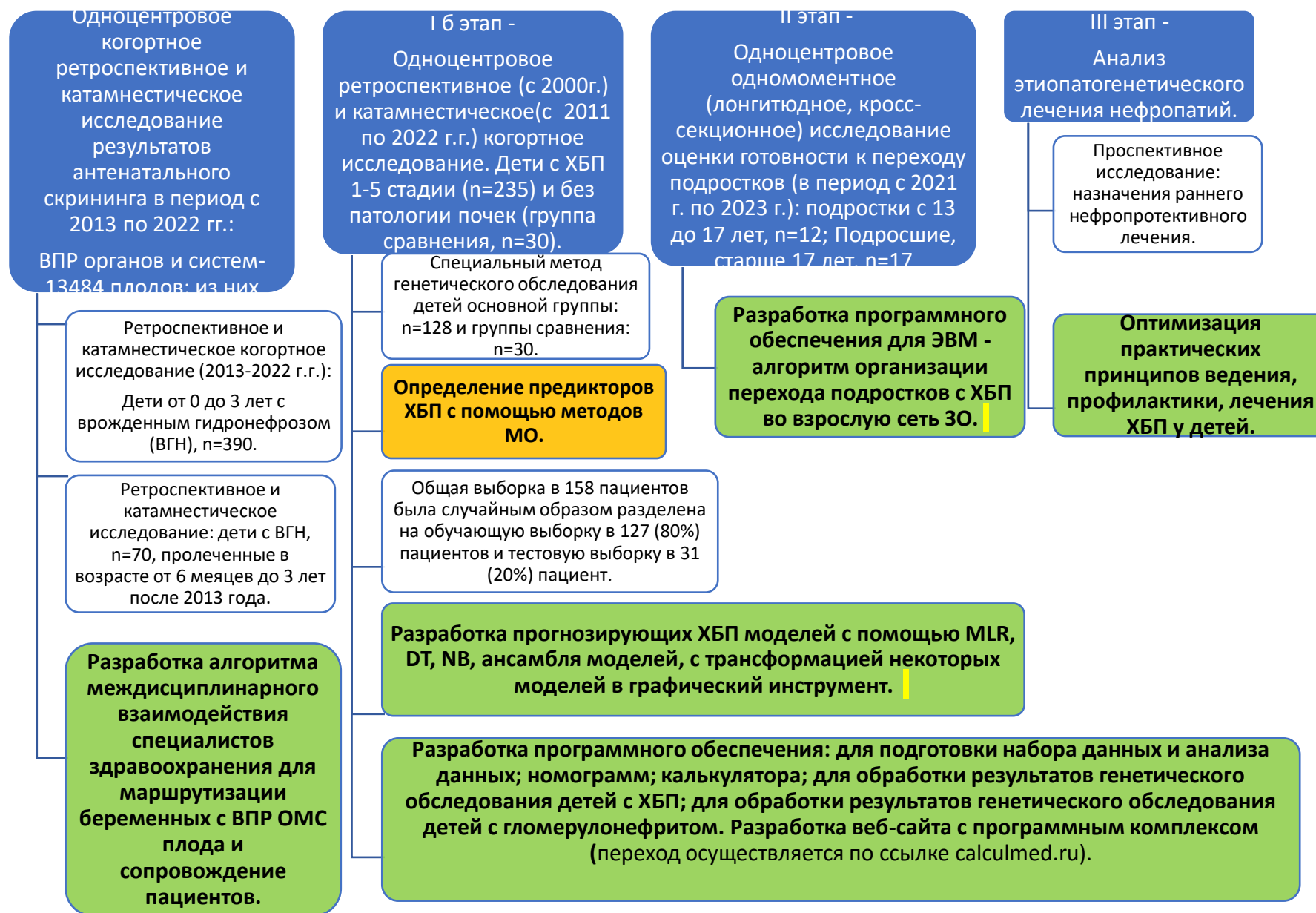


Рисунок 1. Дизайн исследования.

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), (Лихванцев В.В. и соавт., 2020), 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.

Протокол исследования с этическим комитетом согласован 12.04.2023 года (выписка из протокола заседания Комитета по биоэтике при СамГМУ №263). Включение пациентов в исследование осуществляли после подписания законным представителем пациента или детьми старше 14 лет информированного добровольного согласия на проведение обследования ребенка и обработку персональных данных.

Общая характеристика наблюдаемых пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика больных (по возрасту, полу, длительности болезни и формам заболевания)

Исследуемый признак	Больные ПН, n=80		Дети с АОМС, n=30		Больные ТИБП, n=40				НС, n=16		ГН, гематурическая форма, n=33		СКВ, люпус - нефрит, n=36	
					в исходе ГУС, n=25		на фоне дисметаболической нефропатии, инфекций, n=15							
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	N	%	п	%
Возраст														
1-3 лет	12	15			18	72	-	-	3	18,75	7	21,2		
4-7 лет	26	32,5	10	33,3	7	28	6	40	4	25	21	63,6	5	13,9
8-12 лет	39	48,75	5	16,6			7	46,6	8	50	5	15,2	8	22,2
13-15 лет	3	3,75	15	50			3	20	1	6,25			15	41,7
16-17 лет	-	-	-				-						8	22,2
Пол			-											
Мальчики	52	65	12	40	11	44	8	53,3	10	62,5	12	36,4	12	33,3
Девочки	28	35	18	60	14	56	7	46,6	6	37,5	21	63,6	24	66,7
Длительность болезни														
1-3 года	24	30	13	43,3	2	8	2	13,3	6	37,5	5	15,15		
4-6 лет	26	32,5	17	56,6	12	48	11	73,3	24	150	18	54,5	20	55,6
Более 6 лет	30	37,5			11	44	3	20	10	62,5	10	30,3	16	44,4
Соотношение														
Мальчики:	1,8:1		1:1,5		1:1,27		1,15:1		1,7:1		1:1,8		1:2	
девочки														
Средний возраст, лет	7,32±3,36 ..		7±4,61		2,84±1,2		9±3,23		7,5±3,26		5,12±3,46		12,4±2,41	

В группе ТИБП развившегося после перенесенного гемолитико-уремического синдрома преобладали дети 3-4 лет (средний возраст составил $2,84 \pm 1,2$ лет. В группе детей с гематурической формой гломерулонефрита преобладали дети младшего школьного возраста (средний возраст составил $5,12 \pm 3,46$ лет). В группах детей с НС и с АОМС преобладали дети дошкольного возраста (средний возраст $7,5 \pm 3,26$ лет $7 \pm 4,61$ лет, соответственно). В группе детей с ТИБП на фоне дисметаболических нарушений чаще были дети младшего школьного возраста (средний возраст $9 \pm 3,23$ лет). В группе детей с СКВ, люпус-нефритом было больше детей подросткового периода (средний возраст $12,4 \pm 2,41$ лет).

В группах с пиелонефритом, ТИБП на фоне дисметаболической нефропатии, НС соотношение мальчики:девочки составило: 1,8:1; 1,15:1; 1,7:1, соответственно. В группах ТИБП после ГУС, при гематурической форме ГН, при СКВ регистрировалось больше девочек (соотношение мальчики:девочки составило 1:1,27; 1:1,8; 1:2, соответственно).

Длительность заболевания более 6 лет регистрировалась у детей с ПН 37,5%, у больных ТИБП после ГУС – 44%, НС-62,5%, гематурической формой ГН 30,3%, СКВ, люпус-нефритом 44,4%.

Всем детям рассчитывалась СКФ по формуле Шварца с использованием значений коэффициента, применяемого при измерении сывороточного содержания креатинина в мкмоль/л:

$$\text{СКФ} = \text{Рост (см)} / \text{Креатинин Сыв. (мкмоль/л)} \times \text{Коэффициент},$$
 где Коэффициент равен 48,6 (дети 2–12 лет, девочки старше 12 лет) и 61,6

(мальчики старше 12 лет). Результат выражен в мл/мин/1,73 м² [30].

Ретроспективно оценка СКФ у детей проводилась с момента дебюта болезни до возраста достижения 5-й стадии ХБП (конечная точка) или завершения наблюдения в педиатрическом стационаре при переходе во взрослую нефрологическую службу. Почечная выживаемость (в годах) была оценена по достижению 5-й стадии ХБП.

Для оценки готовности к переходу подростков было **проведено одноцентровое одномоментное (кросс-секционное) исследование** в период с января 2021 г. по март 2023 г. в отделениях нефрологии педиатрического корпуса, консультативной поликлиники и отделении гемодиализа ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина». В исследование были включены 2 группы пациентов с ХБП: 1-я - молодые люди с ХБП в возрасте от 18 до 22 лет, переведенные во взрослую службу здравоохранения - у них был проведен анкетный опрос на амбулаторном приеме у нефролога; 2-я группа – подростки в возрасте от 13 до 18 лет ХБП, находившиеся на лечении в детском нефрологическом отделении, анкетный опрос подростков касался готовности перехода во взрослое здравоохранение.

Использовали опросник шкалы перехода TRxANSITION Scala (tm), включающей 10 вопросов с вариантами ответов для подростков и 11 вопросов для молодых людей с ХБП 1-й группы пациентов (Hill T. et al., 2019; Raina R. et al., 2022).

В исследовании участвовали 29 пациентов и 12 их родителей.

1-я группа – 12 подростков с ХБП 3-5-я стадии в возрасте от 13 до 18 лет. У 9 из них была ХБП 3-я стадии, 3 находились на диализе (4-5-я стадии ХБП). Причины ХБП в этой группе пациентов были преимущественно врожденные аномалии почек, синдром Альпорта, гломерулонефрит, хронический интерстициальный нефрит после перенесенного гемолитико-уремического синдрома. У 3 подростков, находящихся на диализе, были нарушения фосфорно-кальциевого обмена, анемия и артериальная гипертензия, у одного из них выраженная деформация костно-мышечной системы. Группа названа «Подростки». Участие в исследовании приняли 33,3% (n=4) девочек и 66,7% (n=8) мальчиков. Медиана возраста составила 16 (15-17) лет. Заболевание почек у пациентов 2-й группы возникло с 2-летнего возраста (1-4).

2-я группа – 17 молодых пациентов в возрасте от 18 до 22 лет с 2-3-й стадией ХБП с разными формами гломерулонефрита, в том числе с нефротическим синдромом, IgA-нефропатией, с ТИБП после перенесенного гемолитико-уремического синдрома, а также с ХБП как исход рецидивирующего обструктивного

пиелонефрита. У пациентов с 3-й стадией ХБП имелись осложнения в виде легкой формы анемии, артериальной гипертензии. Группа названа «Молодые люди». Участие в исследовании приняли 58,8% (n=10) девушек и 41,2% (n=7) юношей. Медиана возраста составила 21 (20-21) год. Заболевание почек у пациентов 1-й группы возникло с 5-летнего возраста (3-10).

При сопоставлении показателя «пол» в выделенных группах не удалось установить статистически значимых различий ($p=1,000$).

Морфологическое исследование проводилась с 2005 года на базах СОКБ им. В.Д. Середавина, врач-гистолог Шифрин Г.И. и при госпитализации детей в нефрологическое отделение РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва (заведующая отделением Петросян Э.К.). Детям, достигшим 17-летнего возраста и взрослым на базе городской клинической больницы №1 г. Тольятти (заведующая отделением - Ничик Т.Е.), гистологическое исследование биоптата взрослых пациентов проводилось в ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», г. Санкт-Петербург (гистолог – О.А. Воробьева). Всего проведено 52 исследований у пациентов с гломерулонефритом.

На первом этапе работы разработана карта индивидуального наблюдения за ребенком, включающая паспортные, генеалогические, клинико-anamnestические данные, результаты объективного осмотра и параклинических обследований (приложение 1).

Общеклинические методы включали данные клинического обследования детей, которое проводилось в соответствии с общепринятыми в педиатрии и детской нефрологии методами, в том числе клинические лабораторные анализы крови и мочи, пробы по Нечипоренко, мочевого скрининг, ультразвуковые, рентгеноурологические исследования, биохимические показатели крови (общий белок, белковые фракции, холестерин, β -липопротеиды, креатинин, мочевины, калий, натрий, КОС, щелочная фосфатаза, мочевины, паратгормон, АСЛО), иммунологические показатели

крови (с определением уровней IgA, M, G, C3 и C4-фракции комплемента, ЦИК, ФНО, интерлейкина 4, 6, кислотно-щелочное состояние крови).

Комплекс клинико-лабораторных исследований включал: определение микроальбуминурии, суточной протеинурии, биохимических показателей мочи на содержание оксалатов по методу Г.А. Сивориновского (1969) и уратов методом Eihgorn (1995). Скрининг мочи на кальцифилаксию, антикристаллообразующую способность мочи к оксалатам, фосфатам, трипельфосфатам в моче проведен по методу Э.А. Юрьевой (1979). Всем детям проведена оценка функционального состояния почек по результатам клиренса эндогенного креатинина, пробы Зимницкого, уровню креатинина в сыворотке крови и моче (метод Джаффе), мочевины, калия, натрия в сыворотке крови, титруемых кислот, аммиака мочи, глюкозурии, фосфатурии.

Детям с микробно-воспалительными заболеваниями почек выполнены специальные микробиологические исследования мочи, включающие определение бактериурии секторным посевом на кровяной агар и среду Эндо (Фельдман Ю.М. с соавт., 1984), видовую идентификацию выделенной урофлоры осуществляли общепринятыми методами (Биргер М.И., 1982).

Визуализирующие методы диагностики выполнялись по показаниям для установления наличия пузырно-мочеточникового рефлюкса и выраженности структурных аномалий почек и мочевыводящих путей (УЗИ почек и мочевого пузыря, ДГ, ЦДК, цистография, магнитно-резонансная и компьютерная томография почек), а также степени повреждения почечной паренхимы (статическая нефросцинтиграфия).

У детей с иммуноопосредованными нефропатиями заведующим урологическим отделением к.м.н. С.С. Терехиным и врачом хирургического отделения Д.В. Быковым, выполнялась чрескожная пункционная нефробиопсия с использованием ультразвуковой визуализации и биопсийного пистолета с иглами типа Quick-Core диаметром 16–18 гейджей.

Комплекс исследований осуществлялся в отделении лабораторной диагностики (заведующая — Потякина Е.Е.), в отделении функциональной диагностики (заведующая — Балаклеев С.В.), в рентгеновском отделении (заведующий — Юдин А.Е.).

2.2. Оценка клинико-параклинических параметров у детей с хронической болезнью почек

Ультразвуковая диагностика в серошкальном – В-режиме проводилась на аппарате «Logiq E9» производителя «General Electric», с помощью трех видов датчиков. Обследование проводилось в положении пациента лежа на спине, левом и правом боку и на животе. При этом выполнялись продольные, поперечные и корональные срезы. На первом срезе измерялись длина и толщина почки, на втором – ширина; корональный срез позволяет видеть почку во фронтальной плоскости так, как она видна на урограммах. Определение размеров почек проводилось с учетом роста ребенка.

При первичном ультразвуковом осмотре в В-режиме оценивались линейные размеры, толщина, эхогенность и равномерность паренхиматозного слоя, состояние чашечно-лоханочной системы, подвижность и структуру почек, а также форму, размер, состояние стенок и сократительной функции мочевого пузыря (Пыков М.И., и соавт., 2018).

На третьем этапе исследования проведено изучение почечной и внутривисочечной гемодинамики **методом ультразвукового исследования в режиме дуплексного доплеровского сканирования с цветным картированием и доплерографией почечных сосудов**, который состоит в возможности визуализации всех движущихся

жидкостей организма в режиме реального времени и проведении анализа их движения. В основе – сочетание изображения органа, включая сосуды, в В-режиме с одновременным исследованием кровотока в сосуде, основанном на использовании эффекта Допплера. Данная методика позволяет визуализировать деформации сосудов (изгибы, извитости, петли), которые могут иметь приобретенный характер в случае экстравазального воздействия, например, в результате рубцевания почечной паренхимы при вторичном сморщивании почки. В таком случае сосудистые деформации имеют множественный характер. В деформированных сосудах кровотока приобретает турбулентный характер и, в зависимости от формы и выраженности деформации, в таких артериях происходят различные изменения кровотока (Пыков М.И., и соавт., 2018).

При дуплексном доплеровском сканировании проводилась последовательная локация почечной артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой, сегментарной и дуговой артерий. Обследование начиналось с переднего доступа для визуализации проксимального отдела брюшной аорты в продольном сечении и отходящих от аорты чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, которая является хорошим ориентиром при поиске почечных артерий. После получения изображений правой и левой почечных артерий в их устьях в режиме ЦДК определяли основные характеристики сосудов, кровотока. Из заднелатерального доступа получали изображение почки в ее воротах, в режиме ЦДК исследовали ход сосудистого пучка, направление кровотока и его параметры. После получения информации о кровотоке в основном стволе почечной артерии проводили оценку кровотока по внутрипочечным артериям, используя задний и боковой доступы. В режиме ЦДК определяли расположение сегментарных (область центрального эхо-комплекса почки), междолевых (проходят в мозговом веществе вдоль пирамид) и дуговых (огибают основания пирамид на границе коркового и мозгового вещества) артерий, направление кровотока; запись проводили при задержке дыхания пациента,

чтобы предотвратить возникновение шумовых сигналов, связанных с движением органа.

Количественный анализ кровотока осуществляли с помощью компьютерной программы для сосудистых исследований по следующим параметрам (Пыков М.И., и соавт., 2018).

$V_{\max}$ - пиковая систолическая скорость кровотока (максимальный частотный сдвиг в систолу) – максимальная величина скорости в фазе систолы, мм/сек;

$V_{\min}$ – конечная диастолическая скорость кровотока (минимальный частотный сдвиг в диастолу) – минимальная величина скорости в фазе диастолы, см/сек, которые зависят в основном от ударного объема крови, т.е. от сердечного выброса, в меньшей степени на них оказывает влияние свойства сосудистой стенки и реологические характеристики крови, мм/сек;

Индекс Stuart (систолю-диастолическое соотношение, отражающее периферическое сопротивление) (норма 2,5 – 3,5);

R_i – индекс резистентности (норма 0,6 – 0,7). Рассчитывается по формуле:

$$R_i = V_{\max} - V_{\min} / V_{\max};$$

P_i – пульсационный индекс (норма 1 – 1,5). Рассчитывается по формуле:

$P_i = V_{\max} - V_{\min} / TAMX$, где TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока.

R_i и P_i позволяют косвенно судить о величине периферического сопротивления (Папаян А.В., и соавт., 1997). Тестирование проводилось в режиме реального времени (real-time imaging), при этом оценивалось функциональное состояние нефрона путем искусственно созданных условий усиленной перфузии почек, а также оценки характера нарушений уродинамики верхних мочевых путей. Показатели сосудистых индексов рассчитывались автоматически по программе УЗ-аппарата при ручной обводке доплеровской кривой кровотока.

При ЦДК, которое является результатом совмещения двухмерной эхографии и традиционной импульсной доплерометрии и обеспечивает отображение

доплеровского сигнала кровотока различными цветами в режиме реального времени, в режиме энергетического и/или скоростного кодирования оценивалась структура артериального рисунка, его равномерность, наличие участков обеднения или разрежения. Ультразвуковые сигналы, представляющие собой серию временных сдвигов, усиливаются и суммируются. В результате этого процесса рассчитывается средняя скорость движущихся объектов (эритроцитов) и соответственно этому оценивается средняя частота доплеровского частотного сдвига, которая кодируется цветом в зависимости от направления движения. Сумма отклонений от среднего частотного сдвига используется в качестве критерия неоднородности движения и также картируется цветом.

При ЦДК оценивались три параметра кровотока одновременно: направление, скорость и характер (однородность и турбулентность). В этом случае, кроме высокоразрешающей способности метода, исключается возможность «наслаивания» близлежащих сосудов, имеющих различные типы кровотока, друг на друга.

Детям с подозрением на ВПР ОМС, SACUT – синдром для оценки размеров, роста почек, степени истончения почечной паренхимы и аномалий мочевой системы использовался рентгенологический метод - **внутривенная урография**. **Микционная цистоуретрография** проводилась с целью уточнения высоты ПМР, контура мочевого пузыря, его формы, размеров и диаметра мочеиспускательного канала.

По показаниям больным выполнялась **цистоскопия**, позволяющая оценить состояние устьев мочеточника, длину туннеля, трабекулярность, признаки воспаления слизистой мочевого пузыря.

В отдельных случаях выполнялась **динамическая ангионевросцинтиграфия** с фармпрепаратом, меченным ^{99m}Tc -пентатех проводилась на сцинтиляционной γ -камере «MB-9200» («Гамма» Венгрия) с оценкой обработки данных по программе «SCINTIPRO-2», регистрирующей ангиографические, ренографические и сцинтиграфические показатели функции почек. Получали серию сцинтиграмм, характеризующих накопление радиоактивного препарата в почечной паренхиме и его

выделение в мочевые пути, а также проводили качественную и количественную оценку почечного кровообращения. Особенность метода – изучение раздельной гемодинамики почек. Возможности – определение размеров, формы, положения почек; оценка количества функционирующей паренхимы; оценка функциональной активности различных участков паренхимы.

Гистограммы обрабатывались по специальной программе, использующей амплитудно-временные характеристики.

Всем детям с пиелонефритом и гломерулонефритом дважды в день измеряли артериальное давление, в отдельных случаях проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

В план обследования больных включались консультации узких специалистов: детского гинеколога, уролога, отоларинголога, окулиста, эндокринолога, невролога, по показаниям – гастроэнтеролога, кардиолога, проведение ЭКГ, Эхо-КС, ЭЭГ, Эхо-ЭГ.

2.3. Специальные методы исследования. Определение полиморфизма генов *ACE (D/I)*, *AGT (Thr174Met)* и *(Met235Thr)*, *AGTR1 (A1166C)*, *NO3 (C786T)*, *END (Lys198Asn)*, *IL-4 (C-589T)*, *TNF (G308A)* у детей с хронической болезнью почек

При заборе крови на другие стандартные методы исследования еще брали кровь на фильтр-бумагу для генетического исследования. При комнатной температуре высушивали пятна крови, затем образец помещали в конверт. Для выполнения анализа требуется всего четыре капли крови, можно брать венозную или капиллярную кровь вне зависимости от приема пищи и времени суток. Направление на исследование заполняли разборчивым почерком с указанием Ф.И.О., даты рождения, адреса, телефона и диагноза пациента.

Принцип метода.

Анализу подвергалась геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов цельной крови, нанесенной на бланки для забора и транспортировки биологического материала производства ООО «Гринвэн» и высушенная при комнатной температуре. Выделение ДНК осуществлялось путем термического лизиса с использованием коммерческого реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «ЛИТЕХ»).

С образцом выделенной ДНК параллельно проводятся две реакции амплификации – с двумя парами аллель- специфичных праймеров. Результаты анализа позволяют дать три типа заключений: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота.

Предподготовка. Взятие, доставка и хранение материала.

Венозная кровь отбиралась одноразовым шприцом, наносилась на бланк фильтровального ватмана и высушивалась на воздухе. В таком виде биологический материал может сохраняться многие месяцы и даже годы.

Выделение ДНК из цельной венозной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «ЛИТЕХ»).

1. В пробирку типа «Эппендорф» с замком вносили смесь физиологического раствора с реагентом «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «ЛИТЕХ») в количестве 600 мкл в соотношении 1:1. Затем в пробирку помещали кусочек бланка с высушенной кровью.

2. После инкубации при комнатной температуре с периодическим встряхиванием в течении 20 минут, пробирку устанавливали в термостат «ТЕРМИТ» («ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ») на 15 минут при 99° С.

3. Установить пробирку в предварительно прогретый до 99оС термостат и выдерживать при 99°С в течение 15 минут.

4. После термостатирования пробирка центрифугировалась 1,5 минуты при 14000 об/сек.

5. Надосадочная жидкость использовалась для проведения ПЦР.

Полученный таким образом супернатант использовали в качестве исследуемого образца ДНК.

Примечание. Если необходимо сохранить выделенную ДНК для дальнейшего использования, супернатант следует перенести в отдельную пробирку типа «Эппендорф» и хранить при -20°C (в морозилке) до 1 года. Перед употреблением образец необходимо полностью разморозить при комнатной температуре и тщательно перемешать.

Интерпретация результата нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота.

Пример интерпретации результатов анализа:

К- отрицательный контрольный образец, 1 – нормальная гомозигота, 2 – гетерозигота, 3 – мутантная гомозигота, 4 – контаминация или затекание из соседнего кармана геля в тесте на мутантную аллель, 5 – реакция не прошла (ошибка при проведении анализа или некорректная работа амплификатора).

2.4. Специальное исследование перехода подростков с хронической болезнью почек во взрослую службу здравоохранения с целью выявления пробелов преемственности службы и готовности подростков

Проведены тематический анализ литературы, и анкетирование касающихся комплексной оценки готовности подростка с ХБП к переходу во взрослую службу здравоохранения, особенностей переходного периода; разработка и представление региональной модели организации перехода подростков с ХБП в условиях кластерной системы оказания специализированной помощи населению.

Использовали опросник шкалы перехода TRxANSITION Scala (tm), включающей 10 вопросов с вариантами ответов для подростков и 11 вопросов для молодых людей с ХБП 2-й группы пациентов (Hill T. et al., 2019). Использовали

опросники по качеству жизни (для оценки социальной функции) для детей PedsQLTM (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. et al., 2008; Ware J.E. et al., 2000).

Для оценки осведомленности о своей болезни, навыков самопомощи, самоконтроля, коммуникаций с медицинскими работниками, приверженности к лечению были предложены следующие вопросы:

1. Как часто Вы пытались понять, о чем говорит врач?
2. Как часто Вы принимали лекарства самостоятельно?
3. Как часто задавали вопросы врачам или медсестрам о болезни?
4. Как часто Вы сами договариваетесь о встрече?
5. Требуется ли Вам таблетница для распределения лекарственных препаратов в течение дня?
6. Много ли Вы знаете о своем здоровье?
7. Насколько легко или сложно было Вам общаться с врачами?
8. Насколько легко или сложно было Вам составить вместе с врачом план ухода?
9. Насколько легко или трудно Вам принимать лекарства как положено?
10. Насколько легко или сложно было Вам заботиться о себе?
11. Было ли Вам трудно перейти из педиатрии во взрослую сеть здравоохранения (касался только молодых людей с ХБП)?

Для уточнения мнения родителей опрошены 12 родителей подростков (от 13 до 18 лет) о готовности перехода детей во взрослое здравоохранение, для них была разработана следующая анкета:

1. Как часто Ваш ребенок пытался понять, о чем говорит врач?
2. Как часто Ваш ребенок принимает лекарства самостоятельно?
3. Как часто Ваш ребенок задает вопросы врачам или медсестрам о болезни?
4. Как часто Ваш ребенок сам договаривается о встрече?

5. Требуется ли Вашему ребенку таблетница для распределения лекарственных препаратов в течение дня?
6. Много ли Ваш ребенок знает о своем здоровье?
7. Насколько легко или сложно Вашему ребенку общаться с врачами?
8. Насколько легко или сложно составить Вашему ребенку вместе с врачом план ухода?
9. Насколько легко или трудно Вашему ребенку принимать лекарства как положено?
10. Насколько легко или сложно Вашему ребенку заботиться о себе?

2.4. Статистическая обработка полученных данных

Анализ данных проведен путем вычисления средних величин и ошибок с помощью биометрических методов анализа. Математическая оценка результатов исследования включала применение общепринятых методов вариационной статистики с вычислением критериев Стьюдента-Фишера. С использованием программ Excel, StatTech 3.1.6, Jamovi version 2.3.21 проведена ранговая корреляция между основными параметрами с применением корреляционного анализа и расчетом коэффициента корреляции (r).

Проведено сравнение выборок с использованием параметрических тестов и оценкой достоверности (p). Достоверность различий показателей оценивали по критериям Стьюдента (t), рассчитаны относительный риск и отношения шансов с 95% доверительным интервалом, критерий хи-квадрат.

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

Модель клинико-диагностических критериев прогрессирования ХБП у детей была построена при проведении мультифакторного регрессионного анализа. В качестве регрессионной модели была выбрана пошаговая регрессия. Отбор признаков осуществляли на основании наличия статистически значимой ($p < 0,05$ или $p < 0,01$) связи изучаемого клинического или молекулярного критерия с основной зависимой переменной — СКФ. Для ее обнаружения в зависимости от типа переменной (количественная, номинальная, категориальная) использовался анализ таблиц сопряженности, корреляционный анализ, дисперсионный анализ.

Для оценки диагностической оценки количества выявленных признаков при прогнозировании исхода, с учетом вероятности исхода, ожидаемой с помощью регрессионной модели, применяется ROC-кривых. С его помощью оценивалось различное различительное значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее параметрами чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной расчетным методом, оценивалось исходя из значений величины под ROC-кривыми со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровнем статистической восприятия.

И при помощи регрессионной модели Кокса с пропорциональными рисками развития событий для предполагаемого объекта и зачетом исключения исключительных случаев (прогнозов) на этот риск. Риск меняется как функция, функция от времени. Построение модели принятия решения специалиста в форме дерева решений.

Для реализации задачи, включающей построение математической и концептуальной модели ХБП с помощью возможности искусственного интеллекта выполнен сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной

информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel (Microsoft Office 365). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.11.), программное обеспечение предоставлено компанией «Техдепартамент», г. Москва (ИП Щепкина Е.В.).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики.

В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных 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 нами использовался показатель отношения шансов (ОШ). С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались 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.

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

Выбор потенциальных предикторов:

Корреляционный анализ.

Статистически значимые признаки были отобраны для проведения дальнейшего корреляционного анализа. Был посчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Коэффициент корреляции дополнен 95% доверительным интервалом (ДИ). 95% доверительный интервал рассчитывался методом Бутстреп (Bootstrap) при выборке 1000 экземпляров. По одной переменной из каждой пары сильно ($r > 0.7$) коррелирующих между собой переменных были удалены из дальнейшего анализа.

Однофакторный логистический анализ и отношение шансов.

Оценка риска определенного исхода в зависимости от количественной переменной выполнялось при помощи метода однофакторной логистической регрессии. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные, так и количественные признаки.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении качественных (дихотомических) показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ). С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывались 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.

Анализ ROC-кривых.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение (cut-off) количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по максимальному значению чувствительности и специфичности.

Для оценки диагностической значимости качественных признаков при прогнозировании определенного исхода использовался расчет точности, чувствительности, специфичности и ROC AUC.

2.5. Методы математического моделирования в клинической практике при прогнозировании заболеваемости, принятии диагностических и лечебных решений

Многофакторный логистический анализ. Для построения модели предсказания наличия/отсутствия признака была использована множественная/многофакторная логистическая регрессия. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные, так и количественные признаки. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой обратной селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 .

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 (Уразаева Л.И. и соавт., 2014). 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).

Многофакторная логистическая регрессия – это статистическая модель, используемая для прогнозирования вероятности возникновения некоторого события путём его сравнения с логистической кривой, в которой зависимая переменная имеет две категории (да (1) и нет (0)).

Алгоритм дерева решений — это контролируемый метод обучения, который рекурсивно разбивает набор данных на основе функции, которая оптимально разделяет данные на два подмножества. При каждом разделении алгоритм выбирает признак, который максимизирует прирост информации, который рассчитывается с использованием энтропии. Полученную древовидную структуру можно использовать для задач классификации путем присвоения метки каждому конечному узлу на основе класса большинства в этом узле.

Метод наивного Байеса — это классический статистический метод машинного обучения, используемый для задач классификации, основанный на теореме Байеса с предположением о независимости признаков. Важным аспектом этого метода является его простота, эффективность и способность обрабатывать большие объемы данных.

Стекирование — это ансамблевый метод обучения, который объединяет несколько прогностических моделей для повышения их производительности. Он включает в себя обучение метамоделей с использованием прогнозов нескольких базовых моделей в качестве входных признаков. Базовые модели обучаются на одном и том же наборе данных, но с разными алгоритмами. Затем мета модель обучается на прогнозах базовых моделей и исходных входных функциях. В данной работе, в качестве мета модели взято среднее от выходных данных базовых моделей MLR и Дерево решений.

Для отбора наиболее статистически значимых признаков, совместно влияющих на исход, были применены несколько методов:

- однофакторная логистическая регрессия
- многофакторная логистическая регрессия
- метод RFE (Recursive Feature Elimination).

Построенные модели были протестированы с использованием независимого тестового набора. Площади под кривыми (ROC-AUC) вместе с 95% доверительными интервалами (CI) и значениями точности были рассчитаны для оценки эффективности классификации, а пороговое значение было выбрано в соответствии с (максимизацией чувствительности и специфичности) индексом Юдена для определения соответствующей чувствительности и специфичности.

Для оценки клинической полезности модели, был проведен анализ кривой принятия решений DCA (Decision curve analysis) путем расчета чистых преимуществ модели прогнозирования риска по сравнению с порогами риска в комбинированных наборах обучения и тестирования.

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ И МОДЕЛЬ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

3.1. Характеристика факторов риска хронической болезни почек у детей

Изучение значимых факторов риска формирования и хронизации заболевания почек проведено по данным опроса родителей и обследования больных детей, подростков и пациентов юношеского возраста (приложение 1), ретроспективного анализа медицинской документации 235 ребенка и 20 взрослых. Достоверность различий в распределении признака определялась по t-критерию Стьюдента. Для оценки статистической и клинической значимости изучаемых факторов риска, сделанных в результате обсервационного аналитического исследования рассчитаны показатели относительного, абсолютного риска и другие параметры, полученные из четырехпольной таблицы частот.

Для определения региональных особенностей структуры хронической болезни почек проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации детей, госпитализированных в урологическое и нефрологическое отделения больницы за период с 2000 по 2022 годы.

Проведён анализ данных о врождённых пороках развития (ВПР) у плодов, выявленных антенатально с 2013 г. по 2022 г. За этот период зарегистрировано случаев ВПР органов и систем у 13 484 плодов, среди которых живорожденных – 11 093 (82,26% [81,6%; 82,9%]), мертворожденных – 320 (2,38% [2,1%; 2,6%]) и элиминированных плодов – 2 071 (15,36% [14,7%; 15,9%]). Из общего количества плодов с ВПР, плодов с пороками развития органов мочевой системы (ОМС) составило 2 818 случаев (20,9% [20,2%; 21,6%]). Среди них живорожденных 2 624 (93,12% [92,1%; 94,0%]), мертворожденных 30 (1,06% [0,7%; 1,5%]),

элиминированных плодов 164 (5,82% [5,0%; 6,7%]). Структура пороков развития ОМС представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура пороков развития ОМС у живорожденных, мертворожденных, элиминированных плодов Самарской области

Код МКБ	Диагноз	жр (N=2624)		мр (N=30)		эп (N=164)		Всего (N=2818)	
		п	%	п	%	п	%	п	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Q60.3	Гипоплазия почки односторонняя	24	0,91	0	0	3	1,83	27	0,96
Q60.0	Агенезия почки односторонняя	119	4,54	2	6,66	21	12,8	142	5,04
Q60.1	Агенезия почки двусторонняя	4	0,15	1	3,33	15	9,15	20	0,71
Q60.4	Гипоплазия почки двусторонняя	2	0,08	1	3,33	2	1,22	5	0,18
Q61.0	Врожденная одиночная киста почки	26	0,99	0	0	0	0	26	0,92
Q61.1	Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек	6	0,23	1	3,33	4	2,44	11	0,39
Q61.2	Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек	4	0,15	0	0	0	0	4	0,14
Q61.3	Поликистозная болезнь почки неуточненный	22	0,84	1	3,33	7	4,27	30	1,06
Q61.4	Дисплазия почки	66	2,52	8	26,7	26	15,85	100	3,55
Q61.5	Медуллярный кистоз почки	6	0,23	0	0	2	1,22	8	0,28
Q61.8	Другие кистозные болезни почек	12	0,46	1	3,33	6	3,66	19	0,67
Q61.9	Кистозная болезнь почек неуточненная	10	0,38	0	0	2	1,22	12	0,43
Q62.0	Врожденный гидронефроз	390	14,86	2	6,67	11	6,71	403	14,30
Q62.1	Атрезия и стеноз мочеточника	0	0	0	0	4	2,44	4	0,14
Q62.2	Врожденное расширение мочеточника (врожденный мегалоуретер)	193	7,36	3	10	17	10,37	213	7,56
Q62.3	Другие врожденные нарушения проходимости почечной лоханки и мочеточника	1531	58,35	4	13,3	7	4,27	1542	54,72
Q62.4	Агенезия мочеточника	2	0,08	1	3,33	2	1,22	5	0,18
Q62.7	Врожденный пузырно-мочеточниково-почечный рефлюкс	3	0,11	0	0	0	0	3	0,11
Q62.8	Другие врожденные аномалии мочеточника	10	0,38	0	0	0	0	10	0,35
Q63.0	Добавочная почка	67	2,55	0	0	0	0	67	2,38

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Q63.1	Слившаяся, дольчатая и подковообразная почка	22	0,84	4	13,33	12	7,32	38	1,35
Q63.2	Эктопическая почка	42	1,60	0	0	3	1,83	47	1,67
Q63.8	Другие уточненные врожденные аномалии почки	21	0,80	0	0	0	0	21	0,75
Q63.9	Врожденная аномалия почки неуточненная	8	0,30	0	0	0	0	8	0,28
Q64.1	Экстрофия мочевого пузыря	9	0,34	0	0	0	0	9	0,32
Q64.3	Другие виды атрезии и стеноза уретры и шейки мочевого пузыря	1	0,04	0	0	5	3,05	6	0,21
Q64.4	Аномалия мочевого протока (урахуса)	16	0,61	1	3,33	1	0,61	18	0,64
Q64.5	Врожденное отсутствие мочевого пузыря и мочеиспускательного канала	3	0,11	0	0	8	4,88	11	0,39
Q64.6	Врожденный дивертикул мочевого пузыря	1	0,04	0	0	0	0	1	0,04
Q64.7	Другие врожденные аномалии мочевого пузыря и мочеиспускательного канала	3	0,11	0	0	5	3,05	8	0,28
Q64.8	Другие уточненные врожденные аномалии мочевыделительной системы	0	0	0	0	1	0,61	1	0,04
Q64.9	Врожденная аномалия мочевыделительной системы неуточненная	1	0,04	0	0	0	0	1	0,04
	Всего	2 624	93,12	30	1,06	164	5,82	2 818	100,00

жр - живорожденные, мр - мертворожденные, эп - элиминированные плоды

В структуре пороков органов мочевой системы преобладают врожденный гидронефроз и пиелэктазии. При пересчете на 1000 рождений пиелэктазии составляют 4,52 у живорожденных, 2,42 у мертворожденных; врожденный гидронефроз составляет 1,15 у живорожденных и 1,21 у мертворожденных плодов. При увеличении частоты пиелэктазий на 1000 рождений следует ожидать увеличение ВГН на 1000 рождений на 0,151.

При оценке прироста ВГН на 1000 рождений по годам отмечается увеличение случаев врожденного порока более чем в три раза: с 2013 (0,55) до 2016 (1,53), затем

наблюдается относительное снижение и стабилизация показателя до 1,45 в 2022 году (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика частоты ВГН на 1000 рождений в Самарской области с 2013 по 2022 г.г.

	Годы наблюдения									
	2013	2014	2015	2016	2017	2019	2020	2021	2022	Всего
Живорожденные	21	34	37	62	52	54	40	32	34	390
Мертворожденные	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
Элиминированные плоды	1	3	1	1	1	0	0	1	1	11
Всего случаев ВГН	22	37	38	64	53	54	41	33	35	403
Всего новорожденных	40 300	40 812	40 667	41 860	35 338	30 134	26 664	26 818	24 078	340 567
Частота ВГН (на 1000 рождений)	0,55	0,91	0,93	1,53	1,50	1,79	1,54	1,23	1,45	1,18

С нашей точки зрения, это связано не только с повышением количества ВГН, но и с улучшением качества антенатальной диагностики ВПР ОМС (гидронефроз).

Из 403 случаев ВГН, диагностируемого антенатально, были вычтены 13 элиминированных и мертворожденных плодов. В итоге живых детей родилось 390 человек (13,8% [12,6%; 15,2%], из них 359 (92%) детей прооперировано по методу Хайнц-Андерсена в возрасте 37 [0,3-44,5] недель: мальчиков 208 (58%), девочек 151 (42%); односторонний ВГН у 345 (96%) и двусторонний у 14 (4%) детей.

По результатам госпитализаций в нефрологическое отделение среди ВПР ОМС преобладал врожденный гидронефроз ($38,33 \pm 0,4\%$, $n=46$), удвоение ЧЛС и почки ($17,5 \pm 3,46\%$, $n=21$), ПМР ($19,16 \pm 0,32\%$, $n=23$), (таблица 4).

Аномалии ОМС у 31,6% (n=38) детей выявлены при УЗИ мониторинге ВПР, в том числе в антенатальном периоде. В раннем постнатальном периоде ВПР ОМС выявлены у 12,5% (n=15) детей. У каждого шестого (16,6%, n=20) ребенка в последующие годы ВПР ОМС выявлены случайно, у 39,1% (n=47) детей - при обращении в детскую поликлинику по поводу болей в животе, присоединения мочевого синдрома.

Таблица 4 – Структура врожденных пороков ОМС у детей за 2000-2021 г.г.

Нозологическая форма	Общее число детей (n=120)		Мальчики		Девочки	
	Абс.	М±m	Абс.	М±m	Абс.	М±m
Удвоение ЧЛС и почки	21	17,5±3,46	5	4,17±1,82	16	13,3±0,28
Агенезия почки (Q60.0)	7	5,83±0,19	2	1,67±0,106	5*	4,17±0,16
Экстрофия мочевого пузыря(Q64.1)	1	0,83±0,07	1	0,83±0,07	-	-
Нефроптоз	2	1,67±0,11			2	1,67±0,11
Дистопия почки	5	4,17±0,17	2	1,67±0,11	3*	2,5±0,13
Единственная почка	1	0,83±0,07	1	0,83±0,075	-	-
Подковообразная почка	3	2,5±0,13	2	1,66±0,10	1	0,83±0,07
Ротация почек	2	1,66±0,10	-	-	2	1,66±0,10
Врожденный гидронефроз (Q62.0)	46	38,33±0,4	33	27,5±0,37	13*	10,83±0,25
Врожденное расширение мочеточника(врожденный мегалоуретер)(Q62.2)	8	6,66±0,21	5	4,16±1,66	3	2,5±0,13
Уретерогидронефроз единственной почки	1	0,83±0,07	1	0,83±0,07	-	-
Уропатия, обусловленная ПМР(N13.7)	23	19,16±0,32	12	10±0,25	11*	9,16±0,24

*-количество нозологических форм превышает число наблюдаемых пациентов в связи с сочетанием патологии

Анализ нозологической структуры ХБП у детей Самарской области показал, что среди заболеваний, приводящих к ХБП, на первом месте ТИБП-бактериальная стадия (ПН), развившаяся на фоне sakut-синдрома (50%), реже (17%) ТИБП, ассоциированная с ГУС, гломерулонефрит, в том числе IgA-нефропатия,

нефротическая форма с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и тубулярным фиброзом (18%), рис. 2.

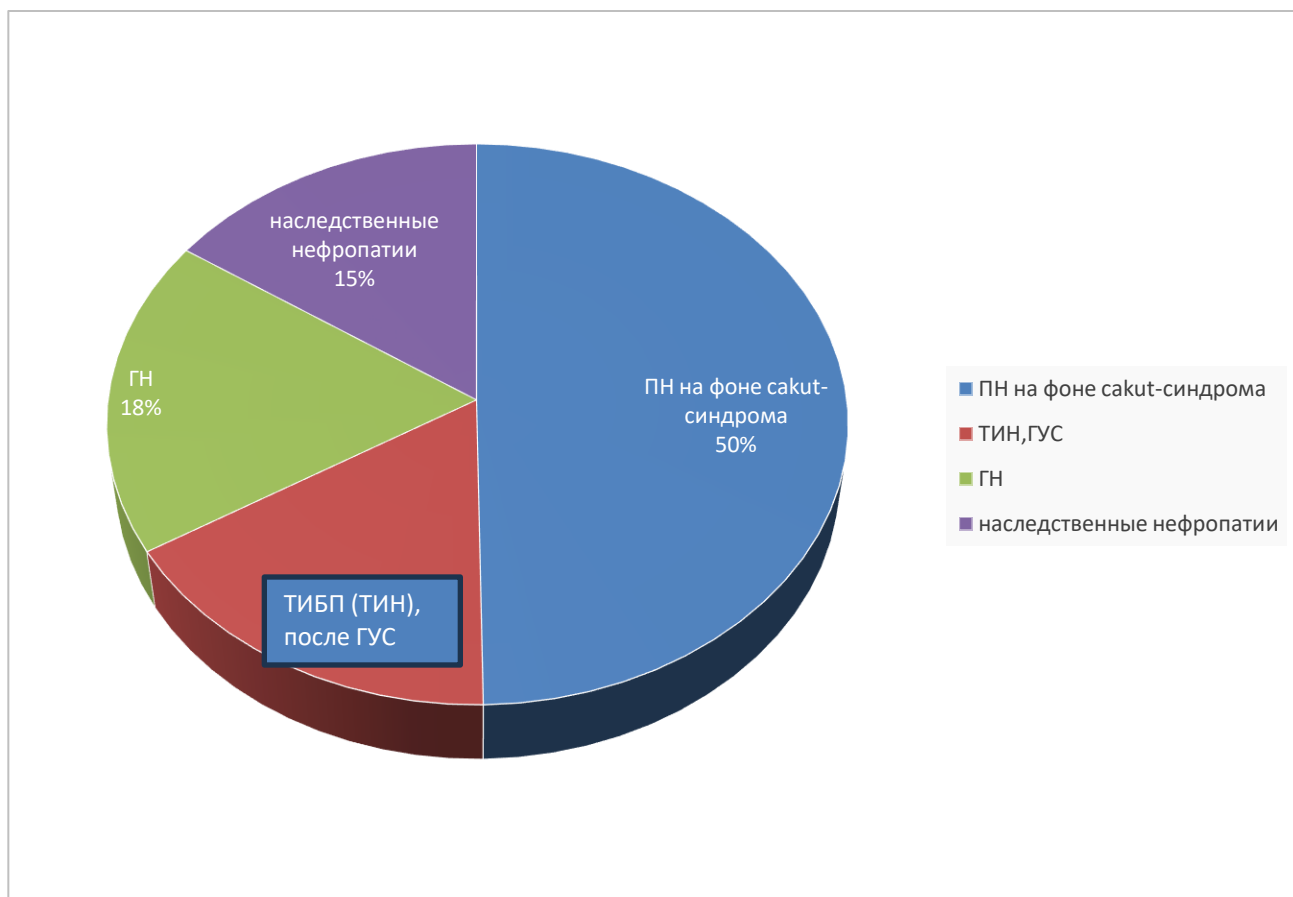


Рисунок 2 – Нозологическая структура хронической болезни почек у детей Самарской области

К факторам риска по развитию ХБП относятся: генетическая предрасположенность, критические состояния с развитием ОПП в перинатальном периоде, врожденные аномалии почек; персистирующие инфекции, носительство пиогенных форм стрептококка; аллергические состояния у ребенка; отягощенность семейного анамнеза по обменной патологии, наличие ожирения, системных заболеваний (СКВ, системный микротромбоваскулит) у ребенка; дебют с ОПП и изолированного мочевого синдрома; ранний возраст ребенка. При анализе анамнестических данных детей с нефропатиями выявлено, что наследственность по нефроурологическим заболеваниям в первом поколении статистически значимо

($P < 0,001$) отягощена (96,25% у детей с пиелонефритом, 66,6% с АОМС, 17,5% с ТИБП, 73% с ГН) по сравнению с семьями с отягощенной наследственностью во втором поколении. Отягощенная наследственность по заболеваниям ОМС в 5,8 раза чаще наблюдалась по линии матери, чем по линии отца при неиммунных и в 1,5 раза чаще по линии отца, чем по линии матери при иммунных нефропатиях (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика частоты заболеваний почек в семье у детей с ХБП

Заболевания почек	Частота заболеваний почек в семье у детей							
	с пиелонефритом, n=80		с АОМС, n=30		с ТИН, n=40		с ГН, n=85	
	n*	M±m	n	M±m	n	M±m	n*	M±m
у матери	62	77,5±0,52	18	60±1,63	5	12,5±0,82	24	28,23±4,88
у отца	15	18,75±0,48	2	6,66±0,83	2	5±0,54	38	44,70±5,39
у брата/сестры	5	6,25±0,30	1	3,33±0,59	1	2,5±0,39	17	20±4,34
у бабушки	7	8,75±0,35	6	20±1,33	1	2,5±0,39	11	12,94±3,64
у дедушки	4	5±0,27	3	3,33±0,59	1	2,5±0,39	6	7,06±2,67
Всего	93		30		10		96	

*-количество нозологических форм превышает число наблюдаемых пациентов в связи с сочетанием патологии

Родственники детей с ХБП страдали хроническими заболеваниями ОМС, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, эндокринными и аллергическими заболеваниями (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика семейного анамнеза у детей с ХБП

Заболевания в семье	Семейный анамнез у детей с					
	ПН, n=80		АОМС, n=30		ТИН, n=40	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m
1	2	3	4	5	6	7
Органов мочевой системы:						
1. Хронический пиелонефрит	26	32,5±5,23	1	1,25±1,24	21	26,25±4,91
2. АОМС	17	21,25±4,57	5	6,25±2,71	2	2,5±1,74
3. мочекаменная болезнь	9	11,25±3,53	1	1,25±1,24	19	23,75±4,75
Нервной системы: НДМП	1	1,25±1,24			2	2,5±1,74

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
Органов желудочно-кишечного тракта	34	42,5±5,53	27	33,75±5,28	36	45±5,56
Органов сердечно-сосудистой системы	28	35±5,33	31	38,75±5,45	24	30±5,12
Эндокринная патология	11	13,75±3,85	10	12,5±3,69	26	32,5±5,23
Органов дыхательной системы	18	22,5±4,67	17	21,25±4,57	15	18,75±4,36
Аллергические и иммунные заболевания	13	16,25±4,12	10	12,5±3,69	8	10±3,35

Примечание: *- количество нозологических форм превышает число наблюдаемых пациентов в связи с сочетанием патологии.

Проведенные исследования подтверждают необходимость изучения семейного анамнеза с целью выявления групп риска по заболеваниям ОМС, своевременного проведения диагностических, профилактических и лечебных мероприятий.

Анализ медико-биологического анамнеза детей с ХБП свидетельствует о том, что дети с ПН рождены от 1 и 2 родов (41,25±5,50% и 27,58±4,99%, соответственно), дети с АОМС от 1,3, 5 и более родов (20±1,33%, 26,67±1,47%, 40±1,63%, соответственно), дети с ТИБП от 2, 3, 4, 5 и более родов (17,5±0,95%, 17,5±0,95%, 33,33±1,18%, 36,67±1,2%, соответственно), (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика медико-биологического анамнеза у детей с ХБП

Роды №	Медико-биологический анамнез у детей с					
	ПН, n=80		АОМС, n=30		ТИБП, n=40	
	Абс	М±m		М±m	Абс	М±m
1	33	41,25±5,50**	6	20±1,33	5	12,5±0,83
2	22	27,58±4,99**	4	13,33±1,13	7	17,5±0,95
3	5	6,25±2,71	8	26,67±1,47*	7	17,5±0,95
4	9	11,25±3,53	0	0	10	33,33±1,18
5 и более	11	13,75±3,85	12	40±1,63	11	36,67±1,2

Примечание: **- различия достоверны по отношению к группе АОМС, ТИН (P <0,001; P <0,05)

В таблице 8 показано, что акушерско-гинекологический анамнез у матерей протекал благоприятнее в группе сравнения, в которой не наблюдались патологические состояния, такие как выкидыши, мертворождения. Медицинские

аборты статистически значимо регистрировались у матерей, родивших детей группы риска (18,7%) против группы сравнения (5,23%).

Во время настоящей беременности наблюдалась высокая частота сочетанной патологии в группе риска (68,3%) против группы сравнения (34,25%, $P<0,01$). Среди осложнений при беременности, в обеих группах регистрировалась ранняя преэклампсия и эклампсия. Токсикоз 1 и 2 половин беременности регистрировался чаще у матерей, детей с ХБП (62% и 11,7%, соответственно) по сравнению с детьми группы сравнения (32,5% и 2,6, $P<0,01$). Нефропатия наблюдалась в группе риска (0%, $P<0,001$). При анализе акушерского анамнеза отмечается высокая частота хронической и впервые развившейся патологии почек. Так, у трети женщин во время беременности регистрировались микробно-воспалительные заболевания ОМС. Гестационный пиелонефрит наблюдался в основной группе (8,5%), в группе сравнения - (0%, $P<0,001$). У матерей группы риска чаще, чем в группе сравнения, регистрировалась анемия ($P<0,01$), таблица 8.

Таблица 8 – Характеристика перинатальных факторов риска у детей с ХБП

Факторы риска	Группа риска (N=235)		Группа сравнения (n=30)	
	Абс	М±m	Абс	М±m
1	2	3	4	5
нефропатия	24	11±3,35**	-	-
токсикоз I половины	144	62±5,47**	11	32,5±5,33
1	2	3	4	5
токсикоз II половины	30	11,7±3,69*	1	2,6±1,74
анемия	168	70±5,12**	11	46,25±5,57
угроза прерывания	24	11±3,35**	-	-
изменение АД	12	5±2,43	1	1,25±1,24
кровотечение	-	-	1	1,25±1,24
гестационный ПН	18	8,5±2,94*	-	-
сочет. патология	162	68,3±5,23**	9	34,25±5,37
мертворождение	6	2,5±1,74	-	-
аборт	42	17,5±4,24*	2	5,23±2,70
выкидыш	-	-	-	-
асфиксия	15	6,25±2,7*	-	-
недоношенность	21	8,75±3,15**	-	-
ЗВУР	27	11,85±3,53**	-	-
масса<2500 гр.	45	15,65±4,36**	-	-

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5
масса>4000 гр.	66	25,5±4,99**	-	-
естественное до 3мес	66	27,5±4,99	11	32,5±5,23
естественное до 6мес	78	33,4±5,23	9	28,75±5,06
естественное >6 мес	96	40±5,47	12	38,75±5,44
искусствен. с 1-2 мес	66	27,5±4,99	11	32,5±5,23
рахит 2-3 степени	18	8,5±2,94*	-	-
гипотрофия или др.	15	6,19±2,70*	-	-
анемия	150	67,8±5,41	13	47,5±5,58
Дисбиоз кишечника	180	75±4,84	16	63,75±5,37
аллергии	78	33,4±5,23**	3	8,03±3,15
пневмонии	45	18,75±4,36**		
отиты	99	41,25±5,50**	2	6,25±2,71
персистирующая вирусно- бактериальная инфекция	69	28,75±3,35**	3	8,03±3,15

Примечание: * P<0,05; ** - P<0,001, P<0,01- различия достоверны по отношению к группе сравнения

Угроза невынашивания беременности регистрировалась у детей первой группы (11%), (в группе сравнения 0%, P<0,001). Маточное кровотечение во время беременности наблюдалось у одной женщины из группы сравнения (1,25%).

Исходя из полученных данных, можно заключить, что у матерей детей с ХБП чаще регистрировалась акушерская и перинатальная патология, почечная патология.

Неблагополучие перинатального периода отмечалось у детей с ХБП. Анализ особенностей перинатального периода показал, что у детей с заболеваниями почек регистрируется недоношенность (8,75%), задержка внутриутробного развития (11,85%), масса при рождении менее 2500 гр. (15,65%), масса при рождении более 4000 гр. (25,5%) чаще, чем в группе сравнения (0%; 0%; 0%; P<0,001).

Анализ особенностей развития детей в раннем возрасте показал, что у детей группы риска по ХБП встречалась недоношенность, ЗВУР (8,5% против 0%), гипотрофия (6,19% против 0%), анемия (67,8% против 37,5%), аллергические реакции (33,4% против 8,03%, P<0,01; 0,001). Нарушение микробиоценоза кишечника в группах регистрировался от 75% до 63,75% случаев.

В группе риска по ХБП и у детей группы сравнения на первом году чаще наблюдались нарушения микробиоценоза кишечника (75%; 63,75%), статистически чаще в группе риска встречается анемия (67,8%против 37,5%), аллергические реакции (33,4% против 8,03%), $P<0,001$.

В группе риска по ХБП на первом году жизни, в 18,75% случаев регистрировалась пневмония, статистически чаще регистрировались отиты (41,25% против 5,23) и, персистирующая вирусно-бактериальная инфекция (28,75% против 8,03%), $P<0,001$.

Результаты анализа перинатальных факторов риска ХБП свидетельствуют о том, что в развитии патологии почек у детей значительную роль играют факторы, воздействие которых может приводить к нарушению, как структуры, так и функции.

Для определения ассоциации между воздействием фактора риска и ХБП применили четырехпольную таблицу сопряженности, по которой вычислили: частоту ХБП и его 95% доверительный интервал (95% ДИ) в группе риска, частоту ХБП и его 95% доверительный интервал (95% ДИ) в группе сравнения, шансы в обеих группах, отношение шансов (ОШ), относительный риск (ОР), абсолютное увеличение риска (атрибутивный риск-АР), а также показатель NNT- число пациентов (ЧП), которых необходимо подвергнуть фактору риска, чтобы получить один неблагоприятный исход, таблица 9.

Таблица 9 – Риск развития ХБП у детей с отягощенным медико-биологическим анамнезом

Фактор риска	ОР	АР в %	ОШ	ЧП	95% ДИ в гр.риска		95% ДИ в гр.сравнения	
1	2	3	4	5	6		7	
Наследственный анамнез:								
заболевания ОМС	1,96	45,59	14,85	2,19	0,90	0,96	0,41	0,54
в том числе, ПН	1,63	37,78	28,12	2,65	0,96	1,00	0,54	0,66
Течение настоящей беременности:								
порядковый № родов-5 и более	1,58	36,53	-	2,74	1,00	1,00	0,57	0,70
нефропатия	1,53	34,78	-	2,88	1,00	1,00	0,59	0,71

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6		7	
токсикоз I пол.	1,26	15,63	2,05	6,40	0,69	0,81	0,53	0,66
токсикоз II пол.	1,33	21,33	3,45	4,69	0,82	0,91	0,59	0,71
анемия	1,30	17,19	2,16	5,82	0,68	0,79	0,50	0,63
угроза прерывания	1,54	34,93	-	2,88	1,00	1,00	0,59	0,71
гестационный ПН	1,52	34,33	-	2,91	1,00	1,00	0,60	0,72
сочетанная патология	1,15	9,62	1,55	10,40	0,66	0,78	0,56	0,69
предыдущие аборты	1,23	14,88	2,14	6,72	0,75	0,85	0,59	0,71
Перинатальный период:								
асфиксия	1,52	34,19	-	2,93	1,00	1,00	0,60	0,72
недоношенность	1,53	34,63	-	2,89	1,00	1,00	0,59	0,72
ЗВУР	1,54	35,09	-	2,85	1,00	1,00	0,59	0,71
масса < 2500 гр.	1,56	35,71	-	2,80	1,00	1,00	0,58	0,70
масса >4000 гр.	1,62	38,28	-	2,61	1,00	1,00	0,55	0,68
1	2	3	4	5	6	7	1	2
Наличие у ребенка следующих заболеваний:								
рахит 2-3 степени	1,53	34,78	-	2,88	1,00	1,00	0,59	0,71
гипотрофия или др.	1,52	34,33	-	2,91	1,00	1,00	0,60	0,72
анемия	1,26	14,86	1,94	6,73	0,67	0,79	0,52	0,64
Дисбиоз кишечника	1,17	9,92	1,55	10,08	0,64	0,76	0,53	0,66
аллергии	1,49	29,31	5,31	3,41	0,84	0,93	0,53	0,66
Инфекционные заболевания на первом году жизни:								
пневмонии	1,56	35,87	-	2,79	1,00	1,00	0,58	0,70
отиты	1,44	27,35	5,00	3,66	0,85	0,93	0,55	0,68
персистирующая вирусно-бактериальная инфекция	1,39	23,93	3,71	4,18	0,81	0,90	0,56	0,68

Влияние достоверно значимых факторов медико-биологического анамнеза на частоту возникновения ХБП у детей представлены в таблице 9. Поскольку относительный риск равен 1,63, можно полагать, что наличие ХБП в семье увеличивает частоту развития пиелонефрита у ребенка в 1,63 раза по сравнению с семьями, где заболевания почек не выявлены. Для каждого пациента, родители которого страдают ХБП, риск развития ХБП возрастает в среднем на 37,78%. Шансы в группе риска составляют 42, в группе сравнения 1,49, отношение шансов 28,12 (т.е. если у ребенка в семье ХБП, тогда шансы в отношении развития ХБП у него составляют 1:42, тогда как в группе сравнения 1:1,49. Показатель NNT

свидетельствует о том, что из каждых 2-х пациентов с ХБП в семье, у одного следует ожидать развитие хронической патологии почек;

- поскольку относительный риск равен 1,96, можно полагать, что наличие заболеваний почек в семье увеличивает частоту развития ХБП у ребенка в 1,96 раза по сравнению с нефрологически здоровыми семьями. Для каждого пациента, имеющего родителей с заболеваниями почек, риск развития ХБП возрастает в среднем на 45,59%. Шансы в группе риска составляют 13,43, в группе сравнения 0,9, отношение шансов 14,85 (т.е. если у ребенка в семье кто-либо из членов семьи страдают заболеванием почек, тогда шансы в отношении развития ХБП у него составляют 1:13,43, тогда как в группе сравнения 1:0,9. Показатель NNT свидетельствует о том, что из каждых 2-х пациентов с ХБП в семье, у одного следует ожидать развитие хронической патологии;

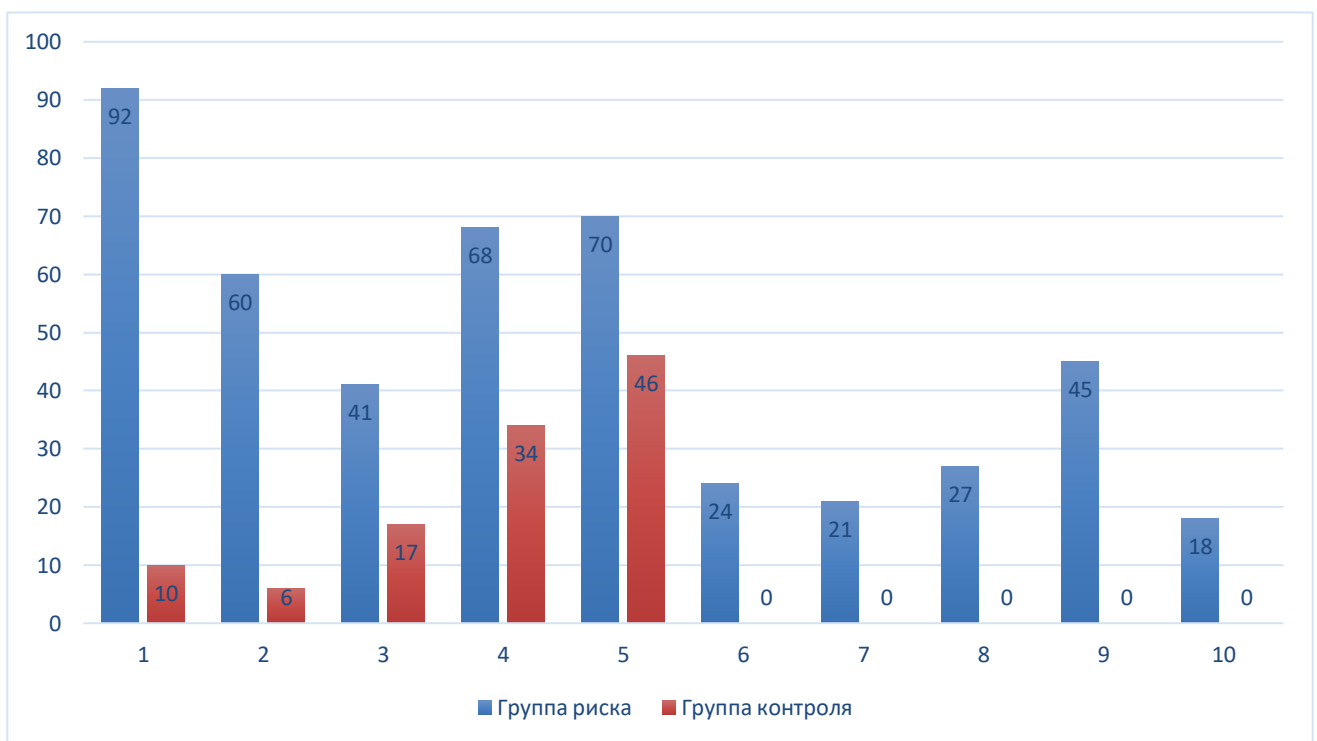
- относительный риск развития ХБП у детей, рожденных от 1, 4, 5 и более беременностей составляет 1,67 по сравнению с детьми, рожденными от 2, 3 родов. Для каждого пациента, рожденного от ранней или поздней беременности риск развития ХБП возрастает в среднем на 36,52%. Показатель NNT свидетельствует о том, что из каждых 2-3 пациентов с ХБП в семье, у одного следует ожидать развитие хронической патологии почек;

- наличие нефропатии и угрозы прерывания беременности увеличивает частоту развития ХБП у детей группы риска в 1,53 раза по сравнению с группой сравнения. Для каждого пациента, рожденного от женщины беременность которой протекала на фоне нефропатии и угрозы прерывания беременности риск развития ХБП возрастает в среднем на 34,78%. Показатель NNT свидетельствует о том, что из каждых 3 пациентов с нефропатией и угрозой прерывания беременности в семье, у одного следует ожидать развитие ХБП;

- наличие недоношенности и ЗВУР увеличивает частоту развития ХБП у детей группы риска в 1,53 раза по сравнению с группой сравнения. Для каждого пациента, родившегося недоношенным и перенесшего рахит 2-3 степени риск развития ХБП

возрастает в среднем на 34,63% и 34,78% соответственно. Показатель NNT свидетельствует о том, что из каждых 3 пациентов родившихся недоношенными или перенесших рахит 2-3 степени у троих следует ожидать развитие хронической патологии почек.

Таким образом, представленная характеристика отягощенного генеалогического, медико-биологического, акушерского анамнеза (рождение детей от 5 и более беременности, наличие нефропатии, угрозы прерывания беременности) анамнеза обследуемых пациентов, а также наличие недоношенности и ЗВУР у ребенка являются статистически и клинически значимыми факторами риска в отношении вероятности развития ХБП (рисунок 3).



Условные обозначения: 1-отягощенная наследственность в семье; 2-наличие ХБП в семье; 3-рождение ребенка от 1,2, 5 и более беременности; 4 -патологическое течение беременности; 5 – наличие анемии у матери во время беременности; 6 –нефропатия; 7 -недоношенность; 8 -задержка внутриутробного развития плода; 9 - низкая масса тела при рождении; 10 - ЗВУР.

*-различия статистически значимы ($P \leq 0,001$, $P \leq 0,01$) относительно группы сравнения

Рисунок 3 – Характеристика наследственных и перинатальных факторов риска у детей с хронической болезнью почек в Самарской области

Факторы, представленные на рисунке 3, свидетельствуют о высоком риске формирования структурной и органной дисплазии органов и систем (Новицкая Т.В., 2023).

3.2. Клинико-параклинические особенности хронической болезни почек у детей Самарской области

Основную группу пациентов составили дети с бактериальной стадией ТИБП (ПН), развившейся на фоне ПМР, sakut- синдрома (34,04%, n=80), дети с АОМС без признаков микробно-воспалительного процесса (12,76%, n=30); пациенты с ТИБП (в исходе ГУС (10,63%, n=25) и развившейся на фоне дисметаболических нарушений (6,38%, n=15)); НС (6,80%, n=16), ГН гематурическая форма (14,04%, n=33), люпус-нефрит (15,32%, n=36). Болезнь характеризовалась маломанифестным и латентным течением 55,31% (n=130), реже (31,91%, n=75) рецидивирующим течением.

Пиелонефрит развивался на фоне врожденной урологической и (или) функциональной обструкции (ПМР, НДМП), метаболических нарушений (уролитиаз, гипероксалурия или оксалатно-кальциевая кристаллурия, уратурия).

Причем, у 80 детей с ПН встречались как односторонние (56 детей, 70,0%), так и двусторонние пороки (24 ребенка, 30,0%) почек. Среди односторонних пороков преобладал гидронефроз с обструкцией в пиелоуретральном сегменте (20,0%, n=16) и пузырно-мочеточниковым рефлюксом (20%, n=20) детей, причем у 15% (n=12) ПМР осложнился рефлюкс-нефропатией (РН). Двусторонняя и сочетанная врожденная патология почек среди которых чаще двусторонний гидронефроз (37,5%, n=30), сочетался с НДМП по гипорефлекторному типу (9 детей, 11,25%) и у 1 ребенка (1,25%) экстрофией мочевого пузыря, рефлюкс-нефропатия (РН) сформировалась у детей с двусторонним врожденным мегалоуретером в сочетании с НДМП по

гипорефлекторному типу на фоне НССТД (12 детей, 15%); двусторонней рефлюксуропатией (12,5%, n=10), в сочетании с неполным удвоением почки (5%, n=4) и неполным удвоением почки в сочетании с НДМП по гиперрефлекторному типу (4 детей, 5%).

Среди 30 детей с АОМС без признаков ТИБП на стадии ренального воспаления диагностирован ВГН (30%, n=9) и пиелоектазии (33,3%, n=10), неполное удвоение почки или расщепление чашечно-лоханочной системы (13,3%, n=4), подковообразная почка (3,3%, n=1), пояснично-подвздошная дистопия почки (10%, n=3), единственная почка с коллатеральной агенезией (6,7%, n=2), реже – двусторонняя патология в виде неполного удвоения обеих почек (3,3%, n=1).

У всех детей с ПН, развившемся на фоне sakut-синдрома (n=36) выявлены признаки дисплазии соединительной ткани: сандалевидная щель (66,6%, n=24), готическое небо (52,7%, n=19), гипермобильность суставов (47,2%, n=17), сколиоз (63,8%, n=23), эпикант (50%, n=18), телеангиоектазии (36,1%, n=13), плоскостопие (58,3%, n=21), патология зрения (86,1%, n=31), spina bifida (33,1%, n=12), оттопыренные уши (30,5%, n=11), астеническое телосложение (72,2%, n=26), повышенная растяжимость кожи (50%, n=18), приросшие мочки (19,4%, n=7), широкая переносица (16,6%, n=6), выраженность венозной сети кожи (55,5%, n=20), килевидная грудная клетка (19,4%, n=7), грыжи передней брюшной стенки (11,1%, n=4). Уровень стигматизации по внешним признакам малых аномалий развития составил 7, баллов и более (высокий), рисунок 4.

САКУТ – это клинически гетерогенная группа заболеваний с разнообразными клиническими фенотипами, поэтому для ранней антенатальной их диагностики важно выявить не только УЗИ признаки ВПР ОМС, но и клинические, генетические, а также молекулярные особенности заболевания. Проблемой остается отсутствие строгой корреляции генотип-фенотип, что определяет необходимость дальнейшего внедрения

в практику проведение полного секвенирования генома, что улучшит клиническую эффективность генетических методов анализа.

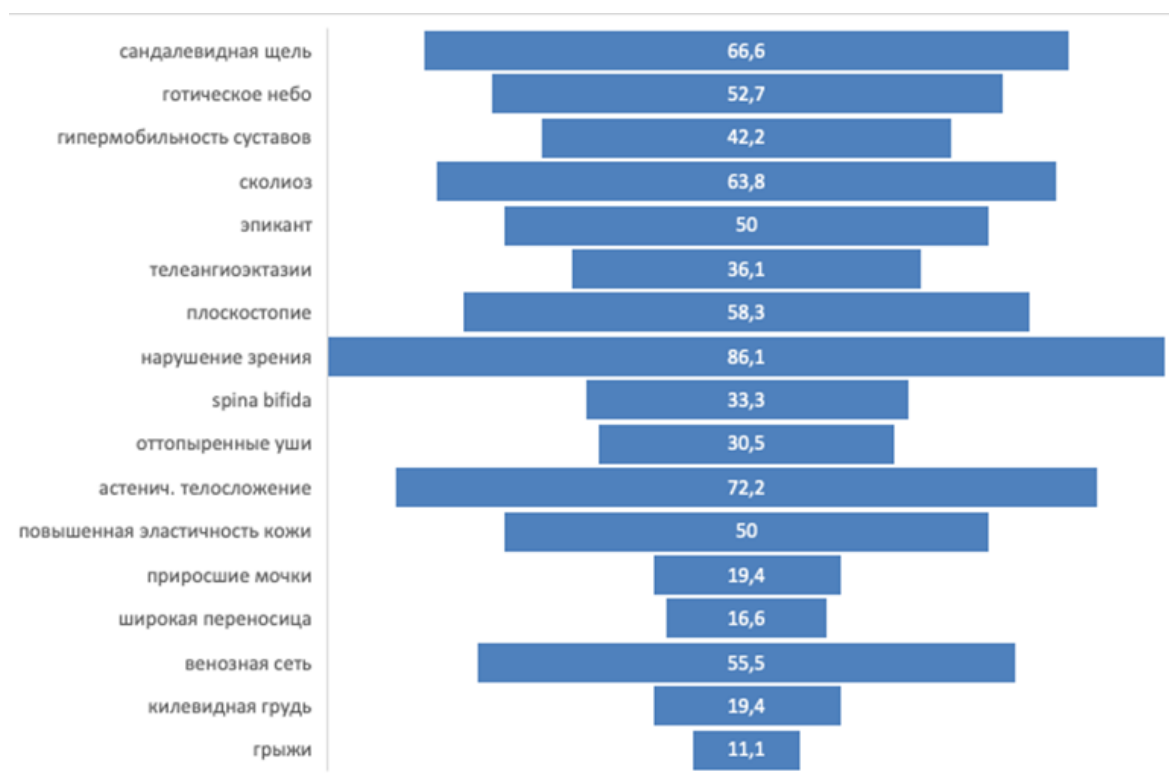


Рисунок 4 – Характеристика фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у детей с хронической болезнью почек (исход обструктивной формы приелонефрита)

У детей с ХБП, сформировавшейся в исходе редких нозологий регистрируются статистически меньше число признаков дисплазии соединительной ткани: сандалевидная щель (47,2%), готическое небо (25,9%), гипербиллируемость суставов (11,4%), сколиоз (13,6%), эпикант (8,5%), телеангиоэктазии (6,8%), плоскостопие (43,4%), патология зрения (27,2%), spina bifida (10,2%), оттопыренные уши (9,3%), астеническое телосложение (76,2%), повышенная растяжимость кожи (30,2%), приросшие мочки (7,2%), широкая переносица (9,7%), выраженность венозной сети кожи (38,7%), килевидная грудная клетка (17,8%), грыжи передней брюшной стенки (7,6%), $P < 0,001$, рисунок 5.

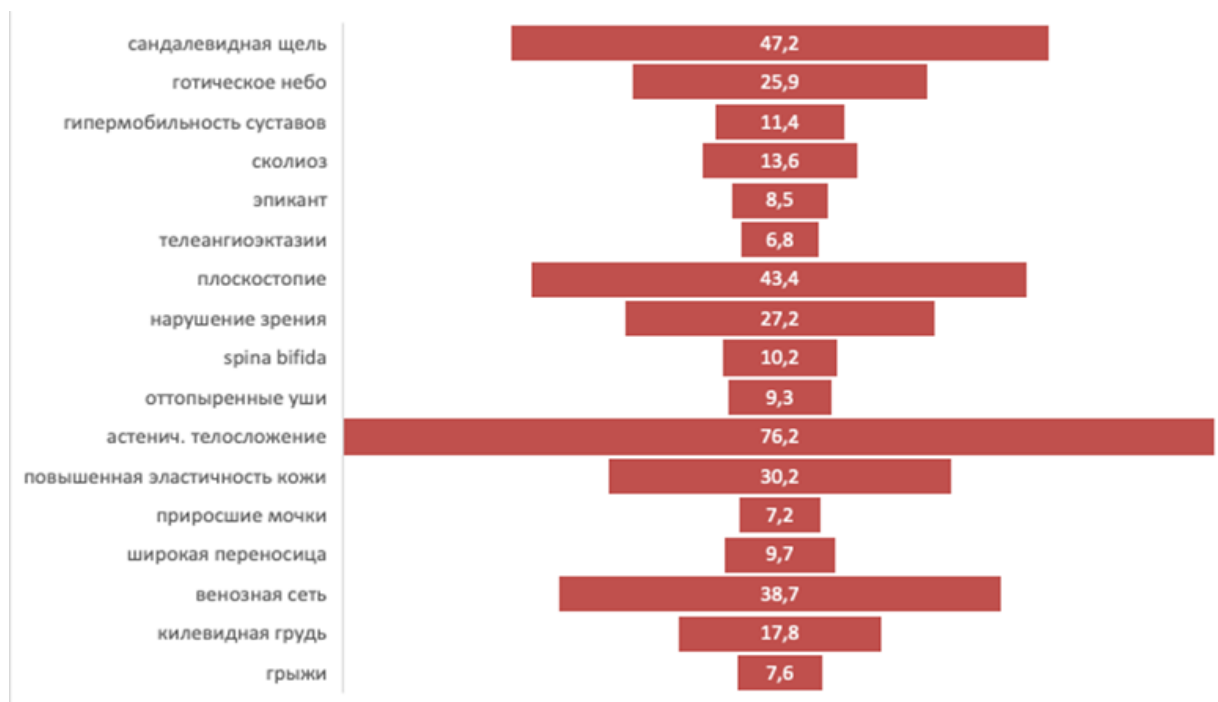


Рисунок 5 – Характеристика фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у детей с ХБП (в %)

Доказано, что у маловесных детей для их гестационного возраста статистически чаще выявляется САКУТ- синдром и прогрессирование ХБП (Yerkes E.V. et al., 2021), что подтверждается изучением когорты из 100 детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и обследованных на наличие врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей. Оценены антропометрические, клинические данные при рождении детей с диагнозом САКУТ, а также стадия и время дебюта ХБП с помощью биохимических и визуализирующих методов. Выявлено 7,0% детей с ЗВУР, рожденных с аномалиями развития почек и мочевыводящих путей. Поэтому именно раннее распознавание САКУТ с оценкой функции почек, коррекция этих аномалий может улучшить качество жизни ребёнка.

У пациентов с ХБП регистрировались другие органые признаки дисплазии соединительной ткани в виде структурных изменений сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения или их сочетаний, (рисунок 6).



Рисунок 6 – Характеристика признаков дисплазии соединительной ткани у детей с хронической болезнью почек (в %)

Ранний дебют ХБП (до 3-х лет) наблюдался у детей с сакит-синдромом ОМС (52,5%), у детей с ТИБП после ГУС (45%) и детей с НС (31,1%) по сравнению с более поздним дебютом ХБП при ТИБП, ассоциированной с дисметаболическими нарушениями (4-7 лет, 30%), $P < 0,001$. Более позднее начало ПН (в школьном возрасте) наблюдалось у детей с дисметаболическими нарушениями (в 8-12 лет 11,3%; в 13-15 лет 3,8%), (таблица 10).

Таблица 10 – Сроки появления первых клинических симптомов у детей с ХБП

Возраст выявления ХБП	Дети с ПН, n=80		Дети с АОМС, n=30		Дети с ТИН, n=40				Дети с НС, n=16		Дети с ГН, гематурическая форма, n=33		Дети с СКВ, люпус - нефрит, n=36	
					в исходе ГУС, n=25		на фоне дисметаболической нефропатии, инфекций, n=15							
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Возраст														
1-3 лет	42	52,5			18	45	-	-	5	31,3	12	36,4		
4-7 лет	26	32,5	16	53,3	7	17,5	12	30	5	31,3	16	48,5	5	13,9
8-12 лет	9	11,3	10	33,3			3	7,5	4	25	5	15,2	8	22,2
13-15 лет	3	3,8	4	13,3					1	6,3			15	41,7
16-17 лет	-	-	-				-						8	22,2

В клинической картине исхода нефропатий у детей с ХБП отмечались неспецифические симптомы: хроническая интоксикация (60%), рецидивирующие боли в животе (53,8%), микционные нарушения (46,3%), мышечная слабость (28,8%), реже положительный симптом Пастернацкого (25%), пастозность век по утрам (6%). У 52% детей с сакут-синдромом физическое развитие дисгармоничное с дефицитом массы тела и (или) роста, (рисунок 7., таблица 10).

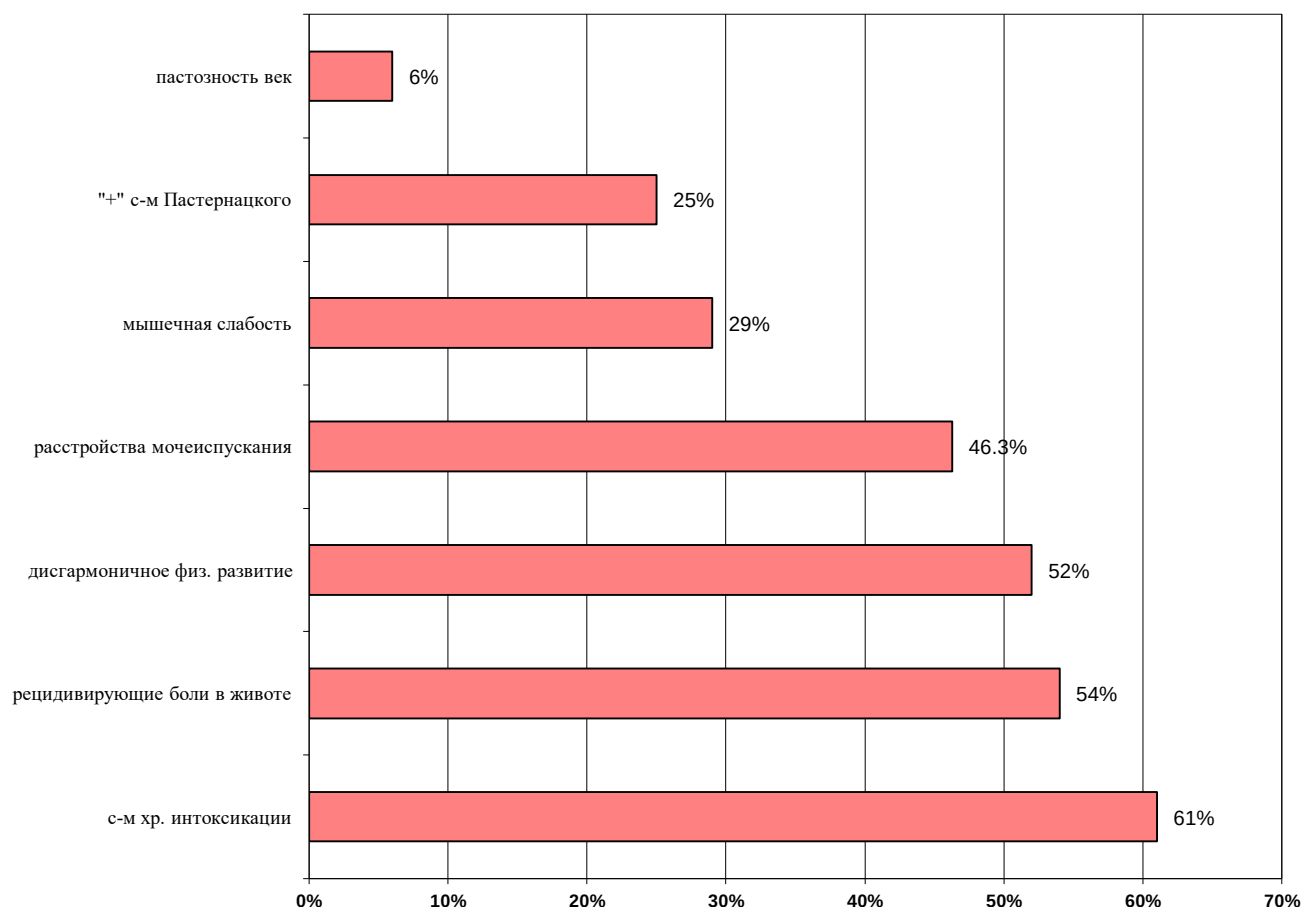


Рисунок 7 – Характеристика неспецифических клинических симптомов у пациентов с ХБП

При ТИБП чаще выявлялись симптомы люмбалгии ($65,0 \pm 5,28\%$, $n=26$), повышения АД ($55 \pm 3,53\%$, $n=22$) и дизурии ($42,55 \pm 5,57\%$, $n=17$). При ПН - нейрогенная дисфункция мочевого пузыря ($73,8 \pm 4,9\%$, $n=59$); повышение

температуры тела $58,8 \pm 5,5\%$, $n=47$; отставание в физическом развитии $52,5 \pm 5,6\%$, $n=42$, (таблица 11).

Таблица 11 – Характеристика клинических проявлений хронической почечной патологии в зависимости от нозологии заболевания

Клинические проявления	ТИБП				ГН, n=85	
	бактериальная стадия (ПН), n=80		абактериальная стадия ТИБП, n=40			
	Абс	M±m	Абс	M±m	Абс	M±m
Повышение АД	10	12,5 ±3,7	22	55 ±3,53*	37	43,52±5,37^
Отставание в физическом развитии	42	52,5 ±5,6••	14	17,5 ±4,24	32	37,64±5,25^^
Дизурия, в том числе:	37	46,3 ±5,6	17	42,55 ±5,57	34	40±5,31
Учащенное или редкое мочеиспускание	20	25,0 ±4,8	13	32,5 ±4,57**	29	34,11±5,14^
Ночное недержание мочи	25	31,3 ±5,2••	3	7,5 ±2,94*	3	3,52±2,00
Дневное недержание мочи	11	13,8 ±3,9••	0	0	2	2,35±1,64
НДМП:	59	73,8 ±4,9••	24	60,0 ±4,66*	11	12,94±3,64
Гипорефлекторный тип	38	47,5 ±5,6••	26	32,5 ±5,23	7	8,23±2,98
Гиперрефлекторный тип	21	26,3 ±4,9	36	45 ±5,56*	4	4,71±2,29
Мочевой с-м	80	100,0	40	100	85	100
Диспептический с-м	34	42,5 ±5,5	27	33,75 ±5,28	72	84,70±3,90^^
Абдоминальный с-м	43	53,8 ±5,6	34	42,5 ±5,52	49	57,64±5,36^
Люмбалгия	8	10,0 ±3,4	26	65,0 ±5,28 **	14	16,47±4,02
С-м интоксикации	48	60,0 ±5,5••	11	37,7 ±5,12	73	85,88±3,77
Церебрастенический с-м	24	30,0 ±5,1	21	52,25 ±4,91**	80	94,11±2,55^^
Мышечная слабость	23	28,8 ±5,1	18	22,5 ±4,66	59	69,41±4,99^^
Повышение температуры тела без катаральных явлений	47	58,8 ±5,5••	20	25 ±4,84	26	30,58±4,99
Течение основного заболевания в дебюте: непрерывно-рецидивирующее	8	10,0 ±3,4	9	11,25 ±3,53	67	78,82±4,43
рецидивирующее	43	53,8 ±5,6••	18	22,5 ±4,66	18	78,82±4,43^^
обострения реже 1-2 раз в год	29	36,3 ±5,4	53	66,25**	-	-

• - ($P < 0,05$), •• - ($P < 0,001$) различия достоверны между ПН и ТИН (или ГН)

* - ($P < 0,05$), ** - ($P < 0,001$) различия достоверны между ТИН и ПН (или ГН)

^ - ($P < 0,05$), ^^ - ($P < 0,001$) различия достоверны между ГН и ПН (или ТИН)

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов с ХБП по сравнению с детьми из группы сравнения наиболее часто регистрировались: заболевания нервной системы ($53,61 \pm 3,25\%$, $n=126$), функциональные нарушения и органические заболевания органов пищеварения ($45,95 \pm 3,25\%$, $n=108$), заболевания лор-органов ($32,34 \pm 3,05\%$, $n=76$) против ($10 \pm 3,35\%$, $n=8$; $8,75 \pm 3,16\%$, $n=7$; $15 \pm 3,99\%$, $n=12$; соответственно, $P < 0,001$), таблица 12.

У 53,61% пациентов изменения в моче выявлены при проведении профилактических осмотров, перед вакцинацией и при обследовании по поводу другого заболевания. Мочевой синдром зависел от основного заболевания почек: при микробном воспалении (бактериурия, лейкоцитурия) при иммунном воспалении (протеинурия, гематурия и цилиндрурия). При ПН регистрируется лейкоцитурия нейтрофильного характера. Количество лейкоцитов, выделенных с мочой в фазу обострения ПН было различным (лейкоциты сплошь в поле зрения отмечались у 15%, лейкоцитурия до 30 элементов в поле зрения выявлялась у 16,25%, а лейкоцитурия от 30 до 50 элементов определялась у 68,75% больных). Микропротеинурия регистрировалась чаще у пациентов с ТИБП (44,1 %, $n=53$), чем у детей группы сравнения (0%, $p < 0,001$). Протеинурия нефротического уровня сопровождала пациентов с НС, IgA- нефропатией и люпус-нефритом. Гематурия (микрогематурия и макрогематурия) чаще регистрировались при гломерулярной патологии (IgA-нефропатии) и при ТИБП дисметаболического генеза. Метаболические нарушения в виде нефролитиаза, гиперэкскреции оксалатов, уратов выявлялись как в фазу обострения (52,5%), так и в фазу ремиссии (47,5%) при ТИБП и ГН.

Клинические признаки активности воспалительного процесса малоинформативны и характеризовались в фазу обострения заболевания лейкоцитозом (23,75%), нейтрофилезом (33,75%), ускорением СОЭ (20%). Биохимические показатели крови соответствовали основной патологии.

Таблица 12 – Характеристика сопутствующей патологии у детей с ХБП

Патология органов и систем	Дети с ХБП, n=235		Группа сравнения, n=30	
	Абс	M±m	Абс	M±m
Патология ЖКТ	108	45,95±3,25**	7	8,75±3,16
Заболевания нервной системы в том числе нейровегетативные дисфункции	126	53,61±3,25**	8	10±3,35
Хр. Заболевания ЛОР-органов	76	32,34±3,05**	12	15±3,99
Патология ССС	26	11,06±2,04**	11	13,75±3,85
Аллергические заболевания	18	7,65±1,73*	4	5±2,44
Эндокринная патология	11	4,68±1,37	3	3,75±2,12
Миелодисплазия	38	16,17±2,40**	8	10±3,35

* - (P<0,05), ** - (P<0,001) различия статистически различаются между группой с ХБП и группой сравнения

Физическое развитие детей с ХБП отличалось от физического развития детей группы сравнения большей долей до 25 центиля (15,32±2,35%, n=36 против 3,33±3,27%, n=1) и меньшей долей ФР детей более 75 центиля (7,23±1,69%, n=17 против 16,66±6,80%, n=5), P<0,001 (таблица 13).

Таблица 13 – Физическое развитие детей с хронической болезнью почек

Масса тела, ц.	Дети с ХБП, n=235		Дети группы сравнения, n=30	
	Абс	M±m	Абс	M±m
До 25 центиля	36	15,32±2,35**	1	3,33±3,27
25-75 центили	182	77,44±2,72	24	80±7,30
Более 75 центиля	17	7,23±1,69	5	16,66±6,80**
Всего	235		30	

** - (P<0,001) различия достоверны между группой с ХБП и группой сравнения

Анализ состояния микробиоценоза кишечника у больных ХБП показал, что микрoэкологические нарушения кишечника выявлялись с одинаковой частотой, как в фазу обострения заболевания (76,17%, n=179), так и в период его ремиссии (71,48%, n=168), (p>0,05). У больных с ХБП в активную фазу основного заболевания доминировали более глубокие дисбиотические сдвиги кишечной микрофлоры:

дисбактериоз кишечника (ДБК) 2 и 3 степени ($45,10 \pm 3,24\%$, $n=46$ и $11,48 \pm 2,08\%$, $n=27$, соответственно), тогда как в период ремиссии заболевания преобладал ДБК 1 степени ($36,59 \pm 3,14\%$ $n=86$), (таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика степени нарушений кишечной микрофлоры у детей с ХБП ($n=235$) с учетом фазы заболевания

Степень дисбиоза	Период обострения		Период ремиссии	
	Абс	М $\pm$ м	Абс	М $\pm$ м
Эубиоз	56	$23,82 \pm 2,77$	67	$28,51 \pm 2,94$
ДК 1 степени	46	$19,57 \pm 2,58$	86	$36,59 \pm 3,14^{**}$
ДК 2 степени	106	$45,10 \pm 3,24^{**}$	66	$28,08 \pm 2,93$
ДК 3 степени	27	$11,48 \pm 2,08^{**}$	16	$6,80 \pm 1,64$

****** - ($P < 0,001$) различия достоверны между группами в период обострения и в период ремиссии

При этом клинические признаки ДБК (изменение частоты и характера стула, боли в животе) в 1,3 раза чаще отмечались у больных с выраженными нарушениями (II-III степени) кишечной микрофлоры.

3.3. Клинико-параклиническая характеристика хронической болезни почек у детей

С целью изучения структурных особенностей почек и состояния уродинамики с определением степени нефросклероза сопоставлены результаты эхографических показателей по данным УЗИ почек и внутривенной экскреторной урографии с результатами нефросцинтиграфии у больных с ХБП и детей группы сравнения.

Для выявления информативных признаков, проведен анализ частоты встречаемости каждого из них у детей сравниваемых групп.

Выявлены наиболее характерные эхографические признаки нарушений при обструктивном ПН: неравномерное уменьшение толщины паренхимы почек, преимущественно в области полюсов почки и в средней ее части ($78,8\%$, $n=63$), повышение эхогенности паренхимы и нарушение кортико-медуллярной

дифференцировки (76,3%, $n=61$), уменьшение как длины, так и площади почки (72,2%, $n=58$), неровность, бургистость контуров, наличие участков уплотнения по наружному контуру (53,8%, $n=43$), (таблица 15).

Анализ результатов ультразвукового исследования почек у детей с ПН на фоне сакит-синдрома показал, что характерной эхокартиной является уменьшение толщины паренхимы пораженной почки (78%, $n=39$, при одно сторонней обструкции и 80%, $n=24$, при двусторонней обструкции мочевых путей), нарушение кортико-медуллярной дифференцировки (75,93%, $n=37$ и 80%, $n=24$), уменьшение длины и площади почки более чем на 10% от нормы (72,56%, $n=36$ и 72,83%, $n=22$), неровность, бургистость контуров, наличие участков уплотнения по наружному контуру (70%, $n=35$ и 27,17%, $n=8$). У больных ТИБП по сравнению с ГН чаще регистрируются изменения коркового и мозгового слоев в виде увеличения эхогенности и нарушения дифференцировки; увеличение объема почек в острый период. Для АОМС без нарушения уродинамики и признаков ТИБП характерно нарушение структуры центрального эхосигнала (60%, $n=18$).

Таблица 15 – Характеристика эхографических показателей почек при ТИБП у детей с врожденными пороками органов мочевой системы

Исследуемый признак	Больные пиелонефритом			ТИБП абактериальная стадия, $n=40$	АОМС, $n=30$
	Всего ТИБП (ПН, $n=80$)	На фоне односторонней обструкции ($n=50$)	На фоне двусторонней обструкции ($n=30$)		
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
1	2	3	4	5	6
Уменьшение длины и площади почки на 10% и более	$72,56 \pm 4,62^{**}$	$72,12 \pm 5,00^{**}$	$72,83 \pm 4,9^{**}$	$11,85 \pm 3,7^{**}$	-
Неровность, бургистость контуров, наличие участков уплотнения по наружному контуру	$54,58 \pm 5,64^{**}$	$70,00 \pm 4,91^{**} \wedge \wedge$	$27,17 \pm 4,9^{**}$	$7,00 \pm 2,89^*$	-

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5	6
Уменьшение толщины паренхимы в области полюсов и в средней части	77,98±4,58**	78,00±4,86**	80,00±4,65**	-	-
Изменения коркового и мозгового слоев (соотношение, дифференцировка, плотность)	75,93±4,78**	74,00±4,91**	80,00±4,75**	72,63±4,89**	16,75±4,25
Увеличение контралатеральной почки	20,00±4,65	24,00±4,77	13,63±3,78	-	-
Нарушение структуры центрального экосигнала (пиелюэктазия, деформация ЧЛС)	61,85±5,64	56,26±5,45	72,83±4,91	10,00±3,23	60,00±5,45

*- $p<0,05$, ** - $p<0,01$, - $p<0,001$ - различия достоверны между ПН и АОМС

^^ - $p<0,01$, - $p<0,001$ - различия достоверны между внутри группы ПН, между группами пациентов с пиелонефритом на фоне односторонней и двусторонней обструкции мочевых путей

У больных с обструктивным ПН по сравнению с детьми с АОМС без ТИБП чаще было выявлено: уменьшение толщины паренхимы в области полюсов (77,98±4,58% и 0%, $p<0,001$), нарушение соотношения коркового и мозгового слоев (75,93±4,78% и 16,75±4,25%, $p<0,001$), уменьшение длины и площади почки (72,56±4,62% и 0%, $p<0,001$), неровность, бугристость контуров (54,58±5,64% и 0%, $p<0,001$).

Выявлены достоверные различия показателей эхографии у больных с обструктивным ПН и АОМС без нарушения уродинамики, ТИБП по всем признакам – уменьшение длины и площади почки на 10% и более; уменьшение толщины паренхимы; неровность, бугристость контуров; изменение соотношения коркового и

мозгового слоев; показатель увеличения контралатеральной почки ($p < 0,001$). Выявленные изменения в виде нарушения структуры центрального экосигнала характеризуют степень расширения лоханки и выражены как при неосложненном АОМС, так и при обструктивном ПН ($p > 0,05$).

У больных с односторонней обструкцией мочевых путей по сравнению с пациентами с двусторонней обструкцией чаще отмечалось увеличение контралатеральной почки ($p < 0,001$).

Ультразвуковая картина почек в виде неизменной эхограммы имела место у всех детей группы сравнения и у 10% ($n=3$) детей с АОМС без нарушения уродинамики.

По результатам экскреторной урографии у больных обструктивным ПН регистрировались признаки вторично-сморщенной почки с одной стороны у 38,75% ($n=31$); деформации почечного синуса у 27,5% ($n=22$); изолированная аномалия органов мочевой системы у 22,5% ($n=18$); признаки двухстороннего нефросклероза у 1 ребенка (1,25%). Низкая выявляемость 2-стороннего процесса по данным экскреторной урографии связана с тем, что выраженные проявления нефросклероза с одной стороны чаще всего сочетаются с начальными проявлениями с другой. По мнению М. Kohno et.al. (2020), грубая патология запирающего механизма мочеточника с одной стороны способна индуцировать поражение другой, даже при изначально нормальном ее строении (Kohno M. et al., 2020). Для 77,5% больных ПН sakut- синдромом характерны рентгенологические признаки в виде изменения размеров и контуров почки, уменьшения площади почки на 20% и более от возрастной нормы, увеличения ренокортикального индекса в 1,5-2 раза по сравнению с визуально сохранной почкой, деформация собирательной системы, «грибовидная» деформация чашечек (симптом «вянущего цветка»).

При анализе выделительной функции почек по данным внутривенной урографии установлено, что у 46,2% больных обструктивным ПН нарушено одностороннее (43,7%, $n=35$) и двустороннее (2,5%, $n=2$), выведение контрастного

вещества. Нарушения функции почек по результатам экскреторной урографии статистически чаще выявлены при ПН с sakut- синдромом по сравнению с АОМС без нарушения уродинамики (46,2%, n=37 против 0% - n=30, соответственно, p<0,001).

Результаты рентгенологического и ультразвукового методов исследования совпали у 59,09% пациентов (n=65).

Анализ структурных изменений почек по данным нефросцинтиграфии выявил изменения показателей в виде уменьшения размеров почки с обеих или с одной из сторон в сочетании со снижением количества функционирующей паренхимы и неровностью контуров почки, наличием очаговых или диффузных проявлений нефросклероза у 100% больных ПН с sakut- синдромом (таблица 16).

Таблица 16 – Характеристика структуры почек по результатам нефросцинтиграфии у больных с пиелонефритом на фоне sakut- синдрома, ТИБП, ГН

Исследуемый признак	ПН (n=80)	ТИБП абактериальная стадия, n=40	АОМС, n=30	ГН, n=85
	M±m	M±m	M±m	M±m
УРП	68,75±5,12**	11,4±4,2**	-	
СКФП	30±5,12	52,5±3,9**	-	

УРП – уменьшение размеров почки, неровность контуров почки; СКФП – снижение количества функционирующей паренхимы, наличие очагов нефросклероза

** - p<0,001 различия достоверны между группами

Так, у 68,75% (n=55) больных с обструктивным ПН на фоне sakut- синдрома регистрируется уменьшение размеров почки. 2-стороннее уменьшение размеров почек выявлено у 25% (n=20) больных ПН с 2-сторонним поражением.

У пациентов ТИБП после перенесенного ГУС (52,5±3,9%, n=21) и у больных ПН на фоне sakut- синдрома (30±5,12%, n=24) регистрировались очаги нефросклероза, снижено количество функционирующей паренхимы с сохранением участков

неизменной паренхимы по сравнению с пациентами ТИБП развившемся при дисметаболических нарушениях ($7,5 \pm 2,9\%$, $n=3$) и детьми с АОМС без нарушения уродинамики (0%), $p < 0,001$.

На нефросцинтиграммах у 22,5% ($n=9$) больных ТИБП регистрируются очаги низкой плотности радиофармпрепарата, что указывает на обеднение кровотока и снижение функционирования данных участков паренхимы, что свидетельствует о формировании ХБП.

Таким образом, полученные нами данные выявляли различия структурно-функциональных изменений в почках у больных ХБП: при прогрессировании в исходе ПН характерным является нарушение структурно-функциональных показателей почек в виде уменьшения толщины паренхимы; снижение количества функционирующей паренхимы, неровность контуров почки в сочетании с нарушением функции почек; при прогрессировании при ТИБП, ассоциированной с ГУС регистрируются очаги низкой плотности радиофармпрепарата, очаги нефросклероза, снижено количество функционирующей паренхимы с сохранением участков неизменной паренхимы.

3.4. Характеристика внутрипочечной гемодинамики при хронической болезни почек у детей

Известно, что в формировании и прогрессировании ХБП наряду с эндогенными факторами имеет значение состояние внутрипочечной гемодинамики (Пыков А.И. и соавт., 2018; Вялкова А.А. и соавт., 2020). Нами оценено состояние гемодинамики почек на основании данных УЗИ в режиме ЦДК и ДГ.

Характеристика показателей ЦДК у детей с заболеваниями почек свидетельствует о высокой информативности показателей для оценки кровотока

почек при ХБП: у половины больных ПН и у 17,5% (n=7) больных ТИБП регистрируется асимметрия гемодинамических показателей, у 40% (n=32) больных ПН и у 57,5% (n=23) больных ТИБП регистрируется диффузное обеднение ренального кровотока. Турбулентность кровотока в сосудах почек регистрируется у 40% (n=18) детей с ТИБП, у 27,5% (n=22) детей с ПН, у 20% (n=17) детей с ГН. Отсутствие изменений интратренального сосудистого рисунка для детей с ПН, ГН, ТИБП не характерно, тогда как у детей с АОМС без нарушения уродинамики выявлено в 93,3% (n=28) случаев ($p < 0,001$), таблица 17.

Нарушения показателей внутрпочечного кровотока по данным УЗИ в режиме ЦДК достоверно чаще встречались у больных с ХБП по сравнению с АОМС без ТИБП и нарушения уродинамики и группой сравнения. У большинства больных с ПН и ТИБП кровотоки были резко обеднены, не прослеживались до капсулы почки, что свидетельствует о значительной ишемии коркового слоя и отражает тяжелые сосудистые изменения в виде склероза, гиалиноза мелких артерий с сужением их просвета (Дворяковский И.В. и соавт., 2022).

Таблица 17 – Характеристика показателей внутривисочной гемодинамики по результатам УЗИ в режиме цветового доплеровского картирования у детей с ХБП

Признак	ТИБП бактериальная стадия (ПН, n=80)		ГН, n=85		ТИБП абактериальная стадия, n=40		АОМС, n=30	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Асимметрия гемодинамических показателей	32	40±4,36**	3	3,5±1,9	7	17,5±3,36**	2	6,75±3,16
Диффузное обеднение васкуляризации почек	32	40±4,57**	11	12,9±3,16**	23	57,5±4,57**	2	6,75±3,16
Турбулентность кровотока	22	27,5±7,56**	17	20±4,75**	16	40±5,56**	1	3,3±1,9
Локация редких, истонченных и деформированных сосудов	25	31,2±5,12**	16	1,2±1,5	18	45±5,12**	0	0
Без изменений	0	0	0	0	0	0	28	93,3±4,67

*- p<0,05,** - p<0,01, - p<0,001 - различия достоверны между группами ТИБП бактериальная стадия (ПН), ГН, ТИБП абактериальная стадия и группой детей с АОМС без нарушения уродинамики

Анализ результатов импульсной доплерографии показал, что у больных ХБП достоверно снижены скоростные показатели (максимальная систолическая скорость ($p<0,05$), минимальная диастолическая скорость ($p<0,05$)) и индекс резистентности ($p<0,001$) по сравнению с детьми группы сравнения.

Наиболее информативным для диагностики нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных с ХБП является показатель диастолической скорости (V_d) $5,73\pm 0,55$ мм/сек при ПН; $5,94\pm 0,99$ мм/сек при ТИБП абактериальная стадия; $6,14\pm 1,1$ мм/сек при ГН), тогда как у детей с АОМС без нарушения уродинамики - $V_d=10,6\pm 1,78$ мм/сек, а у детей группы сравнения $11,8\pm 0,63$ мм/с, ($p<0,05$). Снижение интенсивности потока в диастолу, качественные изменения формы кровотока свидетельствуют о выраженной микроангиопатии, в т.ч. у пациентов без клинических признаков нефропатии.

Снижение минимальной диастолической скорости (V_d) выявлено в 78,8% ($n=63$) случаев при ПН независимо от степени тяжести заболевания и у 70,0% ($n=28$) при ТИБП абактериальная стадия.

Регистрируется снижение показателя систолической скорости (V_s) $14,88\pm 1,7$ мм/сек при ПН; $16,6\pm 2,76$ мм/сек при ГН, тогда как у детей с АОМС без нарушения уродинамики и у детей группы сравнения регистрируются нормальные значения ($23,9\pm 1,7$ мм/сек и $22,9\pm 3,45$ мм/с, соответственно), ($p<0,05$).

Низкий показатель максимальной систолической скорости (V_s) выявлен при ПН в $70,0\pm 4,2\%$ ($n=56$) случаев, при ТИБП абактериальной стадии у $57,5\pm 8,1\%$ ($n=23$) случаев, при ГН у $21,2\pm 2,7\%$ ($n=18$) детей по сравнению с $6,74\pm 3,2\%$ ($n=2$) случаями при АОМС без нарушения уродинамики и 0% в группе сравнения, $p<0,001$.

Регистрируется снижение индекса резистентности при ХБП ($0,5\pm 0,03$ у детей с ПН; $0,49\pm 0,06$ у детей с ТИБП абактериальной стадией; $0,50\pm 0,05$ у детей с ГН) в отличие от нормального уровня резистентности у детей с АОМС и группы сравнения (по $0,63\pm 0,02$ в каждой группе), $p<0,001$).

У детей с ХБП регистрируется снижение пульсационного индекса ($0,73 \pm 0,07$ при ПН; $0,76 \pm 0,19$ при абактериальной стадии ТИБП, $0,82 \pm 0,09$ у детей с ГН по сравнению с $1,08 \pm 0,24$ у детей с АОМС и $1,11 \pm 0,05$ у детей группы сравнения, $p < 0,001$).

У больных с ХБП статистически значимо отмечалось снижение индекса резистентности ($58,7 \pm 6,9\%$, $n=138$, $p < 0,001$); пульсационного индекса ($57,9 \pm 7,1\%$, $n=136$, $p < 0,05$), по сравнению с детьми с ВПР ОМС ($6,3 \pm 4,2\%$; $n=5$, $7,5 \pm 4,7\%$, $n=6$, соответственно), таблица 18.

Таблица 18 – Показатели импульсной доплерографии у детей с ХБП

Исследуемый показатель	ПН, n=80	ТИБП абактериальная стадия, n=40	ГН, n=85	ВПР ОМС, n=80	Группа сравнения, n=30
	M $\pm$ m	M $\pm$ m	M $\pm$ m	M $\pm$ m	M $\pm$ m
Vs, мм/сек	$14,88 \pm 1,7^{**}$	$22,3 \pm 5,74^{**}$	$16,6 \pm 2,76^{**}$	$23,9 \pm 1,7$	$22,9 \pm 3,45$
Vd, мм/сек	$5,73 \pm 0,55^{**}$	$5,94 \pm 0,99^{**}$	$6,14 \pm 1,1^{**}$	$10,6 \pm 1,68$	$11,8 \pm 0,63$
S/D	$2,29 \pm 0,11^{**}$	$2,65 \pm 0,33^{**}$	$2,52 \pm 0,18^{**}$	$2,7 \pm 0,28$	$2,8 \pm 0,22$
Ri	$0,5 \pm 0,03^{**}$	$0,49 \pm 0,06^{**}$	$0,50 \pm 0,05^{**}$	$0,63 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,02$
Pi	$0,73 \pm 0,07^{**}$	$0,76 \pm 0,19^{**}$	$0,82 \pm 0,09^{**}$	$1,08 \pm 0,24$	$1,11 \pm 0,05$

* - $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – достоверные различия между группами детей с ПН, ТИБП абактериальная стадия, ГН и группами детей с АОМС и группой сравнения

Сравнительный анализ показателей импульсной доплерографии у детей с ХБП и группы сравнения, подтвердил, что у детей с хронической прогрессирующей патологией почек показатели внутривисочечной гемодинамики характеризовались достоверным снижением скоростных показателей и индексов: резистивности и пульсационного.

3.5. Оценка состояния функции почек у детей с хронической болезнью почек

В результате исследования функционального состояния почек у 100% детей с ХБП установлены достоверные различия частоты нарушений почечных функций в зависимости от основной патологии почек и стадии заболевания по сравнению с группой сравнения.

Анализ результатов показал, что у 77,5% (n=62) больных ПН и у 62,5% (n=25) детей с ТИБП после ГУС выявлены нарушения тубулярных функций ($p<0,05$).

Признаками снижения функции почек по канальцевому типу были: гипераминиоацидурия (67,5% детей ПН с sakut-синдромом, 40% больных с ТИБП и 23,5% детей с ГН, $p<0,001$); снижение ацидогенеза по показателю титруемой кислотности мочи (40%, 22,5% и 6,25%, соответственно, $p<0,01$); экскреции аммиака (32,5%, 22,5% и 5%, соответственно, $p<0,01$); уровня канальцевой реабсорбции (56,25%, 50% и 7,5%, $p<0,01$); изменение концентрационной функции по показателю снижения относительной плотности мочи (35%, 16,25% и 5%, $p<0,01$). Никтурия у больных ПН с sakut-синдромом (37,5%, n=30) и ТИБП (35%, n=14), $p>0,05$ частота данного симптома была одинаковой.

У больных ПН на фоне sakut-синдрома в проксимальных канальцах наблюдалось снижение реабсорбции фосфатов (46,25%, n=37), аминокислот (67,5%, n=54).

Нарушение функции петли Генле и дистального отдела нефрона у больных ПН на фоне sakut-синдрома проявлялось снижением концентрационной функции почек (32,5%, n=26), никтурией (42,5%, n=34), снижение функции ацидогенеза отмечалось у 38,8% (n=31) больных, аммионогенеза – у 31,3% (n=25).

Выявлены высокие показатели микроальбуминурии у больных ПН на фоне *sakut*-синдрома (71,3%, $n=57$) и у больных ТИБП (37,5%, $n=15$) по сравнению с детьми, с АОМС без нарушения уродинамики 3,3%, $n=1$, $p<0,001$).

При анализе уровня скорости клубочковой фильтрации обнаружено, что признаки гиперфильтрации наблюдались у 12,5-13,75% больных ПН и у 10% детей с ТИБП ($p>0,05$).

У 153 детей (65,1%) регистрировалась 1 стадия ХБП, у 76 детей (32,3%) - 2 стадия ХБП, у 6 детей (2,6%) - 3-4 стадия ХБП.

3.6. Клинико-диагностическое значение полиморфизма генов *ACE (D/I)*, *AGT (Thr174Met)* и *(Met235Thr)*, *AGTR1 (A1166C)*, *NO3 (C786T)*, *END (Lys198Asn)*, *IL-4 (C-589T)*, *TNF (G308A)* при хронической болезни почек у детей

Анализ литературы показывает, что ранняя диагностика ХБП - актуальная проблема в нефрологии и основана на определении у пациента маркеров риска прогрессирования: клинических, метаболических, функциональных (Аверьянов С.Н. и соавт., 2018; Вялкова А.А. и соавт., 2017; 2020; Арингазина А.М. и соавт., 2020; Amanullah F. et al., 2022; Webster A.C. et al., 2017), морфологических, генетических (Игнатова М.С. и соавт., 2017; Васильев А.О. и соавт., 2015; Crawford K. et al., 2020; Coresh J. et al., 2019).

Научные результаты и увеличение доступности генетических методов исследования привели к открытию многочисленных мутаций генов патологии почек, приводящих к раннему началу ХБП у детей (Игнатова М.С. и соавт., 2017; Черкасов Н.С. и соавт., 2021; Uy N. et al., 2016). Однако, результаты генетической диагностики заметно различаются: в разных когортах исследования, в зависимости, от клинической картины, географии региона, этнической принадлежности (Игнатова М.С. и соавт., 2017). В клинической практике

использование генетической диагностики встречает барьеры из-за вариабельной экспрессивности гена, неполной пенетрантности, недостаточной доступности метода параллельного секвенирования (Савенкова Н.Д. 2020).

Характеристика выборки исследования

Проведено комплексное клинико-параклиническое обследование 100 детей, из которых 40 больных с пиелонефритом (ПН), 10 детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита (ГН), 14 детей с абактериальной стадией тубулоинтерстициальной болезни почек (ТИБП), 16 детей с нефротическим синдромом (НС), 20 детей с люпус-нефритом (СКВ, ЛН). Группу сравнения составили 30 детей без патологии почек в возрасте от 1 до 17 лет. Средний возраст больных ПН $9,27 \pm 3,43$ лет (соотношение мальчики: девочки – 2,4:1); гломерулонефритом - $9,5 \pm 0,4$ года. Синдром гематурии с протеинурией чаще встречался у детей школьного возраста, по сравнению с дошкольниками ($62,4 \pm 4,7$ и $32,4 \pm 3,4$ %, $p < 0,001$), одинаково часто у девочек и мальчиков. Средняя длительность заболевания до поступления в клинику составила 3,5 года. У большинства детей мочевого синдром был выявлен случайно при диспансеризации или обращении по поводу другого заболевания. НС чаще дебютировал в возрасте от 1,5 до 5 лет, у одного ребенка после вакцинации, чаще ассоциировал с острой респираторной инфекцией. У всех детей в дебюте наблюдался классический НС. Время от первых проявлений НС до постановки диагноза занимало от 3 дней до 2 недель, все это время дети лечились по поводу аллергии или диспепсического синдрома (чаще по поводу болей в животе или рвоты). При системном заболевании у 14 (70%) детей поражение почек в виде нефротического синдрома было моноорганным и диагноз СКВ, ЛН был выставлен при обращении. Остальная часть детей была переведена из кардиологического диспансера, где они уже получали лечение по поводу миокардита.

Длительность заболевания ХБП составляла более 6 лет – 42%, от 4 до 6 лет – 25%, до 4 лет – 33% детей. 57% детей с ХБП 1-2 стадии, с ХБП 3-5 стадии –

35%, на диализе находились 8 детей. В группу ХБП 3-5 стадии вошли дети с обструктивным ПН (n=20), ТИБП после ГУС (n=5), гематурической формой ГН (n=6) и СКВ, люпус-нефритом (n=4). Группу ХБП 1-2 стадии составили дети с той же нозологической формой нефропатий, что и дети с ХБП 3-5 стадии, но меньшим стажем заболевания до 4 лет и от 4 до 6 лет. Сравнимые группы были распределены по основным показателям.

В структуре ХБП у детей 4-5 стадии на первом месте сакут-синдром с грубыми нарушениями уродинамики, осложненный пиелонефритом, ТИБП после перенесенного ГУС и гематурическая форма гломерулонефрита.

3.6.1. Распространенность полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы у детей Самарской области. Характеристика активности ренин-ангиотензиновой системы с учетом генных полиморфизмов у детей с заболеваниями почек

У пациентов с заболеваниями почек распределение генных полиморфизмов представлено в таблице 19.

У детей с нефропатиями, по сравнению с детьми группы сравнения, чаще встречался полиморфизм *D/D* гена *ACE* (*D/I*) и полиморфизм *Thr174Thr* гена *AGT* (*Thr174Met*), $P < 0,001$, рисунок 8.

Таблица 19 – Распределение генных полиморфизмов РААС у детей с нефропатиями

Ген	Полиморфные маркеры	Основная группа	Группа сравнения	p
		M±m	M±m	
1	2	3	4	5
ACE (D/I):	D/D	41±4.918	27±4.43	P<0,001
	D/I	47±4.99	47±4.99	0
	I/I	12±3.24	26±4.38	P<0,001

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5
AGT (Thr174Met):	Thr174Thr	88±3.36	57±4.95	P<0,001
	Thr174Met	12±3.36	33±4.7	P<0,001
	Met174Met	0	10±3	P<0,001
AGT (Met235Thr):	Met235Met	28±4.48	42±4.93	P<0,001
	Met235Thr	49±4.99	43±4.95	P≥0,05
	Thr235Thr	23±4.02	15±3.57	P≥0,05
AGTR1 (A1166C):	A1166A	48±4.99	52±4.99	P≥0,05
	A1166C	43±4.95	30±4.58	P<0,001
	C1166C	9±2.86	18±3.84	P<0,001

P<0,001-различия достоверны между основной группой и группой сравнения,

P≥0,05- различия не достоверны между основной группой и группой сравнения.

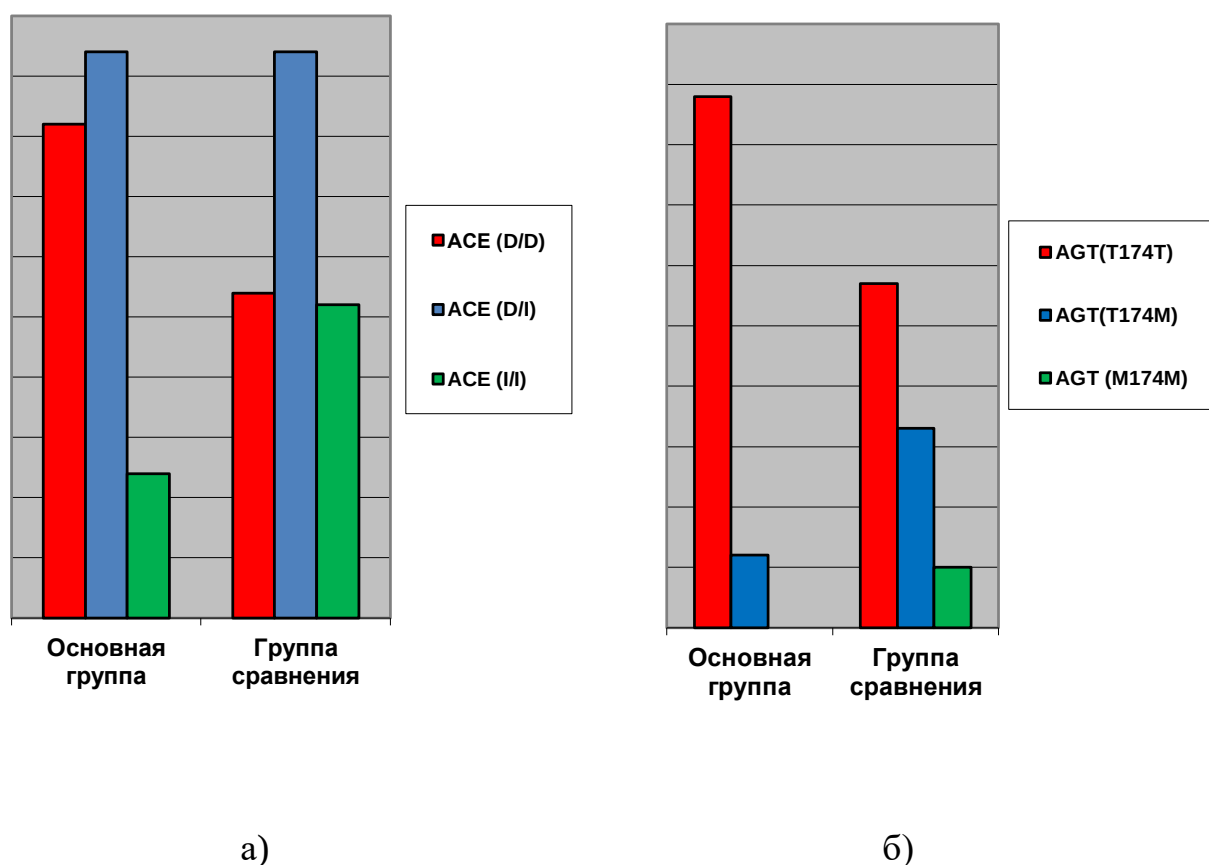


Рисунок 8 – Частота мутаций. а) – генотип (D/D) гена ACE у детей основной группы и группы сравнения, ($p \leq 0,001$); б) – генотип (Thr174 Thr) гена AGT у детей основной группы и группы сравнения, ($p \leq 0,001$).

3.6.2. Взаимосвязь показателей активности генов РАС с лабораторными, структурно-функциональными и гемодинамическими показателями почек у детей с хронической болезнью почек

При проведении клинико-генетического анализа установлено, что полиморфизм (*D/D*) гена *ACE* встречался у всех пациентов с ХБП 3-5 стадии, в том числе у пациентов, находящихся на диализе. При изучении катамнеза пациентов по медицинской документации обращало на себя внимание раннее развитие стойкой артериальной гипертензии (АГ). АГ выявлялась статистически значимо 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*. Анализ показал положительную высокую корреляцию между аллелем *D* и артериальной гипертензией ($r=0,97$). Относительный риск 2,916 (ДИ: 1,651-5,150). Отношение шансов 3,556 (ДИ: 1,391-9,089). При оценке силы связи между фактором риска и развитием АГ вычислен хи-квадрат (18,1946 $p<0,001$), относительно сильная (критерий фи, V Крамера, К Чупрова - 0,499; коэффициент сопряженности Пирсона - 0,447) и сильная (нормированное значение коэффициента Пирсона - 0,534) силы связи.

Аллели (*D*) гена *ACE*, (174Met) и (235Thr) гена *AGT*, (1166C) гена *AGTR1* ассоциированы с артериальной гипертензией, протеинурией, снижением скорости клубочковой фильтрации, нарушением структуры почки и сосудистой регуляции с микроциркуляцией, прогрессирующим течением заболеваний почек разного генеза и снижением их функции. Наиболее неблагоприятным из всех является полиморфизм *D/D* гена *ACE*.

У детей с НС и люпус-нефритом со стойкой выраженной или умеренной протеинурией (более 4 г/1,73м²/24 ч, $n=21$) был выявлен генотип *D/D* (57,1%) по сравнению с более легкой протеинурией у других больных, носителей генотипа *I/I* (8,6%, $n=3$) гена *ACE* ($p<0,001$). Выявлена положительная средняя корреляция

между аллелем *D* и протеинурией ($r=0,59$). Относительный риск 6,710 (ДИ: 2,276-19,781). Отношение шансов 3,086 (ДИ:1,147-8,301). при оценке силы связи между фактором риска и развитием протеинурии вычислен хи-квадрат (24,617, $p<0,001$), сильная (критерий фи, *V* Крамера, *K* Чупрова - 0,657; нормированное значение коэффициента Пирсона – 0,777) и относительно сильная (коэффициент сопряженности Пирсона – 0,549) силы связи.

Характер течения заболевания почек и снижение их функции у 68,5% ($n=24$) пациентов с генотипом *D/D* гена *ACE* (*D/I*) прогрессирующий, даже несмотря на проводимую нефропротективную терапию. Установлена положительная высокая корреляция между аллелем *D* и снижением СКФ ($r=0,8$). Шансы развития нефросклероза в основной группе больше, чем в группе сравнения в 2,283 раза, при оценке силы связи между фактором риска и исходом заболевания вычислен хи-квадрат (34,458, $p<0,001$) и относительно сильная (критерий фи, *V* Крамера, *K* Чупрова - 0,408; нормированное значение коэффициента Пирсона – 0,534) и средняя (коэффициент сопряженности Пирсона – 0,378) силы связи. На рисунке 9 показана характеристика клинических особенностей детей с разной стадией ХБП на примере полиморфного маркера (*D/I*) гена *ACE*.

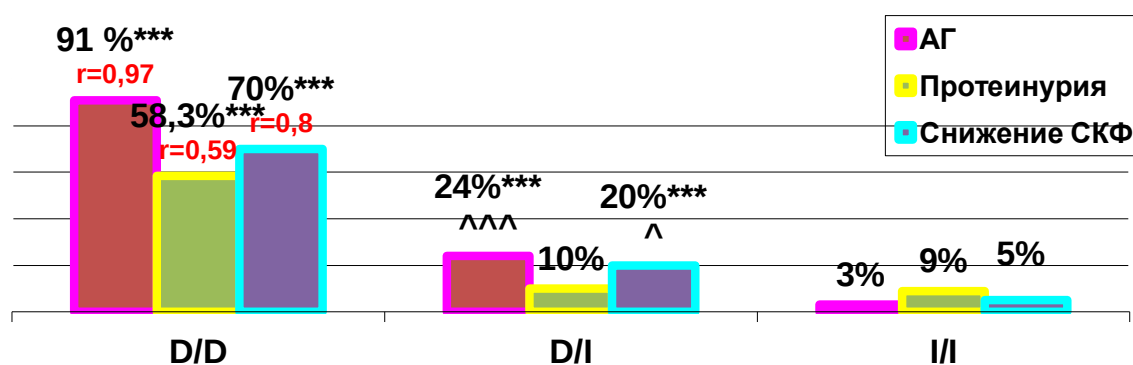


Рисунок 9 – Характеристика клинических особенностей нефропатии при полиморфных вариантах гена *ACE* (*D/I*)

*** - $p < 0,001$ – достоверные различия между носителями генотипов *D/D* и *D/I* и *I/I* гена *ACE*;

^ - $p < 0,01$, ^^ - $p < 0,001$ достоверные различия между носителями генотипов *D/I* и *I/I* гена *ACE*.

В нашем исследовании установлено, что у пациентов с ХБП 3-5 степени наблюдалось сочетание генотипа *D/D* гена *ACE* с генотипами *Thr174Met* ($27,5 \pm 0,67\%$) и *Met235Thr* ($42,5 \pm 0,96\%$), *Thr235Thr* ($27,5 \pm 0,6\%$) гена *AGT* и с генотипом *A1166C* гена *AGTR1* ($37,5 \pm 0,51\%$) чаще, чем у пациентов с более легкой стадией ХБП (0 и $7,5 \pm 3,37\%$; $5,2 \pm 2,94\%$ и $5,2 \pm 2,94\%$; соответственно, $p \leq 0,01$).

Известно, что система регуляции почечного кровотока многокомпонентна и основным регулятором артериального давления является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Функциональная активность этой системы определяется уровнем продукции ангиотензина II (АII), который может зависеть от полиморфизма генов: ангиотензиногена (*AGT* (*Thr174Met*) и (*Met235Thr*)), ангиотензин-превращающего фермента (*ACE* (*D/I*)), а также плотности и функциональной активности рецепторов 1-го типа к ангиотензину II (*AGTR1* (*A1166C*)). Ангиотензину II принадлежит решающая роль в регуляции почечного сосудистого сопротивления, он способен воздействовать на всех уровнях сосудистой системы почек. Наличие *D*-аллеля ассоциировано с более высоким уровнем циркулирующего (от 14 до 50%) и тканевого АПФ. *I*-аллель гена *ACE* считается благоприятным и этот аллель не связан с артериальной гипертензией. Активность АПФ в плазме крови возрастает пропорционально числу *D*-аллелей гена. При наличии генотипа *D/D* гена *ACE* повышается риск развития АГ у детей в 3 раза, гипوماгнийемии, структурных изменений почек и повышения индексов сосудистого сопротивления, формирование хронического болезни почек (Игнатова М.С. и соавт., 2015; Gnanasambandan R. et al., 2016).

В нашем исследовании изучено сочетание генов РАС у пациентов с ХБП. Установлено, что у пациентов с ХБП 3-5 степени наблюдалось сочетание генотипа *D/D* гена *ACE* с генотипами *Thr174Met* ($27,5 \pm 0,67\%$) и *Met235Thr* ($42,5 \pm 0,96\%$), *Thr235Thr* ($27,5 \pm 0,6\%$) гена *AGT* и с генотипом *A1166C* гена *AGTR1* ($37,5 \pm 0,51\%$) чаще, чем у пациентов с 1-2 стадией ХБП (0 и $7,5 \pm 3,37\%$; $5,2 \pm 2,94\%$ и $5,2 \pm 2,94\%$; соответственно, $p \leq 0,01$). Поскольку относительный риск

равен 2,72 (ДИ: 1,702-4,289), отношение шансов 2,666 (ДИ: 1,045-6,803), критерий Хи-квадрат 20,288 ($p \leq 0,001$), можно предположить об относительно сильной связи фактора риска в виде сочетания неблагоприятных полиморфных маркеров некоторых генов РАС и прогрессированием ХБП.

Выявлена сильная корреляционная связь некоторых полиморфных маркеров генов РАС со структурными эхографическими нарушениями почек. Так, у больных ХБП, развившейся при ПН на фоне сасит-синдрома, имеющих сочетание двух и более полиморфных маркеров генов: *ACE* (*D/D* или *D/I*), *AGT* (*174Met*) и (*235Thr*), *AGTR1* (*1166C*) или один полиморфный маркер (*D/D*) гена *ACE* чаще регистрировалась асимметрия размеров почек (до 6 см; у четверых пациентов была проведена нефрэктомия в исходе вторичного сморщивания почки) по сравнению с пациентами, имеющими полиморфный маркер дикого типа и *ACE* (*I/I*). А например, у детей с ХБП, имеющих полиморфизм гена *ACE* (*I/I*) разница морфометрических показателей составляла 0,5-0,7 см. Кроме ассиметрии размеров почек у группы пациентов с ПН на фоне сасит - синдрома регистрировалось 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 влияние генотипов (*D/D* или *D/I*) гена *ACE*, генотипов (*174Met*) и (*235Thr*) гена *AGT* и генотипа (*1166C*) гена *AGTR1* можно объяснить с позиции чрезмерной активации РАС за счет повышения уровня в крови АПФ, ангиотензиногена и увеличения плотности рецепторов 1 типа в сосудистом русле, соответственно, что приводит к спазму сосудов и ишемии органов, в том числе и почек.

При проведении ЦДК сосудов почек наблюдалось уменьшение как максимальной систолической ($V_s = 3,3 \pm 0,48$ см/сек), так и минимальной диастолической ($V_d = 2,7 \pm 0,68$ см/сек) скоростей кровотока, а также увеличение индексов почечного сосудистого сопротивления ($R_i = 0,71$) чаще у больных ХБП,

имеющих генотипы (*D/D* и *D/I*) гена *ACE* и/или сочетание этих генотипов с аллелем (*174Met*) и (*235Thr*) гена *AGT*, аллелем (*1166C*) гена *AGTR1*, ($p<0,001$)(рисунок 10).

При нарушении кровотока в почках изменяется индекс резистентности. Данная стадия с повышенным R_i обратима при своевременно начатом нефропротективном лечении. По мере прогрессирования заболевания к повышенному индексу резистентности присоединяется ускорение скорости кровотока на разном уровне сосудистого русла. При прогрессировании ХБП индекс резистентности и скорости кровотока снижаются.

По нашему наблюдению у 37% больных произошло снижение индекса резистентности до 0,41, выявлена средняя ($r=0,7$) положительная корреляция между аллелем (*D/I*) гена *ACE* и R_i .

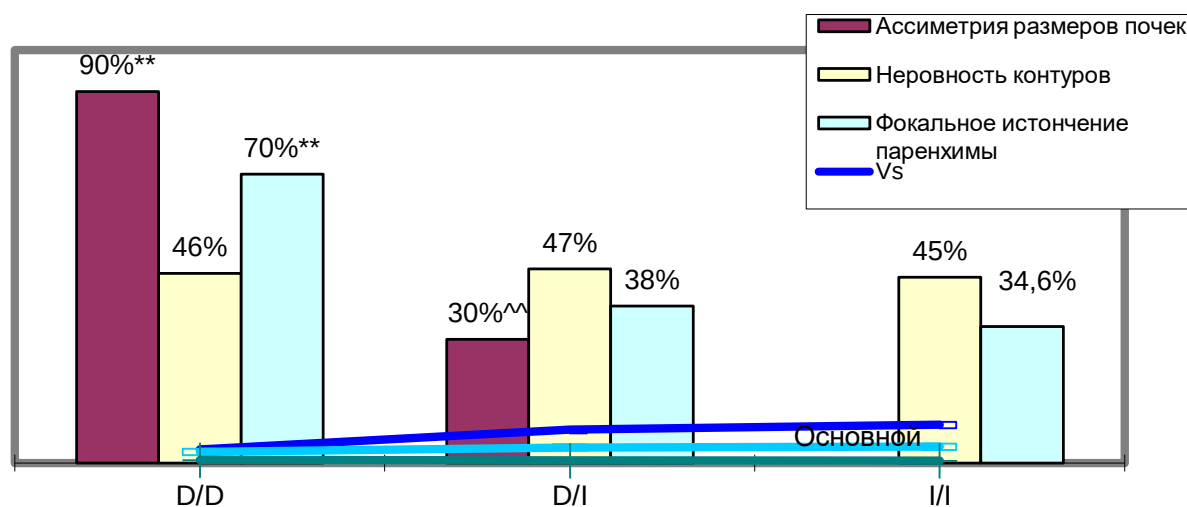


Рисунок 10 – Характеристика структурных и доплерографических особенностей почек у детей с ХБП в зависимости от полиморфных маркеров гена *ACE* (*D/I*), ($p\leq0,001$)

** - $p<0,001$ – достоверные различия между носителями генотипов *D/D* и *D/I* и *I/I* гена *ACE*;

^^ - $p<0,001$ достоверные различия между носителями генотипов *D/I* и *I/I* гена *ACE*.

Аллели (*D*) гена *ACE*, (*174Met*) и (*235Thr*) гена *AGT*, (*1166C*) гена *AGTR1* ассоциированы с артериальной гипертензией, протеинурией, снижением скорости клубочковой фильтрации, нарушением структуры почки и сосудистой регуляции с микроциркуляцией, прогрессирующим течением заболеваний почек разного генеза и снижением их функции. Наиболее неблагоприятным из всех является полиморфизм *D/D* гена *ACE* ($p \leq 0,01$).

В нашем исследовании установлено, что у пациентов с ХБП 3-5 степени наблюдалось сочетание генотипа *D/D* гена *ACE* с генотипами *Thr174Met* ($27,5 \pm 0,67\%$) и *Met235Thr* ($42,5 \pm 0,96\%$), *Thr235Thr* ($27,5 \pm 0,6\%$) гена *AGT* и с генотипом *A1166C* гена *AGTR1* ($37,5 \pm 0,51\%$) чаще, чем у пациентов с ХБП 1-2 стадии ХБП (0 и $7,5 \pm 3,37\%$; $5,2 \pm 2,94\%$ и $5,2 \pm 2,94\%$; соответственно,).

Это указывает на то, что гены и продукты их экспрессии тесно взаимодействуют друг с другом, усиливая неблагоприятный эффект (Игнатова М.С. и соавт., 2017). Очевидно, что генетическая предрасположенность к развитию и прогрессированию ХБП зависит от множества генов, что создает условия для сложного молекулярно-генетического взаимодействия (Игнатова М.С. и соавт., 2017).

3.6.3. Распространенность полиморфизма генов синтазы окиси азота-3 и эндотелина-1 у детей Самарской области. Взаимосвязь с гемодинамическими показателями у детей с хронической болезнью почек

До настоящего времени неясно, всегда ли однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующих белки регулирующие процессы воспаления и регулирующие кровоток в почках, связаны с развитием и прогрессированием нефропатий.

Ген *NOS3* (*C786T*), кодирует белок- эндотелиальную синтазу третьего типа, который принимает активное участие в вазодилатации и микроциркуляции. При полиморфизме (*C786*) гена *NOS3* не исключается наибольший сосудорасширяющий эффект из-за высокой активности синтазы окиси азота, в результате чего реализуется нефропротективный эффект, при полиморфизме (*T786T*) гена *NOS3* возможна низкая (недостаточную) активность синтазы окиси азота, что может способствовать нарушению микроциркуляторных процессов в почечной ткани и формированию ХБП.

Ген *END1* (*Lys198Asn*) кодирует активность мощного вазоконстриктора – эндотелина-1.

Были рассмотрены эндотелиальные факторы (синтаза окиси азота и эндотелин-1), играющие ключевую роль в местной регуляции воспаления. При избыточной экспрессии генов эндотелина-1 и синтетазы окиси азота происходит истощение компенсаторных механизмов.

Частота мутаций генов эндотелиальных факторов, кодирующих эндотелиальную синтазу 3 типа и эндотелин-1, участвующих в вазодилатации и микроциркуляции, существенно не различалась и была одинаковой у детей разных групп - *NOS3* (*C786T*): *C786C*-8,5±0,3%, *C786T*-62,5±2,8%, *T786T*-29±2,5% и *END* (*Lys198Asn*): *Asn198Asn*-2±1,5%; *Lys198Asn*-35±4,8%; *Lys198Lys*-61±4,9%, (рисунок 11).

Выявлено сочетанное влияние полиморфизма генов *ACE* (*D/I*), *AGT* (*Thr174Met*) и (*Met235Thr*), *R1AGT* (*A1166C*), *NOS3* (*C786T*) на состояние почечной гемодинамики у детей с ХБП.

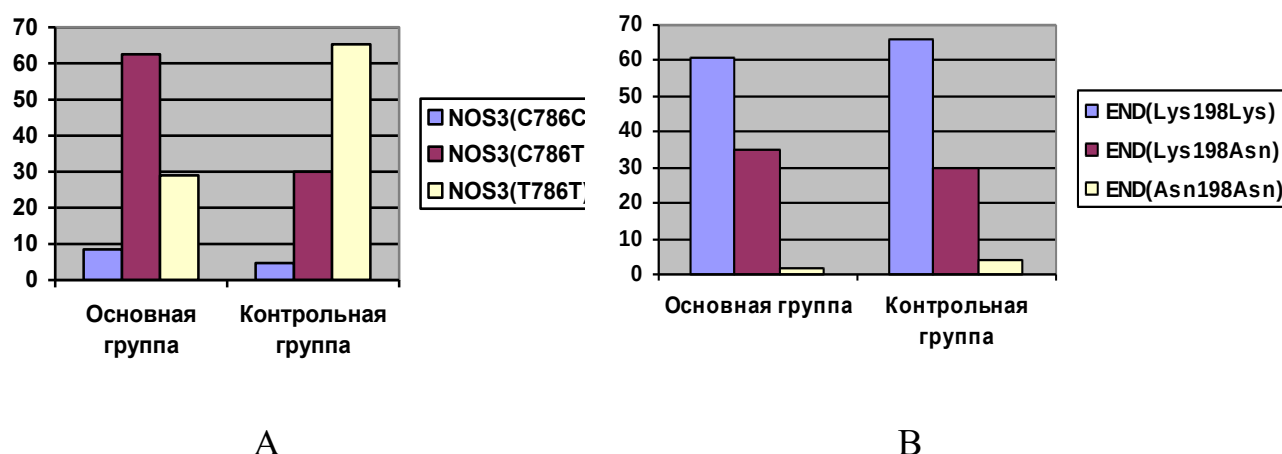


Рисунок 11 – Частота мутаций генов *NOS3* (*C786T*) и *END* (*Lys198Asn*) в основной группе и группе сравнения (А, В, $p \geq 0,05$).

При проведении ЦДК сосудов почек регистрируется уменьшение как максимальной систолической ($V_s = 3,3 \pm 0,48$ см/сек), так и минимальной диастолической ($V_d = 2,7 \pm 0,68$ см/сек) скоростей кровотока, а также увеличение индексов почечного сосудистого сопротивления ($R_i = 0,71$) чаще у больных ХБП, имеющих сочетание полиморфизмов генов *ACE* (*D/D*) и/или *AGT* (*174Met*) и (*235Thr*), *R1AGT* (*1166C*), *NOS3* (*786T*), ($p < 0,001$) и *ACE* (*D/I*) и/или его сочетание с *AGT* (*174Met*) и (*235Thr*), *R1AGT* (*1166C*), *NOS3* (*786T*), ($p < 0,05$), по сравнению с группами пациентов, имеющих другую комбинацию генов.

3.6.4. Распространенность полиморфизма генов интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли у детей Самарской области. Взаимосвязь показателей активности генов интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли с активностью воспаления при хронической болезни почек

Изучен полиморфный маркер гена интерлейкина-4 (*IL-4 C589T*). *IL-4*, который участвует в супрессии каскада интерлейкинов и активации аллергического звена. Определен полиморфный маркер гена фактора некроза

опухоли - *TNF* (*G308A*), повышенная экспрессия которого предрасполагает к развитию апоптоза и нефросклероза у детей.

У детей с патологией почек распределение этих генов было следующим: *IL4* (*C-589T*): *C-589C*-58±4,9%, *C-589T*-33±4,7%, *T-589T*-7±2,6%; *TNF* (*G308A*): *G308G*-64±4,9%, *G308A*-28±4,6%, *A308A*-7±2,6%, (рисунок 12).

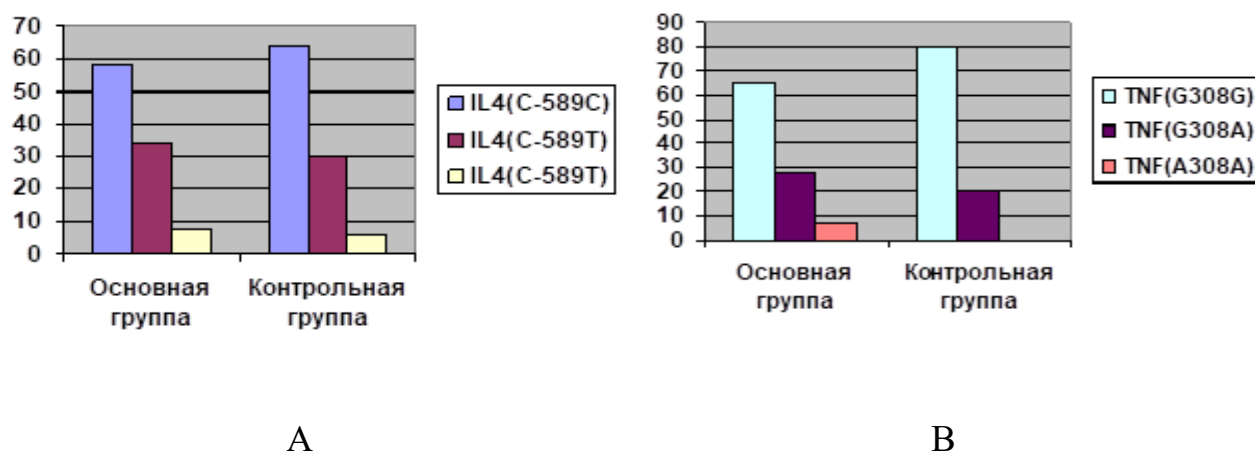


Рисунок 12 – Частота мутаций генов регуляции воспаления и апоптоза *IL4*, *TNF* при ХБП и детей группы сравнения.

Активация интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли играет ключевую роль в регуляции воспаления, иммунном ответе, апоптозе и формировании фиброза. При сравнении групп детей в зависимости от нозологической формы заболевания, выявлено, что полиморфизм генов *END* (*198Asn*), *IL4* (*-589T*), *TNF* (*308A*) чаще встречался у пациентов с гломерулонефритами и системными заболеваниями, ассоциирован с высокой активностью иммунного воспаления и прогрессирующим течением заболевания.

Сочетание «неблагоприятных» полиморфизмов генов *END* (*Lys198Asn*), *IL4* (*C-589T*), *TNF* (*G308A*) также чаще наблюдалось у детей с гломерулонефритом и системными заболеваниями и ассоциировано с прогрессирующим течением. У детей с патологией почек было следующим распределение гена: *IL4* (*C-589T*): *C-589C*-58±4,9%, *C-589T*-33±4,7%, *T-589T*-7±2,6%, активация которых играет ключевую роль в регуляции воспаления.

Независимо от наличия соматического заболевания, распределение полиморфных маркеров *G308A* гена *TNF* у детей с ХБП было следующим.

Полиморфизм *G308G* встречался у $64 \pm 4,9\%$ детей, носители его имели наименьший риск иммунных нарушений, его можно назвать протективным. Полиморфизм *G308A* встречался у $28 \pm 4,6\%$ детей, в этом полиморфизме гена *TNF* аллель *A* может быть ассоциирован с развитием нарушений и осложнений, и самый неблагоприятный для носителей полиморфизм *A308A* гена *TNF* встречался у $7 \pm 2,6\%$ детей ($p \leq 0,05$, $OR=1,6$). Величина относительного риска больше единицы, можно предположить, что генотип *A308A* имеет тенденцию к ассоциации с заболеванием. Установлено, что аллель *308A* гена *TNF* ассоциирован с высокой активностью иммунного воспаления у пациентов с гломерулонефритами и системными заболеваниями, прогрессирующим течением заболевания.

3.7. Построение нефропротективной стратегии на основе клинико-генетических факторов прогрессирования заболевания

Результаты генетических исследований могут применяться для разработки персонализированных методов лечения пациентов, а также для генетического консультирования семьи. Однако, одной из основных задач клинической генетики является создание баз, основанных на строгой корреляции, генотип-фенотип (Uy N. et al., 2016).

Сохраняется проблема развития нежелательных лекарственных реакций и фармакологической перегрузки пациента лекарственными препаратами, решением которой является персонализированный подход к терапии. С помощью фармакогенетики возможно прогнозировать ответ на лекарственное вещество, избежать недостаточную или наоборот, токсическую дозу препарата, персонализировано выбрать схему лечения заболевания.

Прогрессирование нефросклероза приводит к нарушению функции органа. Снижение СКФ приводит к эндотоксикозу и др. последствиям. Для врачей-

нефрологов важной задачей является реализация превентивных мероприятий, направленных на замедление прогрессирования нефросклероза и удлинение жизни почек с сохранением их функции. Определение генетических маркеров ХБП важно для выбора схемы терапии. Воздействие на РАС занимает первостепенное место при лечении пациентов с ХБП. Учитывая связь генотипа *D/D* гена *ACE* с повышенной активностью АПФ в сыворотке крови и в тканях, конечно же, рекомендовано лечение ингибиторами АПФ. До настоящего времени этот вопрос остается спорным по той причине, что несмотря на то, что большая часть пациентов с ХБП получают препараты, относящиеся к группе ингибиторов АПФ, при этом заболевание продолжает прогрессировать. В другой группе пациентов, с генотипами *D/I* и *I/I* гена *ACE* наблюдалось значимое снижение АД, протеинурии и увеличение СКФ. В некоторых случаях используется сочетание ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов 1 типа ангиотензина II. В ряде случаев такая комбинация оказывается более эффективной, чем лечение одним препаратом. Но некоторые авторы высказывают опасение развития побочных эффектов в виде гиперкалиемии и возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Доказано, что при лечении нефротического синдрома для раннего сохранения функционирующей паренхимы почек и их выживаемости необходимо восстановление кровотока в органе (Патент на изобретение №2733170 «Способ лечения детей с нефротическим синдромом в период ремиссии и оценка его эффективности», зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 27.03.2020 г.)

По данным клинических практических рекомендаций KDIGO (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives 2012) и клинических рекомендаций Нефротический синдром у детей МКБ 10 (Клинические рекомендации Нефротический синдром у детей МКБ 10) для достижения ремиссии нефротического синдрома назначаются только иммуносупрессивные препараты (преднизолон, циклофосфамид, хлорамбуцил,

левамизол, циклоспорин, такролимус, микофеноловой кислоты, ритуксимаб, азатиоприн, метотрексат). При этом недостатком рекомендаций является то, что в них нет четких критериев эффективности терапии. Одних препаратов иммуносупрессоров недостаточно при лечении заболевания, так как при этом не контролируется процесс поддержания долгосрочной функции почек, недооценивается структурное состояние почек, состояние почечного кровотока.

Нет рекомендаций по раннему назначению ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), при нормальной функции почек и при нормальном артериальном давлении, и длительному использованию субгипотензивных нефропротективных доз ингибитора АПФ - для реализации его антипротеинурического и антисклеротического эффектов.

При иммуновоспалительных процессах в период стихания острого процесса и выхода в ремиссию значительно снижен индекс резистентности сосудов почек начиная с междолевой артерии, что влечет за собой нарушение перфузии ткани почек, что в свою очередь запускает активацию цитокинов и фактора некроза опухоли и процессы фиброгенеза. Установлено, что данное состояние возникает чаще при носительстве генотипов *ACE D/D* или *ACE D/I* или сочетании неблагоприятных аллелей генов *RAC*. Состояние почечного кровотока и, соответственно, структура почек начинают восстанавливаться не ранее чем через 6 месяцев после наступления полной ремиссии заболевания.

Детям с нефротическим синдромом в период ремиссии предложено добавить ингибитор АПФ в схему лечения вместе с иммуносупрессивным препаратом для нормализации показателей параметров кровотока в иммуновоспаленном органе. Ингибитор АПФ действуют на два главных фактора прогрессии хронической болезни почек (системную и внутриклубочковую гипертензию и протеинурию) и блокирует потенциально негативные эффекты ангиотензина II. Применение селективных иммуносупрессоров вместе с ингибитором АПФ повысило эффективность терапии рецидивирующих форм нефротического синдрома.

Первоначальная доза ингибитора АПФ 2,5 мг выбрана потому, что она в ряде случаев является достаточной для улучшения параметров кровотока в почках. Период первоначального контроля эффективности лечения в 6 месяцев выбран, потому что в этот период достигается возможный самый ранний нефропротективный эффект. Ингибитор АПФ можно применять длительное время, он хорошо сочетается с одновременным применением иммуносупрессивных препаратов. При сохранении сниженной резистентности почечных артерий, отсутствии положительной динамики других заявленных методов исследования через 6 месяцев от начала лечения нефропротекцию возможно усилить приемом блокатора рецепторов ангиотензина и увеличить дозу ингибитора АПФ до 5 мг. Возможность отменить через 12 месяцев эффективной терапии иммуносупрессивный препарат и блокатор рецепторов ангиотензина снижают лекарственную нагрузку на эту сложную категорию больных детей.

Предложенный способ разработан на базе регионального детского нефрологического центра - нефрологического отделения ГБУЗ СОКБ имени В.Д. Середавина. В основу работы положены результаты 10 летней работы. Под наблюдением находились 80 детей с первичным нефротическим синдромом, гормонозависимым и рецидивирующим течением, как проявление первичного и вторичного волчаночного гломерулонефрита. Детям было проведено динамическое комплексное клинικο-параклиническое обследование и лечение. Наблюдение происходило на основе длительного клинικο - функционального мониторинга, тесного взаимодействия с амбулаторным этапом наблюдения за пациентами.

Длительность заболевания составила от 1года до 15лет. 34 пациента получали стандартное лечение иммуносупрессивным препаратом и 46 пациентов получали лечение и оценку его эффективности по заявленному способу.

При проведении лечения по общепринятой схеме, только иммуносупрессивными препаратами, у большинства детей с первым эпизодом нефротического синдрома рецидивы наблюдали более чем в 50% случаев. При

использовании раннего назначения ингибиторов АПФ рецидивы заболевания уменьшились на 15 %. При использовании данного способа лечения и оценке его эффективности у детей с нефротическим синдромом в последние 10 лет наблюдается десятилетняя 94,4% выживаемость почек.

При многолетнем течении процесса, рецидивировании нефротического синдрома, опорной точкой оценки эффективности нефропротекции служит не только сохранение кровотока в почечных артериях (Пыков М.И. и соавт., 2018), но и сохранение нормальной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Шварца.

Клинический пример. Больной С., 3 года 6 месяцев, поступил в ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина с диагнозом: Нефротический синдром, период медикаментозной клинико-лабораторной ремиссии. Из анамнеза известно, что мальчик болен 9 месяцев, в течении этого времени перенес дебют и обострение нефротического синдрома, который проявлялся в виде выраженных отеков по типу анасарки, олигурией и протеинурией до 15 г/л/сутки. В периоде стихания острого периода на фоне нарушения диеты и проявлений аллергии произошел рецидив нефротического синдрома. В период обострения мальчик получал пульс-терапию циклофосфамидом и глюкокортикоиды.

При достижении ремиссии добавлен в схему лечения ингибитор АПФ (эналаприл) в дозе 2,5 мг в утренние часы однократно. Через 6 месяцев ему была проведена доплерография сосудов почек, определена СКФ по формуле Шварца, - показатели кровотока пришли в норму, СКФ по формуле Шварца сохраняется в пределах нормы. Следовательно, ребенок продолжал получать препараты еще 6 месяцев. В течение года наблюдения от начала терапии рецидивов нефротического синдрома не было. Вновь проведенные исследования не показали отрицательной динамики, напротив показатели стремились к норме. Было принято решение отменить иммуносупрессирующий препарат. В течение последующих двух лет рецидива нефротического синдрома не наблюдали.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет оптимизировать лечение детей с нефротическим синдромом.

3.8. Преемственность нефрологической службы детского здравоохранения при передаче подростков во взрослую сеть

Многолетний опыт базы Областной многопрофильной клинической больницы им. В.Д. Середавина, являющейся кластером по оказанию специализированной помощи населению Самарской области, где функционирует Областной детский уронефрологический центр и взрослое нефрологическое отделение. Имеются также консультативные поликлиники, отделение гемодиализа, областной перинатальный центр, выездная неотложная помощь (санавиация), современные диагностические службы. В таких условиях легче осуществляется междисциплинарное взаимодействие нефрологических бригад, оказывающих помощь взрослому населению и детям в процессе перевода подростков.

Целью исследования являлось обобщить представление о готовности подростков с ХБП к переводу под контроль взрослой нефрологической службы и трудности переходного периода, определить роль участников процесса и их взаимодействие, разработать и представить региональную модель организации перехода подростков с ХБП в условиях кластерной системы оказания специализированной помощи населению.

3.8.1. Характеристика готовности подростка с хронической болезнью почек к переводу во взрослую нефрологическую службу здравоохранения.

Трудности переходного периода

Проведены тематический анализ литературы, касающейся комплексной оценки готовности подростка с ХБП к переходу во взрослую службу здравоохранения, особенностей переходного периода; разработка и

представление региональной модели организации перехода подростков с ХБП в условиях кластерной системы оказания специализированной помощи населению. В таблице 20 суммированы комплексные данные о подростке-пациенте с ХБП к моменту перехода во взрослую нефрологическую службу.

Таблица 20 – Комплексная оценка готовности подростка с ХБП к моменту перевода во взрослую службу здравоохранения

1. ТРЕБОВАНИЯ	I.1. Достижение возраста 18 лет
	I.2. Владение достаточными навыками самоконтроля, самоуправления: I.2.1 Измерение артериального давления; I.2.2. Умение пользоваться тест-полосками для определения степени протеинурии, гематурии; I.2.3. Знание о своем заболевании, о применяемых препаратах, об ограничениях в питании; I.2.4. Знание о своих ограничениях в отношении занятий спортом, но необходимости занятий физической культурой; I.2.5. Навыки общения со своими сверстниками, с медицинским персоналом, в социальных сетях; I.2.6. Способность понимания инструкций, доступность услуг поддержки; I.2.7. Способность участвовать в принятии решений по поводу оказания ему медицинской помощи
II. ПОДРОСТКОВЫЕ РИСКИ	II.1. Плохая приверженность к лечению; нерегулярное обращение за медицинской помощью, нарушение мониторинга течения заболевания;
	II.2. Высокие риски отказа почечного трансплантата, наблюдаемого в возрасте от 17 до 24 лет, в том числе, связанного с ограничениями наблюдения в переходный период;
	II.3. Чрезмерная опека родителей;
	II.4. Пропуски и прогулы школы и

	упущенные профессиональные и социальные возможности, что может снизить возможности трудоустройства и снизить самооценку;
	П.5. Риск задержки психосоциального развития;
	П.6. Социальный риск - исключение семьи пациента из ключевых участников новой команды взрослых нефрологов
2. СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ	III.1. Память;
	III.2. Внимательность;
	III. 3. Быстрая утомляемость при умственном напряжении;
	III.4. Сниженная академическая успеваемость;
IV. ПСИХО-СОЦИАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ	IV.1. Ограничение самостоятельности;
	IV.2. Ограничение социальной функции (школа, работа)
V. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ	
VI. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДРОСТКА С ХБП (status praesens) на момент перехода	VI.1. Риск обострения заболевания;
	VI.2. Недлительная ремиссия;
	VI.3. Стадия ХБП (1-5стадии);
	VI.4. Осложнения;
	VI.5. Сопутствующая патология

После проведения анкетного опроса были получены следующие ответы (таблица 45). При сравнении частоты ответов по каждому вопросу в зависимости от группы исследуемых были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Результаты, представленные в табл. 21, подтверждают недостаточную самостоятельность подростков, так как установлено, что большая часть подростков никогда не принимали лекарства самостоятельно, почти никогда не задавали врачам вопросы и не договаривались о встрече. Слабые коммуникативные способности подтверждает то, что подростки испытывают трудности в общении с медицинским персоналом.

Таблица 21 – Результаты анкетирования молодых людей и подростков с ХБП

Показатели	Категории	Молодые люди (n=17)			Подростки (n=12)			р
		Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	
Как часто Вы пытались понять, что вам сказал врач?	почти никогда	1	5,9	0,1-28,7	3	25,0	5,5–57,2	<0,001
	иногда	5	29,4	10,3-56,0	7	58,3	27,7–84,8	
	почти всегда	4	23,5	6,8-49,9	2	16,6	2,1–48,4	
	всегда	7	41,2	18,4–67,1	0	0	-	
Как часто Вы принимали лекарства самостоятельно?	никогда	2	11,8	1,5-36,4	8	66,7	34,9–90,1	<0,001
	почти никогда	3	17,6	3,8–43,4	4	33,3	9,9–65,1	
	почти всегда	6	35,2	14,2–61,7	0	0	-	
	всегда	6	17,9	1,5–36,4	0	0	-	
Как часто Вы задавали вопрос врачам или мед.сестрам о вашей болезни?	никогда	7	41,2	18,4–67,1	2	16,6	2,1–48,4	<0,001
	почти никогда	4	23,5	6,8–49,9	6	50,0	21,1–78,9	
	всегда	6	35,3	14,2–61,7	4	33,3	9,9–65,1	
Как часто Вы сами договаривались о встречах?	никогда	0	0	-	6	50,0	21,1–78,9	0,005
	иногда	6	35,3	14,2–61,7	4	33,3	9,9–65,1	
	почти всегда	5	29,4	10,3–56,0	2	16,7	2,1–48,4	
	всегда	6	35,4	14,2-61,7	0	0	-	
Требуется ли Вам таблетница, чтобы принимать лекарства?	никогда	0	0	-	3	25,0	5,5–57,2	0,030
	почти никогда	6	35,3	14,2–61,7	3	25,0	5,5–57,2	
	почти всегда	3	17,7	3,8–43,4	5	41,7	15,2–72,3	
	часто	4	23,5	6,8–49,9	0	0	-	
	всегда	4	23,5	6,8–49,9	1	8,3	0,2–38,5	
	ничего	0	0	-	1	8,3	0,2–38,5	0,034

Много ли Вы знаете о своем здоровье?	почти ничего	3	17,7	3,8-43,4	7	58,3	27,7–84,8	
	много	8	47,1	23,0 – 72,2	4	33,3	9,9–65,1	
	почти все	6	35,3	14,2 – 61,7	0	0	-	
Много ли Вы знаете о своей болезни?	почти ничего	1	5,9	0,1–28,7	3	25,0	5,5–57,2	<0,001
	немного	2	11,8	1,5–36,4	7	58,3	27,7–84,8	
	много	5	29,4	10,3 – 56,0	2	16,7	2,1–48,4	
	почти все	9	52,9	27,8 – 77,0	0	0	-	
Что произойдет, если Вы не будете принимать лекарства?	почти ничего	5	29,4	10,3 – 56,0	0	0	-	<0,001
	что-то произойдет	2	11,8	1,5–36,4	0	0	-	
	ухудшение здоровья	10	58,8	32,9 – 81,6	0	0	-	
Насколько легко или сложно Вам общаться с врачами?	трудно	0	0	-	4	33,3	9,9–65,1	<0,001
	почти трудно	0	0	-	6	50,0	21,1–78,9	
	нормально	6	35,3	14,2 – 61,7	2	16,7	2,1–48,4	
	почти легко	4	23,5	6,8–49,9	0	0	-	
	легко	7	41,2	18,4 – 67,1	0	0	-	
Насколько легко или сложно Вам составить вместе с врачом план ухода?	трудно	0	0	-	3	25,0	5,5–57,2	<0,001
	почти трудно	1	5,9	0,1–28,7	7	58,3	27,7 – 84,8	
	нормально	6	35,3	14,2 – 61,7	2	16,7	2,1–48,4	
	почти легко	4	23,5	6,8–49,9	0	0	-	

	легко	6	35,3	14,2 – 61,7	0	0	-	
Насколько легко или трудно Вам принимать лекарства как положено?	очень трудно	0	0	-	3	25,0	5,5–57,2	<0,001
	трудно	0	0	-	5	41,7	15,2–72,3	
	нормально	8	47,1	23,0 – 72,2	4	33,3	9,9–65,1	
	почти легко	5	29,4	10,3 – 56,0	0	0	-	
	легко	4	23,5	6,8– 49,9	0	0	-	
Насколько легко или трудно Вам заботиться о себе?	очень трудно	0	0	-	1	8,3	0,2–38,5	<0,001
	трудно	0	0	-	5	41,7	15,2–72,3	
	почти легко	4	23,5	6,8– 49,9	5	41,7	15,2–72,3	
	нормально	4	23,5	6,8– 49,9	1	8,3	0,2–38,5	
	легко	9	52,9	27,8 – 77,0	0	0	-	
Трудно ли Вам было из педиатрии перейти во взрослую сеть ЗО? (вопрос был предложен только 1-й группе пациентов)	в общем нормально	4	23,5	6,8– 49,9	-	-	-	-
	почти легко	2	11,8	1,5– 36,4	-	-	-	
	легко	11	64,7	38,3 – 85,8	-	-	-	

Активно интересуются и хорошо осведомлены о своем здоровье молодые люди с ХБП, в отличие от подростков, которые даже не понимают, что с ними произойдет, если они перестанут принимать лекарственные препараты.

Но навыки самостоятельности, коммуникации и ответственности за свое здоровье развиваются после перевода во взрослую сеть, ближе к 20 годам.

Кроме этого, молодым пациентам старше 18 лет был предложен 11-й вопрос о том, было ли им трудно перейти из педиатрии во взрослую сеть здравоохранения, на который 23,5% [6,8-49,9%] (n=4) пациентов ответили «в

общем нормально»; 11,8% [1,5-36,4%] (n=2) - «почти легко»; 64,7% [38,3-85,8%] (n=11) - «легко».

При ответе на опросник PedsQL™ (Reinfjell T. et al., 2008) выяснили, что не испытывают трудности в общении со сверстниками 83,3% подростков. Снижение уровня общения может быть причиной ухудшения физического и эмоционального состояния. Трудности со школой отмечают «иногда» и «почти всегда» по 25% опрошенных. Пропуски занятий в школе «почти всегда» по причине плохого самочувствия отмечают 1/4 подростков. Наблюдаются и пропуски занятий по причине поездки к врачу.

Анкетируя молодых людей по опроснику SF-36 (Ware J.E. et al., 2000) в этом направлении, установили, что 9 из 17 получают высшее образование. Остальные 8 уже работают в разных областях экономики. Молодые люди с ХБП оценили свой этап перехода во взрослую нефрологическую службу «в общем нормально» 23,4%, 11,6% - «почти легко», 65% - «легко».

На следующем этапе при беседе с родителями по поводу самостоятельности детей были получены следующие данные (таблице 22).

Таблица 22 – Результаты анкетирования родителей подростков с ХБП

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
1	2	3	4	5
Как часто Ваш ребенок пытался понять, что вам сказал врач?	почти никогда	3	25,0	5,5–57,2
	иногда	7	58,3	27,7–84,8
	почти всегда	2	16,7	2,1–48,4
Как часто Ваш ребенок принимал лекарства самостоятельно?	никогда	8	66,7	34,9–90,1
	почти никогда	4	33,3	9,9–65,1
Как часто Ваш ребенок задавал вопрос врачам или мед.сестрам о болезни?	почти никогда	2	16,7	2,1–48,4
	почти всегда	6	50,0	21,1–78,9
	всегда	4	33,3	9,9–65,1
Как часто Ваш ребенок сам договаривался о встречах?	никогда	6	50,0	21,1–78,9
	почти никогда	6	50,0	21,1–78,9

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4	5
Требуется ли Вашему ребенку таблетница, чтобы принимать лекарства?	никогда	2	16,7	2,1–48,4
	почти никогда	2	16,7	2,1–48,4
	иногда	2	16,7	2,1–48,4
	часто	6	50,0	21,1–78,9
Много ли Ваш ребенок знает о своем здоровье?	почти ничего	1	8,3	0,2–38,5
	немного	10	83,3	51,6–97,9
	чуть больше среднего	1	8,3	0,2–38,5
Много ли Ваш ребенок знает о своей болезни?	немного	3	25,0	5,5–57,2
	почти ничего	7	58,3	27,7–84,8
	чуть больше среднего	2	16,7	2,1–48,4
Насколько легко или сложно общаться Вашему ребенку с врачами?	сложно	2	16,7	2,1–48,4
	не легко	4	33,3	9,9–65,1
	легко	3	25,0	5,5–57,2
	нормально	3	25,0	5,5–57,2
Насколько легко или сложно Вашему ребенку составить вместе с врачом план ухода?	сложно	2	16,7	2,1–48,4
	нелегко	3	25,0	5,5–57,2
	почти легко	4	33,3	9,9–65,1
	нормально	3	25,0	5,5–57,2
Насколько легко или трудно Вашему ребенку принимать лекарства как положено?	очень трудно	3	25,0	5,5–57,2
	трудно	7	58,3	27,7–84,8
	не всегда легко	2	16,7	2,1–48,4
Насколько легко или трудно Вашему ребенку заботиться о себе?	трудно	1	8,3	0,2–38,5
	не легко	7	58,3	27,7–84,8
	немного трудно	4	33,3	9,9–65,1

Таким образом, мнение родителей подростков подтверждает, что дети могут самостоятельно посещать запланированные осмотры врача, бережно хранить медицинскую документацию, но остаются недостаточно самостоятельными относительно коммуникации с врачом, при необходимости получения консультации врача вне плана и т.д. Поэтому родители контролируют состояние здоровья, в экстренных случаях сопровождают их при обращении за

медицинской помощью, берут всю ответственность за здоровье подростка на себя, боясь его возрастной незрелости.

3.8.2. Разработка, внедрение и оценка результативности алгоритма перехода подростков во взрослую сеть здравоохранения

Отработана следующая многоэтапная модель перехода (во многом сходная с протоколом перехода по Raina R. et al. (2022) (Raina R. et al., 2022).

I-й этап: педиатрический (самый продолжительный по времени). Возраст 13-17 лет.

Задачи:

1. Обучить пациента при активном участии членов семьи пониманию болезни и навыкам самоконтроля, самоуправления.
2. Воспитать приверженность к лечению, соблюдению режима и диеты, приему препаратов (профилактика подростковых рисков).
3. Поддерживать социальную функцию - продолжать образование (получение полного школьного, среднетехнического образования, высшего образования).
4. Помочь приобрести пациентам навыки общения с медицинским персоналом.

II-й этап: предпереходный (самый короткий по времени).

Возраст 17-18 лет.

Задачи:

1. Медицинский аспект: подготовить переводной эпикриз с уточнением активности воспалительного процесса у пациента с ХБП, наличия осложнения и сопутствующих заболеваний. Подготовить рекомендации по лечению на ближайшую перспективу. Обеспечить консультации узких специалистов.
2. Психосоциальный аспект: уточнение о наличии когнитивных

расстройств, отставания в развитии пациента (индивидуальное консультирование и тренинги психолога).

Поддержка работниками социальной службы, учитывая социально-экономические характеристики семьи, стиль воспитания детей.

III этап: непосредственный перевод пациента во взрослую нефрологическую службу здравоохранения. Возраст 18 лет.

Задачи:

1. Обеспечить преемственность в лечении, адаптацию подростка с ХБП к новой социальной среде и без активного участия членов семьи.

2. В течение 1 года совместное, при необходимости, планирование тактики ведения подростка детской и взрослой службой.

После перехода подростка во взрослую систему здравоохранения родители исключаются из ключевых игроков команды. Однако могут возникнуть ситуации, по нашим наблюдениям, связанные с течением заболевания и психосоциальными особенностями пациента, когда поддержка родителей необходима и после перехода.

Необходима целенаправленная образовательная подготовка, в том числе в направлении выработки согласованных клинических рекомендаций. Существуют разные подходы нефрологов к лечению одного и того же заболевания, например, нефротического синдрома. Имеются различия в показаниях к назначению кортикостероидных препаратов и трактовке лабораторных исследований, в частности скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ХБП (Delgado C. et al. 2021; Pottel H. et al., 2021; Pierce C.B. et al., 2021; Levey A.S. et al., 2020).

Анализ данных научной литературы и собственный опыт позволили заключить, что образовательные программы для пациента (с учетом его возраста) и членов семьи, взаимодействие специалистов нефрологов педиатрической и взрослой служб в повышении своей собственной профессиональной компетенции при осуществлении процесса передачи

подросткового пациента, поддержка семьи со стороны психолога и социального работника – важные составляющие успешного перехода. Структурирование этапов перехода способствует сохранению стабильности в течении ХБП. Отмечено, что факторы риска, связанные с заболеванием, могут быть менее важными для определения готовности подростка к переходу, чем семейные факторы: сплоченность семьи, поддержка больного членами семьи.

Анкетный опрос показал, что процесс формирования самостоятельности у подростков продолжается и после перехода во взрослую систему здравоохранения. Наличие ХБП 2-3-й стадий при соблюдении приверженности к лечению существенно не ограничивает перспективы получения профессионального образования, в том числе и высшего.

Подготовка пациента к переходу является вопросом его безопасности и соблюдения прав пациента, что предупреждает возможные осложнения во время перевода его во взрослый мир.

Таким образом, при изучении факторов развития и прогрессирования хронических заболеваний почек получены результаты подтверждающие, что ВПР ОМС являются самой частой причиной, приводящей к ХБП у детей. Для разработки модели междисциплинарного взаимодействия специалистов в контексте профилактики ХБП проведен анализ распространенности и структуры ВПР ОМС изучены ранние и поздние исходы результатов лечения ВГН у детей в условиях кластерной системы с оценкой оказания специализированной помощи населению.

Ретроспективный анализ каждого случая показал, что результаты междисциплинарного персонализированного ведения детей с ВГН в ближайшей перспективе были благоприятные (выздоровление у 349 (97% [94,9%; 98,4%]) детей). В долгосрочной перспективе наступило выздоровление у большинства пациентов с ВГН (n=64; 91,4% [88,0%; 93,9%]) и дети были сняты с диспансерного учёта.

Анализ нозологической структуры ХБП у детей показал, что первое место занимают дети с ПН, развившемся на фоне *sakut*- синдрома (34,04%, $n=80$), дети с АОМС без признаков микробно-воспалительного воспаления (12,76%, $n=30$), пациенты с ТИБП ассоциированной с ГУС (10,63%, $n=25$) и с развившемся на фоне дисметаболической нефропатии (6,38%, $n=15$), НС (6,80%, $n=16$), ГН гематурическая форма (14,04%, $n=33$), люпус-нефрит (15,32%, $n=36$). Из них - маломанифестное и латентное течение 55,31% ($n=130$), рецидивирующее течение 31,91% ($n=75$).

Клинико-генетический анализ показал, что полиморфизм (*D/D*) гена *ACE* встречался у всех пациентов с ХБП 3-5 стадии, в том числе у пациентов, находящихся на диализе. Особенностью явилось раннее развитие стойкой артериальной гипертензии (АГ). АГ выявлялась 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). При оценке силы связи между фактором риска и развитием АГ вычислен хи-квадрат (18,1946 $p<0,001$), выявлена относительно сильная (критерий фи, V Крамера, К Чупрова - 0,499; коэффициент сопряженности Пирсона – 0,447) и сильная (нормированное значение коэффициента Пирсона – 0,534) сила связи.

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* ($p<0,001$). Выявлена 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). При оценке силы связи между фактором риска и развитием протеинурии вычислен хи-квадрат (24,617, $p<0,001$), выявлена сильная (критерий фи, V Крамера, К Чупрова - 0,657; нормированное значение коэффициента Пирсона – 0,777) и относительно сильная (коэффициент сопряженности Пирсона – 0,549)

сила связи (*Патент на изобретение №2832981 «Способ прогнозирования прогрессирующего течения гломерулонефрита у детей» Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 13.01.2025 г.*).

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 ($r=0,8$). Шансы развития нефросклероза в основной группе статистически выше по сравнению с группой сравнения в 2,283 раза. При оценке силы связи между фактором риска и исходом заболевания вычислен хи-квадрат (34,458, $p<0,001$) и выявлена относительно сильная (критерий фи, V Крамера, K Чупрова - 0,408; нормированное значение коэффициента Пирсона – 0,534) и средняя (коэффициент сопряженности Пирсона – 0,378) сила связи.

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 *AGTR1* можно объяснить высокой активацией РАС и повышением уровня в крови АПФ, ангиотензиногена с увеличением плотности рецепторов 1 типа в сосудистом русле, соответственно, что приводит к спазму сосудов, ишемии почек (*Патент на изобретение №2605575 «Способ оценки риска прогрессирования хронической болезни почек у детей» зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 30.11.2016 г.*). Разработан инструмент в виде программы для обработки результатов генетического обследования детей с заболеваниями почек (*Свидетельство о государственной*

регистрации программы для ЭВМ №2019619139. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 11.07.2019г.).

Оптимизировано лечение у детей с ХБП, за счет построения нефропротективной стратегии на основе клинико-генетических факторов прогрессирования заболевания, включающее раннее назначение иАПФ у детей со стойким нарушением кровотока в почках по данным ДГ сосудов почек, повышением или снижением СКФ на примере нефротического синдрома. Сущность способа заключается в том, что иАПФ добавлен в схему лечения вместе с иммуносупрессивным препаратом для нормализации показателей параметров кровотока в иммуновоспаленном органе. Применение селективных иммуносупрессоров вместе с ингибитором АПФ повысило эффективность терапии рецидивирующих форм нефротического синдрома (*Патент на изобретение №2733170 «Способ лечения детей с нефротическим синдромом в период ремиссии и оценка его эффективности» Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 27.03.2020 г.).* Разработан инструмент в виде программы для обработки результатов генетического обследования детей с гломерулонефритом (*Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020662087. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 07.10.2020г.).*

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 значительной современной проблемой. Получены данные о недостаточной самостоятельности подростков по сравнению с молодыми людьми, так как 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, $p<0,001$). С другой стороны, молодые люди с ХБП «почти все» и «все» 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 ($p<0,001$). 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. Структурирование этапов перехода способствует сохранению стабильности течения ХБП. Разработан инструмент в виде программы для реализации алгоритма перехода подростков с хронической болезнью почек во взрослую нефрологическую службу (*Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024661505. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 17.05.2024г.*).

ГЛАВА 4. ВЫБОР ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

4.1. Информативность анамнестических, клинических и молекулярно-генетических предикторов у детей с хроническими заболеваниями почек

Стратегическим направлением исследования является разработка информационной модели ХБП у детей и информационной системы для оценки индивидуального риска развития этого заболевания. Поздняя диагностика ХБП у детей обосновывает поиск надежных предикторов ХБП. В настоящей главе дана характеристика факторов риска хронического течения заболевания почек у детей для дальнейшего поиска потенциальных предикторов ХБП. Для этого необходимо оценить информативность каждого из факторов риска: анамнестических признаков, состояния здоровья матери в период беременности, антенатальных и перинатальных факторов, особенностей развития ребенка и манифестации заболевания, результатов клинических, лабораторных, генетических методов исследования.

Выполнен анализ связи анамнестических признаков, результатов лабораторных и генетических исследований с хроническим течением заболевания почек у детей для выявления факторов риска заболевания.

В таблице 23 приведены результаты сравнения качественных переменных у детей двух групп. В семьях всех детей группы сравнения отсутствовала наследственная отягощенность нефрологической или обменной патологией в первом и втором поколениях, данную отягощенность мы выявили в 77,3% у детей основной группы. Важно, от каких по счету родов на свет появился ребенок, так как с хроническим течением заболевания ассоциированы очень

ранние или поздние роды. Дети с ХЗП в 54,7% случаев появились на свет в четвертых или пятых родах, в группе сравнения таких детей не было.

Таблица 23 – Сравнение качественных переменных у детей двух групп

Переменные	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	p	ОШ [ДИ]
1	2	3	4	5
<i>Анамнез жизни, антенатальные факторы:</i>				
Наследственная отягощенность	99 (77,3%)	0 (0%)	<0,001	205,75 [12,21; 3467,52]
Токсикоз I половины беременности	79 (61,7%)	3 (10,0%)	<0,001	14,51 [4,18; 50,39]
Анемия во время беременности	90 (70,3%)	3 (10,0%)	<0,001	21,32 [6,1; 74,54]
Сочетанная патология у матери	87 (68,0%)	3 (10,0%)	<0,001	19,1 [5,48; 66,62]
Порядковый номер родов:			<0,001	4,5 [1,0; 5,0]
1-3	54 (45,4%)	30 (100,0%)		
4-5	70 (54,7%)	0 (0%)		
<i>Период раннего детства:</i>				
Аллергия в раннем возрасте	43 (33,6%)	3 (10,0%)	0,013	4,55 [1,31; 15,85]
Отиты	53 (41,4%)	3 (10,0%)	0,001	6,36 [1,83; 22,06]
Персистирующая вирусно-бактериальная инфекция	37 (28,9%)	3 (10,0%)	0,036	3,66 [1,05; 12,81]
<i>Признаки дисплазии соединительной ткани:</i>				
Сандалеvidная щель	60 (46,9%)	3 (10,0%)	<0,001	7,94 [2,29; 27,5]
Плоскостопие	56 (43,8%)	3 (10,0%)	<0,001	7,0 [2,02; 24,26]
Повышенная эластичность кожи	39 (30,5%)	3 (10,0%)	0,022	3,94 [1,13; 13,76]
Венозная сеть	50 (39,1%)	3 (10,0%)	0,002	5,77 [1,66; 20,03]
<i>Нарушение физического развития:</i>				
Дефицит массы тела, задержка роста	98 (76,6%)	3 (10,0%)	<0,001	29,4 [8,33; 103,75]
<i>Наличие полиморфных маркеров генов:</i>				
AGT1 Thr174Thr	100 (78,1%)	17 (57,0%)	0,021	2,73 [1,18; 6,29]
AGT1 Thr174Met	26 (20,3%)	13 (43,0%)	0,017	0,33 [0,14; 0,76]
AGT1 Met174Met	3 (2,3%)	0 (0%)	NS	1,7 [0,09; 33,79]

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5
<i>AGT2 Met235Met</i>	34 (26,6%)	13 (43,0%)	0,079	0,47 [0,21; 1,07]
<i>AGT2 Met235Thr</i>	57 (44,5%)	13 (43,0%)	NS	1,05 [0,47; 2,34]
<i>AGT2 Thr235Thr</i>	38 (29,7%)	4 (13,0%)	NS	2,74 [0,89; 8,39]
<i>R1 AGT2 A1166A</i>	80 (62,5%)	15 (50,0%)	NS	1,67 [0,75; 3,72]
<i>R1 AGT2 A1166C</i>	45 (35,2%)	10 (33,0%)	NS	1,08 [0,47; 2,51]
<i>R1 AGT2 C1166C</i>	3 (2,3%)	5 (17,0%)	0,007	0,12 [0,03; 0,53]
<i>NO3 C786C</i>	6 (8,0%)	1 (3,0%)	NS	2,49 [0,29; 21,61]
<i>NO3 C786T</i>	46 (61,0%)	9 (30,0%)	0,005	3,58 [1,45; 8,86]
<i>NO3 T786T</i>	26 (34,0%)	20 (67,0%)	0,002	0,26 [0,11; 0,64]
<i>IL4 C598C</i>	73 (57,0%)	19 (63,0%)	NS	0,77 [0,34; 1,75]
<i>IL4 C598T</i>	45 (35,2%)	9 (30,0%)	NS	1,27 [0,54; 3,0]
<i>IL4 T598T</i>	10 (7,8%)	2 (7,0%)	NS	1,19 [0,25; 5,74]

Примечание: NS – не значимо; n- число детей.

Беременность у матерей детей основной группы имела менее благоприятное течение: токсикоз первой половины беременности наблюдался 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 (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 (76,6% против 10,0%, $p<0,001$; ОШ=29,4). Среди детей с хроническим заболеванием почек преобладали ряд

признаков дисплазии 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).

Проведен анализ связи генетических полиморфизмов с ХЗП. Основная группа 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; $p = 0,002$).

Распределения ряда полиморфных маркеров (*G308A* гена *TNF*, *D/D* гена *ACE*, *Lys198Asn* гена *END*, *C598T* гена *IL4*, *Met235Thr* гена *AGT2*) в обеих исследованных группах были схожи, однако для полиморфного маркера *Thr235Thr* гена *AGT2* наблюдалась тенденция к накоплению в основной группе, а для полиморфного маркера *Met235Met* гена *AGT2* - в группе сравнения.

В таблице 24 приведены результаты сравнения количественных признаков с помощью логистической регрессии в двух группах детей. В крови детей с хроническими заболеваниями почек выявлена тенденция к снижению количества эритроцитов и ускорению СОЭ, тенденция к увеличению количества антистрептолизина-О (АСЛО) по сравнению с группой детей без патологии почек. Но данные показатели оставались в пределах референсных значений. В моче детей из группы сравнения не обнаружено эритроцитов и белка, а у детей основной группы в моче обнаружен белок, оценена его суточная потеря, присутствуют эритроциты.

По результатам однофакторного анализа переменных статистически значимо с ХЗП выявлены информативные признаки: дисплазия соединительной ткани (сандалевидная щель, плоскостопие, повышенная эластичность кожи,

венозная сеть), нарушения физического развития, аллергия и отиты в раннем возрасте, персистирующая вирусно-бактериальная инфекция у детей.

Таблица 24 – Сравнение количественных переменных у детей двух групп

Переменные	Основная группа (n=128)	Группа сравнения (n=30)	p
Лабораторные исследования крови:			
Эритроциты	4,51 [4,17; 4,75]	4,62 [4,5; 4,92]	0,027
СОЭ	6,0 [3,0; 9,0]	4,0 [2,0; 6,0]	0,002
АСЛО	58,6 [19,8; 88,25]	21,65 [2,32; 68,68]	0,059
Лабораторные исследования мочи:			
Белок разовой порции мочи	0,24 [0,07; 0,42]	0	<0,001
Эритроциты	2,0 [0,0; 4,0]	0	<0,001
Суточная потеря белка	0,13 [0,04; 0,49]	0	<0,001

Примечание: значения представлены в виде Me [Q1, Q3]

В детерминации ХЗП также могут принимать участие такие независимые переменные, как лабораторные показатели (СОЭ, количество эритроцитов крови), ряд полиморфизмов генов *AGT1*, *AGT2*, *R1 AGT2*, *NO3*. На основе этих результатов можно предположить провокативную роль в патогенезе ХЗП продуктов, кодируемых генотипами *AGT1 Thr174Thr*, *NO3 C786T*. Напротив, весьма интересна возможная протективная роль продуктов генотипов *AGT1 Thr174Met*, *NO3 T786T* и *R1 AGT2 C1166C*. Несмотря на ограниченную информативность однофакторного регрессионного анализа, эти результаты могут дополнительно обосновать выбор предикторов для более сложных прогностических моделей.

По результатам, приведенным в таблице 25, анализ патологии матери во время беременности, генетических полиморфизмов, признаков дисплазии соединительной ткани, нарушения физического развития с отставанием массы тела и отставанием роста показал, что сочетание факторов риска хронического течения заболевания почек включало порядковый номер родов ($\beta=3,032$; $p<0,001$), нарушения физического развития ($\beta=11,236$; $p<0,001$).

Таблица 25 – Результаты однофакторного регрессионного анализа потенциальных факторов риска ХЗП

Факторы	Коэффициент β	Отношение шансов [ДИ]	Коэффициент детерминации R^2
1	2	3	4
Эритроциты крови	-1,45	0,235 [0,069; 0,794]	0,040
СОЭ	0,219	1,245 [1,064; 1,456]	0,085
<i>AGT1 Thr174Thr</i>	1,005	2,732 [1,185; 6,294]	0,035
<i>AGT1 Thr174Met</i>	-0,97	0,379 [0,17; 0,846]	0,035
<i>R1 AGT2 C1166C</i>	-2,12	0,12 [0,027; 0,535]	0,051
<i>NO3 C786T</i>	1,275	3,579 [1,446; 8,855]	0,065
<i>NO3 T786T</i>	-1,347	0,26 [0,106; 0,636]	0,073
Токсикоз I половины	2,675	14,512 [4,178; 50,388]	0,189
Анемия при беременности	3,059	21,306 [6,097; 74,52]	0,253
Сочетанная соматическая и акушерская патология у матери	2,95	19,106 [5,476; 66,607]	0,234
Аллергия в раннем возрасте	1,516	4,554 [1,307; 15,858]	0,050
Отиты в раннем возрасте	1,85	6,36 [1,834; 22,056]	0,080
Персистирующая вирусно-бактериальная инфекция	1,297	3,658 [1,046; 12,805]	0,035
Сандалевидная щель	2,072	7,941 [2,293; 27,504]	0,105
Плоскостопие	1,946	7,001 [2,02; 24,259]	0,090
Нарушения физического развития	3,381	29,4 [8,331; 103,747]	0,311
Повышенная эластичность кожи	1,372	3,943 [1,129; 13,776]	0,040
Венозная сеть	1,753	5,772 [1,662; 20,027]	0,070

Суточная потеря белка с мочой (AUC = 0,93), а также нарушение физического развития, задержка роста (AUC = 0,83), без учета взаимодействия с

другими симптомами имеют самостоятельное значение в диагностике ХБП. Это достигается за счет максимальной специфичности, сочетающейся с умеренной чувствительностью (таблица 26). Расстройства микроциркуляторных процессов и эндотелиальной дисфункции - также может быть кандидатом в ранние повреждающие факторы, приводящие к ХБП.

Таблица 26 – 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]
Нарушения физического развития	0,833[0,773; 0,886]	76,6 [70,1; 82;8]	90,0[80,0;97,1]

Представлены результаты комплексного анализа факторов риска ХЗП разными статистическими методами. Сравнивая группы факторов риска, нужно отметить значительную роль особенностей течения беременности и патологии матери в развитии нефрологической патологии детей и формированием ХЗП (таблица 27). Особенности генетического полиморфизма также могут использоваться для оценки прогноза развития ХЗП.

Таблица 27 – Результаты комплексного анализа факторов риска ХБП

Предикторы	Статистическая значимость различий в группах	ROC-анализ	Однофакторная логистическая регрессия
1	2	3	4
Наследственная отягощенность	+++		
Порядковый номер родов	+++		
Токсикоз I половины беременности	+++		+++
Анемия во время беременности	+++		+++
Сочетанная патология у матери	+++		+++
Аллергия в раннем возрасте	++		++
Отиты	+++		++
Персистирующая вирусно-бактериальная инфекция	++		++

Продолжение таблицы 27

1	2	3	4
Дисплазия соединительной ткани	++		++
Эритроциты крови	++		++
Белок в разовой порции мочи	+++		
Суточная потеря белка	+++	+++	
<i>Наличие полиморфизмов:</i>			
<i>AGT1 Thr174Thr</i>	+		++
<i>AGT1 Thr174Met</i>	++		++
<i>R1 AGT2 C1166C</i>	++		+++
<i>NO3 C786T</i>	++		+++
<i>NO3 T786T</i>	++		+++

Примечание: [+++] - сильная обоснованность предикторного фактора: $p < 0,001$ или ОШ $< 0,3$ или ОШ > 3 или ROC-AUC $> 0,8$; [++] - средняя обоснованность предикторного фактора, $p < 0,01$ или ОШ $< 0,5$ или ОШ > 2 или ROC-AUC от 0,7 до 0,8; [+] - слабая обоснованность предикторного фактора, $p < 0,05$.

Проведен анализ значительного количества признаков на роль кандидата для включения в факторы риска (либо протекторов) хронического течения заболеваний почек. Бесспорна необходимость включения в список факторов обнаружение белка в моче и наследственной отягощенности нефрологической патологией – эти признаки отсутствуют у детей группы сравнения. Выявлена тенденция к снижению количества эритроцитов у детей основной группы. Повышение СОЭ регистрировалось у детей клинической группы с рецидивирующим ренальным воспалением.

При заданном уровне статистической значимости ($p < 0,05$) использованы следующие минимальные критерии анализа исследованных признаков:

- различие в основной группе и группе сравнения,
- доверительный интервал отношения шансов не захватывает единицу,
- площадь под ROC-кривой не менее 0,6.

Приняв эти условия, целесообразно исследовать следующие признаки на предмет факторов риска ХБП: патологическое течение беременности, особенно токсикоз I половины и анемия; наличие сочетанной (соматической и акушерской) патологии у матери; рождение ребенка в очень молодом незрелом

возрасте матери или в позднем возрасте, когда у женщины имеется накопленная соматическая патология. Влияние наследственной отягощенности и патологического течения беременности на плод разнообразно и включает не только мутации в генах, ответственных за нормальный нефрогенез, нарушение питания и дифференцировку тканей быстроразвивающегося плода, но в том числе и мутации *de novo*.

В перечень факторов риска целесообразно также включить фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, аллергии, вирусно-бактериальную инфекцию и частые отиты у ребенка в раннем возрасте. Дисплазия соединительной ткани опасна не только нарушением опорного соединительнотканного каркаса, но и изменением сосудистой стенки. При этой патологии выявляются особенности функционального состояния сосудов среднего и мелкого калибра, обусловленные аневризмами почечных сосудов (Гаврилова А.О. и соавт., 2021; Levey A.S. et al., 2012), что приводит к нарушению гемодинамики, особенно микроциркуляции. Аллергическая патология и персистенция вирусно-бактериальной инфекции, в том числе осложненной отитами у ребенка в раннем возрасте связаны с общностью гуморальных и клеточных механизмов иммунного ответа.

Критерии прогнозирования ХБП как у детей, так и у взрослых не разработаны.

Потенциальными факторами риска могут являться генетические полиморфизмы *AGT1 Thr174Thr* и *NO3 C786T*; возможными протекторными факторами – продукты генетических полиморфизмов *NO3 T786T*, *R1 AGT2 C1166C*, *AGT1 Thr174Met*. Уровень ангиотензиногена в сыворотке крови регулируется генами *AGT1 Thr174Met* и *AGT2 Met235Thr*. Плотность и активность рецепторов первого типа к ангиотензину II зависят от носительства соответствующих полиморфных маркеров генов, в частности генотипа *R1 AGT2 A1166C* (Chesnaya N. et al., 2014). Синтаза окиси азота, контролируемая геном

NO3 C786T, относится к эндотелиальным факторам и участвует в местной регуляции воспаления.

4.2. Информативность эхографических признаков почечного повреждения при хронической болезни почек у детей

Выполнен анализ связи эхографических признаков почечного повреждения с хронической болезнью почек у детей для выявления прогностических переменных.

В таблице 28 приведены результаты сравнения качественных переменных у детей двух групп. У детей с ХБП была повышена эхогенность паренхимы почек, что не характерно для детей группы сравнения.

Таблица 28 – Сравнение качественных переменных у детей двух групп

Переменные	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	p	ОШ [ДИ]
Пол			0,68[0,3; 1,54]	p=0,392
девочки	88 (68,8%)	18 (60,0%)		
мальчики	40 (31,2%)	12 (40,0%)		
УЗИ почек:				
Повышенная эхогенность паренхимы почки:	42 (32,8%)	0 (0%)	p=0,001	17,0 [13,0; 18,0]
Умеренно повышена	26 (20,3%)	0 (0%)		
Сильно повышена	16 (12,5%)	0 (0%)		

В таблице 29 представлены значения количественных признаков в двух группах детей и результаты проверки гипотезы об их статистических различиях. Эхографическое исследование почек выполнялось в острый период заболевания или при обострении воспалительного процесса и отеке ткани почек у детей с ХБП, поэтому наблюдаются увеличение размеров обеих почек и увеличение толщины паренхимы. В более поздние сроки у части детей с ХБП

регистрировалось уменьшение толщины или неравномерность толщины паренхимы пораженной почки. Кроме этого, регистрируется нарушение гемодинамики в виде снижения скорости кровотока по сегментарным почечным артериям, чаще в верхней трети почки и с тенденцией к снижению скорости кровотока в средней и нижней трети почки, таблица 29.

Таблица 29 – Сравнение структурных и доплерографических (количественных) переменных по результату эхографического исследования у детей двух групп

Переменные	Основная группа (n=128)	Группа сравнения (n=30)	p
Возраст	6,0 [5,0; 8,0]	5,0 [5,0; 6,75]	0,148
УЗ- исследование:			
Длина правой почки	84,0 [76,75; 111,0]	79,0 [76,25; 83,0]	0,078
Длина левой почки	86,0 [76,75; 97,25]	83,5 [77,0; 87,0]	0,044
Ширина правой почки	44,0 [39,0; 50,0]	42,5 [3,0; 49,25]	0,775
Ширина левой почки	44,0 [36,0; 51,0]	37,5 [33,62; 45,5]	0,028
Толщина паренхимы правой почки	15,5 [13,0; 18,0]	14,5 [12,25; 1,0]	0,037
Толщина паренхимы левой почки	17,0 [13,0; 18,0]	15,0 [12,0; 17,0]	0,037
ЦДК сосудов почек:			
Скорость кровотока в стволе (воротах) почечной артерии	0,9 [0,76; 1,0]	0,78 [0,69; 1,15]	0,224
Скорость кровотока по сегментарным почечным артериям в верхней трети	0,45 [0,44; 0,56]	0,54 [0,45; 0,66]	0,007
Скорость кровотока по сегментарным почечным артериям в средней трети	0,41 [0,33; 0,47],	0,4 [0,3; 0,42],	0,062
Скорость кровотока по сегментарным почечным артериям в нижней трети	0,5 [0,34; 0,58]	0,54 [0,36; 0,58]	0,906
Скорость кровотока в междолевых артериях	0,4 [0,31; 0,42]	0,41 [0,32; 0,43]	0,574
Ri в стволе (воротах) почечной артерии	0,63 [0,57; 0,82]	0,59 [0,56; 0,78]	0,290
Ri по сегментарным почечным артериям в верхней трети	0,56 [0,47; 0,63]	0,56 [0,47; 0,6]	0,805
Ri по сегментарным почечным артериям в средней трети	0,54 [0,48; 0,6]	0,54 [0,48; 0,6]	0,897
Ri по сегментарным почечным артериям в нижней трети	0,54 [0,5; 0,59]	0,56 [0,49; 0,6]	0,761
Ri в междолевых артериях	0,59 [0,5; 0,6]	0,59 [0,5; 0,6]	0,973

Затем, проверена гипотеза о том, могут ли какие-либо эхографические признаки ХБП иметь самостоятельное значение в диагностике этого заболевания (таблица 30). По результатам ROC-анализа, увеличение размеров, структура паренхимы почек (рисунок 12), скорость кровотока по сегментарным артериям не имеют столь выраженного диагностического значения (AUC от 0,618 до 0,656).

В динамике структурных изменений почки при прогрессировании ХБП заслуживает внимание толщина паренхимы почки, которая может быть самостоятельным признаком ХБП. Обе группы статистически значимо различались по данной переменной ($p = 0.04$), точка отсечения равна 16 мм. В основной группе почти у половины детей выявлено уменьшение паренхимы почек ≤ 16 мм (63 (49.22%), Отношение шансов = 2.41 [1.03; 5.66], $p=0.04$), на рисунке 13 представлены графики оценки качества переменной на примере толщины паренхимы левой почки (SR-паренхима).

Таблица 30 – Результаты ROC-анализа разделяющих переменных

Переменная	ROC-AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %
Длина почки	0,618 [0,539; 0,704]	53,9 [46,6; 61,8]	66,7 [51,7; 81,0]
Ширина почки	0,629 [0,533; 0,708]	55,5 [48,1; 62,8]	66,7 [52,0; 80,0]
Паренхима почки	0,622 [0,527; 0,704]	50,8 [43,3; 58,1]	70,0 [55,6; 83,3]
Скорость кровотока по сегментарным артериям (в верхней трети)	0,656 [0,572; 0,742]	60,0 [44,4; 75,0]	61,7 [54,3; 69,2]

В динамике структурных изменений почки при прогрессировании ХБП заслуживает внимание толщина паренхимы почки, которая может быть самостоятельным предиктором ХБП. Обе группы статистически значимо различались по данной переменной ($p = 0.04$), точка отсечения равна 16 мм. В основной группе почти у половины детей выявлено уменьшение паренхимы почек ≤ 16 мм (63 (49.22%), Отношение шансов = 2.41 [1.03; 5.66], $p=0.04$), на

рисунке 13 представлены графики оценки качества переменной на примере толщины паренхимы левой почки (SR-паренхима).

Далее, для подтверждения ценности признака ХБП проведен регрессионный анализ (таблица 31). Статистически значимый коэффициент детерминации определен для признаков: размеры и структура почек по результатам УЗИ.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что факторами риска ХБП при совместной регистрации является скорость кровотока по сегментарным артериям в верхней трети почки ($B=2,926$). В сводной таблице 32 представлены результаты комплексного анализа эхографических признаков ХБП разными статистическими методами. Сравнивая группы переменных, нужно отметить среднюю роль эхографических признаков в прогнозировании ХБП.

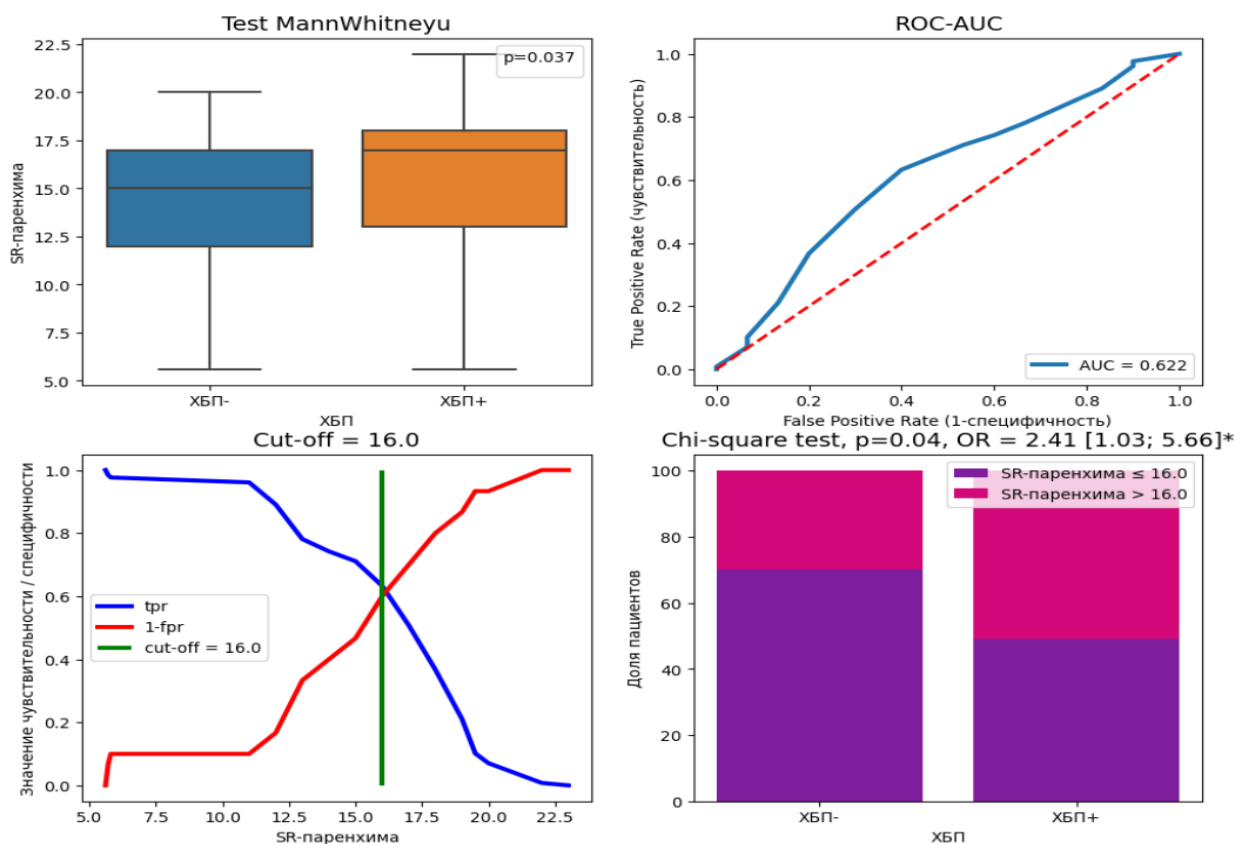


Рисунок 13 – Графики оценки качества переменной «паренхима почки» на примере толщины паренхимы левой почки (SR-паренхима), где «ХБП - »

группа сравнения, «ХБП + » основная группа, точка отсечения (cut-off) равна 16 мм

Таблица 31 – Результаты однофакторного регрессионного анализа эхографических признаков

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 по сегментарным артериям в верхней трети почки	2,926	18,653 [0,603; 577,031]	0,018	p=0,095

Таблица 32 – Результаты комплексного анализа эхографических признаков ХБП

Предикторы	Результат проверки гипотезы о различии	Результат ROC-анализа	Результат однофакторного регрессионного анализа
Размеры почки	++	++	++
Толщина паренхимы почки	++	++	++
Повышенная эхогенность паренхимы почки	++		
Скорость кровотока по сегментарным почечным артериям в верхней трети	++	++	+

Примечание: [++] - средняя обоснованность прогностического фактора, $p < 0,01$ или ROC-AUC от 0,7 до 0,8; [+] - слабая обоснованность прогностического фактора, $p < 0,05$.

Таким образом, нами установлены и систематизированы факторы риска ХБП, которые использованы при разработке комплекса прогностических

интеллектуальных моделей и алгоритмов для оценки индивидуального риска развития ХБП у детей (части программных средств СППВР): наследственная отягощенность нефрологической патологии; акушерская и соматическая патология у матери, при ранних или поздних родах ($\beta=3,032$; $p<0,001$); наличие белка в моче; персистирующие вирусно-бактериальные инфекции; дисплазия соединительной ткани ($\beta=11,236$; $p<0,001$; AUC = 0,83). Риск реализации ХБП увеличивается у детей с 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; $p=0,07$); при наличии структурных изменений 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], $p<0.001$).

Установленные переменные включены в базу данных для накопления и системного анализа результатов нефрологического обследования детей «Клинико-параклинические и молекулярно-генетические показатели детей с хронической болезнью почек, подлежащие диспансерному наблюдению в Самарской области (Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024622010. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 14.05.2024г.).

ГЛАВА 5. ПОСТРОЕНИЕ КОНЦЕПТУАЛЬНОЙ И МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (на основе методов искусственного интеллекта)

Глава посвящена построению комплекса прогностических интеллектуальных моделей и алгоритмов для оценки индивидуального риска развития ХБП у детей и разработке на их основе метода ранней диагностики, позволяющих повысить эффективность и качество раннего выявления детей с ХБП.

5.1. Построение прогностической модели DT на трех переменных, влияющих на хроническую болезнь почек: потеря белка, эритроциты в моче, полиморфный маркер *T598T* гена *IL4*

Алгоритм Дерево решений является широко известным алгоритмом нелинейного прогнозирования, однако построению прогнозов с их использованием уделяется сравнительно мало внимания.

Алгоритм дерево решений используется для построения одиночной и, в данном случае, нелинейной прогностической модели. Устройство данного дерева включает «ветви» и «листья». На «ветвях» решающего дерева записаны признаки, от которых зависит значение целевой переменной, а в «листьях», которыми заканчиваются «ветви», записаны ее значения. Чтобы сделать прогноз, необходимо опуститься по дереву вплоть до листа и получить соответствующее значение. Метод отличается простотой и высокой (не уступающей линейной регрессии) скоростью построения модели, а также интуитивной понятностью и наличием возможности графического отображения (Дворянкин О.А., 2021).

Преимуществами алгоритма машинного обучения Decision Tree являются:

1. Интерпретируемость: DT является легко интерпретируемым и может быть представлено в виде дерева принятия решений. Это делает его особенно привлекательным для областей, где понимание логики принятия решений имеет большое значение, таких как медицинская диагностика.

2. Универсальность: DT способно обрабатывать как категориальные, так и количественные данные без необходимости предварительной обработки. Это позволяет использовать его в различных предметных областях без длительной подготовки данных.

3. Эффективность: DT может быть эффективно использовано для классификации и регрессии на больших наборах данных. При правильной настройке параметров, оно может достичь хорошей точности предсказаний.

4. Устойчивость к выбросам: DT обычно более устойчиво к выбросам в данных по сравнению с некоторыми другими алгоритмами машинного обучения, что может быть полезно в реальных условиях работы.

5. Возможность работы с нелинейными зависимостями: DT способно обрабатывать сложные нелинейные взаимосвязи между признаками в данных, что делает его эффективным инструментом для моделирования таких зависимостей.

Несмотря на свои преимущества, алгоритм машинного обучения Decision Tree также имеет некоторые недостатки:

1. Тенденция к переобучению: DT имеют тенденцию к переобучению, особенно когда данные содержат шум или излишнюю сложность. Это может привести к плохой обобщающей способности модели.

2. Сложность интерпретации при большой глубине: Если DT имеет большую глубину или содержит большое количество узлов, его интерпретация может быть затруднительной, особенно для больших деревьев.

3. Неустойчивость к входным данным: Малые изменения в входных данных могут привести к различиям в построенном дереве, что делает его менее устойчивым в сравнении с некоторыми другими алгоритмами.

4. Отсутствие учета взаимосвязей между признаками: DT не всегда учитывает сложные взаимосвязи между признаками, что может привести к недооценке реальных зависимостей в данных.

При использовании алгоритма решающего дерева важно учитывать эти недостатки и проводить настройку модели, чтобы сбалансировать их влияние на качество прогнозирования.

Применяя этот алгоритм машинного обучения, можно получить инструмент, который позволяет выявить значимые факторы риска, нелинейно воздействующие на ХБП и сформировать среди пациентов группы риска. Использование такой модели в практическом здравоохранении может дополнять ее функции с целью повышения точности диагностики и улучшения производительности (Lundberg S.M. et al., 2020).

Lu X, Xin Y, Zhu J, et al. (2022), выполнили исследование по определению резистентности к диуретикам у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью в одной из китайских больниц. Проведен анализ данных с помощью разных алгоритмов машинного обучения и построено шесть прогностических моделей. Модель прогнозирования построена на основе бустинга, использующего деревья решений в качестве базовых алгоритмов (gradient boosting decision tree - GBDT) выявила важные факторы риска. Модель делала очень точные прогнозы, используя простые переменные. Модель позволяла помочь врачам прогнозировать возникновение исхода - резистентности к диуретикам (Lu X. et al., 2022).

Koch Nogueira P.C, et all. (2023), выявили признаки и симптомы для классификации педиатрических пациентов с риском развития ХБП с использованием алгоритмов ДР и XGBoost. В результате исследования они выяснили, что многие симптомы, которые легко обнаружить в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, являются индикаторами риска ХБП. Авторы в своей работе выявили и описали 12 симптомов с которыми врач сталкивается в ежедневной клинической практике. С использованием

построенной модели медицинские работники смогут отбирать пациентов для более детального обследования, что уменьшит вероятность потери времени и улучшит раннее выявление заболеваний (Koch Nogueira P.C. et al., 2023).

Mumtaz SL, Shamayleh A, et al. (2023), предлагают использовать модель дерева решений при лечении гемодиализом для оптимальной коррекции электролитов и расчета оптимальной диализной дозы. Авторами построены четыре прогностические модели для прогнозирования уровней электролитов с помощью различных параметров диализа. В результате модель дерева решений показала лучшую производительность и более точные результаты, чем модели опорных векторов, линейная регрессия и модели нейронных сетей. Авторами высказано предположение о том, что прогностические модели показали, что азот мочевины крови перед диализом, предварительный вес, сухой вес, антикоагулянты и пол оказали наиболее существенное влияние на концентрацию электролитов. Модели могли бы точно настроить уровни диализной дозы для диализных пациентов, чтобы улучшить качество жизни, продолжительность жизни и благополучие каждого пациента, а также снизить затраты, усилия и затраты времени как для пациентов, так и для врачей (Mumtaz S.L. et al., 2023).

В следующей работе авторы сравнили обучаемость разных моделей (k-ближайшего соседа (KNN), машины опорных векторов (SVM), экстремального повышения градиента (XGBoost), случайного леса (RF), логистической регрессии (LR) и дерево решений (DT) при гистологической диагностике прогрессирующего течения почечно-клеточного рака. Эффективность модели оценивалась с использованием пятикратной перекрестной проверки и площади под кривой рабочей характеристики приемника (AUC). Классификаторы RF, DT и XGBoost обучались с более высокими значениями AUC на обучающих выборках 0,997, 1,0 и 1,0 соответственно. Кроме того, модели позволили выявить статистически значимые факторы, влияющие на исход (Li Z. et al., 2023).

Предполагаемая возможность получить статистически значимые и в тоже время простые, используемые в ежедневной практике переменные,

прогнозирующие развитие ХБП послужили основанием для разработки модели с помощью алгоритма дерево решений.

Результаты диагностического исследования:

Модель построена для клинической группы пациентов с гематурией. При этом каждая объясняющая переменная имеет свою прогностическую важность, основной из которых является переменная - протеинурия. Следующая переменная - полиморфный маркер *T598T* гена *IL4* и третья - эритроциты в моче, рисунок 14 (а). Построенная модель протестирована на тестовой выборке. Результаты тестирования представлены на Рисунке 14 (б).

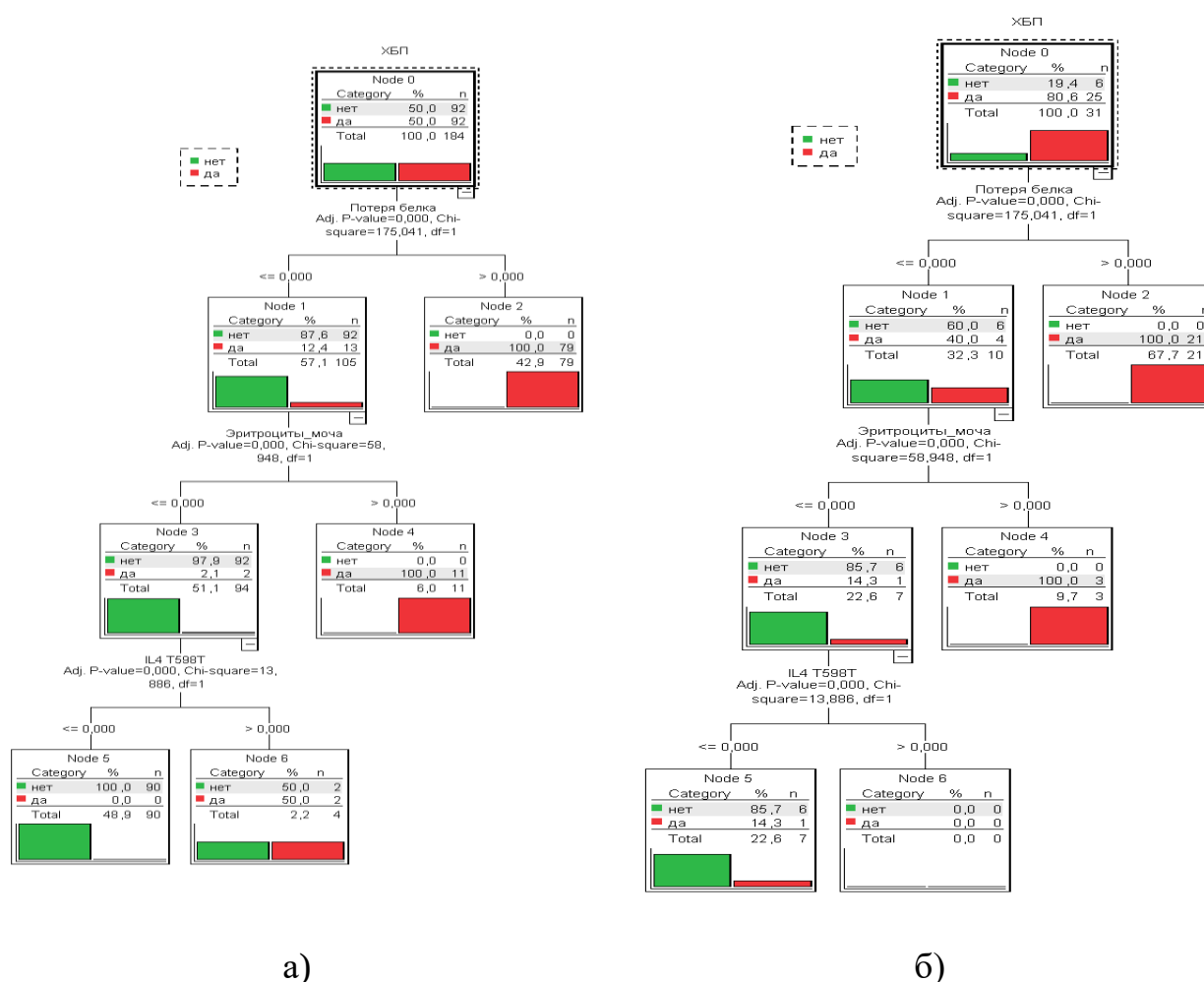


Рисунок 14 – Дерево решений (модель) на обучающей выборке

Для оценки информативности построенной прогностической модели рассчитаны матрицы путаницы отдельно на обучающей и тестовой выборках (рисунок 15).

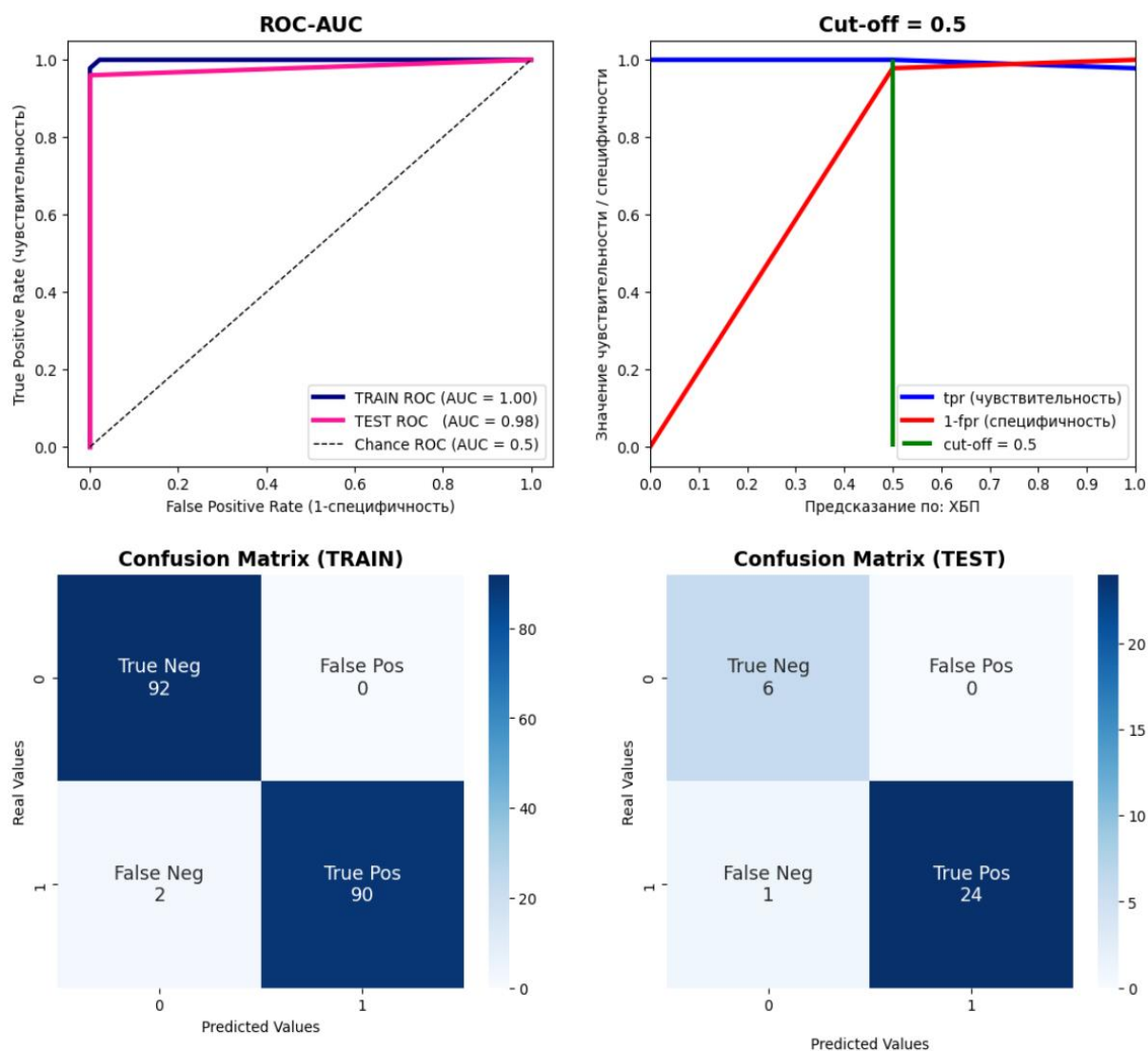


Рисунок 15 – Матрица путаницы для обучающей и тестовой выборки

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 определил, что диапазон пороговых вероятностей составляет от 0 до 1, в которых модель имеет большую ценность, чем «лечить всех» или «не лечить никого», рисунок 16.

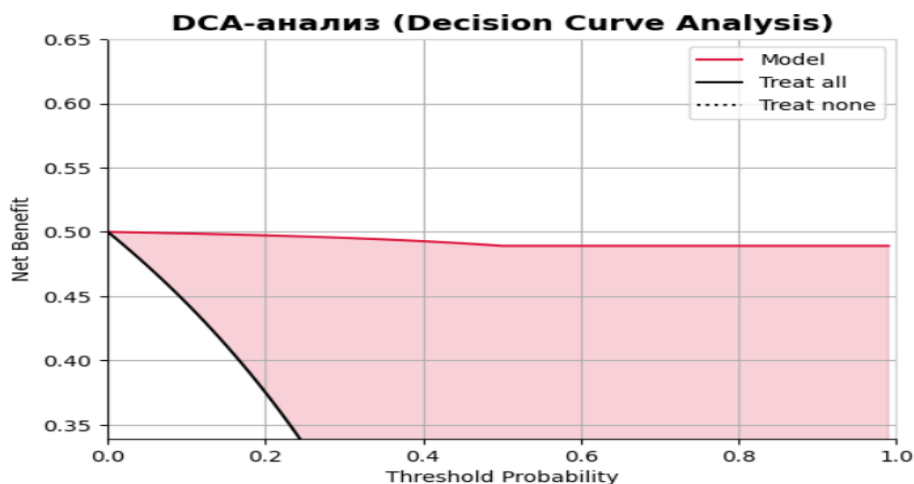


Рисунок 16 – Анализ кривой принятия решений для модели DT

Данная 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]%.

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]%. С помощью ROC – анализа определены прогностические характеристики модели DT, ROC-AUC на тестовой выборке составляет 0.98 (таблица 33, рисунок 15, 16).

Таблица 33 – Метрики оценки качества прогностической переменной

Мера оценки	Обучение	Тестирование
ROC-AUC	100.0% [99.9; 100.0]%	98.0% [94.2; 100.0]%
Точность	98.9% [97.3; 100.0]%	96.8% [90.3; 100.0]%
Чувствительность (1)	97.8% [95.1; 100.0]%	96.0% [88.5; 100.0]%
Специфичность (0)	100.0% [100.0; 100.0]%	100.0% [100.0; 00.0]%

В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) ВПР, которое равно 0.5: если ВПР < 0.5, то ХБП-, если ВПР ≥ 0.5, то ХБП+, (рисунок 16).

Индексный тест. В качестве индексного теста предлагается использовать формулу, разработанную на основе алгоритма машинного обучения – DT.

Построена модель с использованием алгоритма DT, предсказывающая ХБП у детей на обучающей и тестовой выборках с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью. Полученная модель отличного качества (>90%). При описании метода построения прогностической модели отмечена ее простота, модель выбрала переменные, рутинно используемые в ежедневной практике.

При оценке прогрессирования патологии почек необходимо учитывать наличие мочевого синдрома в виде протеинурии, гематурии в сочетании с анамнезом, наследственной предрасположенности. Среди генетических переменных, контролирующих провоспалительные и противовоспалительные механизмы воспалительных процессов, модель DT выбрала полиморфный маркер *T598T* гена *IL4*, который, по нашим и литературным данным, ассоциирует с нарушением воспаления, апоптозом и формированием фиброза, ассоциирован с прогрессирующим течением заболевания (Седашкина О.А. и соавт., 2015; Батаева Е.П. и соавт., 2010). Определение полиморфных маркеров указанного гена позволяет выявить группы больных с повышенным риском развития прогрессирования патологического процесса, обеспечить превентивные мероприятия и заложить основы персонифицированной терапии болезней мочевой системы.

5.2. Построение диагностической модели MLR на трех переменных: протеинурия, дисплазия соединительной ткани, СОЭ

Разработка методов моделирования для принятия врачебных решений, направленных на повышение эффективности ранней диагностики ХБП является важной научно-практической задачей, в решении которой большую поддержку

может оказать использование методов машинного обучения (Schena F.P. et al., 2022; Sanmarchi F. et al., 2023).

В настоящем исследовании создана диагностическая модель ХБП с помощью алгоритмов MLR.

Индексный тест. Для детей клинической группы с дисплазией соединительной ткани, нарушением физического развития (астеническим телосложением, задержкой роста) и рецидивирующим ренальным воспалением в качестве индексного теста предлагается использовать формулу, разработанную на основе алгоритма машинного обучения – MLR.

Результаты диагностического исследования:

В анализ количественных переменных включена протеинурия, медиана которой в основной группе составила 0.13 [0.04; 0.49], $p < 0.001$.

Дисплазия соединительной ткани, которая выявлена у 67,4% детей с ХБП по сравнению 20,0% детей группы сравнения ($p < 0,001$; ОШ=10,94).

Переменная «дисплазия соединительной ткани», как коморбидное состояние, может иметь самостоятельное значение и обеспечивает диагностику ХБП с высоким качеством (ROC-AUC = 0,833), при умеренной точности 79.1% [73.4; 84.2]%, средней чувствительности 76.6% [70.1; 82.8]% и высокой специфичности признака - 90.0% [80.0; 97.1]%.

В клинической группе пациентов с частыми рецидивами воспаления выявлено ускорение СОЭ. Данный признак вошел в диагностическую модель (6.0 [3.0; 9.0] против 4.0 [2.0; 6.0], $p = 0.002$). Однофакторный регрессионный анализ показал признак ускорение СОЭ ($B = 0,219$). Площадь под ROC-кривой составила 0,686 при низкой точности (57%) и низкой чувствительности в 53,9% и большей специфичности в 70% в точке отсечения 5 мм/час, рисунок 17. В основной группе регистрировалась $COЭ \leq 5$ мм/ч у 59 (46.09%) детей, а $COЭ > 5$ мм/ч у 69 (53.91%) детей. В группе сравнения уровень $COЭ \leq 5$ мм/ч регистрировался у 21 (70.0%) детей, а уровень $COЭ > 5$ мм/час у 9 (30.0%) детей. Отношение шансов = 2.73 [1.16; 6.42], $p = 0.018$.

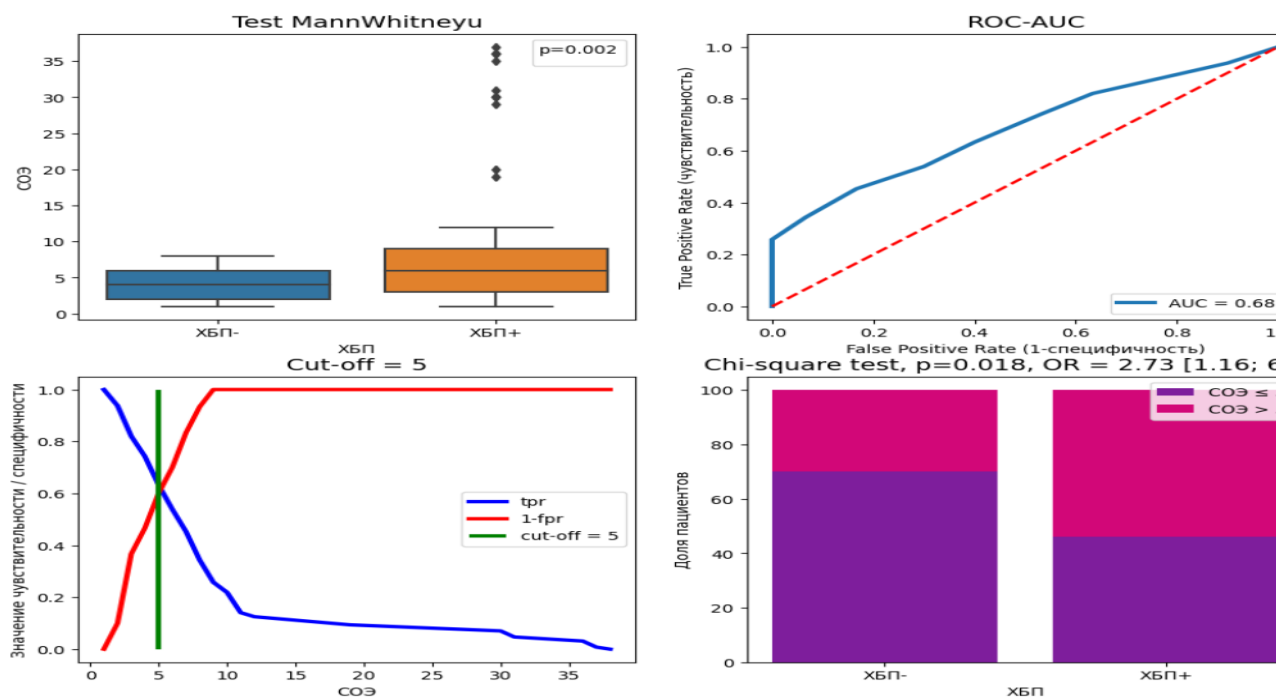


Рисунок 17 – Метрики оценки диагностической значимости признака ускорение СОЭ

(Примечание: группа ХБП- обозначена группа сравнения; Группа ХБП+ обозначена основная группа; СОЭ- скорость оседания эритроцитов в крови)

Протеинурия, частые рецидивы воспаления являются важными факторами риска ХБП. Предсказательная сила этих переменных: чувствительность составляет 53,9-76,6%, специфичность 70-100%. При этом точность ни одного из факторов не превышает 80%, Таблица 34.

Таблица 34 – Метрики оценки качества диагностической силы переменных как самостоятельный (единственный) предиктор ХБП

Мера оценки	Протеинурия	ДСТ	Ускорение СОЭ
ROC-AUC	85.2% [81.8; 88.4]%	83.3% [77.3; 88.6]%	68.6% [60.8; 76.0]%
Точность	65.2% [58.9; 71.5]%	79.1% [73.4; 84.2]%	57.0% [50.6; 63.3]%
Чувствительность (1)	57.0% [50.0; 64.5]%	76.6% [70.1; 82.8]%	53.9% [46.9; 61.2]%
Специфичность (0)	100.0% [100.0; 100.0]%	90.0% [80.0; 97.1]%	70.0% [55.9; 83.3]%

Разработка диагностической модели

Модель ранней диагностики ХБП была построена на обучающей выборке, а затем протестирована на тестовой выборке, которая составила 20%. Общая

выборка из 158 пациентов была случайным образом разделена на обучающую выборку (127 (80%)) пациентов и тестовую выборку (31 (20%)). Обучающая и тестовая выборки статистически значимо не различались по исходу (наличие ХБП) и исследуемым предикторам, что указывает на то, что разделение набора данных было рациональным, Таблица 35.

Таблица 35 – Сравнение обучающей и тестовой выборок

Предикторы	Все пациенты (n=158)	Тестовая выборка (n=31)	Обучающая выборка (n=127)	p
1	2	3	4	5
ХБП				p=1.000
0 – нет	30 (19.0%)	6 (19.0%)	24 (18.9%)	
1 – да	128 (81.0%)	25 (81.0%)	103 (81.1%)	
Пол				p=0.931
0 – мужской	106 (67.1%)	21 (68.0%)	85 (66.9%)	
1 – женский	52 (32.9%)	10 (32.0%)	42 (33.1%)	
Возраст, лет	6.0 [5.0; 8.0]	7.0 [5.0; 8.0]	6.0 [4.0; 8.0]	p=0.195
ДСТ				p=0.939
0 – нет	57 (36.1%)	11 (35.0%)	46 (36.2%)	

Продолжение таблицы 32

1	2	3	4	5
1 – да	101 (63.9%)	20 (65.0%)	81 (63.8%)	
СОЭ	5.0 [3.0; 8.0]	4.0 [3.0; 6.0]	5.0 [3.0; 7.0]	p=0.293
Протеинурия	4.52 [4.19; 4.75]	4.55 [4.28; 4.86]	4.52 [4.19; 4.75]	p=0.237

Обучающая выборка (N=127) оказалась несбалансированной, т.е. пациентов с ХБП было больше 103 (81%), чем пациентов без ХБП – 24 (19%). Для балансировки базы данных в части обучающей выборки в целях получения более стабильной модели ранней диагностики, был использован метод SMOTE. В результате была получена выборка со 206 записями, в которой было 103 (50%) с ХБП и 103 (50%) – без ХБП.

Модель MLR была построена на трех переменных (таблица 36): дисплазия соединительной ткани, СОЭ, протеинурия и имеет следующий вид:

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

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

Таблица 36 – Характеристика переменных модели MLR

Предикторы	coef (B)	Exp (B)	p
Дисплазия соединительной ткани	5,792	327.67 [59.24, 1811.76]	p<0.001*
СОЭ	0,392	1.48 [1.188, 1.84]	p<0.001*
Потеря белка с мочой	1,225	0.04 [0.01, 0.23]	p<0.001*
constant	10,649		p=0.004*

Для оценки информативности построенной модели были рассчитаны матрицы путаницы отдельно на обучающей и тестовой выборках, рисунок 18.

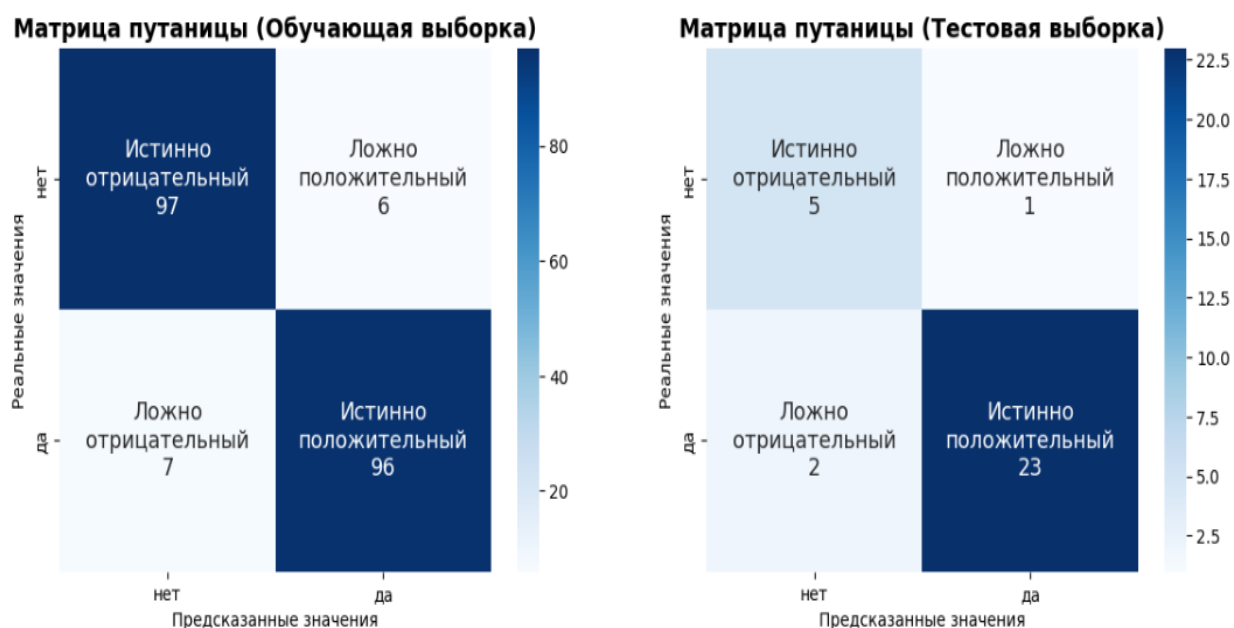


Рисунок 18 – Матрица путаницы для обучающей и тестовой выборок

На основе матриц путаницы были рассчитаны метрики качества построенной модели, таблица 37.

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.

Таблица 37 – Метрики оценки качества модели ранней диагностики ХБП у детей

Мера оценки	MLR	
	Обучение	Тестирование
ROC-AUC	95.9% [93.2; 98.1]%	90.0% [77.2; 100.0]%
Точность	93.7% [90.8; 96.1]%	90.3% [80.6; 96.8]%
Чувствительность	93.2% [88.7; 97.1]%	92.0% [81.5; 100.0]%
Специфичность	94.2% [90.4; 98.0]%	83.3% [50.0; 100.0]%
R ²	74.8% [63.1; 84.5]%	

На тестовой выборке из 31 пациента модель показала высокую точность 90.3% [80.6; 96.8]%, высокую чувствительность 92.0% [81.5; 100.0]%, и чуть ниже специфичность 83.3% [50.0; 100.0]%, ROC-AUC = 90.0% [77.2; 100.0]%. Полученная модель отличного качества (>90%), т.к. площадь под ROC-кривой составляет на тестовой выборке 0.90. Значение точки отсечения (cut-off) вероятности ХБП равно 0.25 (рисунок 19), это означает, что при получении значения < 0.25, вероятность развития ХБП отсутствует, а при значении ≥ 0.25 , можно предположить высокий риск развития ХБП.

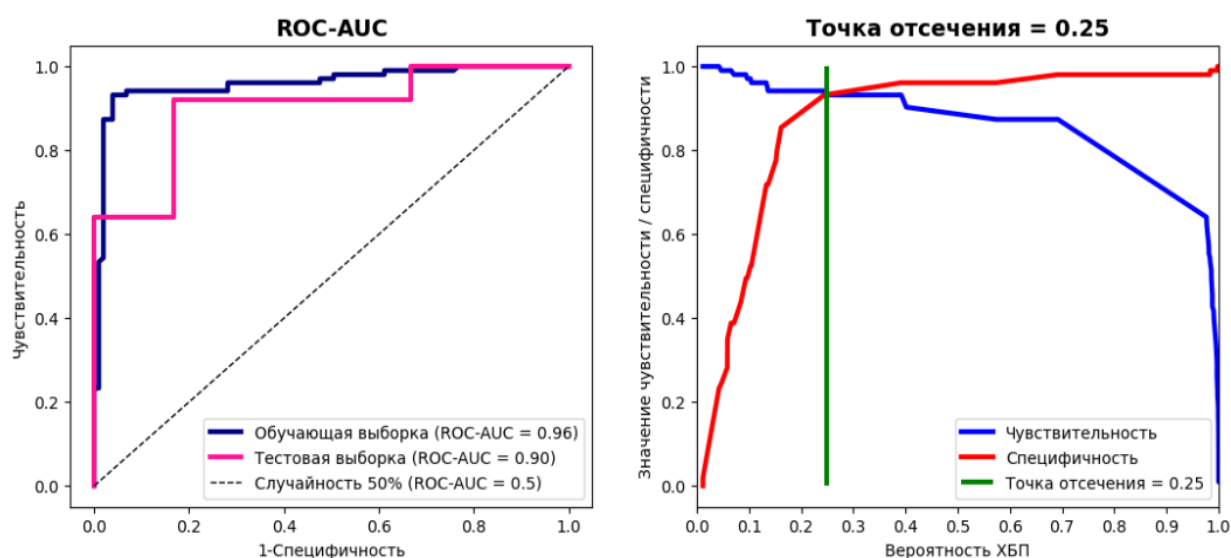


Рисунок 19 – ROC-кривые и Cut-off (точка отсечения) для диагностической модели в обучающей и тестовой выборках

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

Чтобы оценить клиническую полезность модели ранней диагностики риска ХБП у детей, был 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», рисунок 20.

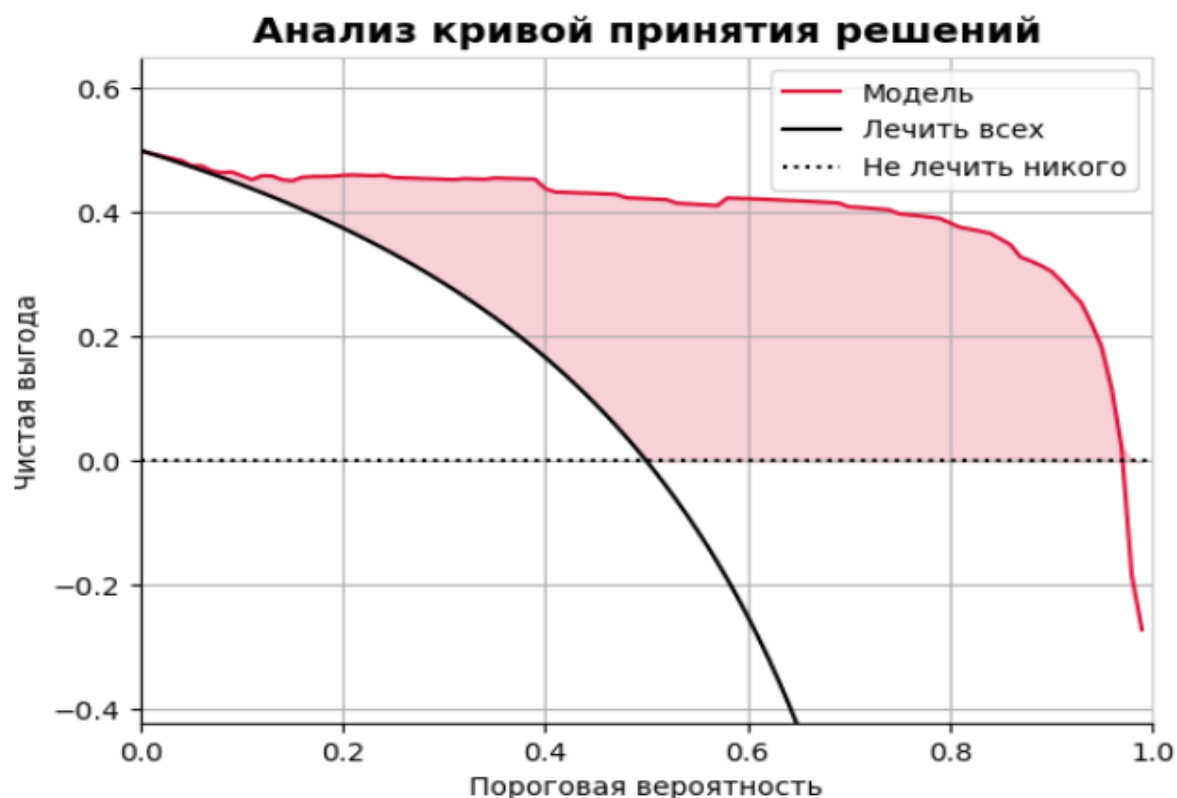


Рисунок 20 – Кривая принятия решений, отображающая клиническую выгоду от предпочтений врача

Построена модель, предсказывающая на обучающей выборке с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью ХБП у детей. Полученная регрессионная модель отличного качества ($>90\%$).

Дополнительным признаком, наблюдаемым в данной модели, была задержка роста. Было показано, что задержке роста у детей с ХБП способствует множество различных причин (Rees L. et al., 2011), но наши результаты показывают, что этот симптом может возникнуть рано и его следует рассматривать как тревожный признак для диагностики риска заболевания.

Прямая связь ускорения СОЭ и ХБП не обнаружена. Скорость оседания эритроцитов является традиционным маркером воспаления, который используется для оценки активности воспаления при различных заболеваниях, иммунного (Dima A. et al., 2016) и инфекционного генеза, однако до сих пор недостаточно знаний о значимости этого системного воспалительного маркера при диспротеинемии, которая способствует увеличению агрегации эритроцитов, при повышенном уровне холестерина, анемии, алкалозе, азотемии, сдвиге рН крови и наличии других нарушений гомеостаза, которые развиваются при хронической патологии почек.

Предложенный способ ранней диагностики риска ХБП, учитывает линейное влияние признаков на исход. Диагностическая модель, созданная в ходе текущего исследования, показала высокую точность. Эти результаты позволяют предположить, что модель может быть полезным инструментом для более раннего выявления риска ХБП в общеклинических педиатрических условиях, которые в дальнейшем должны быть подтверждены при детальном изучении врачом нефрологом.

5.3. Разработка модели для оценки индивидуального риска развития хронической болезни почек у детей с помощью ансамблевого метода машинного обучения путем стекинга

Настоящий раздел посвящен разработке нового метода оценки индивидуального риска развития ХБП у детей на основе алгоритмов машинного обучения как инструмента ранней диагностики, позволяющего повысить эффективность и качество раннего выявления пациентов группы риска по ХБП с последующим направлением к нефрологу. Построенная прогностическая модель является частью интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений при ранней диагностике ХБП у детей в условиях кластерной системы оказания специализированной помощи населению.

На практике для построения прогностической модели чаще всего используют алгоритмы машинного обучения, которые строят «открытые» модели: многофакторная логистическая регрессия (МЛР, Multiple Logistic Regression - MLR) (Lee A.M. et al., 2022), Дерево решений (ДР, Decision Tree - DT) (Koch Nogueira P.C et al., 2023).

MLR – это алгоритм, который использует несколько независимых переменных для прогнозирования зависимой бинарной переменной предполагая линейное соотношение между ними (Scott M., 2002).

DT — это контролируемый алгоритм обучения, который рекурсивно разбивает набор данных на основе функции, которая оптимально разделяет данные на два подмножества. При каждом разделении алгоритм выбирает признак, который максимизирует прирост информации, который рассчитывается с использованием энтропии. Полученную древовидную структуру можно использовать для задач классификации путем присвоения метки каждому конечному узлу на основе класса большинства в этом узле (Cioci A.C. et al., 2021).

Недостатком данных моделей считается то, что модель МЛР учитывает только линейные связи предикторов и исхода, а ДР - нелинейные связи. Алгоритм машинного обучения, который строит открытую модель, учитывающую как линейные, так и нелинейные связи не разработан. Для повышения устойчивости и стабильности результатов работы модели можно использовать стекинг (stacking). 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 преодолет недостаток моделей МЛР и ДР.

Алгоритм стек технологий (stacking) в машинном обучении представляет собой метод ансамблирования, который объединяет прогнозы нескольких моделей машинного обучения для улучшения качества итогового прогноза. Суть стекинга заключается в том, что он обучает новую модель, которая использует прогнозы базовых моделей в качестве входных данных (Левитин А.В. 2006).

В процесс стекинга включены следующие шаги:

1. Разделение данных - исходные данные разделяются на обучающий набор и тестовый набор.
2. Обучение базовых моделей - несколько различных моделей машинного обучения обучаются на обучающем наборе данных.
3. Создание прогнозов – обученные модели используются для создания прогнозов на тестовом наборе данных.
4. Обучение мета–модели – прогнозы, полученные от базовых моделей, используются в качестве входных данных для обучения мета–модели, которая объединяет их в один итоговый прогноз.
5. Получение итогового прогноза – мета–модель используется для предсказания на новых данных, объединяя информацию от базовых моделей.

Основным преимуществом стекинга является возможность объединения прогнозов различных моделей, что может привести к повышению качества и устойчивости предсказаний. Стекинг позволяет эффективно использовать

информацию от нескольких моделей, что особенно полезно в случаях, когда различные модели имеют разные сильные и слабые стороны. Преимущества алгоритма стекинга в машинном обучении:

1. Улучшение предсказательной точности – стекинг позволяет объединять прогнозы нескольких базовых моделей, что может привести к улучшению общей предсказательной точности по сравнению с отдельными моделями.

2. Устойчивость к переобучению – метод стекинга способствует сглаживанию особенностей отдельных моделей, что может помочь снизить риск переобучения и улучшить обобщающую способность.

3. Способность к работе с разнородными моделями – стекинг позволяет объединять предсказания различных моделей, что может быть особенно полезно, когда различные модели имеют разные сильные стороны и слабости.

Недостатки алгоритма стекинга в машинном обучении:

1. Сложность настройки. Настройка параметров и выбор оптимальной структуры стекинга может быть сложной задачей, требующей подробного анализа и экспериментов с различными комбинациями моделей и мета-моделей.

2. Вычислительная сложность. Стекинг может быть вычислительно затратным методом из-за необходимости обучения нескольких моделей и мета-модели, особенно в случае больших объемов данных.

3. Риск переобучения. При неправильной настройке метод стекинга может столкнуться с риском переобучения из-за возможного недостатка данных для обучения мета-модели.

4. Интерпретируемость. Интерпретация результатов стекинга может быть сложной из-за объединения прогнозов различных моделей и использования мета-модели.

Все это послужило основанием для проведения настоящего исследования и создания прогностической модели ХБП с помощью ансамблевого метода, как модели, учитывающей линейные и нелинейные связи между признаками и исходом. Данную модель можно использовать у пациентов с гематурией и

рецидивирующим ренальным воспалением.

Переменные: нарушение физического развития (в том числе замедление роста ребенка, дефицит массы), пенистая моча (потеря белка и эритроцитов с мочой, СОЭ и уровень натрия сыворотки крови).

Прогностическая модель была построена на обучающей выборке, а затем модель была протестирована на тестовой выборке, которая составила 20%. Общая выборка (158 пациентов) была случайным образом разделена на обучающую выборку в 127 (80%) пациентов и тестовую выборку в 31 (20%) пациент. Обучающая и тестовая выборка статистически значимо не различалась по исходу (наличие ХБП) и исследуемым предикторам, что указывает на то, что разделение набора данных было рациональным (Таблица 38).

Таблица 38 – Сравнение обучающей и тестовой выборок

Предикторы	Общая выборка, (n=158)	Обучающая выборка, (n=31)	Тестовая выборка, (n=127)	p
ХБП				
0 – нет	30 (19.0%)	6 (19.0%)	24 (18.9%)	p=1.000
1 – да	128 (81.0%)	25 (81.0%)	103 (81.1%)	
Пол				
0 – мужской	106 (67.1%)	21 (68.0%)	85 (66.9%)	p=0.931
1 – женский	52 (32.9%)	10 (32.0%)	42 (33.1%)	
Возраст, лет	6.0 [5.0; 8.0]	7.0 [5.0; 8.0]	6.0 [4.0; 8.0]	p=0.195
Замедление роста ребенка				
0 – нет	57 (36.1%)	11 (35.0%)	46 (36.2%)	p=0.939
1 – да	101 (63.9%)	20 (65.0%)	81 (63.8%)	
СОЭ	5.0 [3.0; 8.0]	4.0 [3.0; 6.0]	5.0 [3.0; 7.0]	p=0.293
Потеря эритроцитов с мочой	4.52 [4.19; 4.75]	4.55 [4.28; 4.86]	4.52 [4.19; 4.75]	p=0.237
Потеря белка	0.07 [0.0; 0.36]	0.06 [0.0; 0.22]	0.07 [0.0; 0.39]	p=0.487
Натрий сыворотки	139.0 [134.0; 140.75]	139.0 [137.0; 140.0]	139.0 [133.5; 141.0]	p=0.865

Обучающая выборка (N=127) оказалась несбалансированной, т.е. пациентов с ХБП было больше 103 (81%), чем пациентов без ХБП – 24 (19%). Для балансировки базы данных в части обучающей выборки в целях получения

более стабильной модели прогнозирования, был использован метод SMOTE. В результате была получена выборка с 206 записями, в которой было 103 (50%) с ХБП и 103 (50%) – без ХБП.

Разработка прогностической модели

Модель MLR была построена на трех переменных (таблица 39): нарушение физического развития (в том числе замедление роста ребенка), СОЭ, потеря эритроцитов с мочой и имеет следующий вид:

Вероятность риска ХБП = $1/(1 + e^{(-x)})$, где

$x = + 10.649 + 5.792 * (\text{нарушение физического развития}) + 0.392 * (\text{СОЭ}) - 3.144 * (\text{эритроциты в моче})$.

На обучающей выборке из 206 записей модель MLR прогнозирует с высокой точностью 93.7% [90.8; 96.1]%, высокой чувствительностью 93.2% [88.7; 97.1]%, высокой специфичностью 94.2% [90.4; 98.0]%, ROC-AUC = 95.9% [93.2; 98.1]% и описывает 74.8% [63.1; 84.5]% дисперсии.

На тестовой выборке из 31 записи модель работает с немного меньшими метриками: точностью 90.3% [80.6; 96.8]%, чувствительностью 92.0% [81.5; 100.0]%, специфичностью 83.3% [50.0; 100.0]%, ROC-AUC = 90.0% [77.2; 100.0]%. Полученная модель отличного качества (>90%), т.к. ROC-AUC составляет на тестовой выборке 0.90. Значение точки отсечения (cut-off) вероятности ХБП равно 0.25.

Таблица 39 – Характеристика переменных модели MLR

Предикторы	coef (B)	Exp (B)	p
Нарушение физического развития (замедление роста ребенка)	5,792	327.67 [59.24, 1811.76]	p<0.001*
СОЭ	0,392	1.48 [1.188, 1.84]	p<0.001*
Потеря эритроцитов с мочой	-3,144	0.04 [0.01, 0.23]	p<0.001*
const	10,649		p=0.004*

Модель MLR учитывает только линейное влияние предикторов на исход. Затем была построена модель на основе алгоритма DT для выявления нелинейного влияния предикторов на исход.

Модель DT была построена на двух переменных: протеинурия и натрий сыворотки. Модель DT позволяет прогнозировать ХБП на обучающей выборке с высокой точностью 93.2% [90.3; 96.1]%, меньшей чувствительностью 86.4% [80.8; 91.9]%, специфичностью 100.0% [100.0; 100.0]%, ROC-AUC = 97.3% [96.1; 98.5]% и описывает 72.8% [60.9; 84.3]% дисперсии. На тестовой выборке модель работает с немного меньшими точностью 87.1% [77.4; 96.8]% и чувствительностью 84.0% [71.4; 96.0]%, но при том же уровне специфичности 100.0% [100.0; 100.0]%, ROC-AUC = 96.0% [91.2; 100.0]%. Полученная модель отличного качества (>90%), т.к. ROC-AUC составляет на тестовой выборке 0.96. Значение точки отсечения (cut-off) вероятности ХБП в этой модели равно 0.81.

Для повышения устойчивости работы прогностической модели за счет учета как линейного, так и нелинейного влияния предикторов на исход, была построена модель Stacking, как среднее от моделей MLR и DT.

После построения моделей, выполненных с помощью алгоритмов MLR и DT путем вычисления среднего от результатов прогнозирования обеих моделей:

$$\text{Вероятность ХБП} = \frac{MLR + DT}{2} \quad (1)$$

Для оценки информативности построенной прогностической модели были рассчитаны матрицы путаниц отдельно на обучающей и тестовой выборках (рисунок 21).

На основе матриц путаницы были рассчитаны метрики качества построенной модели (таблица 40).

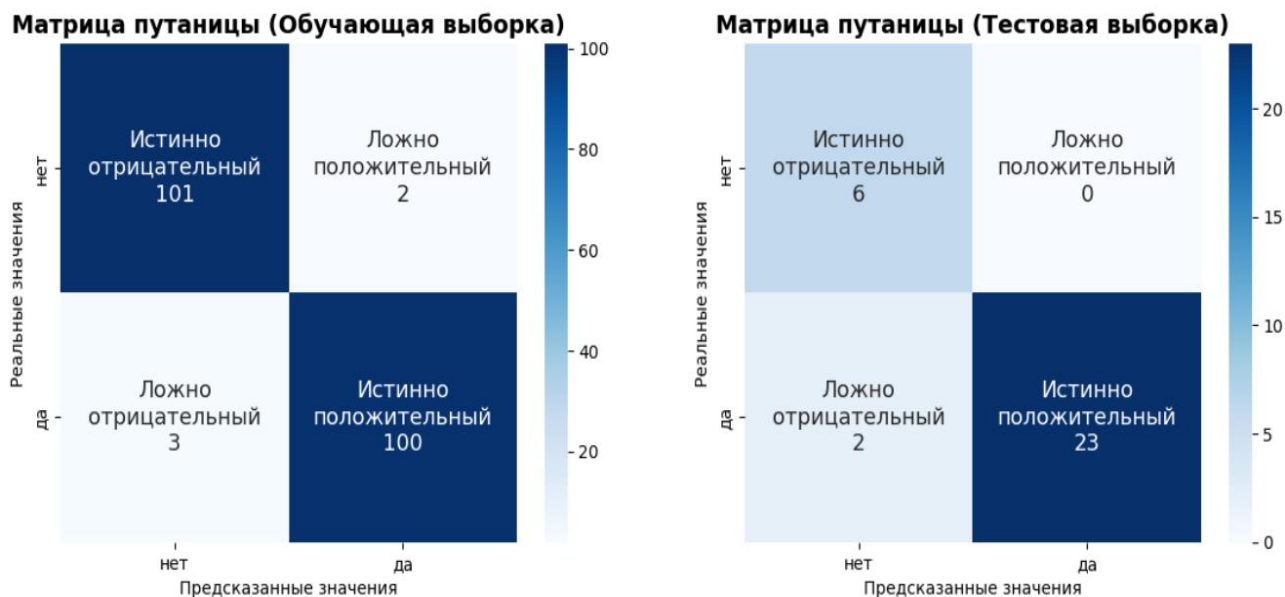


Рисунок 21 – Матрица путаницы для обучающей и тестовой выборки

Таблица 40 – Метрики оценки качества прогностических моделей

Мера оценки	МЛР		ДР		Стекинг	
	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]%	

Таким образом, модель Стекинг показывает более высокие оценки качества, чем отдельно модели MLR и DT. Построенная 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]%).

Модель Стекинг прогнозирует на обучающей выборке с точностью 97.6% [96.1; 99.0]%, чувствительностью 97.1% [94.2; 99.1]%, специфичностью 98.1% [95.8; 100.0]%, ROC-AUC = 99.6% [99.1; 100.0]% (рисунок 22).

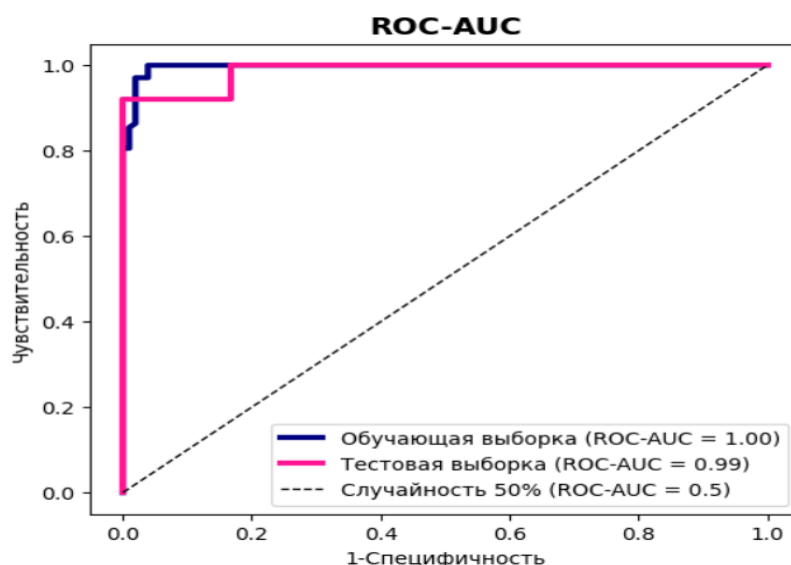


Рисунок 22 – Характеристика площади под кривой ROC-AUC для модели Стекинг

На тестовой выборке модель 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]%. Полученная модель высокого качества (>90%), т.к. ROC-AUC составляет на тестовой выборке 0.99. В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) ВПР, которое равно 0.46 (рисунок 23).

Клиническая полезность моделей оценена с помощью анализа 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 определил, что диапазон пороговых вероятностей составляет от 0 до 1, в которых модель имеет большую ценность, чем «лечить всех» или «не лечить никого», рисунок 24.

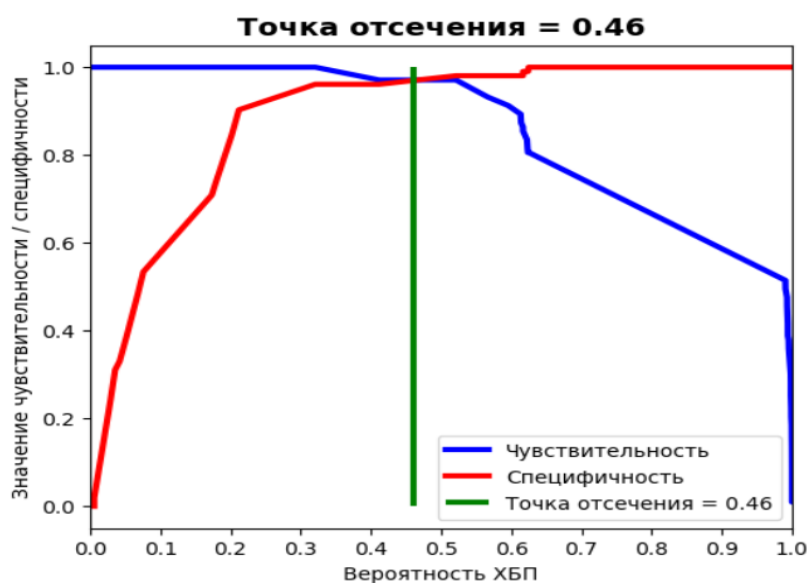


Рисунок 23 – Значение точки отсечения для модели Стекинг

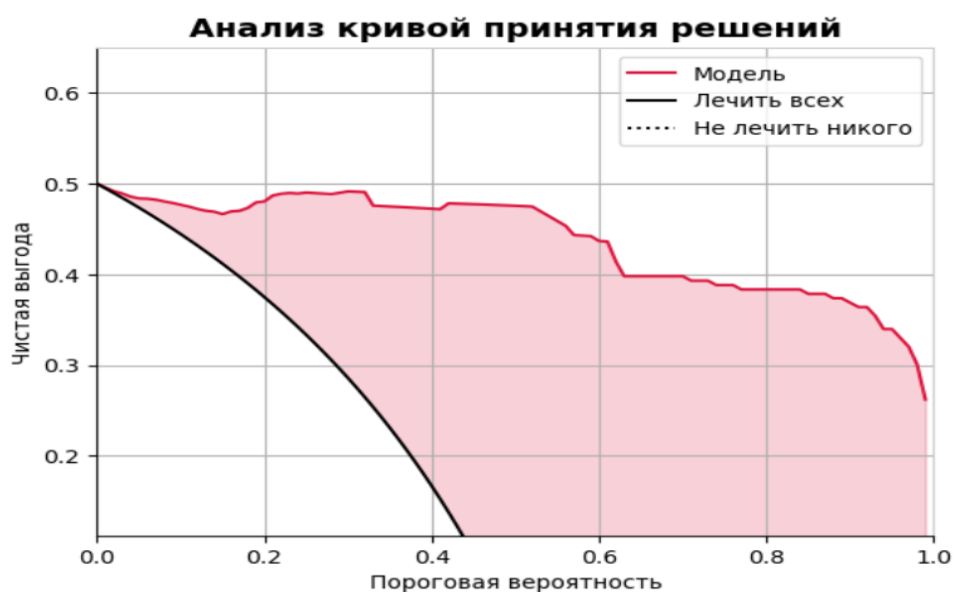


Рисунок 24 – Анализ кривой принятия решений для модели Стекинг

Факторы, которые были выбраны алгоритмами MLR и DT в комплексе отражают показатели риска ХБП. Модель, основанная на этих переменных, может помочь прогнозировать вероятность ХБП у детей и указывает на необходимость более комплексного обследования пациента.

В исследовании проверили мочевые маркеры прогрессирования ХБП и доказали, что белок и эритроциты мочи могут улучшать прогнозирование риска хронического течения заболевания (Bienaimé F. et al., 2023). Связь уровня натрия

сыворотки крови с ХБП отражает, что более высокая концентрация натрия в сыворотке крови является маркером риска ХБП (McMahon E.J. et al., 2015). Развитие ХБП влияет на способность почек регулировать баланс соли и воды, особенно с учетом того, что при прогрессирующих стадиях ХБП доказана высокая частота гипернатриемии (Kovesdy C.P. et al., 2012; Cole N.I. et al., 2019).

Ускорение СОЭ связано как с инфекционным, так и с системным воспалительным процессом.

Дополнительным информативным признаком, наблюдаемым в модели риска ХБП, является замедление роста. Доказано, что этот симптом может возникнуть рано и его следует рассматривать как признак риска заболевания.

Предложенный способ прогнозирования риска ХБП учитывает линейное и нелинейное влияние предикторов на исход. Прогностическая модель, созданная в ходе текущего исследования, показала высокую точность. Эти результаты позволяют предположить, что модель может быть полезным инструментом для более раннего выявления случаев в первичном педиатрическом звене здравоохранения, с целью направления ребенка в специализированный нефрологический кабинет клинико-диагностического центра.

5.4. Разработка графического инструмента (номограммы) на пяти переменных: протеинурия, гематурия, нарушение физического развития у ребенка, наследственность, анемия у матери во время беременности для прогнозирования риска хронической болезни почек у детей

Модель строилась с помощью метода Naïve Bayes (NB). Затем построенная прогностическая модель была трансформирована в графический инструмент – номограмму средствами программы ORANGE v. 3.36.2.

С использованием метода RFE (Recursive Feature Elimination) на основе алгоритма RandomForest (Случайный лес) из списка 150 предикторов были отобраны 5 факторов, которые совместно наиболее значимо влияют на исход: эритроциты в моче (гематурия), белок в моче, наследственность, анемия и задержка роста ребенка.

Сначала были оценены качественные предикторы. Выделенные группы детей с ХБП и без ХБП статистически значимо различались по задержке роста (76,6% против 10,0% $p<0.001$; ОШ 29.4 [8.33; 103,7]); отягощенной наследственности по нефрологической или обменной патологии в первом и втором поколениях (77.3% против 0%, $p<0.001$; ОШ 205.75 [12.21; 3467.52]; анемии у матери во время беременности (70,3% против 10,0%, $p<0.001$; ОШ 21.32 [6.1; 74.54]), таблица 41.

Таблица 41 – Описательная статистика качественных переменных у детей (N=158)

Предикторы	Группа сравнения (n=30) Абс. (%)	Группа основная (n=128) Абс. (%)	p-value	ОШ [95% ДИ]
Наследственный анамнез по заболеваниям почек:				
Не отягощен	30 (100.0%)	29 (22.7%)	p<0.001	205.75 [12.21; 467.52]
Отягощен	0 (0%)	99 (77.3%)		
Анемия во время беременности:				
Не регистрировалась	27 (90.0%)	38 (29.7%)	p<0.001	21.32 [6.1; 74.54]
Регистрировалась	3 (10.0%)	90 (70.3%)		
Клинические признаки				
Нарушение физического развития (дефицит массы тела, задержка роста ребенка)	3 (10.0%)	98 (76.6%)	p<0.001	29.4 [8.33; 03.75]

При сравнении количественных переменных ХБП у детей, было выявлено, что в группе детей с ХБП по сравнению с группой детей без заболевания почек регистрировалась статистически значимо более высокая потеря белка с мочой

(0.24 [0.07; 0.42] против 0.0 [0.0; 0.0], $p<0.001$); гематурия (2.0 [0.0; 4.0] против 0.0 [0.0; 0.0] $p<0.001$, таблица 42.

Проведенный далее корреляционный анализ показал, что выбранные переменные статистически значимо сильно не коррелируют между собой. Поэтому все переменные были оставлены для дальнейшего анализа.

Таблица 42 – Описательная статистика количественных переменных у детей (N=158)

Предикторы	Группа сравнения, (n=30) Me [Q1-Q3]	Группа основная, (n=128) Me [Q1-Q3]	p-value
Эритроциты в моче	0.0 [0.0; 0.0]	2.0 [0.0; 4.0]	$p<0.001$
Потеря белка (суточная)	0.0 [0.0; 0.0]	0.13 [0.04; 0.49]	$p<0.001$

Далее все участники исследования (N=158) случайным образом были разделены на обучающую выборку в 127 (80%) пациентов и тестовую выборку в 31 (20%) пациент. Выделенные группы статистически значимо не различались между собой по полу, возрасту, предикторам ХБП и исходу (наличие ХБП).

Выделенные выборки обучающая и тестовая статистически значимо не различались по полу, возрасту, исходу и переменным, выбранным для построения номограммы: наследственность, анемия у матери во время беременности, нарушение физического развития (астеническое телосложение, задержка роста ребенка), эритроциты в моче и потеря белка (таблица 43).

Таблица 43 – Описательная статистика пациентов в обучающей и тестовой выборках (N=158)

Характеристики	Тестовая выборка (n=31)	Обучающая выборка (n=127)	p-value
1	2	3	4
Пол:			
0 - мальчики	21 (68.0%)	85 (66.9%)	$p=0.931$
1 - девочки	10 (32.0%)	42 (33.1%)	
Возраст, лет	7.0 [5.0; 8.0]	6.0 [4.0; 8.0]	$p=0.195$
Предикторы			

Наследственность:

Продолжение таблицы 43

1	2	3	4
0 – не отягощена	11 (35.0%)	48 (37.8%)	p=0.811
1 – отягощена	20 (65.0%)	79 (62.2%)	
Анемия во время беременности			
0 – не наблюдалось	12 (39.0%)	53 (41.7%)	p=0.759
1 – наблюдалось	19 (61.0%)	74 (58.3%)	
Нарушение ФР (задержка роста ребенка):			
0 – не наблюдалось	11 (35.0%)	46 (36.2%)	p=0.939
1 – наблюдалось	20 (65.0%)	81 (63.8%)	
Эритроциты в моче	0.0 [0.0; 2.0]	1.0 [0.0; 4.0]	p=0.155
Потеря белка	0.06 [0.0; 0.22], (n=31)	0.07 [0.0; 0.39], (n=127)	p=0.487

Продолжение таблицы 43

1	2	3	4
Исход			
ХБП	(n=31)	(n=127)	p=1.000
0 – нет	6 (19.0%)	24 (18.9%)	
1 – да	25 (81.0%)	103 (81.1%)	

Обучающая выборка была проверена на сбалансированность данных. Выяснилось, что в ней пациентов с ХБП было 103 (81.1%), что значительно больше, чем без ХБП 24 (18.9%). Для балансировки базы данных в целях получения более стабильной модели прогнозирования, был использован метод SMOTE-Tomek. В результате мы получили базу данных, в которой пациенток с ХБП и без ХБП было равное количество – по 92 (50%).

На основе выбранных факторов с помощью алгоритма NB (Naïve Bayes) на основе обучающей выборки была построена прогностическая модель, которая была визуализирована с помощью номограммы (рисунок 25), позволяющая 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]% (рисунок 26). 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] %. Площадь под кривой ROC-AUC = 98.7% [95.2; 100.0] %. Полученная регрессионная модель отличного качества ($>90\%$), т.к. ROC-AUC составляет на тестовой выборке 98.7%.

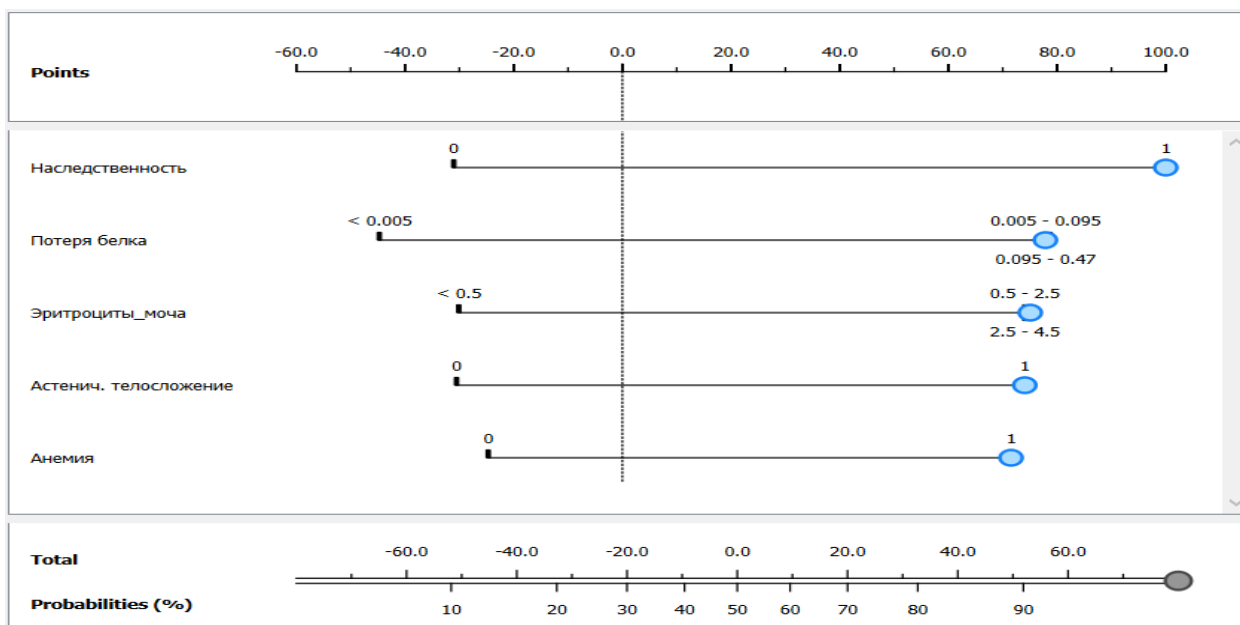


Рисунок 25 – Номограмма для прогнозирования хронической болезни почек у детей

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

Матрица путаницы (Обучающая выборка)



Матрица путаницы (Тестовая выборка)



Рисунок 26 – Матрица путаницы для обучающей и тестовой выборок

Чтобы оценить клиническую полезность модели, был использован анализ кривой принятия решения (рисунок 27а, б). Анализ кривой принятия решения определил, что диапазон пороговых вероятностей составляет от 0 до 1, в которых модель имеет большую ценность, чем «лечить всех» или «не лечить никого».

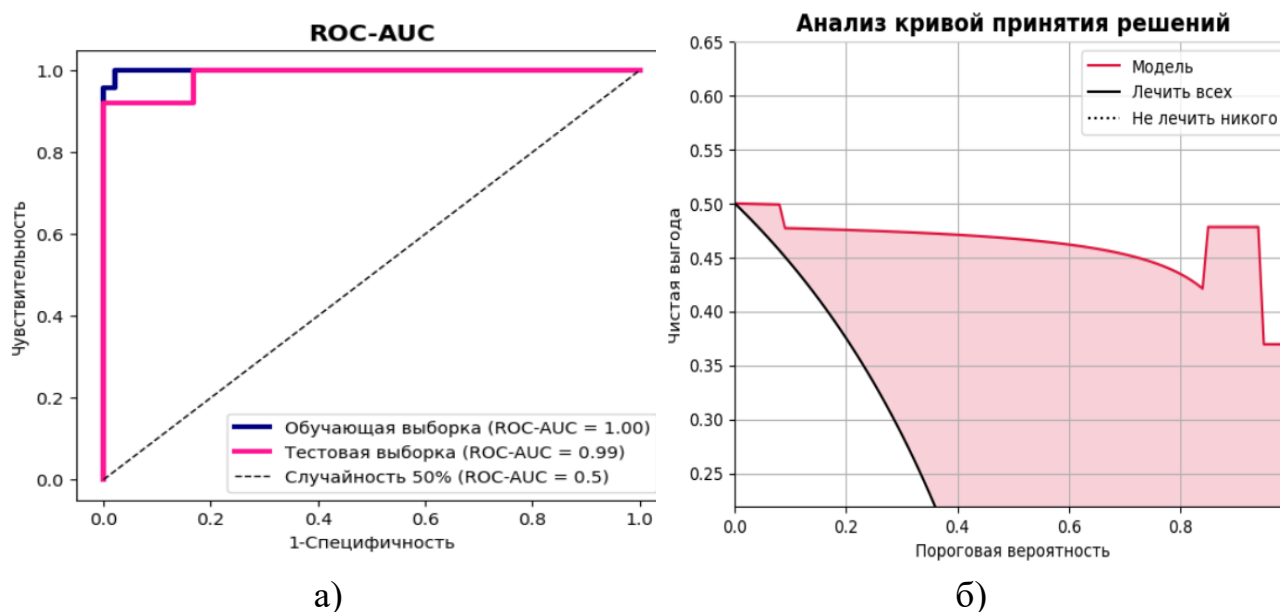


Рисунок 27 – Оценка клинической полезности модели: а) ROC-AUC кривые для прогностической номограммы в обучающей и тестовой выборках; б) Кривая принятия решений, отображающая клиническую выгоду модели

Принцип использования номограммы в работе: для каждого пациента необходимо найти положение каждой переменной на соответствующей оси, провести перпендикуляр к оси абсцисс для определения количества баллов, затем суммировать общее количество баллов от всех переменных, далее спроецировать общее количество баллов на линию вероятности эволюции ХБП, чтобы определить риски перехода в хроническое заболевание острой патологии почек.

Рассмотрим конкретные примеры использования номограммы.

Пример 1 изображен на рисунке 28. Был выбран пациент мужского пола 9 лет. Здесь у пациента Наследственность=0 (нет), Потеря белка=0,36 г/л, Эритроциты в моче=4,75, Нарушение ФР (астеническое телосложение,

замедление роста) = 0 (нет), Анемия=0 (нет) Сумма баллов составила 28 баллов, что соответствует 76% вероятности эволюции заболевания в ХБП. $76\% \geq 50\%$, значит у данного пациента делается вывод о высокой вероятности перехода острой патологии почек в ХБП.

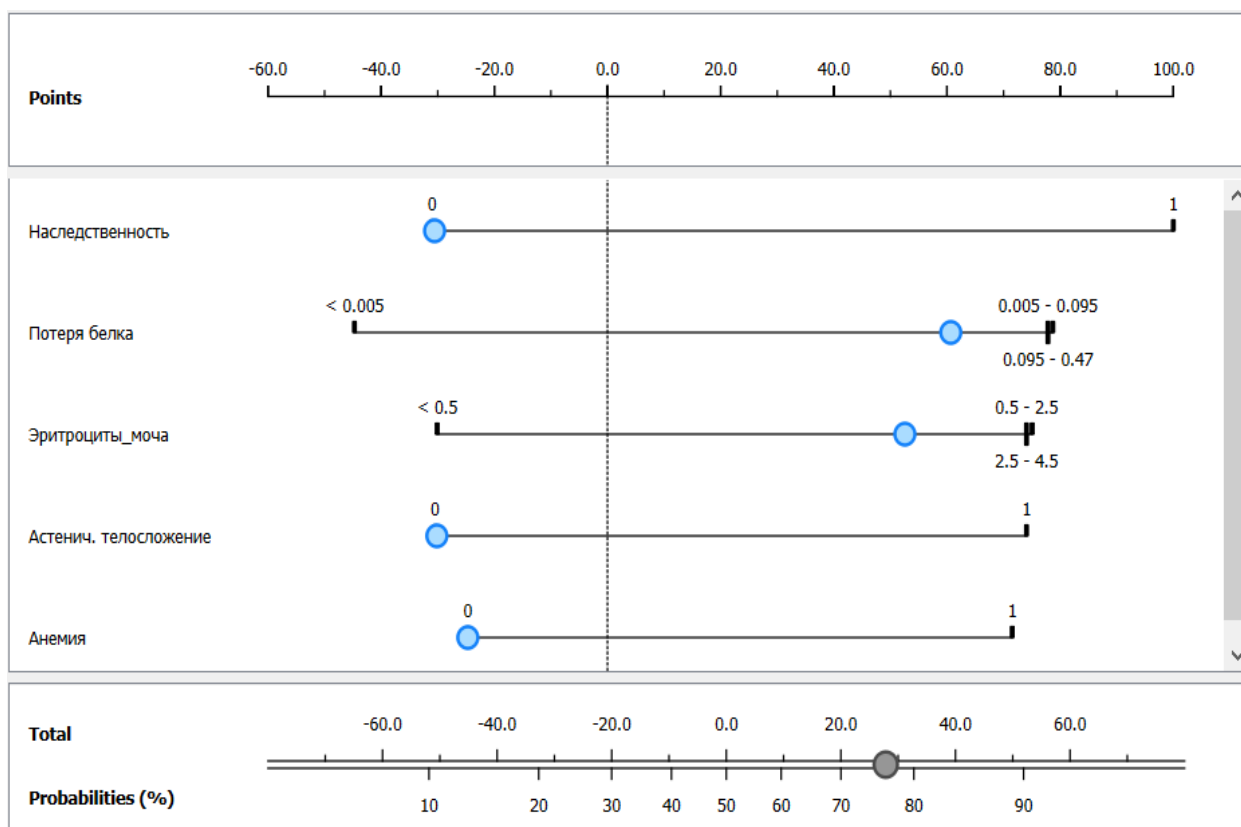


Рисунок 28 – Пример 1 использования номограммы

Пример 2 изображен на рисунке 29. Был выбран пациент мужского пола 9 лет. Здесь у пациента Наследственность=0 (нет), Потеря белка=0 г/л, Эритроциты в моче=4,75, Нарушение ФР (в т.ч. замедление роста)=0 (нет), Анемия=0 (нет). Сумма баллов составила 55 баллов, что соответствует 8% вероятности эволюции заболевания в ХБП. $8\% < 50\%$, значит у данного пациента делается вывод о низкой вероятности перехода патологии почек в ХБП.

Таким образом, построенная номограмма обладает высокой прогностической ценностью, что позволяет выделять группы пациентов низкого и высокого рисков по развитию ХБП.

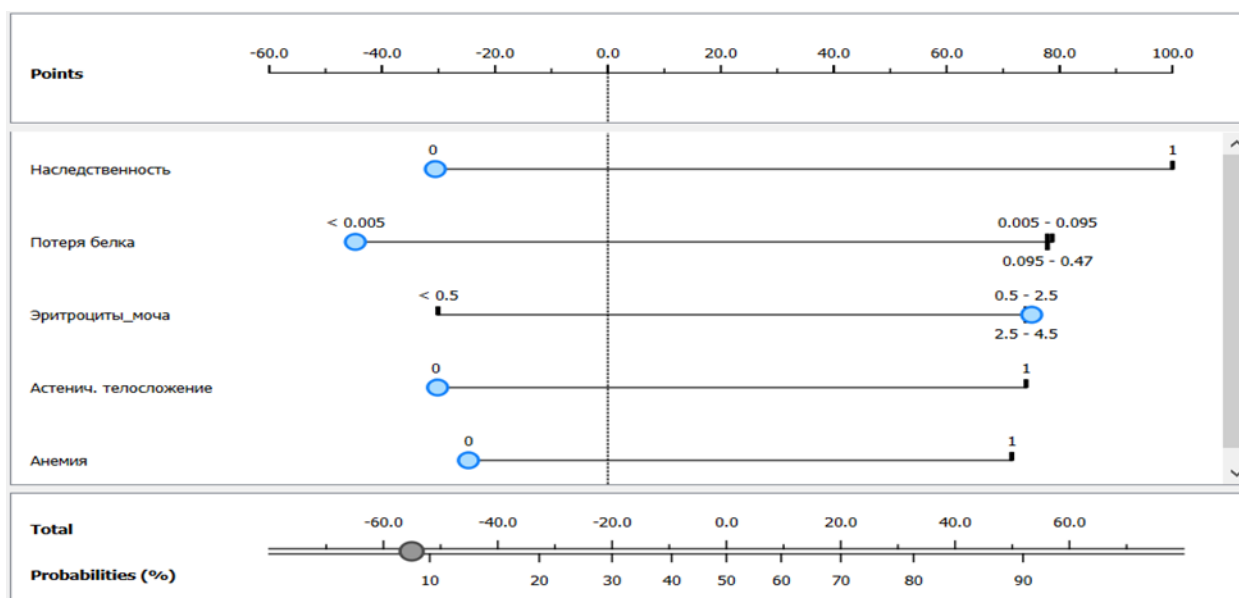


Рисунок 29 – Пример 2 использования номограммы

Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с хронической патологией почек важными ранними факторами прогрессирования и риска ХБП являются протеинурия. Доказана связь ангиогенных факторов, приводящих к нарушению почечных структур, сопровождающихся протеинурией и гематурией (Reed B.Y. et al., 2011; Urbina E. 2006). Нефропатии с синдромом протеинурии и гематурии чаще имеют прогрессирующий характер с неблагоприятным исходом (Kashtan C.E. et al., 1993; Marques C. et al., 2019).

Наследственная предрасположенность к хронической патологии почек является универсальным фактором риска, который можно выявить при сборе анамнеза пациента. По данным настоящего исследования отягощенная наследственность по заболеваниям ОМС в 5,8 раза чаще наблюдалась по линии матери, чем по линии отца при неиммунных и в 1,5 раза чаще по линии отца, чем по линии матери при иммунных нефропатиях в основной группе детей.

Анализ особенностей развития детей в грудном и раннем возрасте показал, что у большинства пациентов наблюдалась задержка роста, низкая прибавка массы, хронические расстройства питания, рахит, анемии, диатезы, частые

соматические заболеваниями, иммунодефицитные состояния, перинатальные поражения ЦНС, анемия, дисбиоз кишечника, аллергические заболевания.

Результаты исследования имеют практическое значение при формировании групп риска по ХБП. Номограмма может быть использована как в первичном звене, так и на других уровнях здравоохранения и включает доступные переменные для анализа и не требуют дополнительных затрат, выходящих за ОМС.

5.5. Разработка графического инструмента (номограммы) на трех переменных: протеинурия, гематурия и полиморфный маркер *T598T* гена *IL4* для прогнозирования риска хронической болезни почек у детей

При оценке качественных переменных группы детей с ХБП и без ХБП статистически не различались по полиморфному маркеру *C598T* гена *IL4*, поэтому внимания он не привлек (таблица 44).

Таблица 44 – Описательная статистика полиморфного маркера *C598T* гена *IL4* у детей (N=158)

Предикторы	Группа сравнения (n=30) Абс. (%)	Группа основная (n=128) Абс. (%)	p-value	ОШ [95% ДИ]
<i>IL4 C598C</i>				p=0.713
присутствует	11 (37.0%)	55 (43.0%)		
отсутствует	19 (63.0%)	73 (57.0%)		
<i>IL4 C598T</i>			p=0.592	1.27 [0.54; 3.0]
присутствует	21 (70.0%)	83 (64.8%)		
отсутствует	9 (30.0%)	45 (35.2%)		
<i>IL4 T598T</i>			p=1.0	1.19 [0.25; 5.74]
присутствует	28 (93.0%)	118 (92.2%)		
отсутствует	2 (7.0%)	10 (7.8%)		

При сравнении количественных переменных ХБП у детей, было выявлено, что в группе детей с ХБП, протекающей с гематурией по сравнению с группой детей без заболевания почек регистрировалась статистически значимо более высокая протеинурия (0.24 [0.07; 0.42] против 0.0 [0.0; 0.0], $p < 0.001$); гематурия (2.0 [0.0; 4.0] против 0.0 [0.0; 0.0] $p < 0.001$, таблица 45.

Проведенный далее корреляционный анализ показал, что выбранные переменные статистически значимо сильно не коррелируют между собой. Поэтому все переменные были оставлены для дальнейшего анализа.

Таблица 45 – Описательная статистика количественных предикторов у детей (N=158)

Предикторы	Группа сравнения, (n=30) Me [Q1-Q3]	Группа основная, (n=128) Me [Q1-Q3]	p-value
Протеинурия	0.0 [0.0; 0.0]	0.13 [0.04; 0.49]	$p < 0.001$
Гематурия	0.0 [0.0; 0.0]	2.0 [0.0; 4.0]	$p < 0.001$

Далее все участники исследования (N=158) случайным образом были разделены на обучающую выборку в 127 (80%) пациентов и тестовую выборку в 31 (20%) пациент. Выделенные группы статистически значимо не различались между собой по полу, возрасту, предикторам ХБП и исходу (наличие ХБП).

Выделенные выборки обучающая и тестовая статистически значимо не различались по полу, возрасту, исходу и переменным, выбранным для построения номограммы: протеинурия, гематурия и полиморфный маркер *T598T* гена *IL4* (таблица 46).

Таблица 46 – Описательная статистика пациентов в обучающей и тестовой выборках (N=158)

Характеристики	Тестовая выборка (n=31)	Обучающая выборка (n=127)	p-value
1	2	3	4
Пол:			
0 - мальчики	21 (68,0%)	85 (66,9%)	$p = 0,931$
1 - девочки	10 (32,0%)	42 (33,1%)	
Возраст, лет	7,0 [5,0; 8,0]	6,0 [4,0; 8,0]	$p = 0,195$

Характеристики	Тестовая выборка (n=31)	Обучающая выборка (n=127)	p-value
Предикторы			
Протеинурия	0,06 [0,0; 0,22]	0,07 [0,0; 0,39]	p=0,487
Гематурия	0,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 4,0]	p=0,155
IL4 T598T			p=1,0

Продолжение таблицы 43

1	2	3	4
0-нет	28 (93,0%)	118 (92,2%)	
1-есть	1 (3,2%)	11 (8,6%)	
Исход			
ХБП			p=1,000
0 – нет	6 (19,0%)	24 (18,9%)	
1 – да	25 (81,0%)	103 (81,1%)	

Обучающая выборка была проверена на сбалансированность данных. Выяснилось, что в ней пациентов с ХБП было 103 (81.1%), что значительно больше, чем без ХБП 24 (18.9%). Для балансировки базы данных в целях получения более стабильной модели прогнозирования, был использован метод SMOTE-Tomek. В результате мы получили базу данных, в которой пациенток с ХБП и без ХБП было равное количество – по 92 (50%).

На основе выбранных факторов с помощью алгоритма NB (Naïve Bayes) на основе обучающей выборки была построена прогностическая модель, которая визуализирована с помощью номограммы (рисунок 30, 31), позволяющая прогнозировать риск 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]%. Полученная регрессионная модель отличного качества (>90%), т.к. ROC-AUC составляет на тестовой выборке 0,98.

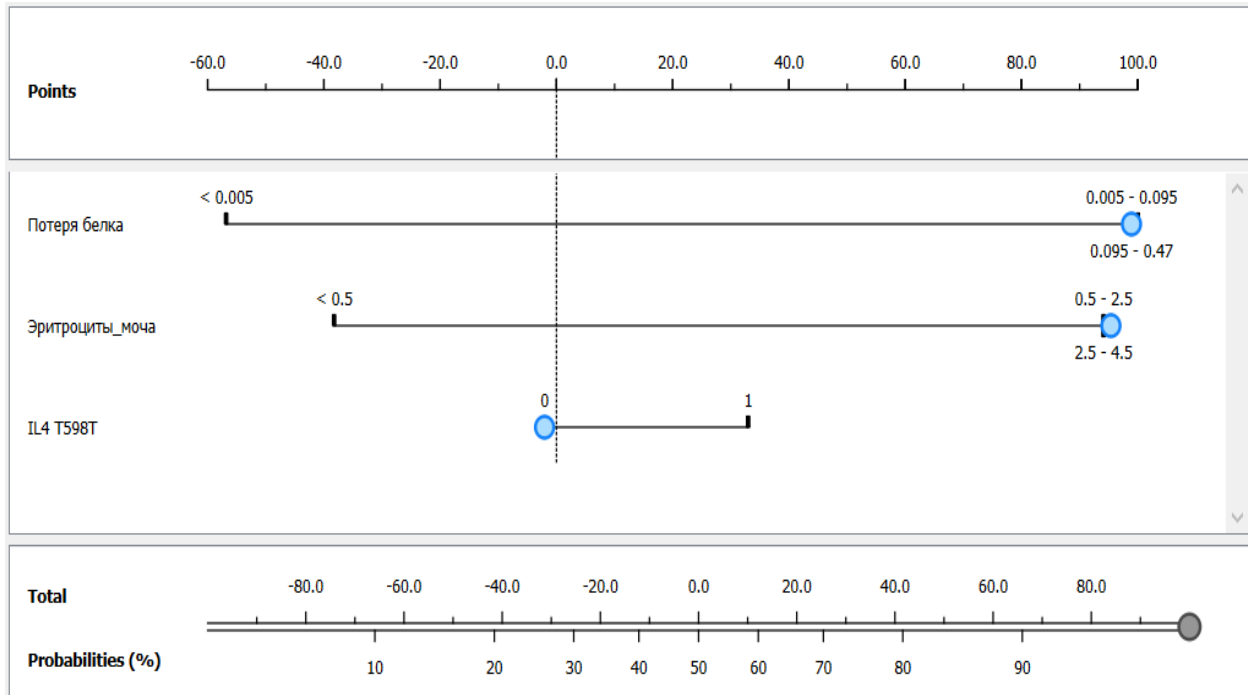


Рисунок 30 – Номограмма для прогнозирования хронической болезни почек у детей

Примечание: Потеря белка – протеинурия; Эритроциты_моча – гематурия; IL4 T598T-полиморфный маркер гена IL4.

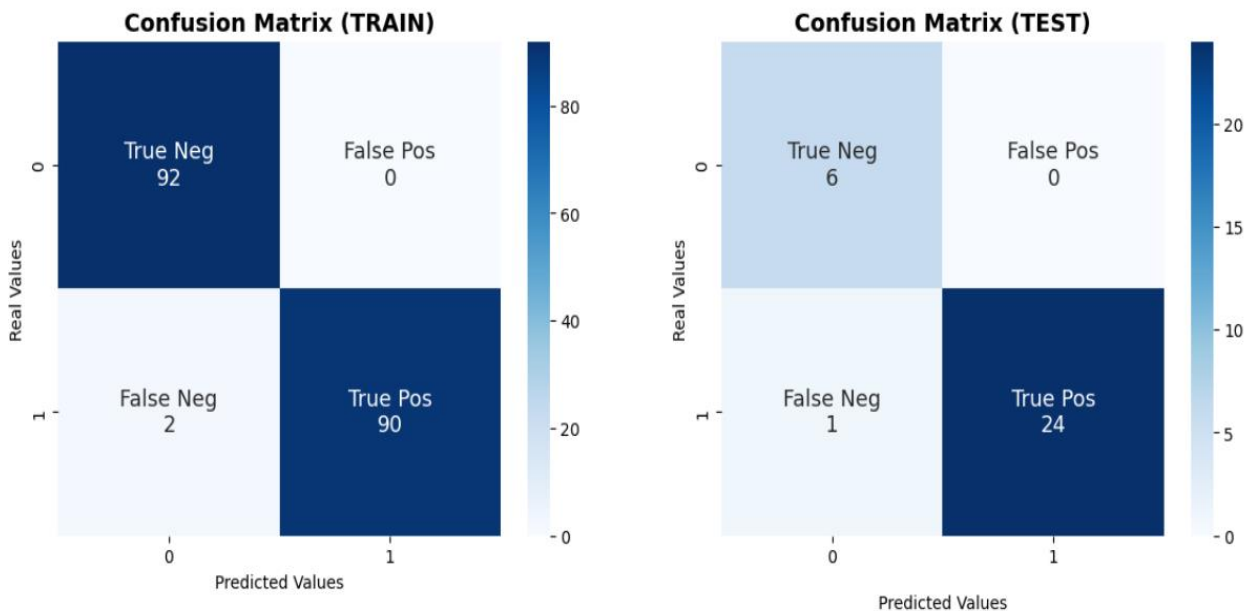


Рисунок 31 – Матрица путаницы для обучающей и тестовой выборки

В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off), которое равно 0.45 (рисунок 32).

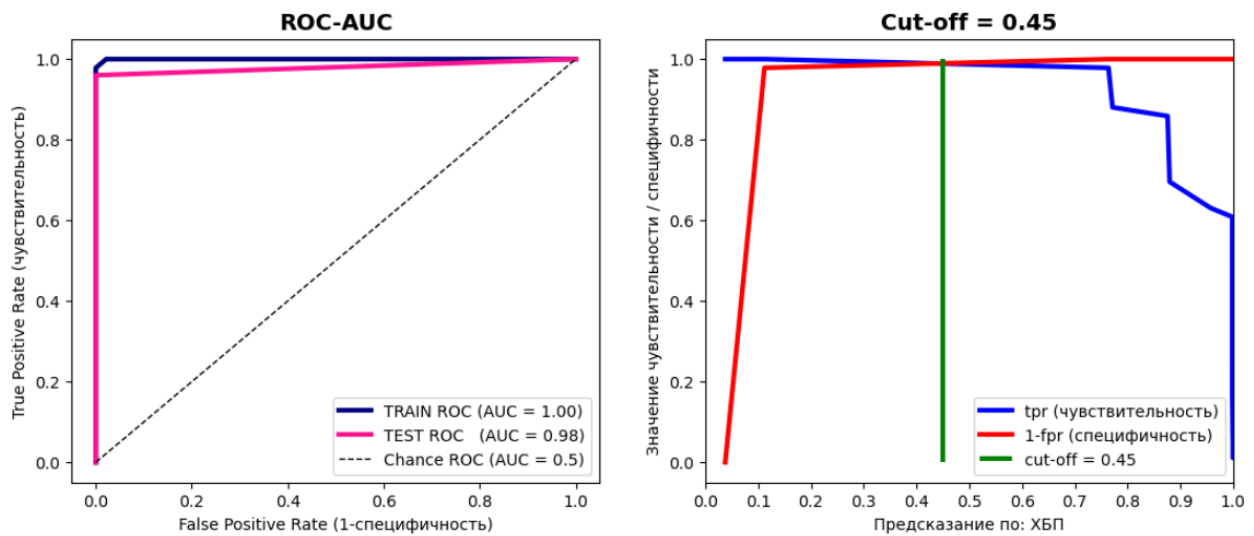


Рисунок 32 – ROC-AUC кривые для прогностической номограммы в обучающей и тестовой выборках

Чтобы оценить клиническую полезность модели, был использован анализ кривой принятия решения (рисунок 33). Анализ кривой принятия решения определил, что диапазон пороговых вероятностей составляет от 0 до 1, в которых модель имеет большую ценность, чем «лечить всех» или «не лечить никого».

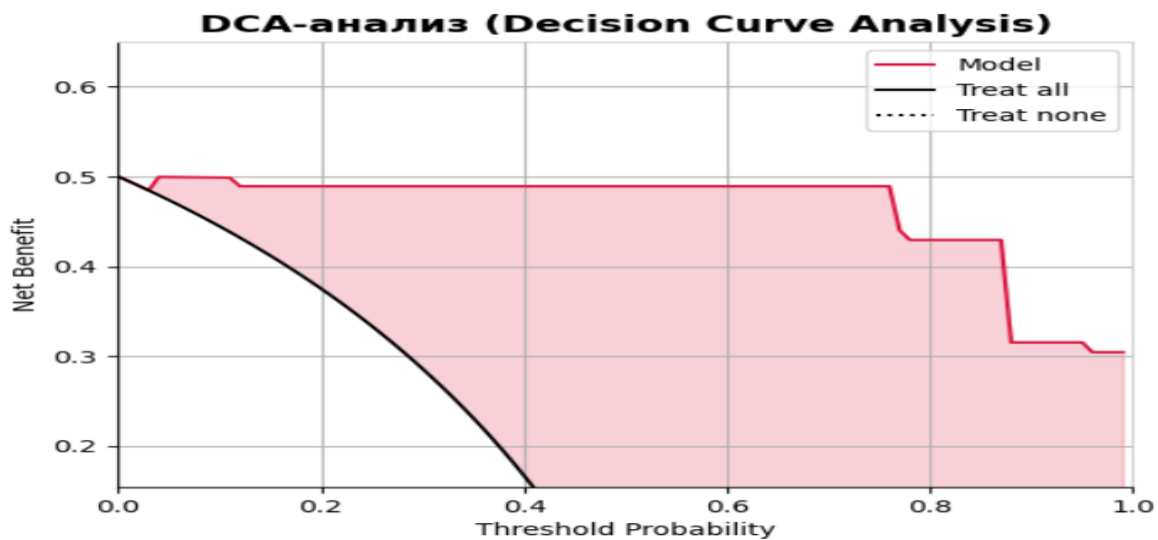


Рисунок 33 – Кривая принятия решений, отображающая клиническую полезность модели

Полученные результаты свидетельствуют о том, что протеинурия и полиморфный маркер *T598T* гена *IL4* у ребенка являются независимыми

предвестниками ХБП у детей с ХЗП с клиническими проявлениями с (или без) синдрома гематурии.

Принцип использования номограммы в данной работе: для каждого пациента необходимо найти положение каждой переменной на соответствующей оси, провести перпендикуляр к оси абсцисс для определения количества баллов, затем суммировать общее количество баллов от всех переменных, далее спроецировать общее количество баллов на линию вероятности эволюции ХБП, чтобы определить риски перехода в хроническое заболевание острой патологии почек.

Построенная номограмма обладает высокой прогностической ценностью, что позволяет выделять группы пациентов низкого и высокого рисков по хроническому течению заболевания почек.

Прогностически неблагоприятными факторами течения заболевания почек является сохраняющийся симптом протеинурии, свидетельствующий о патологии почек даже без наличия экстраренальных проявлений. Неблагоприятная роль протеинурии, при прохождении по тубулярному аппарату, усугубляет процессы питания щеточной каймы канальцев, что приводит к гипоксии, трофическим нарушениям до стадии атрофии канальцев (Reed B.Y. et al., 2011). Наличие длительно протекающего мочевого синдрома в виде протеинурии чаще имеет неблагоприятный исход с нарушением азотовыделительной функции почек (Reed B.Y. et al., 2011; Urbina E. et al., 2006). Заболевания, протекающие с протеинурией и гематурией, как симптомом ангиогенного воспалительного повреждения почек, труднее поддаются лечению, до настоящего времени нет единого мнения по ведению таких пациентов (Kashtan C.E. et al., 1993; Marques C. et al., 2019).

Таким образом, по результатам системного анализа взаимосвязи исхода заболевания с клинико-параклиническими и генетическими вариантами (*ACE (D/I), AGT (Thr174Met) и (Met235Thr), AGTR1 (A1166C), NO3 (C786T), END (Lys198Asn), IL-4 (C-589T), TNF (G308A)*) с помощью алгоритмов машинного

обучения получены факторы риска ХБП, которые использованы для разработки базы данных и программных средств при получении, накоплении и обработке медицинских данных по результатам нефрологического обследования; построения прогностических моделей и алгоритмов, метода ранней диагностики, позволяющих диагностировать риск развития ХБП.

Для детей с гематурией построена прогностическая модель DT на трех переменных, влияющих на ХБП: гематурия, протеинурия, полиморфный маркер *T598T* гена *IL4*.

Для детей с дисплазией соединительной ткани, нарушением физического развития (задержка роста, астеническое телосложение) и рецидивирующим ренальным воспалением предлагается использовать формулу, разработанную на основе алгоритма машинного обучения – MLR на трех переменных: протеинурия, дисплазия соединительной ткани, СОЭ.

Для оценки индивидуального риска развития ХБП у детей разработан метод с помощью ансамблевого метода машинного обучения путем стекирования двух моделей (MLR и DT) как для повышения устойчивости и стабильности результатов работы модели, так и для учета как линейных, так и нелинейных зависимостей между переменной (фактором) и исходом. Модель разработана для клинических групп детей с рецидивирующими воспалительными процессами и с гематурией. Для модели выбраны переменные: дисплазия соединительной ткани, протеинурия, гематурия, СОЭ и натрий сыворотки крови.

Разработаны графические инструменты (номограммы) для прогнозирования ХБП у детей на основе моделей, построенных с помощью алгоритма NB (для детей с гематурией и (или) нарушением физического развития - на пяти переменных: протеинурия, гематурия, нарушение физического развития, наследственность, анемия у матери во время беременности; для детей с гематурией – на трех переменных: протеинурия,

гематурия и полиморфный маркер T598T гена IL4), которые были трансформированы средствами программы ORANGE v. 3.36.2.

Способ прогнозирования хронической болезни почек с помощью номограммы, разработанной методами машинного обучения у детей с острыми болезнями почек (Патент на изобретение №2841906 Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 18.06.2025 г.).

С помощью ROC – анализа определены прогностические характеристики моделей. Оценена клиническая полезность моделей с помощью анализа кривой принятия решений. Анализ проводился путем расчета чистых преимуществ модели прогнозирования риска по сравнению с порогами риска в комбинированных наборах обучения и тестирования. Рабочие характеристики моделей проверены на тестовых выборках и сопоставлены с рабочими характеристиками, полученными на обучающих выборках (валидированы).

Построенные модели, алгоритмы и номограммы имеют высокую прогностическую ценность, что позволяет выделять группы пациентов низкого и высокого рисков по хроническому течению заболеваний почек.

Для прикладного использования математических моделей разработаны программы для ЭВМ: *Программа для прогнозирования хронического течения заболевания у детей с острой патологией почек (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024685630. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 30.10.2024г.);*

Калькулятор расчета риска хронической болезни почек у детей (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024685217. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 25.10.2024г.).

Программы ЭВМ для прогнозирования и диагностики ХБП, в том числе трансформированные из математических моделей, представлены на веб-сайте (переход осуществляется по ссылке calculmed.ru) в виде программного комплекса для прогнозирования и диагностики ХБП (Свидетельство о

государственной регистрации программы для ЭВМ №2025617001. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 21.03.2025г.).

Новые инструменты, разрабатываемые с помощью искусственного интеллекта, могут оказывать помощь в медицине, в частности в улучшении прогнозирования, диагностики заболеваний. Продвижение алгоритмов ИИ в первичном звене здравоохранения может смягчить неравенство между сельскими и городскими службами здравоохранения.

Применение номограмм и программ для ЭВМ, построенных на прогностических математических моделях, благодаря их легкой интерпретации, позволит улучшить раннее выявление заболеваний у детей. Данную номограмму рекомендовано использовать врачу любой специальности при встрече с ребенком, у которого регистрируются изменения в моче. При прогнозировании развития прогрессирующего течения заболевания, такого пациента необходимо направить на консультацию к нефрологу.

ГЛАВА 6. УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ ОКАЗАНИЯ ДЕТСКОЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ цикла PDCA И НОВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ

6.1. Организация трехуровневой системы оказания нефрологической помощи детскому населению Самарской области

Специализированная система организации медицинской помощи детям с заболеваниями ОМС построена по принципу трехэтапности, многоуровневой помощи с координацией и преемственностью между ее отдельными звеньями (Дегтярева Э.М. и соавт., 1980; Папаян А.В., 1997; Вялкова А.А. и соавт., 2011). Детская нефрологическая служба развивалась на многих территориях РФ по направлениям создания материально-технической базы, открытием специализированного нефрологического коечного фонда; первичной подготовки и профессиональной переподготовкой кадров; совершенствования организации и управления специализированной помощью. В соответствии с концепцией регионального нефроурологического центра выделены этапы и уровни оказания медицинской помощи: первый этап - амбулаторно-поликлинический; второй этап – стационарный; третий этап – санаторный.

На рисунке 34 представлена схема детской нефрологической службы Самарской области.

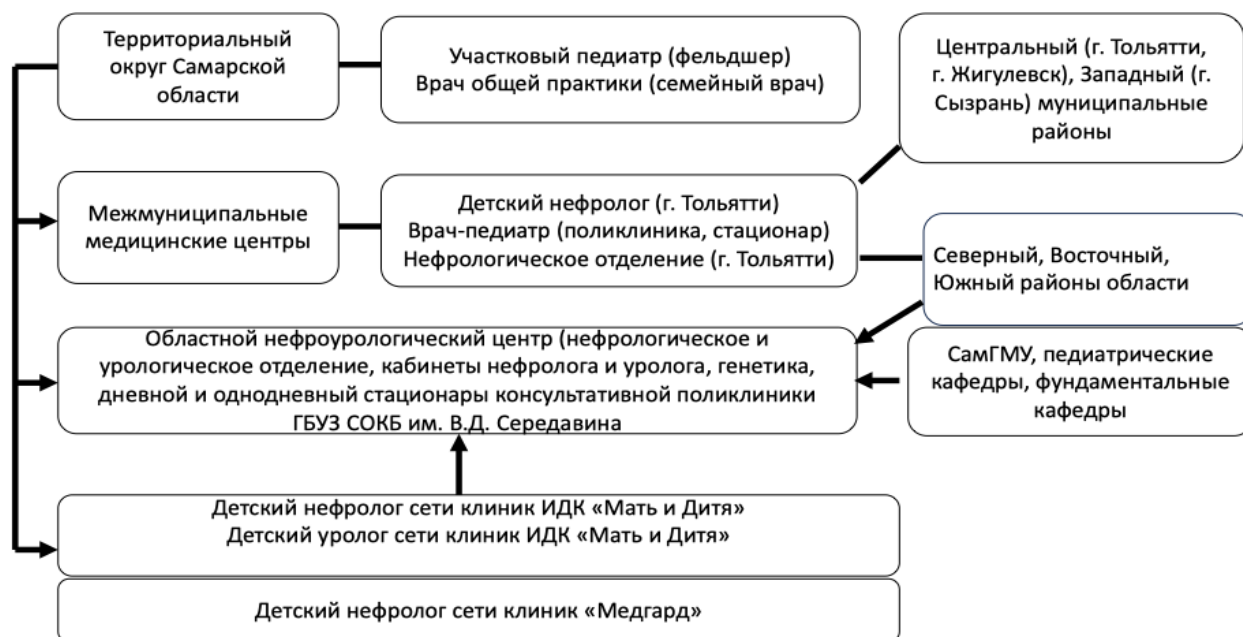


Рисунок 34 – Детская нефрологическая служба Самарской области

Утверждена схема территориального прикрепления и маршрутизация детей и подростков к муниципальным и межмуниципальным центрам, алгоритм и маршрутизация оказания медицинской помощи детям и подросткам с нефрологической патологией на амбулаторном, стационарном этапах в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации № 17н от 18.01.2012г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю нефрология» и №380 от 22.10.2001г «О совершенствовании нефрологической и урологической помощи детям» в целях совершенствования оказания медицинской помощи детям с нефрологической патологией, эффективного использования материально-технических ресурсов кадрового потенциала и оптимизации оказания специализированной помощи детям в возрасте от 0 до 18 лет на территории Самарской области обеспечена организация оказания медицинской помощи детям с нефрологической патологией на догоспитальном и госпитальном этапах и в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 25.12.2023) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с

изм. и доп., вступ. в силу с 01.04.2024), от 7 марта 2018 г. N 92н "Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям".

При формировании маршрута пациента с заболеванием органов мочевой системы в субъекте выбраны медицинские организации (или одна медицинская организация), в которой оказывается комплекс медицинской помощи (профилактика, диагностика, лечение и медицинская реабилитация) на различных этапах (амбулаторных и стационарных и вне медицинской организации – по скорой помощи).

При создании маршрута пациентов соблюдаются принципы модернизации первичного звена здравоохранения, по которым осуществляется мониторинг и контроль за реализацией региональных программ модернизации здравоохранения (Постановление Правительства РФ от 09.10.2019 No 1304 (ред. от 08.10.2020) «Об утверждении принципов модернизации первичного звена здравоохранения Российской Федерации и Правил проведения экспертизы проектов региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения, осуществления мониторинга и контроля за реализацией региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения»).

Машрутизация детей и подростков с заболеваниями органов мочевой системы в Самарской области в условиях дефицита детских нефрологов построена таким образом, что в рамках первичной медико-санитарной помощи ребенок получает направление на прием к специалисту или на госпитализацию в стационар третьего уровня, минуя другие этапы, тем самым сокращая общие сроки госпитализации и сроки установления точного диагноза и осуществляется возможность получить специализированную, в том числе высокотехнологическую нефрологическую помощь. При выявлении нарушений функции почек в первичном звене здравоохранения или в других детских стационарах области ребенок незамедлительно направляется в

специализированный стационар третьего уровня, где созданы все условия для диагностики заболевания и проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Централизация в организации и оказании медицинской помощи детям и подросткам с нефрологическими заболеваниями Самарской области сконцентрирована в областном нефроурологическом центре, включающем специализированные детские нефрологическое и урологическое отделения, областной перинатальный центр, реанимацию, рентгенологическое диагностическое отделение, отделения лабораторной и инструментальной диагностики, центр детского диализа и трансплантации почки, кабинеты консультативной поликлиники: нефролога и уролога, генетика; дневной и однодневный стационары.

Дневной стационар развернут в составе круглосуточного стационара и в составе консультативной поликлиники, в том числе возможно оказание нефрологической помощи с диагностическим обследованием и назначением лечения в однодневный срок.

Специализированная и высокотехнологическая нефрологическая помощь, в том числе перитонеальный диализ и гемодиализ, экстракорпоральная гемодиафильтрация в отделении реанимации; ведение больных в посттрансплантационном периоде, лечение больных биологическими препаратами проводятся в нефрологическом отделении. Научно-методическое руководство областным детским нефроурологическим центром, консультирование больных и обеспечение образовательных программ по нефрологии осуществляют сотрудники педиатрических кафедр Самарского государственного медицинского университета (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. 2013).

Плановая госпитализация в нефрологическое отделение осуществляется по направлению врачей-педиатров участковых, семейных врачей, детских нефрологов межмуниципальных центров через предварительную запись или консультацию детского нефролога консультативной поликлиники областной

больницы. Направление на госпитализацию в неотложном порядке осуществляется детским нефрологом, врачом-педиатром, участковым и семейным врачом, фельдшером, доставляется ребенок в стационар службой скорой помощи или бригадой санавиации областной клинической больницы.

В процессе развертывания модели детской нефрологической службы Самарской области, структура ее сложилась таким образом, что межмуниципальный районный уровень оказался наиболее неразвитым и работает только в центральной части области, сконцентрировавшись в г. Тольятти, где работает нефрологический стационар городской детской больницы №1 и осуществляется амбулаторный прием детского нефролога и куда обращаются дети и подростки с нефрологическими заболеваниями в рамках первичной медико-санитарной помощи территорий, прилегающих к г.г. Тольятти, Жигулевск, Сызрань.

Из территорий, расположенных в южном (Большеглушицкий, Больше-Черниговский, Пестравский, Красноармейский районы), северном (Сергиевский район), юго-восточном (г. Нефтегорск, Алексеевский, Богатовский, Борский районы), юго-западном (г. Новокуйбышевск, г. Чапаевск, Безенчукский район), северо-западном (Красноярский район), северо-восточном (г. Похвистнево, Кинель-Черкасский район) муниципальных районах, г.г. Кинель, Отрадный дети и подростки с заболеваниями органов мочевой системы направляются в областной нефроурологический центр для получения специализированной помощи.

На втором уровне оказывается специализированная консультативно-диагностическая и стационарная помощь. Кроме этого, задачей межмуниципального центра является управление маршрутизацией пациентов, организационно-методическая, практическая помощь и мониторинг подразделений первого уровня. Задачей отделения (центра) межмуниципального уровня является организация и обеспечение качественной и доступной стационарной и амбулаторной специализированной помощи детям с

заболеваниями органов мочевой системы в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «нефрология», «детская урология-андрология».

Оказание педиатрической помощи больным с нефрологическими заболеваниями в рамках первичной медико-санитарной помощи в сельской местности осуществляется в амбулатории, центре общей врачебной (семейной) практики, поликлинике, участковой больнице, районной больнице, центральной районной больнице), в городе (в г. Самара в сети клиник ИДК «Мать и Дитя», в сети клиник «Медгард». В города и районы области регулярно выезжает бригада врачей Самарской областной больницы в составе детского уролога, детского нефролога, педиатра, врача функциональной диагностики.

Оказание высокоспециализированной нефрологической медицинской помощи осуществляется в федеральных организациях, оказывающих медицинскую помощь, а также в соответствующих организациях, находящихся в ведении субъекта Российской Федерации.

Нефрологическая помощь в рамках первичной медико-санитарной помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях оказывается на основе взаимодействия врачей первичного звена здравоохранения: участковых врачей-педиатров, врачей общей практики (семейных врачей) и педиатра - нефролога, детских урологов-андрологов (Фаррахов А.З. и соавт., 2014). В обязанности врачей входит: выявление больных с признаками поражений почек, а также с риском развития нефроурологических заболеваний и их осложнений; амбулаторное лечение больных с нефрологическими заболеваниями и динамическое наблюдение в соответствии с установленными стандартами медицинской помощи и учетом рекомендаций детского нефролога; ведение регистров пациентов с хронической болезнью почек I-V стадий (особого учета требуют III-V стадии, в том числе нуждающихся в скором начале лечения диализом, а также получающие специализированную и высокотехнологичную

медицинскую помощь методами заместительной почечной терапии: гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки).

Организация нефрологического кабинета в амбулаторно-поликлинических учреждениях является важным звеном в оказании нефрологической помощи детям и подросткам и регламентируется положением об организации деятельности нефрологического кабинета поликлиники с учетом рекомендуемых штатных нормативов (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 января 2012 г. N 17н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "нефрология" (с изменениями и дополнениями).

Таким образом, главная задача, поставленная перед организаторами детского здравоохранения Самарской области при реализации трехуровневой модели оказания нефрологической медицинской помощи детям, заключается в организации оптимальной маршрутизации пациентов с целью обеспечения необходимого объема профилактической, лечебно-диагностической и реабилитационной помощи. С экономической точки зрения трехуровневая модель позволяет обеспечить эффективное вложение бюджетных средств в развитие государственных медицинских организаций с учетом технологического ранжирования медицинской помощи (Фаррахов А.З. и соавт., 2014). Чтобы добиться долгосрочных изменений в нефрологической службе, развивать специальность и улучшить качество оказываемой помощи пациентам необходимо:

- создать углубленную систему профессиональной подготовки и переподготовки специалистов, как педиатров, врачей общей практики и семейных врачей, так и нефрологов, урологов, генетиков, др. с акцентом на прогностическую профилактическую нефрологию;
- стимулировать исследования, открытия и инновации;
- разработать и широко внедрять в деятельность учреждений здравоохранения современные информационные технологии;

- реализовать цикл *PDCA* в трехуровневой модели детской нефрологической помощи.

6.2. Систематизация разработанных программных продуктов (инструментов) с учетом их технологических особенностей в кластерной системе медицинской помощи

Главная задача детской нефрологической службы заключается в обеспечении качества нефрологической помощи максимально полного охвата детского населения диспансеризацией в системе обязательного медицинского страхования. Что необходимо для профилактики, ранней диагностики и предотвращения прогрессирования заболеваний органов мочевой системы.

Система управления качеством медицинской помощи детям и подросткам с заболеваниями органов мочевой системы строится и действует на основе отечественного опыта ведущих центров и международного стандарта ISO 9001 с применением процессного подхода для повышения степени удовлетворенности пациентов, достижения результатов в соответствии с миссией и политикой медицинской организации в области обеспечения качества. Использование цикла *PDCA*: планируй (*plan*) – выполняй (*do*) – проверяй (*checkstudy*) – действуй (*act*) – помогает совершенствовать трехуровневую модель детской нефрологической помощи. В данном контексте удовлетворенность пациентов и их законных представителей и снижение уровня заболеваемости хронической болезнью почек (III–V стадии) служат показателями эффективности медицинской помощи и работы модели.

Реализация алгоритма управления трехуровневой моделью детской нефрологической помощи с применением цикла *PDCA* представляет собой системный подход к повышению уровня качества оказания медицинской помощи детям с заболеваниями почек. Давайте рассмотрим, как этот алгоритм

может действовать на каждом из трех уровней модели детской нефрологической помощи Самарской области.

Реализация цикла *PDCA* с использованием новых информационных технологий в трехуровневой модели детской нефрологической помощи представлена в таблице 47.

Таблица 47 – Алгоритм управления трехуровневой моделью детской нефрологической помощи на основе цикла *PDCA*

Этап	Описание этапа	Информационные модели и программы
1-й уровень модели		
<i>P</i> – планируй	Анализ текущего состояния: – сбор данных о заболеваемости, использовании диагностических методов и результатах лечения; – определение существующих проблем в диагностике и лечении нефрологических заболеваний на первичном уровне – Сокращение времени от появления симптомов до обращения в поликлинику путем улучшения осведомленности родителей о болезнях почек (санпросветработа) – Увеличение количества своевременных направлений к нефрологу	
<i>D</i> – делай	– Внедрение разработанных протоколов, стандартов диагностики и лечения; Использовать в работе алгоритмы и скрининги для выявления заболеваний почек – Организация тренингов и семинаров для врачей-педиатров и врачей общей практики о новых подходах к ранней диагностике заболеваний почек; – Организация систематических профилактических осмотров детей с целью выявления ранних признаков заболеваний почек – Проведение телемедицинских консультаций детским нефрологом – Создание информационных материалов по повышению осведомленности населения о признаках заболеваний почек	– Скрининг детей на предмет выявления хронической болезни почек с применением алгоритмов машинного обучения – Программа реализации алгоритма перехода подростков с хронической болезнью почек во взрослую нефрологическую службу – Интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования хронической болезни почек у детей

1	2	3
С – проверяй	– Мониторирование эффективности внедренных протоколов диагностики на основе собранных данных (количество случаев выявления заболеваний почек, количество направленных к нефрологу детей, уровень удовлетворенности пациентов). – Сбор обратной связи от медработников и пациентов о новых методах и протоколах	База данных «Клинико-параклинические и молекулярно-генетические показатели у детей с хронической болезнью почек, служащие основанием для их диспансерного наблюдения в Самарской области»
А – действуй, улучшай	– Коррекция процесса на основе анализа результатов и внесения изменений в методы и протоколы, что бы устранить выявленные недостатки – Стандартизация успешных практик и масштабирование их применения на уровне всей поликлиники – Создание программы непрерывного медицинского образования для медперсонала	
2-й уровень модели		
Р – планируй	– Сбор и анализ данных: – о заболеваемости, распространенности заболеваний почек среди детей; – использовании диагностических методов и результатах лечения; – времени ожидания приема, количестве направлений из первичного уровня; сверка диагнозов – Сокращение времени ожидания на прием к нефрологу – Повышение удовлетворенности пациента медицинской помощью – Разработка протоколов, стандартизированных клинических рекомендаций, которые включают диагноз, лечение и мониторинг состояния пациентов – Проведение обучения для нефрологов и врачей смежных специальностей своевременным подходам к диагностике и лечению заболеваний почек у детей	
Д – делай	– Внедрение разработанных протоколов, стандартов диагностики и лечения – Обеспечение доступности нефрологической службы посредством расширения графика работы и	– Модель управления беременностью на основе междисциплинарных взаимодействий – Скрининг детей на предмет выявления хронической болезни

	проведения приемов нефролога в вечернее время и выходные дни – Обучение медицинских работников и использование новых практик в рутинной деятельности – Сбор данных о новых внедренных практиках, результатах лечения и степени удовлетворенности пациентов – Координация с первичным звеном здравоохранения по принципу обратной связи для своевременного направления детей с подозрением на заболевания почек – Мониторинг состояния пациента с заболеванием почек	почек с применением алгоритмов машинного обучения – Программа реализации алгоритма перехода подростков с хронической болезнью почек во взрослую нефрологическую службу – Интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования хронической болезни почек у детей – Оценка риска прогрессирования хронической болезни почек у детей – Прогнозирование прогрессирующего течения гломерулонефрита у детей – Программа обработки результатов генетического обследования детей с гломерулонефритом – Программа прогнозирования хронического течения заболевания у детей с острой патологией почек – Калькулятор расчета риска развития хронической болезни почек у детей
С – проверяй	Оценка результатов работы на основе собранных данных в отношении: – динамики заболеваемости; – качества оказания медицинской помощи и удовлетворенности пациентов – Анализ соответствия достигнутых результатов установленным целям – Сбор и анализ обратной связи от пациентов, их родителей и медицинских работников в целях выявления недостатков и подачи предложений по улучшению работы	База данных «Клинико-параклинические и молекулярно-генетические показатели у детей с хронической болезнью почек, служащие основанием для их диспансерного наблюдения в Самарской области»
А – действуй, улучшай	– Проведение корректирующих мероприятий по результатам проведенного анализа – Стандартизация успешных практик и протоколов во всех учреждениях межмуниципального звена трехуровневой модели детской нефрологической помощи	

3-й уровень модели		
<i>P</i> – планируй	– Оценка текущего состояния нефрологической помощи на трех уровнях: – сбор и анализ данных по заболеваемости, использованию диагностических методов и результатам лечения; – разработка и обновление протоколов, стандартов диагностики и лечения; – формирование междисциплинарных команд для комплексного подхода к лечению – Уменьшение числа случаев осложнений и повторных госпитализаций – Повышение уровня удовлетворенности пациентов и их родителей – Организация регулярных образовательных семинаров и тренингов для медицинского персонала с целью повышения их квалификации и внедрения современных методик диагностики и лечения пациентов.	
<i>D</i> – делай	– Внедрение разработанных протоколов, стандартов диагностики и лечения в повседневную практику специализированного нефрологического центра – Обучение медицинских работников и внедрение новых практик в рутинную деятельность на всех уровнях – Сбор и анализ данных о внедрении новых практик, результатах лечения и степени удовлетворенности пациентов; – Внедрение телемедицинских консультаций для удаленного мониторингирования состояния пациентов и консультаций с нефрологами ведущих центров – Организация работы нефрологической школы для пациентов и их родителей	– Модель управления беременностью на основе междисциплинарного взаимодействия – Медико-генетическое консультирование детей и их семей; – Нефрошкола – Нефропротективный метод лечения – Скрининг детей на предмет выявления хронической болезни почек с применением алгоритмов машинного обучения – Интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования хронической болезни почек у детей – Оценка риска прогрессирования хронической болезни почек у детей – Программа обработки результатов генетического обследования детей с гломерулонефритом

		– Прогнозирование прогрессирующего течения гломерулонефрита у детей – Программа прогнозирования хронического течения заболевания у детей с острой патологией почек – Калькулятор расчета риска развития хронической болезни почек у детей - Программный комплекс для прогнозирования и диагностики хронической болезни почек – Потенциальные предикторы хронической болезни почек ; – Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей с применением алгоритмов машинного обучения
С – проверяй	Оценка результатов работы трехуровневой модели на основе анализа собранной информации для определения изменений уровня качества оказываемой помощи (изучение уровня заболеваемости, качества жизни, длительности ремиссии, степени удовлетворенности пациентов – Сравнение результатов с задачами и оценка их выполнения – Сбор обратной связи от пациентов и их родителей о качестве оказания медицинской помощи – Проведение регулярных аудитов по оценке соблюдения протоколов и стандартов лечения	База данных «Клинико-параклинические и молекулярно-генетические показатели у детей с хронической болезнью почек, служащие основанием для их диспансерного наблюдения в Самарской области»
А – действуй, улучшай	– Стандартизация и масштабирование наиболее успешных практик на все подразделения – Коррекция методик и протоколов на основе анализа результатов – Организация непрерывного медицинского обучения медперсонала и информирование о новых методах диагностики и лечения	

Качество оказания детской нефрологической помощи основано на превентивности и широте охвата населения профилактическими

мероприятиями, предупреждающими развитие и прогрессирование у детей хронической болезни почек (ХБП).

Для совершенствования деятельности детской нефрологической службы Самарской области, начиная с момента ее формирования, проводятся исследования по изучению заболеваний органов мочевой системы, внедряются региональные модели и алгоритмы для повышения ее качества, а также обеспечения междисциплинарности и доступности.

Настоящее диссертационное исследование содержит инструменты поддержки принятия врачебных решений при диагностике, лечении и междисциплинарном сопровождении пациентов с ХБП на всех уровнях оказания нефрологической помощи. Таким образом, повышение уровня качества оказания нефрологической помощи детскому населению происходит за счет:

- выявляемости пациентов с заболеваниями почек;
- своевременного предупреждения риска перехода в ХБП;
- определения готовности подростка к переводу во взрослую нефрологическую службу;
- сбора данных для последующего анализа;
- разработки и внедрения модели ведения беременных в системе ОМС педиатрами - нефрологами межмуниципального и областного уровней при врожденных пороках развития (ВПР) плода;
- ведение ребенка с ВПР в системе ОМС;
- использования тактики назначения нефропротективной терапии, поскольку в случае раннего диагностирования у ребенка ХБП и при превентивном ведении пациента течение ХБП становится управляемым, что позволяет значительно сократить уровень инвалидизации населения.

Таким образом, при изучении детской нефрологической службы Самарской области установлена неравномерность обеспечения и доступности нефрологической помощи, главной задачей которой является обеспечение высокого качества оказания специализированной помощи с максимально полным

охватом детского населения для диспансеризации и специального обследования пациентов. Для оптимизации региональной службы медицинской помощи детям с патологией ОМС в условиях многоуровневой трехэтапной модели необходимо использовать комплекс ресурсов, соответствующих региону. Научно обоснованные программы и мероприятия, направленные на обеспечение доступности, повышение уровня качества и эффективности оказания медицинской помощи должны использовать современные системы и технологии с применением информационных инструментов, помогающих врачу в принятии диагностических и лечебных решений.

Перспективно применение технологий искусственного интеллекта (ИИ) в первичном звене здравоохранения. На основе полученных данных доказано, что МО с ИИ позволят повысить точность диагностики. Врач первичного звена сможет использовать эти методики для более полного охвата детей медицинской помощью, что способствует укреплению здоровья и качества жизни детей с заболеваниями почек.

Применение алгоритма *PDCA* в первичном звене здравоохранения с внедрением моделей, калькуляторов, графических инструментов и программ прогнозирования и раннего выявления заболеваний почек, сбора данных для последующего анализа реализует системный подход к повышению уровня качества медицинской помощи.

На межмуниципальном уровне этапов оказания нефрологической помощи детям с применением алгоритма *PDCA* повышает качество диагностики и лечения пациентов с заболеваниями почек в медицинских организациях, позволяет эффективно управлять процессами медицинской организации, увеличивая степень общей удовлетворенности пациентов и их родителей.

В современных условиях при дефиците медицинских кадров важно использовать телемедицинские консультации «врач–врач» и «врач–пациент». В социальных сетях и мессенджерах созданы группы «врач – родители пациента», врачебные группы первичного и межмуниципального уровней здравоохранения.

Для врачей-педиатров первичного звена необходимы регулярные онлайн-вебинары с разбором клинических случаев.

Разработанный алгоритм *PDCA* в модели детской нефрологической помощи направлен на комплексное и междисциплинарное повышение качества оказания медицинской деятельности и широкому применению персонализированного подхода к диагностике и лечению. Планирование, выполнение, проверка и корректировка мониторинга диагностики, лечения и профилактики; координации работы медицинских специалистов и обеспечение преемственности и непрерывности медицинской помощи; использование электронных карт и системы поддержки принятия диагностических и лечебных решений обеспечивает постоянное развитие и адаптацию медицинского процесса к новым вызовам здравоохранения и потребностям пациентов, что будет способствовать укреплению здоровья и качества жизни детей с заболеваниями почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система поддержки принятия врачебных решений по оптимизации ранней диагностики и лечения ХБП основана на выявлении факторов риска и определении клинико-параклинических, этиологических, патогенетических особенностей заболевания у пациента, организации диагностики и лечения, широте охвата и качестве проведения диспансеризации.

Целью работы явилось создание системы поддержки принятия врачебных решений по оптимизации стратегии диагностики и лечения ХБП у детей разных возрастных групп на основе комплексной оценки клинико-параклинических и эпигенетических факторов с выявлением особенностей формирования и исходов заболевания.

Для реализации цели выполнены задачи с системным анализом и сравнением комплекса факторов ХБП и использованием стандартизированных методов и технологий ИИ для кластеризации и извлечения предикторов патологии почек с последующим построением прогностических моделей, разработкой новых методов ранней диагностики, графических инструментов с помощью технологий ИИ, программных средств для получения, накопления и обработки медицинских данных по результатам нефрологического обследования, алгоритмов междисциплинарного ведения в антенатальный, детский и подростковый периоды с формированием СППВР согласно циклу *PDCA*.

При изучении факторов развития и прогрессирования хронических заболеваний почек получены результаты, подтверждающие, что ВПР ОМС являются самой частой причиной, приводящей к ХБП у детей. На примере врожденных пороков развития органов мочевой системы оценена структура и частота встречаемости патологии, проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование данных антенатального скрининга плодов с врожденными пороками развития органов и систем. Установлено, что

рецидивирующее течение вторичного обструктивного пиелонефрита статистически чаще развивается у детей с sakut-синдромом. Оценены результаты диагностики 403 плодов с ВГН, диагностируемого антенатально и исходы лечения 359 детей с ВГН. Проведен мониторинг в катамнезе 70 пациентов с ВГН для оценки долгосрочных результатов. Оценены варианты маршрутизации беременной с ВПР ОМС у плода. Установлено, что уже в сроках 1 -го антенатального скрининга у плода выявляется пиелозктазия с расширением чашечно-лоханочной системы почек более 3 мм. Определены показания к проведению пренатального консилиума и консультации беременной врачами – урологом и нефрологом. Ежегодно на пренатальный консилиум перинатального центра направляется более 50 беременных в связи с выявленным расширением чашечно-лоханочной системы у плода (пиелозктазия - у 72% и гидронефроза – у 28%). Всем новорожденным детям с патологией мочевой системы после рождения проводится мониторинг УЗИ органов мочевой системы.

Разработан алгоритм по междисциплинарного взаимодействия специалистов при выявлении ВПР ОМС у ребенка и обоснованы показания к операции с оценкой нарушения выделительной функции почек.

Сформированный региональный алгоритм междисциплинарного взаимодействия акушера-гинеколога, специалиста по УЗИ-диагностике, генетика, уролога, нефролога, педиатра первичного звена здравоохранения улучшает долгосрочные прогнозы ВГН в 91,4%, [88,0%; 93,9%], n=64 случаев. Антенатальный гидронефроз – это модифицируемый фактор риска развития ХБП.

По результатам катамнестического наблюдения детей (с 2011г. по 2021 г.) и ретроспективного (с 2000 г. по 2021 г.) анализа изучена нозологическая структура ХБП у детей Самарской области. Установлено, что ХБП чаще является исходом ТИБП (бактериальная стадия – ПН), развившегося на фоне sakut-синдрома (50%) и других ВПР ОМС; ТИБП, ассоциированной с ГУС (17%); в 18% исходом гломерулонефритов (в том числе IgA-нефропатия, хронический

гломерулонефрит нефротическая форма с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и тубулярным фиброзом).

Ранний дебют ХБП (до 3-х лет) статистически чаще наблюдался у детей с *sakut*-синдромом ОМС (52,5%), ТИБП после ГУС (45%) и НС (31,1%) по сравнению с более поздним дебютом ХБП при ТИБП дисметаболической формы (4-7 лет, 30%), ГН гематурической формы (4-7 лет, 48,5%), вторичном ГН при СКВ (8-12 лет, 22,2%; 13-15 лет 41,7%; 16-17 лет 22,2%), $P<0,001$). ХБП у детей школьного возраста с дисметаболическими нарушениями формировалась к 8-12 годам 11,3%; в возрасте 13-15 лет 3,8%).

Особенностью клинико- параклинических показателей при ХБП являются: дисгармоничное физическое развитие с дефицитом массы тела или замедлением роста ($94,11\pm 2,55\%$, $n=80$), эндогенная интоксикация ($85,88\pm 3,77\%$, $n=73$), реже абдоминальный синдром ($57,64\pm 5,36\%$, $n=49$) ($P<0,001$, $P<0,05$).

Клинико-генетический анализ показал, что полиморфизм (*D/D*) гена *ACE* встречался у всех пациентов с ХБП 3-5 стадии, в том числе у пациентов, находящихся на диализе. Особенностью явилось раннее развитие стойкой артериальной гипертензии (АГ). АГ выявлялась 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* ($p<0,001$). Выявлена 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, $p<0,001$), (Патент на изобретение №2832981 «Способ

прогнозирования прогрессирующего течения гломерулонефрита у детей» Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 13.01.2025 г.).

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 ($r=0,8$). Шансы развития нефросклероза в основной группе статистически выше по сравнению с группой сравнения в 2,283 раза; 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 *AGTR1* можно объяснить высокой активацией РАС и повышением уровня в крови АПФ, ангиотензиногена с увеличением плотности рецепторов 1 типа в сосудистом русле, соответственно, что приводит к спазму сосудов, ишемии почек (Патент на изобретение №2605575 «Способ оценки риска прогрессирования хронической болезни почек у детей» зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 30.11.2016 г.). Разработан инструмент в виде программы для обработки результатов генетического обследования детей с заболеваниями почек (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019619139. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 11.07.2019г.).

Оптимизировано лечение у детей с ХБП, за счет построения нефропротективной стратегии на основе клинико-генетических факторов прогрессирования заболевания, включающее раннее назначение иАПФ у детей со стойким нарушением кровотока в почках по данным ДГ сосудов почек,

повышением или снижением СКФ на примере нефротического синдрома. Сущность способа заключается в том, что иАПФ добавлен в схему лечения вместе с иммуносупрессивным препаратом для нормализации показателей параметров кровотока в иммуновоспаленном органе. Применение селективных иммуносупрессоров вместе с ингибитором АПФ повысило эффективность терапии рецидивирующих форм нефротического синдрома (*Патент на изобретение №2733170 «Способ лечения детей с нефротическим синдромом в период ремиссии и оценка его эффективности» Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 27.03.2020 г.*). Разработан инструмент в виде программы для обработки результатов генетического обследования детей с гломерулонефритом (*Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020662087. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 07.10.2020г.*).

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 значительной современной проблемой. Получены данные о недостаточной самостоятельности подростков по сравнению с молодыми людьми, так как 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, $p<0,001$). С другой стороны, молодые люди с ХБП «почти все» и «все» 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 ($p<0,001$). 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. Структурирование этапов перехода способствует сохранению стабильности течения ХБП. Разработан инструмент в виде программы для реализации алгоритма перехода подростков с хронической болезнью почек во взрослую нефрологическую службу (*Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024661505. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 17.05.2024г.*).

Установлены и систематизированы факторы риска ХБП, которые будут использованы для разработки комплекса прогностических интеллектуальных моделей и алгоритмов для оценки индивидуального риска развития ХБП у детей (части программных средств СППВР): наследственная отягощенность нефрологической патологии; акушерская и соматическая патология у матери, при ранних или поздних родах ($\beta=3,032$; $p<0,001$); наличие белка в моче; анемия; аллергия, персистирующие вирусно-бактериальные инфекции; дисплазия соединительной ткани ($\beta=11,236$; $p<0,001$; AUC = 0,83). Риск реализации ХБП увеличивается у детей с 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; $p=0,07$); при наличии структурных изменений 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], $p<0.001$).

Установленные переменные включены в базу данных для накопления и системного анализа результатов нефрологического обследования детей «Клинико-параклинические и молекулярно-генетические показатели детей с хронической болезнью почек, подлежащие диспансерному наблюдению в Самарской области (*Свидетельство о государственной регистрации базы*

данных №2024622010. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 14.05.2024г.).

По результатам системного анализа взаимосвязи исхода заболевания с клинико-параклиническими и генетическими вариантами (*ACE (D/I)*, *AGT (Thr174Met)* и *(Met235Thr)*, *AGTR1 (A1166C)*, *NO3 (C786T)*, *END (Lys198Asn)*, *IL-4 (C-589T)*, *TNF (G308A)* с помощью алгоритмов машинного обучения получены факторы риска ХБП, которые использованы для разработки базы данных и программных средств при получении, накоплении и обработке медицинских данных по результатам нефрологического обследования; построения прогностических моделей и алгоритмов, метода ранней диагностики, позволяющих диагностировать риск развития ХБП.

Для детей с гематурией построена прогностическая модель DT на трех переменных, влияющих на ХБП: гематурия, протеинурия, полиморфный маркер *T598T* гена *IL4*.

Для детей с дисплазией соединительной ткани, нарушением физического развития (задержка роста, астеническое телосложение) и рецидивирующим ренальным воспалением предлагается использовать формулу, разработанную на основе алгоритма машинного обучения – MLR на трех переменных: протеинурия, дисплазия соединительной ткани, СОЭ.

Для оценки индивидуального риска развития ХБП у детей разработан метод с помощью ансамблевого метода машинного обучения путем стекирования двух моделей (MLR и DT) как для повышения устойчивости и стабильности результатов работы модели, так и для учета как линейных, так и нелинейных зависимостей между переменной (фактором) и исходом. Модель разработана для клинических групп детей с рецидивирующими воспалительными процессами и с гематурией. Для модели выбраны переменные: дисплазия соединительной ткани, протеинурия, гематурия, СОЭ и натрий сыворотки крови.

Разработаны графические инструменты (номограммы) для прогнозирования ХБП у детей на основе моделей, построенных с помощью алгоритма NB (для детей с гематурией и(или) нарушением физического развития - на пяти переменных: протеинурия, гематурия, нарушение физического развития, наследственность, анемия у матери во время беременности; для детей с гематурией – на трех переменных: протеинурия, гематурия и полиморфный маркер *T598T* гена *IL4*), которые были трансформированы средствами программы ORANGE v. 3.36.2.

Способ прогнозирования хронической болезни почек с помощью номограммы, разработанной методами машинного обучения у детей с острыми болезнями почек (Патент на изобретение №2841906 Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 18.06.2025 г.).

С помощью ROC – анализа определены прогностические характеристики моделей. Оценена клиническая полезность моделей с помощью анализа кривой принятия решений. Анализ проводился путем расчета чистых преимуществ модели прогнозирования риска по сравнению с порогами риска в комбинированных наборах обучения и тестирования. Рабочие характеристики моделей проверены на тестовых выборках и сопоставлены с рабочими характеристиками, полученными на обучающих выборках (валидированы).

Построенные модели, алгоритмы и номограммы имеют высокую прогностическую ценность, что позволяет выделять группы пациентов низкого и высокого рисков по хроническому течению заболеваний почек.

Для прикладного использования математических моделей разработаны программы для ЭВМ: *Программа для прогнозирования хронического течения заболевания у детей с острой патологией почек (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024685630. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 30.10.2024г.);*

Калькулятор расчета риска хронической болезни почек у детей (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ

№2024685217. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 25.10.2024г.).

Программы для ЭВМ для прогнозирования и диагностики ХБП, в том числе трансформированные из математических моделей, представлены на веб-сайте (переход осуществляется по ссылке calculmed.ru) в виде *программного комплекса для прогнозирования и диагностики ХБП (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025617001. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 21.03.2025г.).*

Новые инструменты, разрабатываемые с помощью искусственного интеллекта, могут оказывать помощь в медицине, в частности в улучшении прогнозирования, диагностики заболеваний. Продвижение алгоритмов ИИ в первичном звене здравоохранения может смягчить неравенство между сельскими и городскими службами здравоохранения.

Применение номограмм и программ для ЭВМ, построенных на прогностических математических моделях, благодаря их легкой интерпретации, позволит улучшить раннее выявление заболеваний у детей. Данную номограмму рекомендовано использовать врачу любой специальности при встрече с ребенком, у которого регистрируются изменения в моче. При прогнозировании развития прогрессирующего течения заболевания, такого пациента необходимо направить на консультацию к нефрологу.

При изучении детской нефрологической службы Самарской области установлена неравномерность обеспечения и доступности нефрологической помощи, главной задачей которой является обеспечение высокого качества оказания специализированной помощи с максимально полным охватом детского населения для диспансеризации и специального обследования пациентов. Для оптимизации региональной службы медицинской помощи детям с патологией ОМС в условиях многоуровневой трехэтапной модели необходимо использовать комплекс ресурсов, соответствующих региону. Научно обоснованные программы и мероприятия, направленные на обеспечение доступности,

повышение уровня качества и эффективности оказания медицинской помощи должны использовать современные системы и технологии с применением информационных инструментов, помогающих врачу в принятии диагностических и лечебных решений.

Перспективно применение технологий искусственного интеллекта (ИИ) в первичном звене здравоохранения. На основе полученных данных доказано, что МО с ИИ позволят повысить точность диагностики. Врач первичного звена сможет использовать эти методики для более полного охвата детей медицинской помощью, что способствует укреплению здоровья и качества жизни детей с заболеваниями почек.

Применение алгоритма *PDCA* в первичном звене здравоохранения с внедрением моделей, калькуляторов, графических инструментов и программ прогнозирования и раннего выявления заболеваний почек, сбора данных для последующего анализа реализует системный подход к повышению уровня качества медицинской помощи.

На межмуниципальном уровне этапов оказания нефрологической помощи детям с применением алгоритма *PDCA* повышает качество диагностики и лечения пациентов с заболеваниями почек в медицинских организациях, позволяет эффективно управлять процессами медицинской организации, увеличивая степень общей удовлетворенности пациентов и их родителей.

В современных условиях при дефиците медицинских кадров важно использовать телемедицинские консультации «врач–врач» и «врач–пациент». В социальных сетях и мессенджерах созданы группы «врач – родители пациента», врачебные группы первичного и межмуниципального уровней здравоохранения. Для врачей-педиатров первичного звена необходимы регулярные онлайн-вебинары с разбором клинических случаев.

Разработанный алгоритм *PDCA* в модели детской нефрологической помощи направлен на комплексное и междисциплинарное повышение качества оказания медицинской деятельности и широкому применению

персонализированного подхода к диагностике и лечению. Планирование, выполнение, проверка и корректировка мониторинга диагностики, лечения и профилактики; координации работы медицинских специалистов и обеспечение преемственности и непрерывности медицинской помощи; использование электронных карт и системы поддержки принятия диагностических и лечебных решений обеспечивает постоянное развитие и адаптацию медицинского процесса к новым вызовам здравоохранения и потребностям пациентов, что будет способствовать укреплению здоровья и качества жизни детей с заболеваниями почек.

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 внутривнепочечного 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 р-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 ITи 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 СОКРАЩЕНИЙ

ХБП	хроническая болезнь почек
ХЗП	хронические заболевания почек
ТИБП	тубуло-интерстициальная болезнь почек
ЗПТ	заместительная почечная терапия
ИИ	искусственный интеллект
СППВР	система поддержки принятия врачебных решений
МО	машинное обучение
ВПП	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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов С.Н., Амчеславский В.Г., Багаев В.Г. и др. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей: история и современные подходы / Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 218–223.
2. Арингазина А.М., Нарманова О.Ж., Нускабаева Г.О., Тагаева Ж.А., Мендыбаев Е.С. Хроническая болезнь почек: распространенность и факторы риска (обзор литературы) / Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-bolezn-pochek-rasprostranennost-i-factory-riska-obzor-literatury> (дата обращения: 06.02.2024).
3. Байко С.В. Хроническая болезнь почек у детей: определение, классификация и диагностика / Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 53–70. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1-53-70.
4. Батаева Е.П., Витковский Ю.А. Влияние полиморфизма C589T гена IL-4 на риск развития острого постстрептококкового гломерулонефрита и содержание иммуноглобулинов у детей // Медицинская иммунология. 2010. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polimorfizma-s589t-gena-il-4-na-risk-razvitiya-ostrogo-poststreptokokkovogo-glomerulonefrita-i-soderzhanie-immunoglobulinov-u> (дата обращения: 13.08.2024).
5. Борисова О.В., Байко Е.В. Острое повреждение почек как осложнение кишечных инфекций у детей (обзор литературы) // Практическая медицина. – 2022. - №7. – С.22-27.
6. Бурчёнкова Н.В. Отдалённые результаты хирургического лечения врождённого гидронефроза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тверь, 2020.
7. Васильев А.О., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. Эмбриональные аспекты врожденных аномалий почек и мочевых путей (САКУТ-синдром) / Вестник урологии. – 2015. – № 2. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/embrionalnye-aspekty-vrozhdennyh-anomaliy-pochek-i-mochevyh-putey-sakut-sindrom> (дата обращения: 07.03.2024).
8. Вафоева Н.А. Влияние заболеваний почек на показатели центральной гемодинамики / Scientific progress. – 2021. – № 2. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-zabolevaniy-pochek-na-pokazateli-tsentralnoy-gemodinamiki> (дата обращения: 18.02.2024).

9. Владзимирский А.В. Методика оценки уровня зрелости информационной системы для здравоохранения // Врач и информационные технологии. - 2025. - № 3. - С. 68-86.
10. Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А., и др. Хроническая болезнь почек у детей с аномалиями развития мочевыделительной системы: клинико-диагностические аспекты // Педиатрия. - 2011. - Т. 90, № 5.
11. Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А., Плотникова С.В. Хроническая болезнь почек у детей / Нефрология. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 29–46. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46.
12. Вялкова А.А., Лебедева Е.Н., Афонина С.Н., Чеснокова С.А., Куценко Л.В., Лукерина Е.В. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы) / Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 25–38. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38.
13. Гаврилова А.О., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии / Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 5. – С. 461–469. DOI: 10.14341/DM12784.
14. Гусев А.В. Перспективы нейронных сетей и глубокого машинного обучения в создании решений для здравоохранения / Врач и технологии. - 2017. №3. -С. 25-31.
15. Дворяковский И.В., Труханов А.И., Дворяковская Г.М., Смирнов И.Е. Ультразвуковая диагностика в педиатрии: история и достижения // Российский педиатрический журнал. 2022. Т. 25, № 1. С. 66–72.
16. Дворянкин О.А. Искусственный интеллект — будущая новейшая информационная технология интернета // EESJ. 2021. № 10(74). С. 23–31.
17. Дегтярева Э.М., Аронова Л.Л., Зернова И.П. Опыт организации однодневного стационара для обследования нефрологических больных. Материалы II Всесоюзного Съезда нефрологов. М., 1980. С. 12–13.
18. Денисов И.Н. Медицинская диссертация. Современные требования к содержанию и оформлению / Под ред. академика РАМН профессора И.Н. Денисова. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2007. – С. 73–76.
19. Длин В.В., Морозов С.Л. Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – № 2. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/personalizirovannaya-terapiya-v-detskoj-nefrologii-problemy-i-perspektivy> (дата обращения: 08.03.2024).
20. Дружинина Т.В. Пиелонефрит у детей (лекция) / Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 3. – Режим доступа:

- <https://cyberleninka.ru/article/n/pielonefrit-u-detey-lektsiya> (дата обращения: 17.02.2024).
21. Дятлов С.П. Использование цифровых технологий как одно из направлений решения проблемы качества российского здравоохранения // Бизнес-образование в экономике знаний. 2023. № 2 (25). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-tsifrovyyh-tehnologiy-kak-odno-iz-napravleniy-resheniya-problemy-kachestva-rossiyskogo-zdravoohraneniya> (дата обращения: 13.08.2024).
 22. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В., Рубцов Д.А., Осинский В.А. Хроническая болезнь почек / Colloquium-journal. – 2020. – № 12 (64). – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-bolezn-pochek-2> (дата обращения: 06.02.2024).
 23. Захарова И.Н., Османов И.М., Горяйнова А.Н., Тамбиева Е.В., Шестериков Н.В. Инфекция мочевых путей у детей. Роль первичного звена здравоохранения в диагностике и лечении инфекции мочевых путей у детей // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2025.-№1. – С.23-31.
 24. Иванова И.И., Коваль Н.Ю. Хронический пиелонефрит у детей с разными диспластическими фенотипами / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 68–71. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-68-71.
 25. Игнатова М.С., Маковецкая Г.А., Мазур Л.И. Болезни органов мочевой системы у детей. Самара: Асгард, 2015. 222 с.
 26. Игнатова М.С., Маковецкая Г.А., Мазур Л.И. Генетика и заболевания органов мочевой системы у детей: монография. – Самара: ООО «Научно-технический центр», 2017. – 224 с.
 27. Камышева Е.С., Кутырина И.М., Носиков В.В., Швецов М.Ю. Значение полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов в оценке клинических особенностей хронического гломерулонефрита / Терапевтический архив. – 2005. – № 6. – С. 16–20.
 28. Камышова Е.С., Швецов М.Ю., Кутырина И.М., Бурденный А.М., Чжэн А., Носиков В.В., Бобкова И.Н. Клиническое значение полиморфных маркеров генов TNF, IL-6 и IL-10 при хроническом гломерулонефрите / Терапевтический архив. – 2016. – № 6. – С. 45–50.
 29. Краснова Т.Н., Самоходская Л.М., Иваницкий Л.В., Корогодина А.Д., Борисов Е.Н., Никифорова Н.В., Новиков П.И., Камалов А.А., Мухин Н.А. Влияние полиморфизмов генов интерлейкина-10 и интерлейкина-28 на развитие и течение волчаночного нефрита / Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 6. – С. 40–44.
 30. Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л., Кондратьева И.В. и др. Переход подростков со специфическими особенностями здоровья с хронической

- болезнью почек во взрослую службу здравоохранения: систематическое обзорное исследование литературы // Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 20, № 1. С. 38-50. DOI: 10.15690/vsp.v20i1.2235.
31. Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. САКУТ – синдром у детей / Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 18–24. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24.
 32. Левитин А.В. Ограничения мощности алгоритмов: Деревья принятия решения // Алгоритмы. Введение в разработку и анализ. М.: Вильямс, 2006. С. 576.
 33. Лихванцев В.В., Ядгаров М.Я., Берикашвили Л.Б., Каданцева К.К., Кузовлев А.Н. Определение объема выборки. Анестезиология и реаниматология. 2020;(6):77-86.
 34. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н. и др. Полиморфизм генов AGT, AGTR1 и выраженность кардиоваскулярных факторов риска в молодом возрасте при маскированной и стабильной формах артериальной гипертензии / Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 19.
 35. Майборода А.А. Генетическая гетерогенность и фенотипическая индивидуальность в среднем направлении (сообщение 1) / БМЖ. – 2019. – № 1. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskyye-geterogennost-i-fenotipicheskoy-individualnost-v-srednem-napravlenii-soobschenie-1> (дата обращения: 03.07.2024).
 36. Маковецкая Г.А., Порецкова Г.Ю., Мазур Л.И., Седашкина О.А. [и др.]. Подросток с хронической болезнью почек — готовность к переводу во взрослую нефрологическую службу здравоохранения и трудности переходного периода: обзор литературы, собственные наблюдения. // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. -2023- Т. 102 (4): 16-27. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-4-16-27
 37. Никушина А.А., Сивков А.В., Касатонина Е.В., Аполихин О.И. Анализ уронефрологической заболеваемости детей в Российской Федерации за период 2000–2017 гг. / ЭКУ. – 2020. – № 2. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-uronefrologicheskoy-zabolevaemosti-detey-v-rossiyskoy-federatsii-za-period-2000-2017-gg> (дата обращения: 06.02.2024).
 38. Новицкая, Т. В. Сравнительная оценка течения и исходов беременности у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при использовании общепринятой и персонализированной прегравидарной подготовки / Т. В. Новицкая, Т. Ю. Егорова, В. Г. Вакульчик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 21, № 2. – С. 161-166. – doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-2-161-166.

39. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – Санкт-Петербург: СОТИС, 1997. – 718 с.
40. Перевод на русский язык Клинических практических рекомендаций KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней / И.Н. Бобкова, Н.М. Буланов, Е.В. Захарова, А.Ю. Земченков, Е.С. Камышова, Е.В. Паршина, Л.С. Приходина, А.Д. Путинцева, А.Н. Шведова ; под общей редакцией Е.В. Захаровой. – Нефрология и диализ. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 577–874. DOI: 10.28996/2618-9801-2022-4-577-874.
41. Поздняков Н.О., Мирошников А.Е., Поздняков С.О. К вопросу о клиническом значении полиморфизмов генов ENOS и AGTR2 у пациентов с инфарктом миокарда, стабильной и нестабильной формами стенокардии / Медицина и фармакология. – 2016. – № 1–2 (24). – С. 8.
42. Плотникова С.В., Зорин И.В., Вялкова А.А. и др. Роль цитокинов и факторов роста в формировании и прогрессировании хронической болезни почек у детей // Лечащий врач. - 2019. - № 9. - С. 6-9.
43. Пыков М.И., Гуревич А.И., Ватолин К.В., Быкова О.К., Озерская И.А. Измерения в детской ультразвуковой диагностике: справочник / Москва: ВИДАР, 2018. – 96 с. – ISBN 978-5-88429-240-6.
44. Румянцев А.Г. Пренатальный и неонатальный скрининг новорожденных // Педиатрия имени Г.Н. Сперанского. 2023. Т. 102, № 1. С. 114-122. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-1-114-122.
45. Савенкова Н.Д. Наследственный врожденный и инфантильный нефротический синдром у детей: стратегия ведения... / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 6.
46. Седашкина О.А., Маковецкая Г.А., Печкуров Д.В. Роль некоторых генетических факторов в прогрессировании хронической болезни почек у детей / «Практическая медицина». - 2015. - №7(92). С.72-77.
47. Седашкина О.А., Порецкова Г.Ю., Маковецкая Г.А. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы: значение в прогрессировании хронической болезни почек у детей / Российский педиатрический журнал. - 2023. - Т. 26, № 2. - С. 89-94. - DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-2-89-94. - EDN: ssjkbv. - Текст : электронный.
48. Семенова Н.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Роль полиморфизма гена IL6 -174C/G в развитии хронической HCV-инфекции / Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 5. – С. 93–97.
49. Смирнов А. В. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // Нефрология. – 2021. – Т. 25. – №. 5. – С. 10-82.
50. Согласование определений и классификации острой и хронической болезни почек: отчет о консенсусной конференции KDIGO (инициативы по улучшению глобальных исходов болезней почек) /

- Перевод на русский язык А.Ю. Земченкова и А.Ш. Румянцева под редакцией Е.В. Захаровой. – Нефрология и диализ. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 11–25. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-1-11-25.
- 51.Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая / Нефрология и Диализ. – 2017. – Т. 19, № 4.
 - 52.Указ Президента РФ от 10.10.2019 № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации».
 - 53.Уразеева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы // Нефрология. 2014. № 4 (80). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-rannego-povrezhdeniya-pochek-obzor-literatury> (дата обращения: 13.08.2024).
 - 54.Фаррахов А.З., Устинова Н.В., Игнашина Е.Г. и др. Организация трехуровневой системы оказания медицинской помощи детскому населению Республики Татарстан // Практическая медицина. 2014. № 9. С. 160–163.
 - 55.Черкасов Н.С., Давыдова О.В., Дербенева Л.И., Луценко Ю.А. Ренокардиальный синдром у ребенка с ненаследственной дисплазией соединительной ткани / РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 2. – С. 184–188. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-184-188.
 - 56.Эбзеева Е.Ю., Де В.А., Ни Л.И., Соколова Е.В., Араблинский А.В., Остроумова О.Д. Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия: как разорвать порочный круг? / РМЖ. – 2022. – Т. 5. – С. 30–34.
 - 57.Adam G., Robu S., Flutur M.-M. и др. Applications of *Perilla frutescens* Extracts in Clinical Practice // Antioxidants. 2023. Т. 12, № 3. С. 727. DOI: 10.3390/antiox12030727.
 - 58.Ahmed Z., Mohamed K., Zeeshan S., Dong X. Artificial intelligence with multi-functional machine learning platform development for better healthcare and precision medicine // Database. 2020. Vol. 2020. baaa010. DOI: 10.1093/database/baaa010.
 - 59.Alanazi R. Identification and prediction of chronic diseases using machine learning approach // J. Healthc. Eng. 2022. Vol. 2022. 2826127. DOI: 10.1155/2022/2826127.

60. Alnazer I., Bourdon P., Urruty T. et al. Recent advances in medical image processing for the evaluation of chronic kidney disease // *Med. Image Anal.* 2021. Vol. 69. 101960. DOI: 10.1016/j.media.2021.101960.
61. Amanullah F., Malik A.A., Zaidi Z. Chronic kidney disease causes and outcomes in children: Perspective from a LMIC setting // *PLoS One*. 2022. T. 17, № 6. C. e0269632. DOI: 10.1371/journal.pone.0269632. PMID: 35675292. PMCID: PMC9176774.
62. Anand S., Bajpai M., Khanna T., Kumar A. Influence of genetic polymorphism in renin-angiotensin system-candidate genes on urinary trefoil family factor 3 levels in children with congenital anomalies of kidney and urinary tract // *Pediatr Nephrol.* 2022. T. 37, № 1. C. 139-145. DOI: 10.1007/s00467-021-05160-2.
63. Badidi E. Edge AI for Early Detection of Chronic Diseases and the Spread of Infectious Diseases: Opportunities, Challenges, and Future Directions // *Future Internet*. 2023. Vol. 15. 370. DOI: 10.3390/fi15110370.
64. Baldwin D.S. Chronic glomerulonephritis. Nonimmunological mechanism of progressive glomerular damage // *Ibid.* 1982. T. 21. C. 109-120.
65. Barbari A., Milane A., Salameh P. и др. Thrombophilic Genetic Anomalies and Their Association With Dialysis Initiation Age in a Cohort of Lebanese Hemodialysis Patients // *Exp Clin Transplant.* 2018. T. 16, № 6. C. 639-650. DOI: 10.6002/ect.2018.0164.
66. Bienaimé F., Muorah M., Metzger M. et al. Combining robust urine biomarkers to assess chronic kidney disease progression // *EBioMedicine.* 2023. Vol. 93. 104635. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104635.
67. Blagus R., Lusa L. SMOTE for high-dimensional class-imbalanced data // *BMC Bioinformatics.* 2013. Vol. 14. 106. DOI: 10.1186/1471-2105-14-106.
68. Borg R., Carlson N., Søndergaard J., Persson F. The Growing Challenge of Chronic Kidney Disease: An Overview of Current Knowledge // *Int. J. Nephrol.* 2023. Vol. 2023. 9609266. DOI: 10.1155/2023/9609266.
69. Boualia S.K., Gartan Y., Murawski I. и др. Vesicoureter Reflux and Other Urinary Tract Malformation in Mice Compound Heterozygous for PAX2 and EMX2 // *PLoS One*. 2011. T. 6, № 6. C. e21529.
70. Bradley R., Tagkopoulos I., Kim M. et al. Predicting early risk of chronic kidney disease in cats using routine clinical laboratory tests and machine learning // *J. Vet. Intern. Med.* 2019. Vol. 33. P. 2644–2656. DOI: 10.1111/jvim.15623.
71. Brenner B.M., Meyer T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of haemodynamically mediated

- glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis // *N Engl J Med*. 1982. T. 30. C. 652-659.
72. Brockschmidt A., Chung B., Weber S. и др. CHD1L - the new candidate gene for congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) // *Nephrol Dial Transplant*. 2012. T. 27, № 6. C. 2355-2364.
 73. Broyer M., Meyrier A., Niaudet P., Habib R. Minimal changes and focal segmental glomerular sclerosis // *Oxford textbook of clinical nephrology*. 2nd ed. A. Davison, S. Cameron, J-P. Grunfeld (eds). Oxford, New-York, Tokio: Oxford medical press, 1998. C. 493-523.
 74. Carmody J.B., Charlton J.R. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease // *Pediatrics*. 2013. T. 131. C. 1168-1179.
 75. Chen X., Yang Q., Bai W. и др. Dapagliflozin Attenuates Myocardial Fibrosis by Inhibiting the TGF- β 1/Smad Signaling Pathway in a Normoglycemic Rabbit Model of Chronic Heart Failure // *Front Pharmacol*. 2022. T. 13. C. 873108. DOI: 10.3389/fphar.2022.873108. PMID: 35645838. PMCID: PMC9136228.
 76. Chesnaye N., Bonthuis M., Schaefer F. и др.; ESPN/ERA-EDTA registry. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry // *Pediatr Nephrol*. 2014. T. 29, № 12. C. 2403-2410. DOI: 10.1007/s00467-014-2884-6. PMID: 25039018.
 77. Chiappelli M., Tampieri C., Tumini E. и др. Interleukin-6 gene polymorphism is an age-dependent risk factor for myocardial infarction in men // *Int J Immunogenet*. 2005. T. 32, № 6. C. 349-353. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2005.00537.x.
 78. Chu F.F., Yang S.K., Zeng W.L. The Influence of ACE Insertion/Deletion Gene Polymorphism on the Risk of IgA Nephropathy: A Debatable Topic // *Genet Res (Camb)*. 2021. T. 2021. C. 3112123. DOI: 10.1155/2021/3112123.
 79. Ciecierski-Holmes T., Singh R., Axt M. et al. Artificial intelligence for strengthening healthcare systems in low-and middle-income countries: A systematic scoping review // *NPJ Digit. Med*. 2022. Vol. 5. 162. DOI: 10.1038/s41746-022-00700-y.
 80. Cioci A.C., Cioci A.L., Mantero A.M.A. et al. Advanced Statistics: Multiple Logistic Regression, Cox Proportional Hazards, and Propensity Scores // *Surg. Infect*. 2021. Vol. 22, № 6. P. 604–610. DOI: 10.1089/sur.2020.425.
 81. Cole N.I., Suckling R.J., Desilva V. et al. Serum sodium concentration and the progression of established chronic kidney disease // *J. Nephrol*. 2019. Vol. 32. P. 259–264. DOI: 10.1007/s40620-018-0541-z.
 82. Coresh J., Heerspink H.J.L., Sang Y. и др.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology

- Collaboration. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. T. 7, № 2. С. 115-127. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30313-9. PMID: 30635225. PMCID: PMC6379893.
83. Crawford K., Wilson C., Low J.K. и др. Transitioning adolescents to adult nephrology care: a systematic review of the experiences of adolescents, parents, and health professionals // *Pediatric Nephrology.* 2020. T. 35, № 4. С. 555-567. DOI: 10.1007/s00467-019-04223-9. PMID: 30843110.
 84. Dallimore D.J., Neukirchinger B., Noyes J. Why is transition between child and adult services a dangerous time for young people with chronic kidney disease? A mixed-method systematic review // *PLoS One.* 2018. T. 13, № 8. С. e0201098. DOI: 10.1371/journal.pone.0201098. PMCID: PMC6071995. PMID: 30071028.
 85. Delgado C., Baweja M., Burrows N.R. и др. Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Diseases: An Interim Report From the NKF-ASN Task Force // *Journal of the American Society of Nephrology.* 2021. T. 78, № 1. С. 103-115. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.03.008. PMID: 33845065. PMCID: PMC8238889.
 86. Diez-Sanmartin C., Sarasa-Cabezuelo A., Belmonte A.A. The impact of artificial intelligence and big data on end-stage kidney disease treatments // *Expert. Syst. Appl.* 2021. Vol. 180. 115076. DOI: 10.1016/j.eswa.2021.115076.
 87. Dillman J.R., Somasundaram E., Brady S.L., He L. Current and emerging artificial intelligence applications for pediatric abdominal imaging // *Pediatr. Radiol.* 2022. Vol. 52, № 11. P. 2139–2148. DOI: 10.1007/s00247-021-05057-0.
 88. Dima A., Opris D., Jurcut C. et al. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? // *Lupus.* 2016. Vol. 25, № 11. P. 1173–1179. DOI: 10.1177/0961203316651742.
 89. Dorval G., Kuzmuk V., Gribouval O. TBC1D8B loss-of-function mutations lead to X-linked nephrotic syndrome via defective trafficking pathways // *Am. J. Hum. Genet.* 2019. Vol. 104, № 2. P. 348–355. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.12.016.
 90. Duane, B., Steinbach, I., Stancliffe, R. et al. Improving the sustainability and quality of kidney health care through life cycle assessments, quality improvement, education and technical innovations: the KitNewCare approach. *J Nephrol* 38 DOI<https://doi.org/10.1007/s40620-024-02114-3>.

91. Ellison J. L., Brown R. E., Ameringer S. Parents' experiences with health care transition of their adolescents and young adults with medically complex conditions: A scoping review // *Journal of Pediatric Nursing*. – 2022. – Vol. 66. – P. 70–78. – DOI: 10.1016/j.pedn.2022.04.018. – PMID: 35653900.
92. Fang Z., Li M., Ma G., Tu G. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in a Chinese population // *Genet. Mol. Res.* 2017. Vol. 16, № 3. DOI: 10.4238/gmr16037446.
93. Farris A.B., Vizcarra J., Amgad M. et al. Artificial intelligence and algorithmic computational pathology: an introduction with renal allograft examples // *Histopathology*. 2021. Vol. 78, № 6. P. 791–804. DOI: 10.1111/his.14304.
94. Fasoulakis Z., Theodora M., Tsirkas I. et al. The Role of microRNAs Identified in the Amniotic Fluid // *Microna*. 2020. Vol. 9, № 1. P. 8–16. DOI: 10.2174/2211536608666190318105140.
95. Fawcett T. An Introduction to ROC Analysis // *Pattern Recognition Letters*. 2006. Vol. 27, № 8. P. 861–874. DOI: 10.1016/j.patrec.2005.10.010.
96. Feng C., Liu F. Artificial intelligence in renal pathology: Current status and future // *Biomol. Biomed.* 2023. Vol. 23, № 2. P. 225–234. DOI: 10.17305/bjbms.2022.8318.
97. Fernandes L.T.B., Nóbrega V.M.D., Silva M.E.A. et al. Supported self-care for children and adolescents with chronic disease and their families // *Rev. Bras. Enferm.* 2017. Vol. 70, № 6. P. 1318–1329. DOI: 10.1590/0034-7167-2016-0553.
98. Fox N., Hunn A., Mathers N. Sampling and sample size calculation. Yorkshire & the Humber: The NIHR RDS for the East Midlands, 2007. 41 p.
99. Francis A., Johnson D.W., Craig J.C. et al. Moving on: transitioning young people with chronic kidney disease to adult care // *Pediatr. Nephrol.* 2018. Vol. 33, № 6. P. 973–983. DOI: 10.1007/s00467-017-3728-y.
100. Garcia Valencia O.A., Suppadungsuk S., Thongprayoon C. et al. Ethical Implications of Chatbot Utilization in Nephrology // *J. Pers. Med.* 2023. Vol. 13, № 9. 1363. DOI: 10.3390/jpm13091363.
101. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. 2020. Vol. 395, № 10225. P. 709–733. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
102. Gifford C.C., Tang J., Costello A. et al. Negative regulators of TGF- β 1 signaling in renal fibrosis; pathological mechanisms and novel therapeutic opportunities // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2021. Vol. 135, № 2. P. 275–303. DOI: 10.1042/CS20201213.

103. Gnanasambandan R., Ghosh S., Elumalai R. et al. Influence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene rs4362 polymorphism on the progression of kidney failure in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) // *Indian J. Med. Res.* 2016. Vol. 143, № 6. P. 748–755. DOI: 10.4103/0971-5916.191927.
104. Grubb A., Blirup-Jensen S., Lindström V. et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010. Vol. 48, № 11. P. 1619–1621. DOI: 10.1515/CCLM.2010.318.
105. Gulati R., Verdin H., Halanaik D. et al. Co-occurrence of congenital hydronephrosis and FOXL2-associated blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome (BPES) // *Eur. J. Med. Genet.* 2014. Vol. 57, № 10. P. 576–578. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.08.004.
106. Guo J., Li B. The application of medical artificial intelligence technology in rural areas of developing countries // *Health Equity.* 2018. Vol. 2. P. 174–181. DOI: 10.1089/heq.2018.0037.
107. Han C.T., Islam M.M., Poly T.N. et al. A Meta-Analysis of Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Acute Kidney Injury: Geographical Differences and Associated Factors // *J. Clin. Med.* 2023. Vol. 12. 2467. DOI: 10.3390/jcm12072467.
108. Has R., Sarac Sivrikoz T. Prenatal Diagnosis and Findings in Ureteropelvic Junction Type Hydronephrosis // *Front. Pediatr.* 2020. Vol. 8. P. 492. DOI: 10.3389/fped.2020.00492.
109. Hattori M., Iwano M., Sako M. et al. Transition of adolescent and young adult patients with childhood-onset chronic kidney disease from pediatric to adult renal services: a nationwide survey in Japan // *Clin. Exp. Nephrol.* 2016. Vol. 20, № 6. P. 918–925. DOI: 10.1007/s10157-016-1231-6.
110. Hill T., Haut C. Adolescents with Chronic Kidney Disease: A Model for Transition to Adult Care // *Nephrol. Nurs. J.* 2019. Vol. 46, № 5. P. 533–541. PMID: 31566348.
111. Huang A.F., Li H., Ke L. et al. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus: a meta-analysis // *Int. J. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 21, № 2. P. 447–457. DOI: 10.1111/1756-185X.13236.
112. Jackson L., Woodward M., Coward R.J. The molecular biology of pelvi-ureteric junction obstruction // *Pediatr. Nephrol.* 2018. Vol. 33, № 4. P. 553–571. DOI: 10.1007/s00467-017-3629-0.
113. Jalanko H., Holmberg C. Congenital Nephrotic Syndrome // *Pediatric Nephrology* / Eds. E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F.

- Emma, S.L. Goldstein. Springer, 2016. P. 753–769. DOI: 10.1007/978-3-662-43596-0_78.
114. Kadoura B., Toulany A. Self-management for adolescents with fluctuating chronic disease: time for a more holistic approach // *Archives of Disease in Childhood*. 2022. T. 107, № 7. С. 625-626. DOI: 10.1136/archdischild-2021-323722. PMID: 35365500.
 115. Kalantar-Zadeh K., Li P.K., Tantisattamo E. и др. Living well with kidney disease by patient and care partner empowerment: kidney health for everyone everywhere // *Hong Kong Medical Journal*. 2021. Т. 34, № 3. С. 391-397. DOI: 10.1111/tri.13811. PMID: 3338213.
 116. Kaplan J.M., Kim S.H., North K.N. et al. Mutation in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis // *Nat. Genet*. 2000. Vol. 24, № 3. P. 251–256. DOI: 10.1038/73456.
 117. Kashtan C.E. Alport Syndrome // *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, 1993. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1207/> (дата обращения: 12.05.2024).
 118. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease . DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
 119. Kelly C.J., Karthikesalingam A., Suleyman M. et al. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence // *BMC Med*. 2019. Vol. 17. 195. DOI: 10.1186/s12916-019-1426-2.
 120. Khalid F., Alsadoun L., Khilji F. et al. Predicting the Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review of Artificial Intelligence and Machine Learning Approaches // *Cureus*. 2024. Vol. 16, № 5. e60145. DOI: 10.7759/cureus.60145.
 121. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int*. 2013. Vol. 3. P. 1–150.
 122. Koch Nogueira P.C., Venson A.H., de Carvalho M.F.C. et al. Symptoms for early diagnosis of chronic kidney disease in children - a machine learning-based score // *Eur. J. Pediatr*. 2023. Vol. 182, № 8. P. 3631–3637. DOI: 10.1007/s00431-023-05032-x.
 123. Kohl S., Hwang D.Y., Dworschak G.C. et al. Mild recessive mutations in six Fraser syndrome-related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2014. Vol. 25, № 9. P. 1917–1922. DOI: 10.1681/ASN.2013101103.

124. Kohno M., Ogawa T., Kojima Y. et al. Pediatric congenital hydronephrosis (ureteropelvic junction obstruction): Medical management guide // *Int. J. Urol.* 2020. Vol. 27, № 5. P. 369–376. DOI: 10.1111/iju.14207.
125. Kovesdy C.P., Lott E.H., Lu J.L. et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure // *Circulation.* 2012. Vol. 125, № 5. P. 677–684. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065391.
126. Kreuzer M., Drube J., Prüfe J. и др.; Members of the ERKNet Taskforce 'QoL & Transition'. Current management of transition of young people affected by rare renal conditions in the ERKNet // *European Journal of Human Genetics.* 2019. T. 27, № 12. С. 1783-1790. DOI: 10.1038/s41431-019-0460-z. PMCID: PMC6871530. PMID: 31363187.
127. Lee A.M., Hu J., Xu Y. et al. Using Machine Learning to Identify Metabolomic Signatures of Pediatric Chronic Kidney Disease Etiology // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2022. Vol. 33, № 2. P. 375–386. DOI: 10.1681/ASN.2021040538.
128. Levey A.S., Coresh J. Chronic kidney disease // *Lancet.* 2012. Vol. 379, № 9811. P. 165–180. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
129. Levey A.S., Titan S.M., Powe N.R. et al. Kidney Disease, Race, and GFR Estimation // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020. Vol. 15, № 8. P. 1203–1212. DOI: 10.2215/CJN.12791019.
130. Li Z., Wang N., Bing X. et al. The value of a dual-energy CT Iodine map radiomics model for the prediction of collagen fiber content in the ccRCC tumor microenvironment // *BMC Med. Imaging.* 2023. Vol. 23, № 1. 186. DOI: 10.1186/s12880-023-01127-x.
131. Liu N., Wang Y. Association between angiotensinogen T174M polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: A meta-analysis // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2019. Vol. 20, № 1. DOI: 10.1177/1470320318823927.
132. Lombel R.M., Brakeman P.R., Sack B.S. et al. Urologic Considerations in Pediatric Chronic Kidney Disease // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2022. Vol. 29, № 3. P. 308–317. DOI: 10.1053/j.ackd.2022.02.006.
133. Lu X., Xin Y., Zhu J. et al. Diuretic Resistance Prediction and Risk Factor Analysis of Patients with Heart Failure During Hospitalization // *Glob. Heart.* 2022. Vol. 17, № 1. 33. DOI: 10.5334/gh.1113.
134. Lundberg S.M., Erion G., Chen H. et al. From Local Explanations to Global Understanding with Explainable AI for Trees // *Nat. Mach. Intell.* 2020. Vol. 2, № 1. P. 56–67. DOI: 10.1038/s42256-019-0138-9.

135. Lv J.C., Zhang L.X. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. Vol. 1165. P. 3–15. DOI: 10.1007/978-981-13-8871-2_1.
136. Magalhães P., Schanstra J.P., Carrick E. et al. Urinary biomarkers for renal tract malformations // *Expert Rev. Proteomics*. 2016. Vol. 13, № 12. P. 1121–1129. DOI: 10.1080/14789450.2016.1254555.
137. Marques C., Carvelli J., Biard L. et al. Prognostic Factors in Anti-glomerular Basement Membrane Disease: A Multicenter Study of 119 Patients // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. 1665. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01665.
138. McMahon E.J., Campbell K.L., Bauer J.D. et al. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. № 2. CD010070. DOI: 10.1002/14651858.CD010070.pub3.
139. Mcpheeters Davis M., Taylor A., Brown J. и др. Transitions Care for Children With Special Health Needs. Evidence-based Practice Center Technical Brief Protocol. 2014. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25057736/>.
140. Miao J., Thongprayoon C., Craici I.M., Cheungpasitporn W. How to improve ChatGPT performance for nephrologists: a technique guide // *J. Nephrol.* 2024. DOI: 10.1007/s40620-024-01974-z.
141. Moawad A.W., Fuentes D.T., ElBanan M.G. et al. Artificial Intelligence in Diagnostic Radiology: Where Do We Stand, Challenges, and Opportunities // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2022. Vol. 46, № 1. P. 78–90. DOI: 10.1097/RCT.0000000000001247.
142. Monajemzadeh M., Hesami M., Shahsiah R. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome, Effect on Biopsy Findings // *Fetal Pediatr. Pathol.* 2017. Vol. 36, № 4. P. 265–275. DOI: 10.1080/15513815.2017.1287229.
143. Moorthie S., Blencowe H., Darlison M.W. et al. An overview of concepts and approaches used in estimating the burden of congenital disorders globally // *J. Community Genet.* 2018. Vol. 9, № 4. P. 347–362. DOI: 10.1007/s12687-017-0335-3.
144. Morris J.K., Springett A.L., Greenlees R. et al. Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012 // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, № 4. P. e0194986. DOI: 10.1371/journal.pone.0194986.
145. Mumtaz S.L., Shamayleh A., Alshraideh H. et al. Improvement of Dialysis Dosing Using Big Data Analytics // *Healthc. Inform. Res.* 2023. Vol. 29, № 2. P. 174–185. DOI: 10.4258/hir.2023.29.2.174.

146. Murugapoopathy V., Gupta I.R. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT) // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2020. Vol. 15, № 5. P. 723–731. DOI: 10.2215/CJN.12581019.
147. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification // Am. J. Kidney Dis. 2012. Vol. 39, № 2, Suppl. 1. P. S1–S266.
148. Nef S., Neuhaus T.J., Sparta G., Weitz M. Outcome after prenatal diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract // Eur. J. Pediatr. 2016. Vol. 175, № 5. P. 667–676. DOI: 10.1007/s00431-016-2695-9.
149. Noorbakhsh-Sabet N., Zand R., Zhang Y., Abedi V. Artificial intelligence transforms the future of health care // Am. J. Med. 2019. Vol. 132. P. 795–801. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.01.017.
150. Norori N., Hu Q., Aellen F.M. et al. Addressing bias in big data and AI for health care: A call for open science // Patterns. 2021. Vol. 2. 100347. DOI: 10.1016/j.patter.2021.100347.
151. Nozu K., Nakanishi K., Abe Y. et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome // Clin. Exp. Nephrol. 2019. Vol. 23, № 2. P. 158–168. DOI: 10.1007/s10157-018-1629-4.
152. Pal A., Reidy K.J. Genetic syndromes affecting kidney development // Results Probl. Cell Differ. 2017. Vol. 60. P. 257–279. DOI: 10.1007/978-3-319-51436-9_10.
153. Pashkov V.M., Harkusha A.O., Harkusha Y.O. Artificial intelligence in medical practice: regulative issues and perspectives // Wiadomości Lekarskie. 2020. Vol. 73, № 12 (ч. 2). P. 2722–2727. PMID: 33611272.
154. Pavlakis E., Chotaki R., Chalipakis G. The role of FRAS1/FREM proteins in the structure and function of basement membrane // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2011. Vol. 43, № 4. P. 497–495. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.12.011.
155. Pereira B.J. Optimization of pre-ESRD care: the key to improved dialysis outcomes // Kidney Int. 2000. Vol. 57, № 1. P. 351–365. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00840.x.
156. Perlman S., Roitman L., Lotan D. et al. Severe fetal hydronephrosis: the added value of associated congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) in the prediction of postnatal outcome // Prenat. Diagn. 2018. Vol. 38, № 3. P. 179–183. DOI: 10.1002/pd.5206.
157. Pierce C.B., Muñoz A., Ng D.K. et al. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease // Kidney Int. 2021. Vol. 99, № 4. P. 948–956. DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.047.

158. Pottel H., Björk J., Courbebaisse M. и др. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate: A Cross-sectional Analysis of Pooled Data // *Annals of Internal Medicine*. 2021. Т. 174, № 2. С. 183-191. DOI: 10.7326/M20-4366. PMID: 33166224.
159. Preston R., Stuart H.M., Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? // *Pediatr. Nephrol.* 2019. Vol. 34, № 2. P. 195–210. DOI: 10.1007/s00467-017-3838-6.
160. Pruette C.S., Ranch D., Shih W.V. и др. Health Care Transition in Adolescents and Young Adults With Chronic Kidney Disease: Focus on the Individual and Family Support Systems // *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2022. Т. 29, № 3. С. 318-326. DOI: 10.1053/j.ackd.2022.02.004. PMID: 36084978.
161. Rahimi Z., Abdi H., Tanhapoor M. et al. ACE I/D and MMP-7 A-181G variants and the risk of end-stage renal disease // *Mol. Biol. Res. Commun.* 2017. Vol. 6, № 1. P. 41–44. DOI: 10.22099/mbrc.2017.2427.
162. Raina R., Mittal A., Sethi S.K. и др. Challenges of Vascular Access in the Pediatric Population // *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2020. Т. 27, № 3. С. 268-275. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.02.005. PMID: 32891312.
163. Raina R., Sethi S.K. Pediatric to Adult Transition: Identifying Important Comorbidities and Considerations for Adult and Pediatric Nephrology Health Care Teams // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2022. Vol. 29, № 3. P. 219–220. DOI: 10.1053/j.ackd.2022.06.003.
164. Raina R., Vijayvargiya N., Khooblal A. et al. Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Advances // *Cells*. 2021. Vol. 10, № 12. P. 3580. DOI: 10.3390/cells10123580.
165. Rao A., Pang M., Kim J. и др. Assessing the Utility of ChatGPT Throughout the Entire Clinical Workflow: Development and Usability Study // *J. Med. Internet Res.* 2023. Vol. 25, № 22. e48659. DOI: 10.2196/48659.
166. Reed B.Y., Masoumi A., Elhassan E. et al. Angiogenic growth factors correlate with disease severity in young patients with autosomal dominant polycystic kidney disease // *Kidney Int.* 2011. Vol. 79, № 1. P. 128–134. DOI: 10.1038/ki.2010.355.
167. Rees L., Mak R.H. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease // *Nat. Rev. Nephrol.* 2011. Vol. 7, № 11. P. 615–623. DOI: 10.1038/nrneph.2011.137.
168. Reinfjell T., Hjemdal O., Aune T. et al. The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™) 4.0 as an assessment measure for depressive symptoms: A correlational study with young adolescents // *Nord. J.*

- Psychiatry. 2008. Vol. 62, № 4. P. 279–286. DOI: 10.1080/08039480801983950.
169. Rheault M., Gbadegesin R. The Genetics of Nephrotic Syndrome // J. Pediatr. Genet. 2016. Vol. 5, № 1. P. 15–24. DOI: 10.1055/s-0035-1557109.
 170. Ristoska-Bojkovska N. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) // Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2017. Vol. 38, № 1. P. 59–62. DOI: 10.1515/prilozi-2017-0008.
 171. Rizk M.M., Elsayed E.T., Elkerai A.F. et al. Association of Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Protein 3 Interacting Protein 1 (TNIP1) Gene Polymorphism (rs7708392) with Lupus Nephritis in Egyptian Patients // Biochem. Genet. 2018. Vol. 56, № 5. P. 478–488. DOI: 10.1007/s10528-018-9855-8.
 172. Robinson C.H., Iyengar A., Zappitelli M. Early recognition and prevention of acute kidney injury in hospitalised children // Lancet Child Adolesc. Health. 2023. Vol. 7. P. 657–670. DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00105-0.
 173. Sanderson K.R., Shih W.V., Warady B.A. et al. Severe Fetal CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tract), Prenatal Consultations, and Initiation of Neonatal Dialysis // Am. J. Perinatol. 2022. DOI: 10.1055/a-1850-4429.
 174. Sanmarchi F., Fanconi C., Golinelli D. et al. Predict, diagnose, and treat chronic kidney disease with machine learning: a systematic literature review // J. Nephrol. 2023. Vol. 36, № 4. P. 1101–1117. DOI: 10.1007/s40620-023-01573-4.
 175. Sarkar T., Singh N.P., Kar P. et al. Does angiotensin-converting enzyme-1 (ACE-1) gene polymorphism lead to chronic kidney disease among hypertensive patients? // Ren. Fail. 2016. Vol. 38, № 5. P. 765–769. DOI: 10.3109/0886022X.2016.1160247.
 176. Scarponi D., Cangini G., Pasini A. и др. The process of transition from pediatric to adult healthcare services for nephrological patients: Recommendations vs. reality - a single center experience // Frontiers in Pediatrics. 2022. T. 10. C. 954641. DOI: 10.3389/fped.2022.954641. PMCID: PMC9445415. PMID: 36081623.
 177. Schena F.P., Magistroni R., Narducci F. et al. Artificial intelligence in glomerular diseases // Pediatr. Nephrol. 2022. Vol. 37, № 11. P. 2533–2545. DOI: 10.1007/s00467-021-05419-8.
 178. Schoemaker C.G., van Geelen S.M., Allewijn M. и др. Self-management support for young people living with fluctuating chronic diseases // Archives of Disease in Childhood. 2022. T. 107, № 7. C. 658-659. DOI:

- 10.1136/archdischild-2021-323118. PMID: 35012936. PMCID: PMC9209687.
179. Schwalbe N., Wahl B. Artificial intelligence and the future of global health // *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 1579–1586. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30226-9.
 180. Scott M. *Applied Logistic Regression Analysis*. 3rd ed. Thousand Oaks: SAGE; 2002. 111 c.
 181. Senan E.M., Al-Adhaileh M.H., Alsaade F.W. et al. Diagnosis of Chronic Kidney Disease Using Effective Classification Algorithms and Recursive Feature Elimination Techniques // *J. Healthc. Eng.* 2021. Vol. 2021. 1004767. DOI: 10.1155/2021/1004767.
 182. Shanmuganathan R., Kumaresan R., Giri P. Prevalence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism in South Indian population with hypertension and chronic kidney disease // *J. Postgrad. Med.* 2015. Vol. 61, № 4. P. 230–234. DOI: 10.4103/0022-3859.166510.
 183. Sie M. Interleukin 6 -174 G/C Promoter Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease: Results from the Rotterdam Study and a Meta-Analysis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26, № 1. P. 212–217. DOI: 10.1161/01.ATV.0000194099.65024.17.
 184. Smyth P., Wolpert D.H. Linearly Combining Density Estimators via Stacking // *Machine Learning Journal*. 1999. Vol. 36. P. 1–15.
 185. Soliman N.A., Ali R.I., Ghobrial E.E. et al. Pattern of clinical presentation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract among infants and children // *Nephrology (Carlton)*. 2015. Vol. 20, № 6. P. 413–418. DOI: 10.1111/nep.12414.
 186. Stein D., McNamara E. Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tract // *Clin. Perinatol.* 2022. Vol. 49, № 3. P. 791–798. DOI: 10.1016/j.clp.2022.06.002.
 187. Su J., Qin Z., Fu H. et al. Association of prenatal renal ultrasound abnormalities with pathogenic copy number variants in a large Chinese cohort // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2022. Vol. 59, № 2. P. 226–233. DOI: 10.1002/uog.23702.
 188. Swana E.F., Doorsamy W., Bokoro P. Tomek Link and SMOTE Approaches for Machine Fault Classification with an Imbalanced Dataset // *Sensors*. 2022. Vol. 22, № 9. 3246. DOI: 10.3390/s22093246.
 189. Tantipaiboonwong P., Chaiwangyen W., Suttajit M. et al. Molecular Mechanism of Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Omega-3 Fatty Acids in Perilla Seed Oil and Rosmarinic Acid Rich Fraction Extracted from

- Perilla Seed Meal on TNF- α Induced A549 Lung Adenocarcinoma Cells // *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 22. P. 6757. DOI: 10.3390/molecules26226757.
190. Thotakura R., Anjum F. Hydronephrosis and Hydroureter // *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. PMID: 33085364.
 191. Urbina E. Noninvasive assessment of target organ injury in children with the metabolic syndrome // *J. Cardiometab. Syndr.* 2006. Vol. 1, № 4. P. 277–281. DOI: 10.1111/j.1559-4564.2006.05799.x.
 192. Uy N., Reidy K. Developmental genetics and congenital anomalies of the kidney and urinary tract // *J. Pediatr. Genet.* 2016. Vol. 5, № 1. P. 51–60. DOI: 10.1055/s-0035-1558423.
 193. Vikse B.E., Irgens L.M., Leivestad T. et al. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19, № 1. P. 151–157. DOI: 10.1681/ASN.2007020252.
 194. Walawender L., Becknell B., Matsell D.G. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: defining risk factors of disease progression and determinants of outcomes // *Pediatr. Nephrol.* 2023. Vol. 38, № 12. P. 3963–3973. DOI: 10.1007/s00467-023-05899-w.
 195. Wang V., Vilme H., Maciejewski M.L., Boulware L.E. The economic burden of chronic kidney disease and end-stage renal disease // *Semin. Nephrol.* 2016. Vol. 36, № 3. P. 319–330. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2016.05.008.
 196. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M. и др. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. The Health Institute, New England Medical Center, Boston, Massachusetts, 2000. 316 с.
 197. Watson A.R. Problems and pitfalls of transition from paediatric to adult renal care // *Pediatric Nephrology*. 2005. T. 20, № 2. С. 113-117. DOI: 10.1007/s00467-004-1763-y. PMID: 15627164.
 198. Weber S. Hereditary Nephrotic Syndrome // *Pediatric Kidney Disease* / Eds. D.F. Geary, F. Schaefer. Springer, 2016. P. 17. DOI: 10.1007/978-3-662-52972-0_17.
 199. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic Kidney Disease // *Lancet*. 2017. Vol. 389, № 10075. P. 1238–1252. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
 200. Wu C.C., Islam M.M., Poly T.N., Weng Y.C. Artificial Intelligence in Kidney Disease: A Comprehensive Study and Directions for Future Research // *Diagnostics*. 2024. Vol. 14, № 4. 397. DOI: 10.3390/diagnostics14040397.
 201. Xiao N., Jenkins T.M., Nehus E. et al. Kidney function in severely obese adolescents undergoing bariatric surgery // *Obesity (Silver Spring)*. 2014. Vol. 22, № 11. P. 2319–2325. DOI: 10.1002/oby.20870.

202. Zhang L., Tang L., Chen S. et al. A nomogram for predicting the 4-year risk of chronic kidney disease among Chinese elderly adults // *Int. Urol. Nephrol.* 2023. Vol. 55, № 6. P. 1609–1617. DOI: 10.1007/s11255-023-03470-y.
203. Zhao D., Wang W., Tang T. et al. Current progress in artificial intelligence-assisted medical image analysis for chronic kidney disease: A literature review // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2023. Vol. 21. P. 3315–3326. DOI: 10.1016/j.csbj.2023.05.029.
204. Zhao J., Gu S., McDermaid A. Predicting outcomes of chronic kidney disease from EMR data based on Random Forest Regression // *Math. Biosci.* 2019. Vol. 310. P. 24–30. DOI: 10.1016/j.mbs.2019.02.001.
205. Zhao Q., Yang Y., Wang C. et al. ATP5B and ETFB metabolic markers in children with congenital hydronephrosis // *Mol. Med. Rep.* 2016. Vol. 14, № 6. P. 5111–5115. DOI: 10.3892/mmr.2016.5914.
206. Zheng J.X., Li X., Zhu J. et al. Interpretable machine learning for predicting chronic kidney disease progression risk // *Digit. Health.* 2024. Vol. 10. 20552076231224225. DOI: 10.1177/20552076231224225.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

КАРТА НАБЛЮДЕНИЯ РЕБЕНКА ДАТА ЗАПОЛНЕНИЯ _____

I. ПАСПОРТНАЯ ЧАСТЬ

1. ФИО _____
2. Место жительства _____
3. Дата рождения _____
4. Родители: мать _____

возраст _____ лет

отец _____

возраст _____ лет
5. Детская поликлиника _____
6. Дата последней госпитализации _____
7. № истории болезни _____
8. Пол ребенка: мужской – 1

женский – 2

II. АКУШЕРСКО – ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ

9. Исходы предыдущих беременностей:

1. мертворождение
2. аборты
3. выкидыши
4. живой ребенок

10. Ребенок от беременности:

1. I
2. II
3. III
4. IV
5. V и более

11. Течение настоящей беременности:

1. нефропатия
2. токсикоз I половины
3. токсикоз II половины
4. анемия
5. угроза прерывания
6. изменение АД
7. кровотечение
8. гестационный пиелонефрит

12. Течение родов:

1. нормальное
2. кесарево сечение
3. затяжные роды
4. стремительные роды
5. акушерское пособие

13. Заболевания у родственников со стороны матери:

1. патология почек
2. патология ЖКТ

3. ССЗ (инсульт, гипертония, инфаркт)
4. обменные нарушения (сахарный диабет, ожирение и др.)

14. Заболевания у родственников со стороны отца:

1. патология почек
2. патология ЖКТ
3. ССЗ (инсульт, гипертония, инфаркт)
4. обменные нарушения (сахарный диабет, ожирение и др.)

III. ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

15. Масса при рождении _____, длина тела _____ см

1. нормальная
2. сниженная
3. повышенная

16. Дз при рождении _____

17. Вскармливание естественное до _____ мес.

18. Профилактические прививки:

1. по возрасту
2. по индивидуальному графику
3. не привит

19. Наличие у ребенка следующих заболеваний:

1. рахит 2-3 степени
2. гипотрофия
3. анемия
4. дисбактериоз кишечника
5. аллергические реакции

20. Наличие хронических очагов инфекции:

1. тонзиллит
2. кариес
3. отит
4. пневмония
5. персистирующая вирусно-бактериальная инфекция

21. Состоит на учете у специалистов:

1. да
2. нет

с каким диагнозом _____

с какого возраста _____

IV. АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

22. В каком возрасте выявлено настоящее заболевание:

1. до 1 года
2. от 1 до 3 лет
3. от 3 до 7 лет
4. от 7 до 11 лет
5. от 12 до 18 лет

23. Первые признаки заболевания:

1. абдоминальный синдром
2. дизурический синдром
3. синдром интоксикации
4. мочевого синдром
5. болевой синдром

6. отечный синдром
7. артериальная гипертензия
8. изменения на УЗИ

24. Заболевание возникло:

1. на фоне полного здоровья
2. после прививки
3. после переохлаждения
4. на фоне вирусной инфекции

25. Заболевание выявлено:

1. случайно
2. при диспансеризации
3. после другого заболевания

26. Характер течения заболевания:

1. острое течение
2. рецидивы 1-2 раза в год
3. рецидивы 3-4 раза в год и более
4. латентное течение

27. Хирургические вмешательства:

1. да
2. нет

год _____

диагноз _____

28. Острые инфекционные заболевания за последний период

1. не было
2. ОРЗ
3. другое

V. НАСТОЯЩЕЕ СОСТОЯНИЕ

29. Жалобы: _____

30. Стигмы дизэмбриогенеза:

1. 1-3
2. 3-5
3. более 5

31. Физическое развитие: масса _____, длина _____

32. Клинический диагноз:

Основной: _____

Осложнения: _____

Сопутствующий: _____

VI. ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

33. Общий анализ крови

	дата		дата	
Нв				
Эр				
ЦП				
лейк				
п/я				
с/я				
моноциты				
лимфоциты				
эозинофилы				
СОЭ				

34. Биохимический анализ крови

	дата		дата	
Общ.белок				
Фракции				
В-ЛП				
Мочевина				
ХС				
ДФА				
Мочевая кислота				
Креатинин				
Калий				
Натрий				
Кальций				
Фосфор				
Щавелевая кислота				

35. Иммунограмма:

36. ИФА крови на оппортунистические инфекции:

37. Общий анализ мочи

	дата		дата	
объем				
цвет				
отн.пл-ть				
рН				
Белок				
лейкоциты				
эритроциты				
бактерии				
соли				

слизь				
глюкоза				
билирубин				

38. Проба Нечипоренко

Ле - Эр -

39. Кристаллурия

1 – нет, 2 - есть

40. Посевы мочи на флору и чувствительность к антибиотикам

Вид возбудителя

Степень бактериурии

Антибиотикограмма

41. ПЦР исследование мочи на ЦМВ, хламидии, микоплазмы:**42. Проба Реберга**

Мочевина

Креатинин

СКФ

КР

СКФ по Шварцу

43. Анализ мочи на суточный белок

1 – норма, 2- протеинурия

44. В2 – микроглобулинурия**45. Проба Зимницкого**

Выпито –

Выделено –

ДД

НД

Мин.относительная плотность

Макс.относительная плотность

46. Биохимический анализ мочи

Титруемые кислоты				
Кальций				
Щавелевая кислота				
Мочевая кислота				
Оксалаты				
Ураты				
Желчные пигменты				
Аммиак				
Микроальбуминурия				
Антикристалообразующая функция мочи				
Тест на кальцификацию				

Тест на наличие перекисей				
Этаноламин				

47. Специальный метод исследования

Определение однонуклеотидных маркеров генов *ACE* (D/I), *AGT* (Thr174Met) и (*Met235Thr*), *AGTR1* (A1166C), *NO3* (C786T), *END* (Lys198Asn), *IL-4* (C-589T), *TNF* (G308A).

48. Суточный ритм спонтанных мочеиспусканий

Частота мочеиспусканий в сутки

Эффективный объем мочевого пузыря

Мин

Макс

49. Посев кала на дисбактериоз:**50. ПЦР кала на оксалобактер:****51. Исследование однонуклеотидных маркеров генов РАС, иммунных и эндотелиальных маркеров:****52. УЗИ внутренних органов****53. УЗИ почек****54. УЗИ мочевого пузыря****55. Нефросцинтиграфия****56. Динамическая микционная цистография****57. Внутривенная урография****58. Цистоскопия****59. Цистография****60. Нефробиопсия****61. ЭКГ****62. ЭХО-КС****63. Суточный мониторинг АД****64. Консультации узких специалистов _**