На правах рукописи

ДЕМИДОВА КАРМИНА НАСИМДЖОНОВНА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ НЕЙРОСЕТЕВОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

3.1.11. Детская хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук **Ростовская Вера Васильевна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детской хирургии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Меновщикова Людмила Борисовна

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель группы детской урологии отдела общей и реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Рудин Юрий Эдвартович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____2025 г. в __:__ часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2, стр.1)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2, стр. 1 и на сайте http://www.nczd.ru

Автореферат разослан «__» _____2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) занимает одно из ведущих мест в структуре обструктивных уропатий (Gnech M., 2024) и диагностируется у 10-20% новорожденных с антенатально выявленным гидронефрозом (Дерюгина Л.А., 2018, Garcia-Roig M., 2017, Shamsiev J.A., 2024). Каждый третий ребенок в возрасте до 5 лет с инфекцией мочевой системы (ИМС) имеет ПМР (Haberal H., 2018, Miyakita H., 2020).

Несмотря на существующие рекомендации Европейской ассоциации урологов (Tekgül S., 2012) и многочисленные исследования, посвященные изучению ПМР, многие аспекты, связанные с его идентификацией, последующим наблюдением и лечением, по-прежнему остаются спорными (Alvarez N., 2018, Baydilli N., 2021, Radmayr C., 2009, Rösch W., 2020). Во многом такая ситуация обусловлена возможностью спонтанной регрессии ПМР с возрастом (с вероятностью до 90% у пациентов с ПМР I-III степени (ст.) и в 18% – с ПМР IV-V ст.) при одновременном риске повреждения почечной паренхимы и формирования рефлюкс-нефропатии (РН) (Cha J., 2016, Lee Y., 2012, Massanyi E., 2013).

Вопросы ранней диагностики и прогнозирования течения нефросклероза на фоне ПМР остаются открытыми (Parmaksız G., 2016, Лакомова Д.Ю., 2013, Морозов Д.А., 2012). Обсуждаются потенциальные преимущества двух тактических подходов («сверху-вниз» и «снизу-вверх») для первоначальной диагностики и оценки риска ПМР (Herz D., 2010, Jang K., 2017, Rushton H., 2022, Woo L., 2021).

К независимым факторам риска, способствующим развитию и прогрессированию поражения почек, относят высокие степени ПМР (III-IV), сочетание рефлюкса с дисфункцией мочевого пузыря (Писклаков А.В., 2016, Alexander S., 2015, Alvarez N., 2018, Meena J., 2020, Wu C., 2017) и рецидивирующую ИМС (Arlen A., 2020, Nordenström J., 2017, Roberts K., 2011, Roupakias S., 2017, Yilmaz I., 2018).

При этом, четкой причинной связи между рефлюксом и развитием рубцовой ткани не установлено (Marcellino A., 2022, Nickavar A., 2025, Prasad M., 2017). Нефросклеротические изменения паренхимы возможны и при малых степенях ПМР без его инфицирования (García-Nieto V., 2019, Parmaksız G., 2016), а связанная с рефлюксом ИМС не всегда приводит к образованию рубцов (Dilay Gültekin N., 2019, García Nieto V., 2022, Lee Y., 2012, Naik P., 2022, Yilmaz I.. 2018). Кроме того, сцинтиграфические признаки нефросклероза могут соответствовать врожденной дисплазии паренхимы, которая отмечается у 14-20% новорожденных с ПМР до развития ИМС (Павлов А.Ю., 2023, Mattoo T., 2017, Piepsz A., 2001).

К расхождению клинических решений в отношении выбора тактики ведения часто приводит и субъективность оценки степени ПМР по Международной цистографической классификации (Lebowitz R., 1985), особенно в случаях несоответствия между выраженностью дилатации чашечно-лоханочной системы и мочеточника (Carovac A., 2015, Frimberger D., 2016, Schaeffer A., 2017, Schaeffer A., 2017).

В попытке решить некоторые проблемы с оценкой тяжести ПМР в качестве самостоятельных прогностических предикторов по отношению к клиническому исходу (разрешение, прогрессирование) независимо от степени рефлюкса используют отдельные количественные переменные: объем мочевого пузыря (МП), при котором возникает рефлюкс (Баязитов Р.Р., 2024, Зоркин С.Н., 2022, Alexander S., 2015, McMillan Z., 2006), и диаметр дистального отдела мочеточника (Дубров В.И., 2021, Дубров В.И., 2021, Зоркин С.Н., 2022, Arlen A., 2017, Carlucci M., 2023, Payza A., 2019, Swanton A., 2017). Однако раздельное использование данных параметров не дает объективного качества прогноза и не позволяет выявить клинически значимый ПМР.

Перечисленные факты затрудняют объективную оценку повреждающего эффекта ПМР (Akyol Onder E., 2023, Arlen A., 2017, Arlen A., 2020, Carlucci M., 2023, Troesch V., 2021). Поэтому остается проблемой точная идентификация пациентов, подверженных риску повреждения почек, связанного с рефлюксом.

Для объективизации тяжести ПМР и повышения прогностической точности клинических показателей в риске развития повреждения почек используются биологические маркеры, определяющие направленность течения нефросклеротического процесса (Зайкова Н.М., 2018, Морозов Д.А., 2019, Морозова О.Л., 2021, Colceriu M., 2023, Ganapathy S., 2023, Morozova O., 2020, Valério F., 2020).

Биомаркерные технологии, также, как и радионуклидные методы диагностики, часто остаются недоступными и в таких случаях, ультразвуковое исследование (УЗИ), микционная цистоуретрография (МЦУГ), экскреторная урография (ЭУ) являются основными методами диагностики ПМР и оценки анатомо-функционального состояния почек (Arlen A., 2019, Novljan G., 2010, Pakkasjärvi N., 2024, Schaeffer A., 2017, Zadeh N., 2023).

Проведенный анализ литературы показал, что прогноз течения ПМР определяет множество факторов. В повседневной практике врач сталкивается с большим объемом разноплановых данных, которые он не может учесть в своих решениях в полной мере. Субъективность оценок значительной части информации, основанная на знаниях врача и личном опыте ведения пациентов с ПМР, может искажать объективность результатов обследования и оказывать влияние на постановку диагноза или выбор тактики лечения.

Технологией, используемой для поддержки принятия врачебных решений в сложной информационной среде, являются искусственные нейронные сети (ИНС) (Abbas T., 2023, Abdovic S., 2019, Keskinoğlu A., 2020, Li Z., 2024, Smail L., 2020, Tsai M., 2022, Wahyudi I., 2022 Weaver J., 2023, Zhu Y., 2023). Данный подход используется и в детской урологии. Однако, на сегодняшний момент нет научных работ, посвященных прогнозированию течения ПМР у детей.

В этой связи становится очевидна необходимость разработки математически подкрепленных алгоритмов диагностики и прогноза течения ПМР для построения на основе

нейросетевых технологий систем поддержки принятия решений по выбору стратегии хирургического лечения для каждого конкретного пациента.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в зарубежной литературе имеется несколько публикаций об успешном опыте применения нейросетевых технологий в лечебно-диагностическом процессе при урологических заболеваниях у детей. Использование моделей нейронной сети у детей с первичным ПМР ограничивается прогнозированием вероятности спонтанного его разрешения (Basiri A., 2023, Lorenzo A., 2019) и риска прорыва фебрильных ИМС (Arlen A., 2020, Keskinoğlu A., 2020, Knudson M., 2007, Lee H., 2016, Lorenzo A., 2019), объективизацией оценки степени ПМР по количественным характеристикам изображения мочеточника на микционных цистограммах (Eroglu Y., 2021, Khondker A., 2022, Li Z., 2024), а также прогнозированием результатов эндоскопических и хирургических операций (Chang C., 2023, Dubrov V., 2021, Dubrov V., 2021, Seckiner I., 2008, Serrano-Durbá A., 2004).

Результаты проведенных клинических исследований показывают перспективность нейросетей для дальнейшего изучения, что и явилось поводом к настоящему исследованию возможности использования ИНС для создания нейросетевой модели индивидуального прогнозирования неблагоприятного течения ПМР на основе выявления диагностических предикторов, сопряженных с риском повреждения почечной паренхимы, что позволит оптимизировать выбор метода коррекции ПМР у детей.

Цель исследования

Разработать прогностическую модель течения пузырно-мочеточникового рефлюкса на основе нейросетевых технологий для создания системы интеллектуальной поддержки принятия решений в выборе оптимальной хирургической тактики лечения детей с данной патологией.

Задачи исследования

1. Установить закономерности изменения содержания мочевых биомаркеров воспаления (IL-8, IL-18, MCP-1), ангиогенеза (VEGF) и фиброза (TGF-β1), ассоциированных с повреждением почечной паренхимы, и их взаимосвязи с диагностическими предикторами патологического процесса при разной степени пузырно-мочеточникового рефлюкса.
2. На основании анализа показателей цистографии и допплерометрии определить наиболее значимые критерии дисфункции уретеровезикального сегмента и на их основе разработать способ оценки степени выраженности его функциональной недостаточности для объективизации тяжести пузырно-мочеточникового рефлюкса.
3. Создать нейросетевую модель стратификации риска повреждения паренхимы почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе с использованием анализа данных сформированного гетерогенного пространства информативных диагностических переменных состояния верхних и нижних мочевых путей, используемых для оценки значимости рефлюкса.

4. Разработать автоматизированную компьютерную систему поддержки принятия решений в персонализированном выборе оптимального варианта лечения детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (эндоскопическая коррекция, антирефлюксная операция), основанную на наиболее значимых параметрах нейронной сети и степени функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента.

Научная новизна исследования

Выявлены различия в составе и соотношении уровней экскреции цитокинов (IL-8, IL-18, MCP-1) и факторов роста (VEGF, TGF-βl) в моче пациентов с одинаковой степенью пузырно-мочеточникового рефлюкса, что указывает на разную активность текущих патологических процессов в почечной ткани независимо от степени рефлюкса.

На основании анализа индивидуальных профилей мочевых биомаркеров с помощью метода иерархической кластеризации выделены три основных паттерна их изменений, отражающих различные стадии патоморфогенеза, связанных одновременно с воспалением, ангио- и фиброгенезом в паренхиме почек, инициированных пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

Изучена взаимосвязь клинико-анамнестических данных, результатов комплексного лабораторно-инструментального обследования с содержанием в моче маркеров повреждения паренхимы почек. Доказано, что отдельно взятые диагностические критерии не обладают предиктивным значением в отношении прогнозирования риска повреждения почечной ткани при пузырно-мочеточниковом рефлюксе.

Проведена комплексная оценка компетентности уретеровезикального сегмента при пузырно-мочеточниковом рефлюксе, основанная на объединении отдельных цистографических и допплерометрических переменных, установлена зависимость их друг от друга. Методом логистической регрессии определены наиболее значимые предикторы дисфункции уретеровезикального сегмента и по совокупной балльной оценке их значений выделены четыре степени функциональной недостаточности сегмента.

Определено пороговое значение суммы баллов диагностических предикторов оценки функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента (точка cut-off), имеющее высокую прогностическую точность (AUC=0.897) в отношении эффективности разных методов первичной коррекции ПМР.

На основании кластерного анализа (методом k-средних) совокупности разнородных параметров лучевых методов визуализации почек выделены четыре кластера почечных единиц, различающиеся паттернами изменений анализируемых показателей, которые определяют тяжесть повреждения почечной паренхимы на стороне пузырно-мочеточникового рефлюкса. Данные кластеры использовались в качестве выходного параметра нейронной сети.

Показана возможность использования искусственного интеллекта для индивидуального прогноза неблагоприятного течения пузырно-мочеточникового рефлюкса с

использованием сформированного гетерогенного пространства диагностических переменных верхних и нижних мочевых путей. В процессе моделирования нейронной сети определены наиболее значимые предикторы сопряженные с риском повреждения почек.

На основе прогностической модели стратификации риска повреждения паренхимы почек с учетом степени функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента создана автоматизированная компьютерная система (интерактивный калькулятор) поддержки принятия клинических решений в выборе оптимального метода первичной коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Теоретическая и практическая значимость

Выделенные с помощью кластерного анализа паттерны изменений в содержании исследуемых мочевых маркеров определяют активность воспалительного и фибротического процессов в почечной паренхиме и позволяют классифицировать пациентов по тяжести тубулоинтестициального повреждения почек, вне зависимости от степени ПМР.

Применение в диагностическом процессе разработанной комплексной балльной шкалы оценки тяжести функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента, включающей три количественные характеристики (диаметр дистального отдела мочеточника, объем мочевого пузыря при появлении ПМР, угол мочеточникового выброса), способствует объективизации тяжести рефлюкса.

Построенная с использованием нейронной сети предиктивная модель определения наличия повреждения почечной ткани и ее выраженности, позволит своевременно верифицировать детей, подверженных высокому риску неблагоприятного течения ПМР и нуждающихся в проведении хирургической коррекции данной патологии.

Практическая реализация результатов исследований нашла отражение в разработке интерактивного калькулятора, который может быть использован детскими урологами в качестве вспомогательного автоматизированного способа принятия решения в выборе персонализированной стратегии хирургического лечения детей с первичным ПМР.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде многоцентрового проспективного когортного исследования, проводящегося в соответствии с единым протоколом в двух клинических центрах (ГБУЗ "Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы" и ГБУЗ "Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы"), с включением в него данных, полученных при использовании клинических, лабораторных, лучевых методов исследования 101 пациента основной группы (в период с 2019 по 2022 гг.) и 38 пациентов валидационной группы (в период с 2023 по 2024 гг.). Исследование проведено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Профили исследуемых медиаторов воспаления (IL-8, IL-18, MCP-1), факторов фиброза (TGF-β1) и ангиогенеза (VEGF) в моче пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом характеризуют полиморфизм структурных изменений почечной паренхимы вне зависимости от степени рефлюкса и не коррелируют с другими диагностическими данными.

2. При одинаковой степени пузырно-мочеточникового рефлюкса качественные и количественные параметры уретеровезикального сегмента могут различаться. Разработанная балльная шкала оценки функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента повышает точность объективной оценки тяжести пузырно-мочеточникового рефлюкса.

3. Применение нейросетевого анализа совокупности диагностических данных позволяет с высокой точностью (98,0%) классифицировать пациентов по риску повреждения почек, создавая основу для реализации индивидуального подхода к тактике хирургического лечения.

4. Выбор оптимальной тактики хирургического лечения пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом возможен с помощью интерактивного калькулятора, разработанного на основе нейросетевого моделирования прогноза неблагоприятного течения рефлюкса и объективной оценки тяжести функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертации подтверждается репрезентативностью выборки пациентов, применением стандартных и специализированных методом исследования и методов статистического анализа и обработки данных. Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы четко аргументированы и соответствуют цели и поставленным задачам.

Апробация работы

Основные результаты и положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на Российской научно-практической конференции детских хирургов Приволжского федерального округа «Актуальные вопросы детской хирургии» (Нижний-Новгород, 18-19 октября 2019 г.), на VIII Международном Молодежном Медицинском Конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2019» (Санкт-Петербург, 4-6 декабря 2019 г.), на научно-практической конференции «Второй Всероссийский педиатрический форум студентов и молодых ученых с международным участием» (Москва, 13-14 мая 2020 г.), на VI Форуме детских хирургов России с международным участием (Москва, 22-24 октября 2020 г.), на VII Российском конгрессе с международным участием по «Эндоурологии и новым технологиям» (Москва, 22-24 октября 2020 г.), на XXVII Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины - 2021» (Санкт-Петербург, 25-26 марта 2021 г.), на XX Российском конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в педиатрии

и детской хирургии» (Москва, 21-23 октября 2021 г.), на 32nd ESPU Congress (Ghent, Belgium, 8-11 June 2022), на III Всероссийском конгрессе с международным участием «5П Детская медицина» (Москва, 24-26 марта 2022 г.), на Научно-практической конференции, посвященной 60-летию кафедры детской хирургии, травматологии и ортопедии ДВГМУ «Детская хирургия Дальнего Востока» (Хабаровск, 13-14 мая 2022 г.), на VIII Форуме детских хирургов России с международным участием (Москва, 10-12 ноября 2022 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Детская хирургия – вчера, сегодня, завтра» (Москва, 24-25 мая 2023 г.), на I Сеченовском международном форуме материнства и детства (Москва, 15-16 февраля 2024 г.), на V Всероссийском конгрессе с международным участием «5П Детская медицина» (Москва, 27-29 марта 2024 г.), на Форуме «Медицина на страже здоровья детей и подростков» (Москва, 31 мая-1 июня 2024 г.), на XXIII Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 23-25 октября 2024 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения детской урологии-андрологии № 2 (зав. отд. - к.м.н. Староверов О.В.) ГБУЗ "Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы" (глав. врач - к.м.н., Афуков И.И.), отделения детской хирургии (зав. отд. - к.м.н. Подгорный А.Н.) Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова (зав. кафедрой - д.м.н., проф. Морозов Д.А.) Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ректор - академик РАН, проф. Глыбочко П.В.) при чтении лекций, проведении занятий со студентами, ординаторами, аспирантами.

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных работ, 2 публикации в журналах, индексируемых в международной базе данных Web of Science, Scopus, 1 патент Российской Федерации на изобретение «Способ диагностики повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом» (№2814399, 13.02.2023).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в подготовительном этапе (разработка дизайна и протокола проведения исследования, анализ литературных источников по теме

диссертации), на всех этапах процесса получения, статистической обработки и интерпретации данных. Лично осуществлял процесс сбора и подготовки образцов мочи для измерения концентраций биомаркеров повреждения почечной паренхимы методом иммуноферментного анализа. Участвовал в разработке и создании нейросетевой модели прогнозирования риска неблагоприятного течения ПМР и автоматизированной компьютерной системы поддержки принятия решений в персонализированном выборе оптимального варианта лечения детей с рефлюксом. При личном участии автора осуществлялась апробация результатов исследования, подготовка публикаций и патента по тематике диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах, состоит из введения, четырех глав, содержащих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и указателя литературы, который включает 224 источника (52 отечественных и 172 зарубежных). Работа содержит 31 таблицу и 34 рисунка.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 08-21 от 19.05.2021 г.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В основную группу вошел 101 пациент (143 почечные единицы, ПЕ) с первичным ПМР I–V ст., проходивший обследование и лечение на базе урологических отделений ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» и ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в период 2019–2022 гг. Средний возраст детей составил $3,7 \pm 2,1$ года; преобладали пациенты в возрасте от 1 года до 5 лет (46,5%). Двусторонний ПМР выявлен у 42 больных (41,6%). Наиболее часто диагностировались II ст. (n=47; 32,9%) и III ст. (n=57; 39,8%) ПМР. Валидационная группа включала 38 детей (45 ПЕ), обследованных в 2023–2024 гг., с аналогичным распределением по полу, возрасту и степени ПМР. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

В исследование не включались пациенты с хронической болезнью почек, ранее проведенной эндоскопической или хирургической коррекцией ПМР, дисфункцией МП/кишечника, циститом, обструкцией пиелоуретерального сегмента, а также с рефлюксом, ассоциированным с другими аномалиями уретеровезикального сегмента (УВС) (уретероцеле, эктопия, парауретеральный дивертикул).

Протокол обследования включал сбор анамнеза, лабораторные и визуализирующие методы диагностики: УЗИ с допплерометрией, ЭУ, МЦУГ, статическая нефросцинтиграфия (СНСГ) с ТС-99m-Технемек (ДМСА).

Таблица 1 - **Общая характеристика пациентов с ПМР**

Показатели	**Основная группа**	**Валидационная группа**
Количество детей	101	38
Девочки/Мальчики	65 (64,4%)/ 36 (35,6%)	22 (57,9%) /16 (42,1%)
Возраст	3,7±2,1 года	3,2±1,9 года
1–12 мес	16 (15,8%)	15 (39,5%)
1– 5 лет	47 (46,5%)	13 (34,2%)
> 5 лет	38 (37,6%)	10 (26,3%)
Односторонний/ двусторонний ПМР	59 (58,4%)/ 42 (41,6%)	27 (71,1%) 11 (28,9%)
Количество ПЕ с ПМР	143	45
Степень ПМР*		
I	7 (4,9%)	0 (0)
II	47 (32,9%)	16 (35,5%)
III	57 (39,8%)	14 (31,1%)
IV	15 (10,5%)	7 (15,6%)
V	17 (11,9%)	8 (17,8%)

Примечание: ПЕ- почечная единица; * - классификацией Международного комитета по изучению рефлюкса у детей (IRSC, 1985)

При УЗИ оценивались структурные, функциональные и гемодинамические параметры (V max, V min - скорости кровотока, индекс резистентности (IR) - в магистральных, сегментарных и междолевых артериях). Мочеточниковые выбросы (МВ) регистрировались с оценкой угла, продолжительности и средней скорости. Были установлены нормативные значения показателей МВ: время – 5,02±1,02 сек, скорость – 24,22±0,23 см/сек и угол – 38,7±5,4^{o}.

МЦУГ выполнялась по методике «трех снимков»: на 50% и 100% среднеэффективного объема мочевого пузыря, определенного по данным дневника мочеиспусканий, и во время мочеиспускания. Это позволяло установить объем МП при появлении пассивного ПМР и наличие активного рефлюкса. Градация степени ПМР осуществлялась в соответствии с классификацией Международного комитета по изучению рефлюкса у детей (IRSC, 1985) с учетом индекса дилатации мочеточника (ИДМ), который рассчитывался как отношение максимального диаметра дистального отдела мочеточника (по цистограмме опорожнения) к расстоянию между телами позвонков L1–L3. Был установлен диапазон значений ИДМ для каждой степени ПМР: I ст. (n=7 ПЕ) – 0,184 [0,145–0,190], II ст. (n=47 ПЕ) – 0,216 [0,204–0,224], III ст. (n=57 ПЕ) – 0,302 [0,262–0,348], IV ст. (n=15 ПЕ) – 0,461 [0,438–0,482], V ст. (n=17 ПЕ) – 0,730 [0,603–0,742]. Отмечено статистически значимое повышение ИДМ с увеличением степени ПМР ($p<0,001$).

Для оценки повреждения почечной паренхимы у пациентов основной группы исследованы концентрации биомаркеров (БМ) воспаления (IL-8, IL-18, MCP-1), ангиогенеза

(VEGF) и фиброза (TGF-β1) в моче методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Все значения нормализованы по уровню креатинина. Образцы мочи отбирались раздельно из мочевого пузыря и лоханок во время цистоскопии или реимплантации мочеточника с помощью одноразовых катетеров. В качестве контрольной группы обследованы 37 детей с малой хирургической патологией (крипторхизм, фимоз, гипоспадия, паховая грыжа, пупочная грыжа), не имевших заболеваний мочевой системы (средний возраст – 4,1±2,9 года). Забор мочи проводился из утренней порции.

Статистический анализ данных

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета SPSS v.23, включая логистическую регрессию, кластерный анализ (иерархический и k-средних) и построение нейросетевой модели (Multilayer Perceptron, MLP) с использованием библиотек TensorFlow, SciPy и Pandas на языке программирования Python. Эффективность модели оценивалась по площади под ROC-кривой (AUC). Для разработки интерактивного калькулятора персонифицированного выбора тактики хирургического лечения детей применён Embarcadero C++Builder 12.1 (платформа Windows 10). Статистически значимыми считали различия показателей при уровне значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным УЗИ с допплерометрией, кровоток сохранялся во всех отделах почки в 45 (31,4%) ПЕ, был умеренно обеднён в подкапсульной зоне в 54 (37,8%) ПЕ и диффузно снижен в 34 (23,8%) ПЕ. Различные сочетания изменений V max, V min и IR отмечены в 133 ПЕ (93%). Изменений контрлатеральной почки при одностороннем ПМР не зарегистрировано.

По данным ЭУ и СНСГ у детей с ПМР I и II ст. в большинстве случаев (100% и 85,1% соответственно) не наблюдалось снижения секреторной функции. При V ст. ПМР в 88,2% ПЕ выявлены множественные очаги нефросклероза и у 47,0% – снижение индекса интегрального захвата (ИИЗ) радиофармпрепарата (РФП) более чем на 15%. Патологические изменения паренхимы по результатам ЭУ и СНСГ отсутствовали в 32 ПЕ (56,1%) с ПМР III степени.

Независимо от степени ПМР, пола и возраста пациентов, в когорте 143 ПЕ выявлены разнородные значения диагностических показателей, характеризующих состояние почечной паренхимы на стороне рефлюкса.

Определение мультифакторной переменной для диагностики и оценки выраженности повреждения почечной паренхимы при пузырно-мочеточниковом рефлюксе на основе применения кластерного анализа

Учитывая полученные результаты, для определения тяжести повреждения почечной ткани, включая случаи без явных клинических признаков неблагоприятного течения ПМР, был применён метод кластерного анализа k-средних с формированием мультифакторного критерия на основе совокупности размерных сонографических и рентгенорадиологических данных. Метод позволил распределить 143 ПЕ с ПМР по сходным структурно-функциональным признакам.

В анализ были включены 15 параметров: контур почек, толщина, эхогенность и кортико-медуллярная дифференциация паренхимы, V max, V min и IR в магистральной, сегментарной и междолевой артериях; количество очагов гипофиксации РФП в паренхиме и ее функциональная активность по ИИЗ РФП при ДМСА-сканировании, а также функция ПЕ по данным ЭУ.

Кластеризация осуществлялась по стандартному алгоритму k-средних в SPSS с расчётом Евклидовых расстояний между центроидами и оценкой меры сходства между переменными. Количественные переменные допплерометрии были представлены средними значениями, качественные (УЗИ, СНСГ, ЭУ) – имели числовое выражение от 0 до 3.

На основе мультифакторного критерия (общего усредненного профиля значений диагностических характеристик) были выделены четыре кластера морфофункциональных изменений ПЕ на стороне ПМР (таблица 2).

Таблица 2 – **Распределение ПЕ с разной степенью ПМР по кластерам тяжести повреждения почек**

Кластер	**Степень пузырно-мочеточникового рефлюкса**					**Число ПЕ, n (%)**
	I	**II**	**III**	**IV**	**V**	
1	5	22	6	1	0	34 (23,7%)
2	2	18	29	6	2	57 (39,9%)
3	0	7	22	7	7	43 (30,1%)
4	0	0	0	1	8	9 (6,3%)
Итого ПЕ, n (%)	7 (4,9%)	47 (32,9%)	57 (39,8%)	15 (10,5%)	17 (11,9%)	143 (100%)

Кластер 1 (34 ПЕ) – интактная паренхима, нормальные показатели функции и перфузии. Кластер 2 (57 ПЕ) – сходные показатели кровотока, при этом до трёх очагов гипофиксации РФП, указывающих на начальные изменения паренхимы. Кластер 3 (43 ПЕ) – более трёх очагов гипофиксации РФП с неизмененной паренхимой между ними, снижение ИИЗ не превышало 15%, соответствует умеренным изменениям структуры и функции почки на стороне ПМР. Кластер 4 (9 ПЕ) – выраженные изменения с множественными очагами гипофиксации РФП, снижением ИИЗ более чем на 15% и признаками нарушенной гемодинамики (по сравнению с 3 кластером – более высокие V min и IR, более низкие V max по разным артериальным сегментам почки).

Коэффициент силуэтной меры связности (диапазон 0,4–0,6) подтвердил хорошее качество кластеризации. Из кластеров были исключены переменные, средние значения которых статистически не различались: IR в магистральной артерии (λ=0,899; p=0,779) и V min в междолевых артериях (λ=0,861; p=0,028).

Установлено частичное соответствие выделенных кластеров степени ПМР. Среди детей со II и III ст. ПМР диапазон изменений структуры и функции паренхимы варьировал от 2-го

до 3-го кластера, а среди пациентов с IV-V ст. ПМР – от 2-го до 4-го кластера. Наличие различных кластеров среди пациентов с одинаковой степенью ПМР указывает на гетерогенность патофизиологических процессов при данной патологии.

Выделенные на основании параметров визуализации почек кластеры мультифакторной переменной использовались в качестве выходных классов при разработке нейросетевой модели оценки тяжести повреждения паренхимы почек для стратификации риска неблагоприятного течения ПМР.

Оценка течения патологического процесса при разной степени пузырно-мочеточникового рефлюкса по данным биомаркеров

В моче из мочевого пузыря исследована панель маркеров (IL-8, IL-18, MCP-1, VEGF, TGF-ßl), которые отражают разные звенья патологического процесса. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – **Сравнительный анализ уровней биомаркеров в моче у детей основной группы (n=101) и группы контроля (n=37)**

Группы детей	**Уровни экскреции биомаркеров почечного повреждения (Me [Q1; Q3])**				
	IL-8 (пг/мл)	**IL-18 (пг/мл)**	**MCP-1 (пг/мл)**	**VEGF (пг/мл)**	**TGF-ßl (нг/мл)**
Группа контроля (n=37)	5,40 [3,77;8,13]	12,50 [4,80;16,60]	53,80 [22,70;125,00]	89,00 [52,00;138,00]	12,70 [6,30;16,20]
Основная группа (n=101)	75,35 [49,72;94,32]	35,75 [25,35;44,97]	264,60 [164,00;381,82]	213,50 [121,50;324,75]	42,20 [32,22; 63,35]
p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Примечание: Q1 - нижний квартиль; Me - медиана; Q3 - верхний квартиль; p - уровень значимости различий между группами (U-критерий Манна–Уитни)

Уровни экскреции БМ у пациентов основной группы с ПМР (n=101) были статистически значимо выше, чем в контрольной (n=37) – в среднем в 3-4 раза ($p<0,001$). Концентрации маркеров варьировали в широких пределах.

При этом статистически значимой связи между степенью ПМР и содержанием отдельных маркеров в моче не установлено ($p>0,05$). При одинаковой степени рефлюкса профиль экскреции БМ был разным. Повышение всех маркеров зафиксировано у 63 (62,3%) пациентов, включая детей со всеми степенями ПМР (I-V). В остальных 38 (37,6%) наблюдениях отмечено повышение одного или нескольких БМ. Наиболее часто выявлялось повышение IL-8 (94,0%), IL-18 (91,1%) и TGF-ßl (87,1%).

Установлена прямая корреляция между частотой фебрильных ИМС и экскрецией IL-8 ($r=0,44$, $p<0,01$), MCP-1 ($r=0,51$, $p<0,01$) и VEGF ($r=0,56$, $p<0,001$). Уровни VEGF и TGF-β1 не коррелировали с признаками повреждения почек по данным УЗИ и ЭУ ($p>0,05$). Отмеченное

повышение уровня IL-8 (p<0,001) у 87,5% (n=14) пациентов в возрасте до года, возможно, было обусловлено рецидивами ИМС, характерными для данной возрастной группы, особенно с высокой IV-V ст. ПМР. Сравнение проб мочи из мочевого пузыря и лоханки на стороне ПМР у 26 пациентов не выявило статистически значимых различий в концентрациях исследуемых биомаркеров.

Отмеченные различия в профилях БМ (по составу и уровням их экскреции), вне зависимости от степени ПМР, подтверждают гетерогенность тубулоинтерстициального повреждения почек (ТИПП) и патофизиологическую неоднородность процессов, протекающих в ткани почки.

Кластерный анализ индивидуальных профилей мочевых биомаркеров для оценки степени повреждения почек у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Иерархический кластерный анализ (построение дендрограмм по методу Уорда) позволил, на основании индивидуальных профилей экскреции IL-8, IL-18, MCP-1, VEGF и TGF-β1, выделить три паттерна биомаркеров, которые различаются по средним значениям их уровней и характеризуют выраженность ТИПП при ПМР, независимо от его степени (таблица 4).

Таблица 4 – **Характеристика паттернов уровней мочевых биомаркеров, определяющих степень тяжести повреждения паренхимы почек у детей с ПМР (n=101)**

Паттерн БМ (степень ТИПП)	**Индивидуальные профили мочевых маркеров**					**Число детей n (%)**
	IL-8 (пг/мл)	**IL-18** (пг/мл)	**MCP-1** (пг/мл)	**VEGF** (пг/мл)	**TGF-ßl** (нг/мл)	
1	56,5* [41,34;84,9]	30,8 * [20,7;39,5]	200,0** [131,1;288,1]	199,3** [106,9;239,2]	34,1** [24,5;45,1]	62 (61,4)
2	79,7* [65,9;94,0]	43,0* [32,0;50,8]	407,0** [350,0;488,0]	375,0** [360,0;421,0]	61,2** [54,4;69,0]	35 (34,6)
3	235,4* [157,5;313,1]	54,4* [39,9;68;8]	1075,5** [878,2;1272,7]	367,5** [250,7;484,2]	626,9** [380,3;873,4]	4 (4,0)

Примечание: *достоверность различий средних значений в исследуемых паттернах (p<0,01); **достоверность различий средних значений биомаркеров в исследуемых паттернах (p<0,001) (H-критерий Краскела-Уоллиса)

Первый (1) паттерн с низкими уровнями экскреции всех БМ характеризовал легкую степень повреждения почек и отмечен у 61,4% (n=62) детей с односторонним (n=37) и двусторонним (n=25) ПМР I-V ст. Второй (2) паттерн с промежуточными значениями БМ расценивался как умеренная степень ТИПП и наблюдался у 34,6% пациентов (n=35) с одно- (n=22) и двусторонним (n=13) ПМР I-V ст. Экскреция MCP-1, TGF-ßl и VEGF была в 2 раза выше, чем в 1 паттерне (p<0,001). Третий (3) паттерн с достоверным увеличением IL-8 (в 4 раза), MCP-1 (в 2,5 раза), TGF-β1 (в 10 раз) по сравнению со 2-м паттерном (p<0,001) отражал

выраженную степень повреждения почек. Этот паттерн выявлен у четырех (4,0%) больных с двусторонним ПМР III степени.

Выделенные паттерны БМ дают возможность охарактеризовать течение определенных звеньев патологического процесса, протекающего в тубулоинтерстициальной ткани при ПМР, независимо от его степени, а также способствуют выявлению раннего повреждения почек у 61% детей, не имеющих клинических и диагностических проявлений заболевания.

Сравнительный анализ клинико-анамнестических и инструментальных данных у пациентов с разными паттернами мочевых маркеров не выявил статистически значимых различий по признакам структурно-функциональных нарушений (изменению размеров почек, эхогенности пирамид и кортикального слоя паренхимы, показателей ренального кровотока по УЗИ и секреторной функции по ЭУ, СНСГ; $p>0,05$), что свидетельствует о недостаточной чувствительности методов визуализации для ранней диагностики ТИПП до формирования нефросклеротических изменений. Наибольшее значение имели данные анамнеза – фебрильные эпизоды ИМС, которые достоверно чаще встречались у пациентов со вторым ($p<0,05$) и третьим ($p<0,05$) паттернами БМ.

Учитывая результаты сопоставления показателей лабораторно-инструментального обследования, для более точной характеристики ПМР и понимания его влияния на паренхиму почек в каждом конкретном случае был использован комплексный подход в оценке анатомо-функционального состояния УВС у 101 ребенка (143 ПЕ) основной группы.

Балльная система оценки степени функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента у детей с разной степенью пузырно-мочеточникового рефлюкса

Анализировались параметры МЦУГ (объем МП при появлении ПМР (50%, 100%), ИДМ) и характеристики мочеточниковых выбросов по допплерографии (время, средняя скорость, угол МВ).

По данным МЦУГ, пассивно-активный ПМР обнаружен в 137 ПЕ (95,8%), только в 6 ПЕ ПМР I-II ст. был только активным. Пассивный рефлюкс на среднем наполнении МП (50%) выявлен в 92 (64,3%) ПЕ, на полном наполнении (100%) – в 45 (31,4%) ПЕ. Среди 104 детей с ПМР II и III ст. ранний пассивный рефлюкс отмечен в 48,2% (у 22 из 47) и 66,4% (у 38 из 57) соответственно. При IV-V ст. ПМР – в 100% случаев (32 ПЕ) рефлюкс был ранним.

С повышением степени ПМР (от I до V) отмечалось возрастание значений ИДМ (от 0,18 до 0,73; $p<0,05$), увеличение угла МВ (от 48,8±5,3° до 87,9±3,7°; $p<0,05$), уменьшение продолжительности (от 5,18±0,15 до 1,89±0,04 сек; $p<0,05$) и скорости (от 21,86±0,10 до 11,17±1,55 см/с; $p<0,05$) МВ.

Установлены статистически значимые корреляции весьма высокой тесноты по шкале Чеддока: положительная – между ИДМ и углом МВ ($\rho=0,963$; $p<0,001$), отрицательные – между ИДМ и продолжительностью ($\rho = –0,965$; $p<0,001$) и скоростью ($\rho= –0,985$; $p<0,001$) МВ. Заметные и высокие корреляции выявлены между объемом появления ПМР и

характеристиками МВ: положительная связь с углом МВ (ρ=0,678; p<0,001) и отрицательные – с продолжительностью (ρ= –0,684; p<0,001) и скоростью (ρ= –0,705; p<0,001) МВ.

Поскольку объем МП в начале появления ПМР может быть одинаковым при разной его степени, а количественные показатели ИДМ, МВ (Т, V ср., угол) могут иметь схожие значения, была проведена балльная градация параметров, не зависящих от гидратации (объем МП при появлении ПМР, ИДМ, угол МВ). Каждому признаку соответствовала своя шкала градации отклонений их фактических значений от нормы (0–5 баллов). Диапазон значений переменных по шкалам в баллах указан в таблице 5.

Таблица 5 – **Балльная шкала оценки степени функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента**

Баллы	**Градация степени отклонения показателей**				
	Объем МП при появлении ПМР			**ИДМ**	**Угол МВ (º)**
	V=50%*	**V=100%****	**Активный ПМР**		
	Пассивный ПМР				
0	–	–	–	–	41,9-43,6
1	–	–	+	≤ 0,282	45,8-57,2
2	–	+	–	0,283-0,423	57,3-68,7
3	+	–	–	0,424-0,565	68,8-80,2
4	–	–	–	0,566-0,707	80,3-91,8
5	–	–	–	≥0,708	–

Примечание: *пассивный ПМР среднего наполнения МП (50%); **пассивный ПМР полного наполнения МП (100%); ФН УВС – функциональная недостаточность УВС

Итоговая сумма (1–12 баллов) определяла степень функциональной недостаточности УВС (ФН УВС): лёгкую (1–3), умеренную (4–6), выраженную (7–9) и тяжёлую (10–12).

По совокупной бальной оценке, умеренная степень ФН УВС определена в 47,6% ПЕ (n=68), выраженная – в 30,8% (44 ПЕ), тяжёлая – в 17,5% (25 ПЕ) и лёгкая – только в 4,2% (6 ПЕ). Отмечена вариабельность выраженности ФН УВС при одинаковой степени ПМР. При I ст. – преобладала лёгкая дисфункция (72%), при II ст. – умеренная (97,8%), при V ст. – тяжёлая (100%). При III ст. ПМР – в 65% случаев дисфункция была выраженной и в 35% – умеренной, при IV ст. – соотношение выраженной (47%) и тяжёлой (53%) степени ФН УВС было примерно одинаковым.

Полученные данные показали, что комплексная оценка показателей МЦУГ и УЗ допплерографии МВ позволяет объективно стратифицировать функциональное состояние УВС по выраженности его дисфункции независимо от степени ПМР (IRSC, 1985).

Разработка нейронной сети прогнозирования риска неблагоприятного течения пузырно-мочеточникового рефлюкса

Для прогнозирования осложненного течения ПМР с использованием сформированного гетерогенного информационного пространства диагностических переменных состояния

верхних и нижних мочевых путей была построена нейросетевая модель на основе многослойного персептрона (Multilayer Perceptron, MLP) с активационными функциями гиперболический тангенс и Softmax.

В качестве входных переменных были выбраны: уровни мочевых биомаркеров, данные МЦУГ (объем мочевого пузыря (50%, 100%) при ПМР, сторонность ПМР, ИДМ) и УЗИ (размеры лоханки после микции, показатели мочеточниковых выбросов), возраст, степень ПМР, наличие рецидивирующих ИМС.

Выходом модели служила кластерная принадлежность ПЕ (1–4), отражающая степень повреждения почечной паренхимы (отсутствие, минимальные изменения структуры, умеренные нарушения структуры и гемодинамики, выраженные изменения структуры, функции и гемодинамики почки).

Для обучения нейросети использованы данные 100 ПЕ (обучающая выборка), для проверки – 43 ПЕ (тестовая выборка). Коррекция весов нейронных связей выполнялась методом обратного распространения ошибки до достижения стабильной классификации. Модель продемонстрировала высокую точность распознавания степени тяжести повреждения почек: 86% на тестовой выборке и 100% при повторной итерации обучения.

В процессе обучения нейронная сеть по весовым коэффициентам входных параметров определила наиболее значимые предикторы, оказывающие влияние на выходные данные (итоговый результат) модели: уровни VEGF, IL-18, TGF-β1, IL-8, MCP-1, размер лоханки после микции, ИДМ, объем МП при ПМР, время и угол МВ, рецидивирующие ИМС, скорость МВ, степень ПМР. На диаграмме представлен упорядоченный по снижению важности список входных параметров (рисунок 1).



Рисунок 1 – **Диаграмма важности входных независимых переменных (в%)**

Площадь под ROC-кривой (AUC 0,902–0,994; p<0,001) для каждого из четырёх выходных классов (кластеров) подтверждает высокую диагностическую точность модели в

классификации почечных единиц по тяжести повреждения паренхимы, определяющей риск развития рефлюкс-нефропатии (минимальный, низкий, средний и высокий) (рисунок 2).

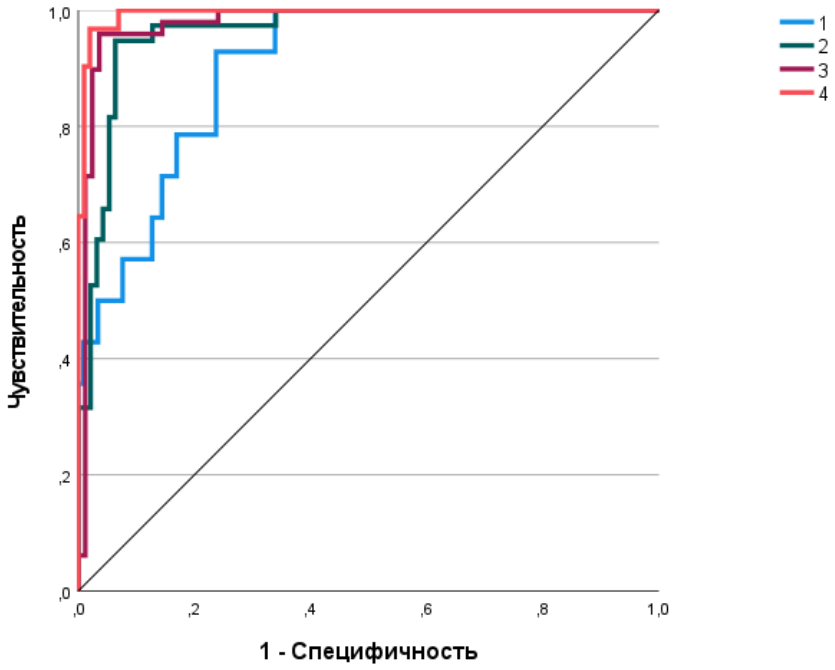


Рисунок 2 – **ROC-анализ параметров выхода нейронной сети**

Примечание: 1, 2, 3, 4 – кластеры тяжести повреждения паренхимы почки

Для кластера, соответствующего минимальному риску повреждения почек, AUC составила 0,902 (95% ДИ 0,886–0,921; p<0,001), для низкого риска – 0,962 (95% ДИ 0,937–0,993; p<0,001), для среднего – 0,978 (95% ДИ 0,959–0,998; p<0,001), а для кластера с высоким риском развития РН – 0,994 (95% ДИ 0,982–1,000; p<0,001).

Стратификация ПЕ с разной степенью ПМР по риску повреждения почечной паренхимы показала, что при I–II ст. ПМР риск повреждения почек минимальный, в то время как пациенты с III–IV ст. демонстрируют гетерогенные прогнозы, а при V ст. ПМР – почти половина ПЕ (47%) относятся к 4 кластеру высокого риска.

Вероятность развития РН возможна при любой степени ПМР, что подчеркивает необходимость индивидуализированной оценки риска повреждения почечной ткани.

Таким образом, нейросетевая модель на базе многослойного персептрона позволила установить скрытые взаимосвязи между уровнями мочевых биомаркеров, данными анамнеза и визуализации верхних и нижних мочевых путей, определить важность независимых количественных и качественных переменных, сопряженных с вероятным риском развития патологических (воспалительных и склеротических) процессов в почечной ткани. Модель также предоставляет возможность на основании введенных индивидуальных показателей пациента прогнозировать принадлежность к определённому кластеру риска и оценивать тяжесть течения ПМР вне зависимости от его степени.

Разработка автоматизированной компьютерной системы поддержки принятия решений в персонализированном выборе оптимального варианта лечения детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

После обследования в качестве первичного метода устранения ПМР I-V ст. (128 ПЕ) выполнена эндоскопическая коррекция (ЭК) рефлюкса, а в 10 из 17 наблюдений с ПМР V ст. – антирефлюксная операция. Анализ эффективности лечения через 6-12 месяцев показал разные результаты ЭК среди детей с III-V ст. ПМР.

На основании анализа эффективности лечения была построена модель логистической регрессии для прогнозирования вероятности успеха первичной эндоскопической коррекции ПМР по суммарной балльной (СБ) оценке ФН УВС. С помощью ROC-анализа установлен оптимальный порог отсечения СБ (точка cut-off), который определял прогноз успеха ЭК при значении менее 8,5 баллов. Установлена высокая диагностическая точность модели: AUC = 0,897±0,028 (95% ДИ: 0,843-0,951; $p<0,001$), чувствительность – 86,3% и специфичность – 89,5%. Значения ФН УВС выше 8,5 баллов свидетельствуют о более тяжелой патологии УВС, что увеличивает риск неэффективности первичной ЭК ПМР.

У детей с «успехом» ЭК одно- и двустороннего ПМР I-IV ст. (94 ПЕ; 65,7%) исходный суммарный балл ФН УВС был менее 8,5, а у пациентов с неэффективной ЭК одно- и двустороннего ПМР III-V ст. (44 ПЕ; 30,8%) – значения ФН УВС превышали 8,5 балла.

Полученные результаты легли в основу разработки компьютерной системы поддержки принятия врачебных решений в выборе наиболее оптимального метода лечения детей с первичным ПМР (ЭК, антирефлюксная операция). Интерфейс интерактивного калькулятора с автоматизированным расчётом суммарного балла ФН УВС представлен на рисунке 3.

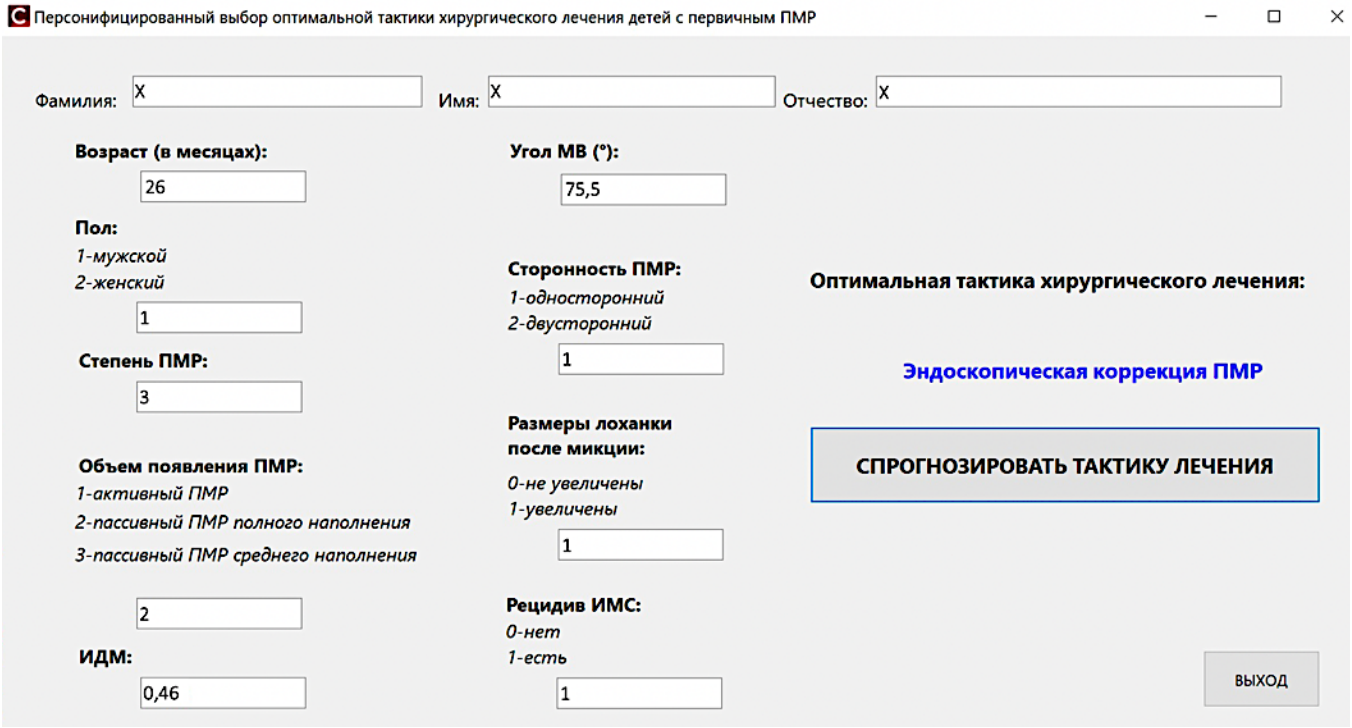


Рисунок 3 - **Изображение интерфейса интерактивного калькулятора для персонифицированного выбора оптимальной тактики ведения пациентов с ПМР**

Валидация на внешней выборке (n=38; 45 ПЕ) показала высокую точность прогноза: AUC = 0,910 (95% ДИ: 0,792–1,000; p<0,001), чувствительность – 92,0%, специфичность - 95,0%. Выбор хирургической тактики осуществлялся с учетом прогноза, полученного с помощью интерактивного калькулятора. Эндоскопическая коррекция рефлюкса выполнена в 34 ПЕ (75,5%) с ПМР II ст. (16 ПЕ), III ст. (14 ПЕ) и IV ст. (4 ПЕ).

Общая эффективность ЭК увеличилась с 80,5% до 91,2% (p<0,001). Неполный регресс рефлюкса наблюдался у одного пациента с ПМР III ст. и у двух – с ПМР IV ст., при пограничном значении суммарного балла ФН УВС. Пациентам с IV (3 ПЕ) и V ст. ПМР (8 ПЕ), с СБ в диапазоне 9-12, была выполнена антирефлюксная операция с положительным результатом.

Интерактивный калькулятор, основанный на индивидуальной степени функциональной недостаточности УВС, помогает подобрать наиболее подходящий метод лечения рефлюкса. Понятный интерфейс калькулятора позволяет быстро и безошибочно вводить данные, мгновенно получая искомый результат.

ВЫВОДЫ

1. У большинства детей (63%) с первичным пузырно-мочеточниковым рефлюксом вне зависимости от возраста и степени рефлюкса имеет место повреждение почек, проявляющиеся патологическим профилем мочевых маркеров воспаления (IL-8, IL-18, MCP-1), ангио - (VEGF) и фиброгенеза (TGF-ßl). В 40,4% случаев с односторонним и в 59,6% с двусторонним рефлюксом профиль биомаркеров представлен паттерном с низкими уровнями их экскреции и соответствует легкой степени тубулоинтерстициального повреждения почек.

2. В группах детей с одинаковым паттерном мочевой экскреции исследуемых маркеров почечного повреждения определяется разный спектр значений диагностических клинико-лабораторных и инструментальных данных. Содержание IL-8 (r=0,44, p<0,01), MCP-1 (r=0,51, p<0,01) и VEGF (r=0,56, p<0,001) умеренно сопряжено с частотой фебрильных инфекций мочевой системы.

3. Разработанная балльная шкала оценки функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента позволяет объективизировать тяжесть пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей с одинаковой его степенью. При III степени рефлюкса в большинстве случаев (64,9%) выявлена выраженная степень дисфункции уретеровезикального сегмента, а в 35,1% — умеренная. Среди пациентов с IV степенью пузырно-мочеточникового рефлюкса соотношение выраженной (46,7%) и тяжелой (53,3%) его степени было практически равным.

4. Значение показателя функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента выше порогового значения (8,5 балла) с высокой точностью (AUC=0,897; 95% ДИ: 0,843-0,951) прогнозирует неэффективность первичной эндоскопической коррекции при пузырно-мочеточниковом рефлюксе III-IV степени и обосновывает выбор антирефлюксной

операции в качестве первичного метода лечения у 29,8% пациентов с III степенью рефлюкса и у 66,7% с IV степенью.

5. Применение нейросетевого анализа клинических, лабораторных, рентгенорадиологических и ультразвуковых данных позволяет стратифицировать почечные единицы по тяжести повреждений и прогнозировать течение пузырно-мочеточникового рефлюкса. Низкая вероятность повреждения отмечена в 38,3% почечных единиц со II степенью рефлюкса, в 50,8% с III степенью и в 40% с IV степенью. Высокий риск неблагоприятного течения установлен в 47,0% почечных единиц с V степенью пузырно-мочеточникового рефлюкса.

6. Использование автоматизированной компьютерной программы поддержки принятия врачебных решений (интерактивный калькулятор) в персонализированном выборе оптимального варианта коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса (эндоскопическая коррекция, антирефлюксная операция) повышает эффективность лечения детей с 80,5% до 91,2%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая однонаправленный характер сдвигов в концентрации биомаркеров воспаления, ангио- и фиброгенеза в моче у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, получаемой раздельно из обеих почек, в условиях клиники целесообразно производить забор мочи для анализа из мочевого пузыря.

2. Для объективизации степени пузырно-мочеточникового рефлюкса микционную цистоуретрографию следует выполнять на нескольких объемах мочевого пузыря (50%, 100% от его среднеэффективной емкости, вычисленной по ритму спонтанных мочеиспусканий) с расчетом индекса дилатации мочеточника по цистограмме опорожнения.

3. Для оценки тяжести пузырно-мочеточникового рефлюкса следует использовать комплексную шкалу выраженности функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента с балльной градацией следующих диагностических критериев: объем мочевого пузыря при появлении рефлюкса на цистограммах, индекс дилатации мочеточника, угол мочеточникового выброса по допплерометрии.

4. Значение показателя функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента более 8,5 баллов определяет тяжелую патологию УВС и является предиктором неэффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса и служит показанием для антирефлюксной операции.

5. Для принятия клинических решений в индивидуальном выборе оптимальной тактики ведения детей с первичным пузырно-мочеточниковым рефлюксом (эндоскопия, операция) рекомендуется использование разработанной автоматизированной компьютерной программы - интерактивного калькулятора.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Негматова К.Н. Профиль биомаркеров воспаления, фиброгенеза и ангиогенеза в

моче у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом без эхо-признаков нефросклероза / Яковлев В.В. // Тезисы научно-практической конференции «Второй Всероссийский педиатрический форум студентов и молодых ученых с международным участием», 13-14 мая 2020 г., Москва. - С. 244.

2. Негматова К.Н. Значение индекса дилатации мочеточника и показателей допплерографической визуализации дисфункции уретеровезикального сегмента в оценке степени пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей / Ростовская В.В. // Материалы VI Форума детских хирургов России, Москва, 22-24 октября 2020 г. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2020.- №10. - С. 112.

3. **Дубров В.И. Прогнозирование результатов однократной эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса с использованием декстраномера гиалуроновой кислоты. Выбор оптимальной прогностической модели / Сизонов В.В., Каганцов И.М., Негматова К.Н., Бондаренко С.Г. // Вестник урологии. - 2021. - Т.9, №2. - С. 45-55. Doi: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-45-55**

4. Негматова К.Н. Сравнительная оценка профиля мочевых биомаркеров повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом при раздельном сборе мочи. Актуальные проблемы биомедицины – 2021: Материалы XXVII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, Санкт-Петербург, 25-26 марта 2021 г. / СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021., С. 80-81.

5. **Демидова К.Н. Диагностические критерии функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента у детей с разной степенью пузырно-мочеточникового рефлюкса / Ростовская В.В., Кузовлева Г.И., Суворов А.Ю. // Вопросы практической педиатрии. - 2021. - Т. 16, №5. - С. 7-18. Doi: 10.20953/1817-7646-2021-5-7-18**

6. **Демидова К.Н. Математический анализ индивидуальных профилей биомаркеров повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Морозов Д.А., Ростовская В.В., Морозова О.Л., Староверов О.В., Шмыров О.С. // Вопросы практической педиатрии. - 2022. - Т.17, №1. - С.43-52. Doi: 10.20953/1817-7646-2022-1-43-52**

7. Демидова К.Н. Диагностические критерии функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента у детей с разной степенью пузырно-мочеточникового рефлюкса / Ростовская В.В. // Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология», 16-19 февраля 2022 г. Детская хирургия. - 2022. -Т.26, №1, Приложение. - С. 118.

8. Демидова К.Н. Математический анализ индивидуальных профилей биомаркеров повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Морозов Д.А., Ростовская В.В., Морозова О.Л. // Материалы научно-практической конференции «Детская хирургия Дальнего Востока», 13-14 мая 2022 г., Хабаровск. – С. 42-43.

9. **Морозова О.Л. Омиксные технологии в скрининге повреждения почек у детей с врожденными уропатиями / Мальцева Л.Д., Пенто А.В., Демидова К.Н., Федулкина А.О., Бухарина А.Б. // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2022. – Т.77, №5. - С.354-361. Doi: 10.15690/vramn2107**

10. **Способ диагностики повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Морозова О.Л., Демидова К.Н., Мальцева Л.Д., Бухарина А.Б., Пенто А.В. // Приоритетная справка патента РФ на изобретение № 2814399 от 28.02.2024 г.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БМ	– биомаркеры
ИДМ	– индекс дилатации мочеточника
ИИЗ	– индекс интегрального захвата
ИМС	– инфекция мочевой системы
МВ	– мочеточниковый выброс
МП	– мочевой пузырь
МЦУГ	– микционная цистоуретрография
ПЕ	– почечная единица
ПМР	– пузырно-мочеточниковый рефлюкс
РН	– рефлюкс-нефропатия
РФП	– радиофармпрепарат
СБ	– суммарный балл
ст.	– степень
ТИПП	– тубулоинтерстициальное повреждение почек
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УВС	– уретеровезикальный сегмент
ФН УВС	– функциональная недостаточность уретеровезикального сегмента
ЭК	– эндоскопическая коррекция
IL-8	– интерлейкин-8
IL-18	– интерлейкин-18
IR	– индекс резистентности
MCP-1	– моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1
T МВ	– время мочеточникового выброса
TGF-β1	– трансформирующий фактор роста-β1
V ср. МВ	– средняя скорость мочеточникового выброса
V max	– максимальная скорость кровотока
V min	– минимальная скорость кровотока
VEGF	– васкулоэндотелиальный фактор роста