



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-115-123>
УДК 616.61-002.2-053.2

Характеристика факторов риска и молекулярно-генетических показателей у детей с хроническими заболеваниями почек

О.А. Седашкина¹, А.В. Колсанов¹, С.И. Карась²

¹ Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СамГМУ Минздрава России),
443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ),
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Информация о состоянии здоровья детей с нефрологической патологией включает множество проявлений нарушения функциональных систем. Однако ранняя диагностика хронических заболеваний почек (ХЗП) осуществляется редко в силу отсутствия надежных ранних факторов риска этого процесса.

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

Материал и методы. Данные получены из одноцентрового ретроспективного когортного исследования (2011–2022 гг.). В основную группу включены 128 детей с ХЗП в возрасте от 1 года до 17 лет. Группу сравнения составили 30 детей аналогичного возраста без диагностированной патологии почек. Дети двух групп статистически значимо не различались по полу и возрасту. Оценена информативность более 150 признаков, в том числе анамнестических, состояния здоровья матери в период беременности, антенатальных и перинатальных факторов, особенностей развития ребенка и манифестации заболевания, результатов клинических, лабораторных, генетических методов исследования. Комплексный подход к исследованию включал методы проверки гипотез о статистической значимости различий показателей, логистический регрессионный анализ, ROC-анализ. Статистическая обработка проводилась средствами языка Python 3.11, программное обеспечение предоставлено компанией «Техдепартамент» (Москва, Россия).

Результаты. Наследственная отягощенность в отношении нефрологической патологии в семье, неблагоприятное течение беременности (анемия, токсикоз I половины), акушерская и соматическая патология у матери, возраст матери на момент родов ассоциированы с последующим развитием ХЗП. Наличие эритроцитов в моче и суточная потеря белка выявлены только в группе детей с ХЗП. В этой группе чаще встречалось снижение количества эритроцитов в крови, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), аллергия в раннем возрасте, отиты, персистирующие вирусно-бактериальные инфекции, ряд признаков дисплазии соединительной ткани (сандалевидная щель, плоскостопие, повышенная эластичность кожи, выраженная венозная сеть). Основная группа статистически значимо отличалась от группы сравнения по ряду генетических маркеров. Можно предположить, что полиморфизмы *AGT1 Thr174Thr*, *AGT2 Thr235Thr*, *NO3 C786T* связаны с предрасположенностью к ХЗП, а продукты полиморфизмов *AGT1 Thr174Met*, *AGT2 Met235Met*, *R1 AGT2 C1166C*, *NO3 T786T* могут обладать протективным действием в отношении развития ХЗП. ROC-анализ подтвердил диагностическую роль наличия эритроцитов в моче и суточной потери белка.

Заключение. Факторы риска хронического течения заболеваний почек, выявленные в данной работе, можно использовать для разработки программных средств поддержки принятия врачебных решений по раннему выявлению детей с риском прогрессирования заболевания.

Ключевые слова:	хроническое течение заболеваний почек у детей; факторы риска; регрессионный анализ; ROC-анализ; генетический полиморфизм.
Финансирование:	исследование не имело финансовой поддержки.
Соответствие принципам этики:	протокол исследования согласован с этическим комитетом 12.04.2023 г. (выписка из протокола заседания комитета по биоэтике при СамГМУ № 263). Включение пациентов в исследование осуществлялось после подписания законным представителем пациента или детьми старше 14 лет информированного добровольного согласия на проведение обследования ребенка и обработку персональных данных.

✉ Седашкина Ольга Александровна, e-mail: sedashkina@inbox.ru.

Для цитирования:

Седашкина О.А., Колсанов А.В., Карась С.И. Характеристика факторов риска и молекулярно-генетических показателей у детей с хроническими заболеваниями почек. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(3):115–123. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-115-123>.

Characteristics of risk factors and molecular genetic parameters in children with chronic kidney disease

Olga A. Sedashkina¹, Alexander V. Kolsanov¹, Sergey I. Karas²

¹ Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (SamSMU), 89, Chapayevskaya Street, Samara, 443099, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Information about the health status of children with nephrological pathology includes many manifestations of functional system disorders. However, early diagnosis of chronic kidney disease (CKD) is rarely carried out due to the lack of reliable predictors of this process.

The aim: To analyze the association of anamnestic signs, laboratory and genetic research results with chronic kidney disease in children to identify potential predictors of the disease.

Material and Methods. The data were obtained from a single-center retrospective catamnestic cohort study (2011–2022). The main group included 128 children with chronic kidney disease aged 1 to 17 years. The comparison group consisted of 30 children without diagnosed kidney pathology aged from 1 to 17 years. There were no statistically significant differences in sex and age between the two groups. The informative value of more than 150 features, including anamnestic ones, the state of the mother's health during pregnancy, antenatal and perinatal factors, features of the child's development and manifestation of the disease, the results of clinical, laboratory, and genetic research methods were evaluated. An integrated approach to the study included methods for hypotheses testing on statistical significance of indicators differences, regression analysis, and ROC analysis.

Results. Hereditary burden of nephrological pathology in the family, unfavorable course of pregnancy (anemia, toxicosis of the first half), obstetric and somatic pathology in the mother, the serial number of childbirth are associated with the subsequent development of CKD. Erythrocytes in the urine and daily protein loss were detected only in the group of children with CKD. In this group, a decrease in the number of red blood cells, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR), allergies at an early age, otitis media, persistent viral and bacterial infections, and a number of signs of connective tissue dysplasia were more common. The main group statistically significantly differed from the comparison group by a number of polymorphic genetic markers. It can be assumed that the polymorphisms *AGT1 Thr174Thr*, *AGT2 Thr235Thr*, *NO3 C786T* are associated with a predisposition to CKD, and the products of polymorphisms *AGT1 Thr174Met*, *AGT2 Met235Met*, *R1 AGT2 C1166C*, *NO3 T786T* may have a protective effect according to development of CKD.

Conclusion. The risk factors for CKD identified in this study can be used to develop software to support medical decision making for early detection of children at high risk of disease progression.

Keywords:

chronic kidney disease in children; risk factors; regression analysis; ROC analysis; genetic polymorphism.

Funding:

the study did not have financial support.

Compliance with ethical standards:

the protocol of the study was agreed with the Ethics Committee on 04/12/2023 (extract from the minutes of the meeting of the Bioethics Committee at SamSMU No. 263). The inclusion of patients in the study was carried out after the signing by the legal representative of the patient or children over 14 years of age of informed voluntary consent to conduct a child examination and personal data processing.

For citation:

Sedashkina O.A., Kolsanov A.V., Karas S.I. Characteristics of risk factors and molecular genetic parameters in children with chronic kidney disease. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(3):115–123. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-115-123>.

Введение

Хроническая болезнь почек – понятие собирательное, наднозологическое, которое сигнализирует врачу о непрерывно протекающем процессе склероза и фиброза почечной ткани, приводящем к потере функции и гибели почек [1]. Основанием для заключения о хронической болезни почек является информация о наличии повреждения почек или снижении скорости клубочковой фильтрации менее определенного уровня в четко установленный промежуток времени. Хроническая болезнь почек отражает наличие факторов, значимых для развития или прогрессирования заболевания, и универсальных для всех нефропатий механизмов формирования нефросклероза [2].

Для развития и прогрессирования хронической болезни почек имеют значение следующие факторы [1]:

- аномалии органов мочевой системы;
- частые рецидивы заболевания или его непрерывно-рецидивирующее течение;
- генеалогические и генетические особенности человека;
- метаболические нарушения (гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиперурикемия и др.);
- артериальная гипертензия;
- нарушение почечного кровотока и резистентности периферических сосудов в почках;
- эндотелиальная дисфункция;
- низкая масса тела при рождении;
- нефротоксичные препараты;
- дефицит витамина Д и др.

Наибольший «вклад» в хроническую болезнь почек детского возраста вносит вторичный пиелонефрит, развившийся на фоне аномалии почек и мочевых путей, которую Е. Yerkes и Н. Nishimura в 1998 г. назвали САКУТ-синдромом [3]. Возникновению хронической болезни почек при вторичном пиелонефрите у детей с врожденными пороками развития мочевой системы способствует нарушение не только уродинамики, но и гемодинамики, особенно микроциркуляции, приводящей к оседанию и размножению микроорганизмов в межтканевой ткани органа.

С другой стороны, в генезе формирования хронического пиелонефрита имеет значение дисплазия соединительной ткани, проявляющаяся нарушением опорного соединительнотканного каркаса в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса. Это может приводить к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях [4]. Дисплазия соединительной ткани с высокой частотой выявляется у детей с почечной патологией [5], поэтому факторами риска развития пиелонефрита могут служить аномалии тканевой структуры, проявляющиеся снижением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения [6]. Развитию пиелонефрита при дисплазии соединительной ткани может способствовать наличие изменений сосудистой стенки, так как при этой патологии выявляются особенности функционального состояния сосудов среднего и мелкого калибра, обусловленные аневризмами почечных сосудов. Описано также влияние ангиотензина на формирование врожденных аномалий почек и мочевыводящего тракта у мышей и у человека [7].

Современная нефрология активно развивается благодаря достижениям генетики, позволяющей лучше по-

нимать патологические изменения, обусловленные генетическими нарушениями. Клинически они проявляются преимущественно гематурией и протеинурией, артериальной гипертензией или гипотонией, кистозными изменениями (аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью, нефронофтизом) [5, 8]. Все шире в нефрологическую клинику входят методы молекулярно-генетических исследований. В настоящее время не вызывает сомнения, что механизмы прогрессирования хронической болезни почек зависят от генетических факторов. К сожалению, работ по данной теме мало, они выполнены на небольших выборках, поэтому зачастую результаты противоречивы и стимулируют к дальнейшим исследованиям.

Стратегическим направлением наших исследований является разработка информационной модели хронической болезни почек у детей и информационной системы для оценки индивидуального риска развития этого заболевания. Несмотря на быстрое развитие этого направления, ранняя диагностика хронической болезни почек остается редкой, что обосновывает поиск надежных предикторов данного заболевания. Нами сделана попытка охарактеризовать факторы риска хронического течения заболевания почек у детей для дальнейшего поиска потенциальных предикторов хронической болезни почек. 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.

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

Материал и методы

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета (ректор – профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор РАН А.В. Колсанов), на базе ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середякина» (главный врач – профессор С.Ю. Пушкин) и генетической лаборатории ГБУЗ СО «МСЧ № 2», Самара (заведующий – С.А. Шавкунов). До начала формирования материалов исследования проведен расчет достаточного количества детей в выборке больных хронической болезнью почек по методике N. Fox (2007) [9]. Минимальный объем необходимой выборки составил 88 человек.

В исследовании участвовали 158 детей. Основная группа включала 128 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, 88 девочек (68,8%) и 40 мальчиков (31,2%) с установленным хроническим заболеванием почек (ХЗП). В группу сравнения вошли 30 детей аналогичного возраста, 18 девочек (60,0%) и 12 мальчиков (40,0%) без диагностированной патологии почек. 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 ХЗП всегда наблюдался мочевой 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 артериального давления (12,5%), пастозность век по утрам (6%). У 52% детей с sakut-синдромом физическое развитие было дисгармоничным, выявлен дефицит массы тела. При первичной и вторичной гломерулярной патологии часто наблюдаются интоксикация (85,9%), астенический (94,1%), диспепсический (84,7%), абдоминальный (57,6%) синдромы.

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, утвержденных МЗ РФ (2012, 2021), а также 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 2011–2021гг. – 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, генетическое исследование полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальных факторов, интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли.

База данных обеих групп детей включает более 150 признаков, в том числе анамnestические, перинатальные, клинические, лабораторные (клинические и биохимические исследования крови и мочи с применением разных методик разового и суточного забора материала), генетические, иммунологические. Первичное формирование базы данных и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel (Microsoft Office 365).

После завершения формирования базы данных количественные показатели проверены на соответствие нормальному распределению (критерий Шапиро – Уилка). Поскольку распределение большинства признаков не соответствовало нормальному, для описания распределений использовалась медиана и квартили, $Me [Q_1; Q_3]$. Для проверки гипотез о статистической значимости различий показателей в двух несвязанных выборках применен U -критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта качественных признаков использовался показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом.

Простой и множественный логистический регрессионный анализ применен для выявления предикторов хронической болезни почек, поскольку независимые переменные могли быть и категориальными, и количественными. Для оценки диагностической эффективности, точки разделения и операционных характеристик признаков использован ROC-анализ. Принят критический уровень статистической значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась средствами языка Python 3.11, программное обеспечение предоставлено компанией «Техдепартамент» (Москва, Россия).

Результаты

В таблице 1 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. Однако данная отягощенность была выявлена в 77,3% у детей основной группы. Существенную информацию для прогнозирования хронического течения заболевания почек дает то, в каких по счету родах на свет появился ребенок: 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 1. Сравнение качественных переменных у детей двух групп

Table 1. Comparison of qualitative variables in children of two groups

Переменные	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	p	ОШ [ДИ]
Анамнез жизни, антенатальные факторы				
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: 1–3 4–5	54 (45,4) 70 (54,7)	30 (100,0) 0 (0)	< 0,001	4,5 [1,0; 5,0]
Период раннего детства				
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]
Признаки дисплазии соединительной ткани				
Санделевидная 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]
Астеническое телосложение	98 (76,6)	3 (10,0)	< 0,001	29,4 [8,33; 103,75]
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]

Окончание табл. 1
End of table 1

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

Примечание: NS – не значимо.

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 астеническое телосложение (76,6 против 10,0%, $p < 0,001$; ОШ = 29,4). Для детей с ХЗП характерен 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).

Анализ связи генетических полиморфизмов с ХЗП заслуживает отдельного рассмотрения. 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 2 приведены результаты сравнения количественных признаков в двух группах детей и результаты

проверки гипотезы об их принадлежности к одной генеральной совокупности. В крови детей с ХЗП выявлена тенденция к снижению количества эритроцитов и ускорению скорости оседания эритроцитов (СОЭ), 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 обнаружены эритроциты и белок, а у детей основной группы в моче выявлен белок, оценена его суточная потеря, присутствуют эритроциты.

Таблица 2. Сравнение количественных переменных у детей двух групп

Table 2. Comparison of quantitative variables in children of two groups

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]

Для подтверждения выбора признаков, связанных с хроническим течением заболевания почек, мы решили также использовать логистическую регрессию (табл. 3). Согласно результатам однофакторного анализа, статистически значимо с ХЗП связан ряд признаков дисплазии соединительной ткани (сандалевидная щель, плоскостопие, астеническое телосложение, повышенная эластичность кожи, венозная сеть), аллергия и отиты в раннем возрасте, персистирующая вирусно-бактериальная инфекция у детей. 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.

Таблица 3. Результаты однофакторного регрессионного анализа потенциальных факторов риска/протекторов хронических заболеваний почек

Table 3: One-factor regression analysis of potential risk factors/protectors for CKD

Факторы	Коэффициент β	Отношение шансов [ДИ]	Коэффициент детерминации R^2
Эритроциты крови	-1,45	0,235 [0,069; 0,794]	0,040
СОЭ	0,219	1,245 [1,064; 1,456]	0,085
AGT1 Thr174Thr	1,005	2,732 [1,185; 6,294]	0,035
AGT1 Thr174Met	-0,97	0,379 [0,17; 0,846]	0,035
R1 AGT2 C1166C	-2,12	0,12 [0,027; 0,535]	0,051
NO3 C786T	1,275	3,579 [1,446; 8,855]	0,065
NO3 T786T	-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

Окончание табл. 3
End of table 3

Факторы	Коэффициент β	Отношение шансов [ДИ]	Коэффициент детерминации R^2
Астеническое телосложение	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

Согласно результатам, приведенным в таблице 3, дальнейший анализ целесообразно сосредоточить на патологии матери во время беременности, ряде генетических полиморфизмов и признаках дисплазии соединительной ткани. Однако множественный логистический регрессионный анализ показал, что сочетанными факторами риска хронического течения заболевания почек являются порядковый номер родов ($\beta = 3,032$; $p < 0,001$), астеническое телосложение ($\beta = 11,236$; $p < 0,001$), количество эритроцитов крови ($\beta = -2,445$; $p < 0,001$). Интерпретировать такой результат затруднительно.

Проведя ROC-анализ, мы проверили гипотезу о том, могут ли какие-либо из факторов риска хронического течения заболеваний почек иметь самостоятельное значение в диагностике этого заболевания (табл. 4). Формально, наличие эритроцитов в моче (AUC = 0,852) и суточная потеря белка с мочой (AUC = 0,93) без учета взаимодействия с другими симптомами обеспечивают надежную классификацию детей на две группы с достаточно высоким качеством. Это достигается за счет максимальной специфичности, сочетающейся с умеренной чувствительностью. СОЭ как следствие изменения реологических свойств крови, расстройства микроциркуляторных процессов и эндотелиальной дисфункции также может быть кандидатом в ранние факторы риска ХЗП. Однако в предположении о диагностической значимости только этой переменной площадь под ROC-кривой имеет не столь большое значение – 0,686 в точке отсечения 5 мм/ч (чувствительность – 53,9%, специфичность – 70%).

В сводной таблице 5 представлены результаты комплексного анализа факторов риска ХЗП разными статистическими методами. Сравнивая группы факторов риска, нужно отметить значительную роль особенностей протекания беременности и патологии матери в дальнейшем развитии нефрологической патологии детей с формированием ХЗП. Особенности генетического полиморфизма также могут использоваться для оценки прогноза развития ХЗП.

Таблица 4. Результаты ROC-анализа разделяющих переменных

Table 4. ROC analysis of the cut-off variables

Переменная	ROC-AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %
Эритроциты в моче	0,852 [0,818; 0,884]	57,0 [50,0; 64,5]	100,0 [100,0; 100,0]
Суточная потеря белка	0,930 [0,906; 0,956]	85,9 [81,1; 91,1]	100,0 [100,0; 100,0]
СОЭ	0,686 [0,608; 0,760]	53,9 [46,9; 61,2]	70,0 [55,9; 83,3]

Таблица 5. Результаты комплексного анализа факторов риска/протекторов хронических заболеваний почек

Table 5. Results of complex analysis of risk factors/protectors for CKD

Предикторы	Статистическая значимость различий в группах	ROC-анализ	Однофакторная логистическая регрессия
Наследственная отягощенность	+++	–	–
Порядковый номер родов	+++	–	–

Окончание табл. 5
End of table 5

Предикторы	Статистическая значимость различий в группах	ROC-анализ	Однофакторная логистическая регрессия
Токсикоз I половины беременности	+++	—	+++
Анемия во время беременности	+++	—	+++
Сочетанная патология у матери	+++	—	+++
Аллергия в раннем возрасте	++	—	++
Отиты	+++	—	++
Персистирующая вирусно-бактериальная инфекция	++	—	++
Признаки дисплазии соединительной ткани	++	—	++
Эритроциты крови	++	—	++
СОЭ	++	++	+
Белок в разовой порции мочи	+++	—	—
Эритроциты в моче	+++	+++	++
Суточная потеря белка	+++	+++	—
Наличие полиморфизмов			
AGT1 Thr174Thr	+	—	++
AGT1 Thr174Met	++	—	++
R1 AGT2 C1166C	++	—	+++
NO3 C786T	++	—	+++
NO3 T786T	++	—	+++

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, $p < 0,05$.

Обсуждение

Фактически нами осуществлен скрининг значительного количества признаков на роль кандидата для включения в нечеткие множества факторов риска (либо протекторов) хронического течения заболеваний почек. Обсуждение меры принадлежности к этому множеству мы оставим для дальнейших работ, но проведенный комплексный статистический анализ предлагает варианты для выбора. Суммируя результаты исследования, можно выделить группу признаков-кандидатов (см. табл. 5). Бесспорна необходимость включения в список предикторов обнаружение белка и/или эритроцитов в моче и наследственной отягощенности нефрологической патологией – эти признаки отсутствуют у детей группы сравнения. Увеличение СОЭ и содержание эритроцитов в крови тоже являются важными факторами для диагностики хронического заболевания почек. В настоящей работе выявлена тенденция к снижению количества эритроцитов и ускорению СОЭ у детей основной группы, но эти показатели все же сохранялись в пределах референсных значений.

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

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

Приняв эти условия, целесообразно исследовать следующие признаки на предмет предикции ХЗП: 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 отягощен-

ности 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*. Это проявляется 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 [10].

Также возможно нарушение дифференцировки и созревания внутриклеточных структур, ответственных за синтез гемоглобина, метаболизм жиров, пептидов, гормонов, продуктов азотистого обмена и нарушение образования энергии в клетке [11]. Почки и пути оттока мочи начинают формироваться на 3-й нед. внутриутробного развития и заканчивают формироваться на 36-й нед., поэтому на протяжении почти всей беременности они чувствительны к факторам риска [12].

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 [10], 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 [13].

К сожалению, на сегодняшний день нет надежных данных по эффективности прогнозирования хронической

болезни почек как у детей, так и у взрослых. Это связано с бессимптомным характером прогрессирования болезни, особенно на ранних стадиях заболевания или при маломанифестном течении основного заболевания почек, приведшего к хронической болезни почек. Скрининг хронической болезни почек заключается в определении скорости клубочковой фильтрации по креатинину крови, что позволяет выявить уже далеко зашедший патологический процесс. Ранняя оценка вероятности хронической болезни почек имеет решающее значение для замедления ее прогрессирования и снижения инвалидизации населения [14]. Известно, что 10% населения планеты после 55 лет страдают хронической болезнью почек, и только 10% из них знают о своем заболевании.

Диагноз хронической болезни почек в детской популяции до сих пор вызывает споры, поскольку маломанифестные формы заболеваний почек не всегда можно оценить в детстве, а внимание врачей и родителей ослабляется по мере взросления пациента, в период манифестации заболевания и «взрослой жизни» (интенсивный труд, вредные привычки, беременность у женщин). Сама же хроническая болезнь почек нередко приводит к потере функции почек, в силу чего нефрологи нацелены на выявление потенциальных предикторов хронической болезни почек у детей.

Кроме наследственной отягощенности патологией мочевыводящей системы мы исследовали три группы генетических полиморфизмов: связанных с состоянием гемодинамики, ассоциированных с активностью воспа-

лительного ответа и эндотелиальные маркеры [15, 16]. 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* [17]. Синтаза окиси азота, контролируемая геном *NO3 C786T*, относится к эндотелиальным факторам и участвует в местной регуляции воспаления [18].

Таким образом, в данном исследовании выявлен ряд генетических полиморфизмов, особенностей беременности и родов, пренатальных и клинко-диагностических признаков в качестве факторов риска/протекторов ХЗП. В последующих работах мы сделаем акцент на предикторы и прогнозировании хронической болезни почек, опираясь на информативные признаки, установленные в данном исследовании. Этот результат вкупе с активной разработкой и внедрением в систему здравоохранения программных средств поддержки принятия врачебных решений [19, 20] обосновывает возможность раннего выявления детей с высоким риском хронической болезни почек для направления к нефрологу и последующего назначения нефропротективного лечения.

Литература / References

- Mallamaci F., Tripepi G. Risk factors of chronic kidney disease progression: Between old and new concepts. *J. Clin. Med.* 2024;13(3):678. DOI: 10.3390/jcm13030678.
- Chen T.K., Knicely D.H., Grams M.E. Chronic kidney disease diagnosis and management: A review. *JAMA.* 2019;322(13):1294–1304. DOI: 10.1001/jama.2019.14745.
- Yerkes E., Nishimura H., Miyazaki Y. Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in the mouse and the human. *Kidney Int. Suppl.* 1998;67:75–77. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.06715.x.
- Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. САКУТ–синдром у детей. *Нефрология.* 2017;21(3):18–24. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24. Kutyrla I.E., Savenkova N.D. CAKUT–syndrome in children. *Nephrology.* 2017;21(3):18–24. (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24.
- Игнатова М.С., Маковецкая Г.А., Мазур Л.И. Болезни органов мочевой системы у детей. Самара: Асгард; 2017:224. Ignatova M.S., Makovetskaya G.A., Mazur L.I. Urinary tract diseases in children. Samara: Asgard; 2017:224. (In Russ.).
- Иванова И.И., Коваль Н.Ю. Хронический пиелонефрит у детей с разными диспластическими фенотипами. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022;67(5):68–71. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-68-71. Ivanova I.I., Koval N.Yu. Chronic pyelonephritis in children with different dysplastic phenotypes. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2022;67(5):68–71. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-68-71.
- Вафоева Н.А. Влияние заболеваний почек на показатели центральной гемодинамики. *Scientific progress.* 2021;2(2):121–127. Vafoeva N.A. Influence of kidney diseases on indicators of central hemodynamics. *Scientific progress.* 2021;2(2):121–127. (In Russ.).
- Lameire N.H., Levin A., Kellum J.A., Cheung M., Jadoul M., Winkelmayer W. C. et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2021;100(3):516–526. DOI: 10.1016/j.kint.2021.06.028.
- Fox N., Hunn A., Mathers N. Sampling and sample size calculation. – Yorkshire & the Humber: The NIHR RDS for the East Midlands. 2007:41.
- Черкасов Н.С., Давыдова О.В., Дербенева Л.И., Луценко Ю.А. Ренокардиальный синдром у ребенка с наследственной дисплазией соединительной ткани. *ПМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(2):184–188. Cherkasov N.S., Davydova O.V., Derbeneva L.I., Lutsenko Yu.A. Renocardiac syndrome in a child with non-inherited connective tissue disease. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(2):184–188. (In Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-184-188.
- Казаков В.М., Скоромец А.А., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Митохондриальные болезни: миопатии, энцефаломиопатии и энцефаломиелополиневропатии. *Неврологический журнал.* 2018;23(6):272–281. Kazakov V.M., Skoromecz A.A., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Koly'nin V.O.. Mitochondrial diseases: myopathies. Encephalomyopathies and encephalomyelopoliuropathies. *Nevrologicheskij zhurnal.* 2018;23(6):272–281. (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-272-281.
- 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;38(12):3963–3973. DOI: 10.1007/s00467-023-05899-w.
- Von Hertzen L.C. Puzzling associations between childhood infections and the later occurrence of asthma and atopy. *Ann. Acad. Med.* 2000;32(6):397–400. DOI: 10.3109/07853890008995946.
- Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А., Плотнокова С.В. Хроническая болезнь почек у детей. *Нефрология.* 2019;23(5):29–46. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46. Vyalkova A.A., Zorin I.V., Chesnokova S.A., Plotnikova S.V. Chronic kidney disease in children. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(5):29–46. (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46.
- 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;23(2):89–94. DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-2-89-94. Sedashkina O.A., Poretskova G.Yu., Makovetskaya G.A. Polymorphisms of genes of the renin-angiotensin system: significance in the progression of chronic kidney disease in children. *Russian Pediatric Journal.* 2023;23(2):89–94. (In Russ.). DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-2-89-94.
- Седашкина О.А., Порецкова Г.Ю., Маковецкая Г.А. Генетические факторы прогрессирования заболеваний почек у детей: основа персонализированного подхода к фармаконефропротекции (обзор литературы). *Педиатрия Восточная Европа.* 2024;12(1):86–95. DOI: 10.34883/PI.2024.12.1.008. Sedashkina O., Poretskova G., Makovetskaya G. Genetic factors as predictors of progressing renal disease in children: Features of farma-

- conephroprotection (A literature review). *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(1):86–95. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2024.12.1.008.
17. Hegele R.A., Brunt J.H., Connely P.W. A polymorphism of the angiotensinogen gene associated with variation in blood pressure in genetic isolate. *Circulation*. 1994;90(5):2207–2212. DOI: 10.1161/01.cir.90.5.2207.
 18. 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. *Universum: медицина и фармакология : электрон. научн. журн.* 2016;(1–2(24)).
Pozdnyakov N.O., Miroshnikov A.E., Pozdnyakov S.O. K voprosu o klinicheskom znachenii polimorfizmov genov ENOS i AGTR2 u pacientov s infarktom miokarda, stabil'noj i nestabil'noj formami stenokardii. *Medicina i farmakologiya: electronic scientific journal*. 2016;(1–2(24)). URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/2953> (26.08.2024).
 19. Бородулина Е.А., Грибова В.В., Окунь Д.Б., Еременко Е.П., Бородулин Б.Е., Ковалев Р.И. и др. Генерация базы знаний для создания системы поддержки принятия врачебных решений по управлению процессом лечения. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(2):209–217. DOI: 10.29001/2073-8552-2024-39-2-209-217.
Borodulina E.A., Gribova V.V., Okun D.B., Eremenko E.P., Borodulin B.E., Kovalev R.I. et al. A knowledge base generation for creation a medical decision support system for managing the treatment process. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(2):209–217. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2024-39-2-209-217.
 20. Васильев Ю.А., Арзамасов К.М., Колсанов А.В., Владимировский А.В., Омелянская О.В., Пестренин Л.Д. и др. Опыт применения программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта на данных 800 тысяч флюорографических исследований. *Врач и информационные технологии*. 2023;4:54–65.
Vasiliev Yu.A., Arzamasov K.M., Kolsanov A.V., Vladimirovsky A.V., Ome-lyanskaya O.V., Pestrenin L.D., Nechaev N.B. Experience of application of software based on artificial intelligence technologies on the data of 800 thousand fluorographic studies. *Physician and information technologies*. 2023;4:54-65. DOI: 10.25881/18110193-2023-4-54.

Информация о вкладе авторов

Седашкина О.А. — обзор публикаций по теме, проведение исследования, статистическая обработка полученных данных, написание статьи.

Колсанов А.В. — разработка дизайна статьи, выбор тематики, литературное редактирование.

Карась С.И. — разработка дизайна статьи, статистическая обработка полученных данных, написание статьи.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обозначить.

Сведения об авторах

Седашкина Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии, СамГМУ Минздрава России; Самара, <http://orcid.org/0000-0003-2864-6885>.

E-mail: sedashkina@inbox.ru.

Колсанов Александр Владимирович, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН, ректор СамГМУ Минздрава России; заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом медицинских информационных технологий, СамГМУ Минздрава России, Самара, <http://orcid.org/0000-0002-4144-7090>.

E-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru.

Карась Сергей Иосифович, д-р мед. наук, специалист, отдел координации научной и образовательной деятельности, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-6716-856X>.

E-mail: ksi@cardio-tomsk.ru.

 **Седашкина Ольга Александровна**, e-mail: sedashkina@inbox.ru.

Поступила 02.07.2024;
рецензия получена 26.08.2024;
принята к публикации 27.08.2024.

Information on author contributions

Sedashkina O.A. — review of publications on the topic, research conduction, statistical processing of the obtained data, writing the article.

Kolsanov A.V. — article design development, choice of topic, literary editing.

Karas C.I. — article design, statistical processing of the obtained data, article writing.

Conflict of interests: the authors confirm that they have no conflict of interest to disclose.

Information about the authors

Olga A. Sedashkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics, SamSMU, Samara, <http://orcid.org/0000-0003-2864-6885>.

E-mail: o.a.sedashkina@samsmu.ru.

Alexander V. Kolsanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Rector of the SamSMU, Head of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy with the Course of Medical Information Technologies, SamSMU, Samara, <http://orcid.org/0000-0002-4144-7090>.

E-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru.

Sergey I. Karas, Dr. Sci. (Med.), Specialist of the Department of Coordination of Scientific and Educational Activities, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRCM, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-6716-856X>.

E-mail: ksi@cardio-tomsk.ru.

 **Olga A. Sedashkina**, e-mail: sedashkina@inbox.ru.

Received 02.07.2024;
review received 26.08.2024;
accepted for publication 27.08.2024.