ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

ДЕМИДОВА КАРМИНА НАСИМДЖОНОВНА

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

3.1.11. Детская хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Ростовская В.В.

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ....4
ВВЕДЕНИЕ....6
ГЛАВА 1. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)....17
1.1. Проблемные аспекты пузырно-мочеточникового рефлюкса....17
1.2. Методы диагностики ПМР: плюсы и минусы в оценке тяжести и прогнозировании течения заболевания....19
1.3. Основные подходы к оптимизации системы оценки тяжести пузырно-мочеточникового рефлюкса методом микционной цистографии....30
1.4. Применение нейросетевых технологий в детской урологии....36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ....43
2.1. Дизайн исследования....43
2.2. Клиническая характеристика пациентов....45
2.3. Методы обследования....46
2.3.1. Стандартные методы урологического обследования....47
2.3.2. Специальные методы исследования....51
2.4. Методы статистической обработки полученных результатов....52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ....54
3.1. Клинико-анамнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика структурно-функционального состояния почек детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, включенных в исследование....54
3.2. Определение мультифакторной переменной для диагностики и оценки выраженности повреждения почечной паренхимы при ПМР на основе применение кластерного анализа....62
3.3. Оценка течения патологического процесса при разной степени пузырно-мочеточникового рефлюкса по данным биомаркеров....67

3.3.1. Кластерный анализ индивидуальных профилей мочевых биомаркеров для оценки степени повреждения почек у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом.....72
3.4. Изучение взаимосвязи уровней биомаркеров мочи с клинико-лабораторными данными и результатами визуализирующих методов исследования структурно-функционального состояния почек пациентов с ПМР.....77
3.5. Балльная система оценки степени функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента у детей с разной степенью пузырно-мочеточникового рефлюкса.....80
ГЛАВА 4. МЕТОДЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ.....91
4.1. Разработка нейронной сети прогнозирования риска неблагоприятного течения ПМР.....91
4.2. Разработка автоматизированной компьютерной системы поддержки принятия решений в персонализированном выборе оптимального варианта лечения детей с ПМР.....103
4.2.1. Валидация разработанной автоматизированной компьютерной системы поддержки принятия решений в клинической практике.....104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....115
ВЫВОДЫ.....129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....132
ПРИЛОЖЕНИЕ.....153

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНГ	-антенатальный гидронефроз
ВМП	-верхние мочевые пути
ИДМ	-индекс дилатации мочеточника
ИМС	-инфекция мочевой системы
ИНС	-искусственные нейронные сети
ИРПП	-индекс раннего повреждения почек
ИРР	-интраренальный рефлюкс
КМД	-кортико-медуллярная дифференцировка
МВ	-мочеточниковый выброс
МП	-мочевой пузырь
МЦУГ	-микционная цистоуретрография
НМП	-нижние мочевые пути
ОР	-отношение рисков
ПМР	-пузырно-мочеточниковый рефлюкс
РН	-рефлюкс-нефропатия
РНЦРР	-Российский Научный Центр Рентгенорадиологии
РФП	-радиофармпрепарат
СНСГ	-статическая нефросцинтиграфия
ТИПП	-тубулоинтерстициальное повреждение почек
УВС	-уретеровезикальный сегмент
УЗИ	-ультразвуковое исследование
ФНО-α	-фактор некроза опухоли-α
ЦДК	-цветное допплеровское картирование
ЧЛС	-чашечно-лоханочная система
CAKUT	-врожденные анамолии мочек и мочевого пузыря
ceVUS	-микционная уросонография с контрастным усилением
CNN	-сверхточные нейронные сети
DFR	-раздельная функция почек

DMSA	-димеркаптосукциновая кислота
EGF	-эпидермальный фактор роста
ESPR	-Европейское общество детской радиологии
IL-1α	- интерлейкин-1α
IL-1β	-интерлейкин-1β
IL-6	-интерлейкин-6
IL-8	-интерлейкин-8
IL-s	-интерлейкины
IRSC	-Международный комитет по исследованию рефлюкса у детей
KIM-1	-молекулы повреждения почек-1
LL-37	-кателицидин
MCP-1	-моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
MLP	-многослойный персептрон
MMP	-матриксная металлопротеиназа
MOD	-расстояние от средней линии до устья
NGAL	-нейтрофильная желатиназа
SFU	-Общество фетальной урологии
TGF-β	-трансформирующий фактора роста-β
UJA	-уретеровезикальный угол струи мочи из мочеточника
VEGF	-васкулоэндотелиальный фактор роста
VURx	-индекс ПМР
π-GST	-глутатион-S-трансфераза π

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) занимает одно из ведущих мест в структуре обструктивных уропатий [106] и диагностируется у 10-20% новорожденных с антенатально выявленным гидронефрозом [11, 103, 193]. Каждый третий ребенок в возрасте до 5 лет с инфекцией мочевой системы (ИМС) имеет ПМР [109, 157].

Несмотря на существующие рекомендации Европейской ассоциации урологов [199] и многочисленные исследования, посвященные изучению ПМР, многие аспекты, связанные с его идентификацией, последующим наблюдением и лечением, по-прежнему остаются спорными [57, 70, 177, 179]. Во многом такая ситуация обусловлена возможностью спонтанной регрессии ПМР с возрастом (с вероятностью до 90% у пациентов с ПМР I-III ст. и в 18% – с ПМР IV-V степени) при одновременном риске повреждения почечной паренхимы и формирования рефлюкс-нефропатии (РН) [79, 135, 148].

Вопросы ранней диагностики и прогнозирования течения нефросклероза на фоне ПМР остаются открытыми [26, 28, 170]. Обсуждаются потенциальные преимущества двух тактических подходов («сверху-вниз» и «снизу-вверх») для первоначальной диагностики и оценки риска ПМР [112, 116, 181, 186, 216].

К независимым факторам риска, способствующим развитию и прогрессированию поражения почек, относят высокие степени ПМР (III-IV), сочетание рефлюкса с дисфункцией мочевого пузыря [37, 56, 57, 155, 217] и рецидивирующую ИМС [62, 166, 178, 180, 218].

При этом, четкой причинной связи между рефлюксом и развитием рубцовой ткани не установлено [148, 164, 175]. Нефросклеротические изменения паренхимы возможны и при малых степенях ПМР без его инфицирования [102, 170], а связанная с рефлюксом ИМС не всегда приводит к образованию рубцов [89, 101, 135, 160, 218]. Кроме того, сцинтиграфические признаки нефросклероза могут соответствовать врожденной дисплазии паренхимы, которая отмечается у 14-20% новорожденных с ПМР до развития ИМС [36, 152, 174].

К расхождению клинических решений в отношении выбора тактики ведения часто приводит и субъективность оценки степени ПМР по Международной цистографической классификации [132], особенно в случаях несоответствия между выраженностью дилатации чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и мочеточника [78, 98, 183, 184].

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 при котором возникает рефлюкс [4, 22, 56, 154] и диаметр дистального отдела мочеточника [14, 15, 23, 61, 77, 172, 198]. 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 [55, 61, 62, 77, 204]. 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 [17, 29, 31, 83, 100, 158, 207].

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 [63, 167, 169, 184, 221].

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) [53, 54, 120, 139, 196, 206, 209, 210, 222]. 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 [68, 143] и риска прорыва фебрильных ИМС [62, 120, 126, 133, 143], объективизацией оценки степени ПМР по количественным характеристикам изображения мочеточника на микционных цистограммах [94, 121, 139], а также прогнозированием результатов эндоскопических и хирургических операций [80, 91, 92, 188, 189].

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 УВС, 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).

Протокол и дизайн исследования рассмотрены и утверждены Этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 08-21 от 19.05.2021).

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-мочетониковым 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные положения диссертации и результаты проведенного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.11. Детская хирургия, а именно пунктам: п. 1: Исследование по изучению этиологии, патогенеза и распространенности врожденных и приобретенных хирургических заболеваний и травм детского и подросткового возраста п. 2: Исследования по направлениям: общая, гнойная и неотложная хирургия, ортопедия-травматология, хирургическая гастроэнтерология, урология, колопроктология, торакальная хирургия, нейрохирургия, лечение доброкачественных опухолей, пороков развития сосудов, медицина катастроф. п. 3: Разработка и усовершенствование методов ранней диагностики и профилактики пороков развития, хирургических заболеваний, травм и их последствий у детей.

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.

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.

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.

Апробация работы

Результаты диссертации апробированы на совместном заседания кафедры детской хирургии и урологии – андрологии имени профессора Л.П. Александрова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Факультета дополнительного профессионального образования Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова, отдела хирургии детского возраста и отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (протокол № 06 от 28.02.2025).

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.).

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 Webofscience, Scopus, 1 патент Российской Федерации на изобретение «Способ диагностики повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом» (№2814399, 13.02.2023).

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.

ГЛАВА 1. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Проблемные аспекты пузырно-мочеточникового рефлюкса

Первичный пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) – распространенное заболевание в детском возрасте, обусловленное врожденной аномалией развития УВС, и обычно связанное с его анатомическими особенностями и коротким подслизистым отделом [115, 146, 177, 197]. ПМР привлекает внимание урологов всего мира многообразием клинических форм, сложностью диагностики и лечения, а также серьезностью прогноза [21, 75, 104, 195, 201].

Пациенты с ПМР подвержены повышенному риску развития фебрильной инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрита) и возможных осложнений, вызванных повреждением почек, известным как РН, которая неизбежно приводит к снижению или утрате функции почки [20, 31, 32, 59, 144, 148, 153, 218]. Двусторонний рефлюкс может стать причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности у 20–25% больных [59, 76, 82].

Распространенность ПМР варьирует от 1,3% среди здоровых детей и до 8-50% среди детей, обследованных после фебрильной ИМС. У новорожденных и пациентов грудного возраста частота ПМР, диагностируемого после ИМС, составляет 36%-49% [157, 178]. Дети с ПМР, выявляемым после ИМС, в основном девочки, а ПМР, диагностируемый во время наблюдения за антенатально диагностированным гидронефрозом, чаще встречается у мальчиков [11, 173].

Точная патофизиология ПМР и связанных с ним осложнений пока до конца не изучена [60, 64, 113, 136]. Степень рефлюкса долгое время считалась основным прогностическим фактором в отношении клинического течения заболевания, стратификации риска рецидивирующих ИМС и определяла выбор метода лечения детей с первичным ПМР [73, 110, 215].

Однако, четкой причинной связи между степенью рефлюкса и развитием рубцовой ткани не установлено [52, 152, 164, 175]. Склеротические изменения паренхимы чаще встречаются у пациентов с ПМР высокой степени [57, 150], но

возможны и при малых степенях рефлюкса (I-II ст.) без его инфицирования [73, 101], а связанная с рефлюксом ИМС не всегда приводит к образованию рубцов [66, 67, 164].

По данным Y. Lee et al. [135] образование почечного рубца после острого пиелонефрита у младенцев было связано с I степенью (ст.) ПМР - 20%, II ст.- 22,7%, III ст. - 40%, IV ст. - 70%, V ст. - 55,6% (p <0,001). По оценкам G. Läckgren с соавт. [131], повреждение почек присутствовало в 6,2% случаев ПМР I-III ст. и в 47,9% случаев ПМР IV-V ст. (p <0,0001).

Тубулоинтерстициальное повреждение/образование рубцов паренхимы почек определяется и при рефлюксе в отсутствии ИМС (на фоне стернильного ПМР) [113, 166].

Кроме того, сцинтиграфические и сонографические признаки нефросклероза могут быть вторичными к ИМС и соответствовать врожденной дисплазии паренхимы почек, которая отмечается у 14-20% новорожденных с ПМР до развития инфекционных осложнений [44, 97, 220].

Другие факторы риска развития повреждения почек включают возраст (до двух лет) и отсроченное (несвоевременное) начало антибактериальной терапии ИМС, ассоциированной с ПМР[59, 97].

Сложность прогнозирования неблагоприятного течения ПМР обусловлена не только отсутствием четкой причинной связи между степенью ПМР, ИМС и повреждением почек, но и возможностью спонтанной регрессии первичного ПМР с возрастом при одновременном риске повреждения паренхимы почек и развития фокального нефросклероза [103].

К независимым предикторам саморазрешения рефлюкса относят возраст младше 1 года, ПМР I-II ст., отсутствие ИМС и признаков сморщивания почек [79, 214], выявление только активного рефлюкса при проведении микционной цистографии [135].

По данным проведения мета-анализа и систематического обзора Basiri A. et al. (2023) [68] степень ПМР оказалась наиболее значимым фактором, определяющим разрешение ПМР, с различными показателями для разных его степеней: 1-я ст.

(0,80; 95% ДИ: 0,72-0,86), 2-я ст. (0,67; 95% ДИ: 0,60-0,74), 3-я ст. (0,49; 95% ДИ: 0,42-0,56) и 4-й ст. (0,23; 95% ДИ: 0,18-0,30).

К важным факторам, способствующим снижению скорости самопроизвольного разрешения ПМР, развитию и прогрессированию поражения почек, помимо ИМС и высокой (III-V) степени ПМР многие эксперты также относят сочетание рефлюкса с дисфункцией мочевого пузыря и/или кишечника, которые нуждаются в терапии до любого хирургического вмешательства (уротерапия, лечение антихолинергическими и/или слабительными средствами) [5, 16, 155, 164].

W. Rösch [179] отмечает, что высокая частота спонтанного разрешения даже при рефлюксе высокой степени (до 45%), сопутствующая гипо-/дисплазия почек у мальчиков (до 30%) и незрелая функция мочевого пузыря, характеризуют состояние в раннем возрасте и определяют трудности в ведении младенцев с ПМР.

От точного понимания перечисленных факторов риска в значительной степени зависит принятие клинических решений в отношении оптимальной стратегии лечения ребенка с ПМР [80, 106]. Хотя исследования, проведенные за последние два десятилетия, улучшили понимание естественного течения ПМР, в настоящее время продолжаются дискуссии по вопросам наиболее информативных методов диагностики и выбора оптимальной тактики ведения детей с данным заболеванием [43, 75, 131].

1.2. Методы диагностики ПМР: плюсы и минусы в оценке тяжести и прогнозировании течения заболевания

Важной составляющей проблемы является ранняя диагностика клинически значимого ПМР, определяющего необходимость выполнения хирургического вмешательства для предотвращения или минимизации риска повреждения почек [1, 113, 150].

Основой для диагностики первичного ПМР и сопряженной с ним ИМС являются разные методы визуализации, которые включают УЗИ почек, мочеточников и мочевого пузыря до и после опорожнения, микционную цистоуретрографию с контрастом или радионуклидную прямую цистографию,

динамическую нефросцинтиграфию с микционной пробой (непрямая радионуклидная цистография), статическую нефросцинтиграфию [27, 193, 199]. Благодаря этим методам оценки негативного воздействия ПМР на паренхиму почки можно диагностировать клинически значимый рефлюкс после фебрильной ИМС с вероятностью 85-96% [159].

Для диагностики и оценки клинической значимости ПМР у детей применяют два тактических подхода [193]. Наряду с УЗИ почек/мочевого пузыря, некоторые авторы рекомендуют в качестве метода визуализации первой линии МЦУГ, т.е. подход «снизу вверх», в то время как другие рекомендуют первоначальным исследованием сканирование почек с использованием радиофармпрепарата (РФП) с димеркаптосукциновой кислотой (DMSA), меченной 99mTc, т.е. подход «сверху-вниз». Сравнение эффективности этих подходов визуализации является сложной задачей [181, 186, 216].

Каждое из этих исследований предоставляет ценную информацию, но имеет свои преимущества и ограничения, которые могут повлиять на их диагностическую значимость [36, 175]. В настоящее время нет единого мнения относительно алгоритма обследований, которые необходимо выполнять у детей после первого эпизода инфекции мочевых путей.

Подход «снизу-вверх», включающий в себя МЦУГ, основан на высокой распространенности ПМР среди детей после ИМС [128]. Являясь золотым стандартом диагностики и определения степени ПМР, МЦУГ инвазивна и сопряжена с риском ятрогенных ИМС при катетеризации уретры и мочевого пузыря, а также несет лучевую нагрузку [119, 186]. Исследователи отмечают, что ренгеноконтрастная цистография не позволяет оценить продолжительность ПМР и его интенсивность [45].

Получить достоверную информацию о наличии рефлюкса с чувствительностью 90-96% и специфичностью 68-96% позволяет катетеризационная прямая радионуклидная цистография [141]. Согласно исследованиям S. Guarino et al. [107] во время проведения МЦУГ ПМР может быть не диагностирован у 25% детей, подверженных риску ИМС, в то время как

радионуклидная цистографии способствует выявлению скрытого (кратковременного, интермиттирующего) рефлюкса. Данная технология за счет регистрации всего процесса исследования и вычисления процента активности РФП в верхних мочевых путях по сравнению с его активностью в мочевом пузыре позволяет количественно оценить процесс заброса мочи - установить степень рефлюкса [41].

В исследованиях сотрудников Российского Научного Центра Рентгенорадиологии (РНЦРР) также показана значимая роль разработанной ими радионуклидной методики динамической сцинтиграфии почек с микционной пробой с оценкой количественных характеристик ПМР (интенсивность и его продолжительность) [35, 40, 47]. Установлена взаимосвязь выраженности рубцовых изменений в почечной паренхиме с интенсивностью и продолжительностью ПМР. У 60% детей с продолжительностью ПМР более 40 секунд, на статической нефросцинтиграфии определялись изменения почечной паренхимы в виде многочисленных рубцов, а у 50% детей с интенсивным ПМР с превышением уровня «активности» над мочеточниками и лоханкой более чем на 20% от фона в почках регистрировались признаки РН 3-4 степени по классификации A. Piepsz et al. [174]. По данным А.Ю. Павлова и соавт. [35] расхождение в результатах рентгеноконтрастной и радионуклидной цистографии отмечается в 48,3% наблюдений. Наиболее частой причиной отсутствия рефлюкса на МЦУГ является его малая продолжительность, а ложноположительные результаты непрямой радионуклидной цистографии может давать неинтенсивный клинически незначимый ПМР короткой продолжительности.

Большинство клиницистов в качестве индикатора при принятии решения о проведении МЦУГ используют неинвазивное УЗИ почек и мочевого пузыря. По данным A. Carovac et al. [78] сонографически подтвержденная дилатация (>3 мм) дистального отдела мочеточника дает общую диагностическую точность в 74,2% при выявлении ПМР при МЦУГ. При этом, многие исследования показали, что УЗИ не дает количественной оценки функции почек, недостаточно чувствительно для выявления рубцовых изменений паренхимы и его результаты затруднены из-за

низкой чувствительности (<10%) и низкой прогностической ценности для определения ПМР I-II степени [33, 34, 149, 161]. C. Cooper et al. [85] также отмечают, что УЗИ не имеет прогностической значимости даже при высокой степени рефлюкса и является плохим скрининговым тестом для диагностики ПМР. В очередной раз многие авторы пришли к выводу, что УЗИ дополняет МЦУГ, а не предоставляет объективную информацию в отдельности.

Другим методом динамической визуализации ПМР, применяемым в последнее время у детей, является микционная уросонография с контрастным усилением (ceVUS) [93, 109, 208]. Сравнение диагностической эффективности МЦУГ и ceVUS в выявлении и оценки ПМР, выполненное A. Ntoulia et al. [168] показало, что ceVUS обладает высокой чувствительностью (91,7%) и специфичностью 98%, позволяя избежать воздействия ионизирующего излучения. Соответствие между ceVUS и МЦУГ для выявления и градации ПМР составило 84,3% и 81,8% соответственно, что свидетельствует о высокой согласованности между этими методами визуализации в отношении диагностики или исключения ПМР.

На основе изучения результатов, полученных при применении метода ceVUS, M. Saraga et al. [182], предложена новая классификация ПМР, в которой каждая степень ПМР подразделяется в зависимости от наличия интраренального рефлюкса (ИРР). Распространенность ИРР у пациентов с диагностированным ПМР составляет 1-11% при использовании МЦУГ и 11,9-61% при применении ceVUS. Более высокая доля паренхиматозных изменений при сканировании DMSA наблюдалась в почках с ПМР, связанных с ИРР. Наличие ИРР, диагностированного с помощью ceVUS, коррелирует с широким спектром паренхиматозных изменений при сканировании DMSA, а при диагностике с помощью МЦУГ - в основном в почках с ПМР высокой степени.

Европейское общество детской радиологии (ESPR) настоятельно рекомендует использовать ceVUS в качестве безрадиационного метода визуализации, когда это показано и возможно [88].

За последние два десятилетия в попытке устранить инвазивность и радиационное воздействие, было предпринято много попыток использовать возможности ультразвукового исследования для ранней диагностики ПМР.

Технологией выявления ПМР без катетеризации на основании различных ультразвуковых признаков является непрямая микционная уросонография в В-режиме [167]. Так, способ неинвазивной ультразвуковой диагностики ПМР, разработанный И.Л. Бабаниным с соавт. [2], заключается в динамическом измерении размеров лоханок, мочеточников по мере наполнения мочевого пузыря путем повышенного питьевого режима и диуретической нагрузки до позыва к мочеиспусканию и во время микции. Степень рефлюксации определяется по УЗ-визуализации разных отделов мочеточника и выраженности увеличения дилатации чашечек

Методы допплеровской визуализации потока мочи (цветовое допплеровское картирование и импульсно-волновая допплерометрия) используются для поиска косвенных эхографических маркеров ПМР, таких как измерение расстояния от средней линии межмочеточниковой складки до устья мочеточника в мочевом пузыре [69], оценка ретроградного оттока мочи из мочевого пузыря в мочеточник [8, 39] и профиля кривой формы мочеточникового выброса (МВ) в режиме цветного допплеровского картирования (ЦДК) с измерением скорости, частоты, угла и продолжительности МВ [51, 125].

Чувствительность метода ультразвукового ЦДК обратного тока мочи в дистальном отделе мочеточника составляет 90% при специфичности 93% для выявления ПМР [99, 129].

Представляют интерес исследования МВ мочи допплерографическим методом с оценкой угла и формы кривых МВ (количество волн) [125, 137, 138]. Выделяют монофазные и сложные (двух-, трех- и полифазные) допплерографические формы кривых МВ. Монофазная струя классифицируется как незрелая, присутствует у большинства младенцев из-за незрелого нейронного компонента УВС и у 90,5% детей с доказанным ПМР, в то время как сложные формы кривых характерны для «зрелого УВС» и указывают на отсутствие ПМР (не наблюдаются у детей с ПМР)

[65]. В своем исследовании D. Ključevšek et al. [124]показали, что сохранение незрелого паттерна МВ тесно связано с ПМР, смешанные последовательности с ≥30% монофазных волн обладает 90%-й чувствительностью для прогнозирования наличия рефлюкса.

В исследованиях H. Asanuma et al. [65], K. Lipana et al. [58], P. Maravi et al. [147], N. Zadeh et al. [221] показана диагностическая эффективность другой количественной характеристики УЗИ в выявлении ПМР разной степени у детей – уретеровезикального угла струи мочи из мочеточника (ureteral jet angle/UJA).

H. Asanuma et al. [65] оценили диагностическую точность порога UJA 70° и более для выявления ПМР IV-V степени с чувствительностью 0,81 и специфичностью 0,82. О низкой чувствительности (0,60) и отрицательной прогностической ценности угла 52° для обнаружения ПМР высокой степени с AUC <0,7 заявили K. Lipana и et al. [58]. P. Maravi et al. [147], наблюдали аналогичный результат при оценке диагностической эффективности порогового значения UJA 58° (чувствительность 0,66 и специфичность 0,92) с AUC ROC=0,7.

Эти данные подтверждают результаты исследований N. Zadeh et al. [221], средний UJA при ПМР составляет 60,47 ± 16,66 градуса, в мочеточниках без ПМР - 42,59 ± 13,26 градуса (p<0,001). При оценке рефлюкса от II до V ст. величина среднего угла МВ увеличивается, за исключением V-й ст. (45.89°, 60.32°, 68.23° и 56.16° соответственно). Угол отсечения в 50° был связан с общей чувствительностью 70% и специфичностью 79% для определения ПМР I-V степени. Рефлюкс IV/V степени может быть диагностирован с чувствительностью 70% и специфичностью 84% при угле отсечения 68° или более.

В работах российских исследователей (М.И. Пыков, Е.В. Шмиткова, А.И. Гуревич) [8, 39, 51] представлена значимость измерения скорости, частоты, угла и продолжительности МВ в оценке функционального состояния УВС и выборе тактики лечения при ПМР. Согласно их данным МВ при ПМР I-III ст. характеризуются изолированным повышением индекса резистентности без изменения качественных параметров, что позволяет избрать консервативную лечебную тактику. При ПМР IV-V ст. МВ характеризуются уменьшением частоты,

изменением траектории, снижением скоростей и индекса резистентности, что обусловлено выраженными изменениями УВС и, в большей части случаев, определяет показания к антирефлюксной операции.

В качестве диагностического УЗ-маркера выявления рефлюкса N. Battelino et al. [69] предлагают измерение расстояния от средней линии до устья (MOD) с помощью УЗИ. В качестве предиктора наличия/отсутствия ПМР было определено пороговое значение MOD, равное 7,4 мм; чувствительность и специфичность которого для обнаружения ПМР составляют 89 и 24% соответственно. Значения MOD были достоверно выше при ПМР II ст. (9,9 мм, p=0,001) и III ст. (10,7 мм, p=0,003). Недостатком указанного способа является оценка наличия патологии по одному измеряемому параметру без учета возраста и физического развития ребенка.

Определить анатомические изменения внутристеночного отдела мочеточника и морфометрические параметры внутрипузырного треугольника Льето при ПМР позволяет способ ультразвуковой визуализации С.А. Суханова и Л.А. Дерюгиной [42] основанный на измерении межмочеточникового расстояния и определения протяженности внутристеночной части мочеточника и уретрально-мочеточникового расстояния.

Все вышеперечисленные измеряемые ультразвуковые параметры отражают нарушение замыкательной функции УВС. Авторы работ считают, что метод ультразвуковой допплерографии с определением спектра потока мочи можно рассматривать как альтернативу инвазивной цистографии при скрининге детей на ПМР. Но не вызывает сомнения тот факт, что наиболее полную информацию о компетентности УВС при разной степени ПМР позволяют получить данные комплексной диагностики.

Необходимо отметить работы по информативности метода профилометрии УВС в объективизации диагностики замыкательной функции УВС при ПМР у детей [6, 7, 37, 50, 190, 191, 212]. Для первичного ПМР характерно снижение функциональной профильной длины УВС и интралюминального давления на всем протяжении УВС. Значения этих показателей имеют значимую отрицательную

корреляцию со степенью ПМР. Тем не менее, из-за инвазивности это исследование не рекомендовано для применения в каждодневной клинической практике.

На основании результатов анализа приведенных работ, можно сделать заключение, что несмотря на положительные стороны, подход «снизу-вверх» с использованием разных способов цистографии, ультразвуковой допплерометрии не может полностью определить группу риска по неблагоприятному течению ПМР [175]. ПМР диагностируется у детей с низким риском развития повреждений почек, а у детей с клинически значимым ПМР увеличивается время постановки диагноза, что приводит к развитию осложнений.

В качестве альтернативы традиционному подходу раннего тестирования методом МЦУГ в диагностической оценке ПМР многие клиницисты рекомендуют подход «сверху-вниз». Обоснование нисходящего подхода заключается в том, что клинически значимым является только ПМР, приводящий к пиелонефриту и рубцовым изменениям в почечной паренхиме [19, 46, 116, 180]. Сторонники подхода «сверху-вниз» рекомендуют выполнение МЦУГ только при наличии фокальных дефектов захвата РФП при DMSA-сканировании почек.

Согласно данным I. Preda et al. [176], среди 108 пациентов с ИМС, зарегистрированных в исследовании, 13% почек с ПМР I-III ст. и 50% с ПМР IV-V ст. не имели патологических изменений паренхимы почек на нефросцинтиграммах. D. Herz et al. [112] отмечают отсутствие признаков повреждения почек у 20,5% (16/78) пациентов с ПМР при проведении статической нефросцинтиграфии (СНСГ).

В исследовании K. Jang et al. [116] положительные результаты DMSA-сканирования почек отмечены в 73,7% (184/227) случаев после перенесенной ИМП. При повторной сцинтиграфии через 6 месяцев у 33 (30%) детей наблюдалось статическое рубцевание, а у 77 (70%) признаков повреждения почечной паренхимы не выявлено. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс при МЦУГ был выявлен только у 58 (35%) из 165 пациентов с аномальным DMSA-сканированием почек. Авторы отмечают ограничение возможностей СНСГ по прогнозированию повреждения почечной паренхимы после первой фебрильной ИМС.

Сравнительная оценка методов визуализации (УЗИ и СНСГ) Tsai J.D. и соавт. [205] показала, что чувствительность к выявлению ПМР только при УЗИ и только при СНСГ составила 76,9% и 82,1% соответственно. Вероятность пропуска до 27% случаев ПМР при нисходящем подходе отмечал и Tekgül S. et al. [199].

В работе N. Torun et al. [203] результаты прямой радионуклидной цистографии у 85 детей с ПМР были проанализированы вместе с результатами DMSA-сцинтиграфии. Рефлюкс был классифицирован функционально как кратковременный и непрерывный на основе наличия ПМР в фазу наполнения или в фазу опорожнения (кратковременный), либо на обеих фазах (непрерывный) в течение одного цикла. Частота аномальных результатов DMSA-сканирования была выше в группе с длительным рефлюксом (78%), чем в группе с анатомическим рефлюксом II и III ст. выраженности (59%) по классификации R.L. Lebowitz (1985) [132]. Результаты DMSA-сканирования достоверно коррелировали с функциональной классификацией рефлюкса ($p < 0,05$), но не с анатомической классификацией рефлюкса у пациентов с ПМР ($p > 0,05$).

При сопоставлении частоты обнаружения рубцового поражения почечной ткани с помощью ультразвукового, рентгенологического и радиоизотопного методов, проведенном А.Ю. Павловым и соавт. [35], отмечено преимущество СНСГ. У пациентов с выявленными признаками нефросклероза с помощью СНСГ, только в 69,4% определяются изменения гемодинамики по данным УЗИ и в 61,1% - признаки структурной дезорганизации почки по данным экскреторной урографии, что свидетельствует об ограниченных возможностях последних в диагностике состояния функционирующей паренхимы почек, в оценке развития рефлюкс-нефропатии.

В базе данных систематических обзоров Cochrane Reviews в 2016 году опубликован систематический обзор, в котором сравнивалась точность УЗИ и DMSA-сканирования в диагностике разной степени ПМР. Авторы пришли к выводу, что эти методы не обладают достаточной точностью для определения степени ПМР, что ограничивает их полезность в качестве скринингового теста на наличие рефлюкса [192].

Использование СНСГ в педиатрической практике ограничено не только из-за низкой доступности, но и из-за технических ограничений (воздействие ионизирующего излучения, необходимость внутривенного введения РФП, седации и иммобилизации детей младшего возраста), неоднозначности/вариабельности в трактовке результатов исследования и в оценке начальных этапов формирования патологического процесса в почечной паренхиме [105, 218].

Ультразвуковые и рентгенологические (экскреторная урография) методы визуализации позволяют оценить сохранность почек и выявить морфофункциональные нарушения, однако они также малоинформативны для оценки ранних очаговых склеротических изменений в почечной паренхиме при ПМР [18, 33, 185].

Поэтому продолжается поиск альтернативных технологий диагностики осложнений ПМР, которые могут преодолеть риски и недостатки визуализирующих исследований, описанных выше.

На современном этапе в качестве индикатора тубулоинтерстициального повреждения почек (ТИПП) на фоне первичного ПМР используют неинвазивные биохимические маркеры мочи [12, 102, 207]. Мочевые биомаркеры изучены практически во всех аспектах ПМР, начиная с оценки предрасположенности к ИМС и заканчивая ассоциациями между ПМР и рубцеванием почек [29, 83, 158].

Многочисленные исследования в этой области свидетельствуют о биомаркерной роли интерлейкинов (IL-6, IL-8, IL-10) [31, 145, 163], молекулы повреждения почек-1 (KIM-1) [100], липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL) [83], фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) [171], трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) [48, 89], матриксных металлопротеиназ (MMP), эпидермального фактора роста (EGF) и васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) [17, 26, 72, 158] в оценке наличия почечного повреждения у детей с ПМР. Авторами публикаций показан повышенный уровень перечисленных биомаркеров в моче пациентов с ПМР, что даже при отсутствии рубцовых изменений в почках,

может быть интерпретировано как развитие и прогрессирование тубулоинтерстициального фиброза при рефлюксе.

В своих исследованиях G. Parmaksiz et al. [170], A. Nickavar et al. [162], P. Naik et al. [160] подтверждают ценность NGAL, KIM-1 как диагностических маркеров нефросклеротического процесса при ПМР.

По утверждению M. Colceriu et al. [83] независимыми предикторами ренальной дисфункции и прогнозирования исходов у пациентов с ПМР и рефлюкс-нефропатией могут служить уровни интерлейкина-6 (IL-6), кателицидина (LL-37) и липокалина, ассоциированного с NGAL. Соотношение NGAL/креатинин и LL-37/креатинин положительно коррелировало с выраженностью ПМР (p=0,04, соответственно, p=0,02).

В своей работе A. Nickavar et al. [163], подтверждая клиническую значимость интерлейкинов (ILs) в моче при диагностике ТИПП у детей с первичным ПМР, отмечают отсутствие значимой корреляции между ILs/Cr с возрастом, полом, удельным весом мочи, УЗИ и DMSA-сканированием почек, латеральностью и степенью ПМР. Рекомендуют использовать экскрецию IL-1α, IL-1β, IL-6 и IL-8 в моче для дополнительного скрининга у детей с первичным ПМР.

В работах О.Л. Морозовой и соавт. [29, 31, 158] доказано, что повышение содержания в моче пациентов с обструктивными уропатиями, включая ПМР, TGF-β1, MCP-1, коллагена IV типа, глутатион-S-трансферазы π (π-GST) и VEGF позволяет диагностировать ранние этапы формирования нефросклероза и латентную фазу хронического воспалительного процесса в мочевыводящих путях Показано, что выраженность патологических сдвигов БМ повреждения почек в моче коррелирует со степенью и длительностью существования ПМР, и имеет достоверную взаимосвязь со структурно-функциональными изменениями паренхимы почек по данным методов визуализации.

Авторами многих публикаций отмечается недостаточная способность к распознаванию рубцевания почечной паренхимы по раздельно анализируемым биомаркерам. Так, Д.Ю. Лакомова с соавт. [25, 28] считают, что прогностически важными в процессе инициации начальных и поздних этапов рефлюкс-нефропатии

являются не абсолютные показатели биомаркеров, а их соотношение в динамике заболевания. Был предложен «индекс раннего повреждения почек/ИРПП», который рассчитывается как отношение концентрации VEGF к концентрации коллагена IV типа и отражает обратимость выявленных патологических изменений в паренхиме почки на фоне ПМР. Расчет ИРПП до и через 6 мес. после лечения позволяет объективно оценивать этапность развития нефросклероза.

В настоящее время для классификации пациентов на группы риска повреждения почек разрабатываются модели, основанные на объединении значений нескольких биомаркеров. В публикации S. Ganapathy et al. [100] представлены модели логистической регрессии, дискриминантного анализа, байесовской логистической регрессии, наивного Байеса и дерева принятия решений с использованием уровней экскреции NGAL и KIM-1. Каждая из моделей показала лучшие результаты, чем отдельные биомаркеры. Самые высокие результаты показали модели дерева принятия решений (AUC: 0.83 (0.74, 0.91); $p<0.001$) и наивного Байеса (коэффициент ошибочной классификации=20,2%).

К сожалению, несмотря на доказанную высокую чувствительность и эффективность биомаркёрных технологий верификации тубулоинтерстициального повреждения почек, они также, как и радионуклидные методы визуализации недоступны для многих клиник, и в таких случаях, микционная цистография, экскреторная урография и УЗИ являются основными методами оценки тяжести ПМР.

1.3. Основные подходы к оптимизации системы оценки тяжести пузырно-мочеточникового рефлюкса методом микционной цистографии

Микционная цистография, несмотря на проблемы с объективной оценкой степени ПМР, по-прежнему считается эталоном диагностики рефлюкса и одним из наиболее часто выполняемых рентгеноскопических исследований в отделениях детской урорадиологии [88].

Классификация ПМР по широко используемой в повседневной практике и научных исследованиях шкале Международного комитета по исследованию рефлюкса у детей (International Reflux Study Committee, IRSC), основанной на

результатах МЦУГ [132, 151], показывает значительную вариабельность в интерпретации степени ПМР, что приводит к значительным различиям в принятии клинических решений [15, 117, 184].

Исследования A. Schaeffer et al. [183], A. Khondker et al. [121] показали высокий уровень согласия между экспертами в определении I и V ст. ПМР и низкий уровень согласия (по шкале каппа 0,47) для III/IV ст. из-за субъективной оценки дилатации чашечек и извитости мочеточника.

В попытке решить проблемы с оценкой степени ПМР по МЦУГ в качестве самостоятельных прогностических предикторов по отношению к клиническому исходу и риску развития фебрильной ИМС независимо от степени рефлюкса применяются отдельные количественные параметры, связанные с МЦУГ: объем мочевого пузыря (МП) (в процентах от прогнозируемой емкости), при котором возникает рефлюкс [23, 49, 56, 63, 98, 108], и соотношение диаметра мочеточника, рассчитанное путем деления наибольшего диаметра мочеточника в дистальном отделе на расстояние между L1 и L3 позвонков (индекс дилатации мочеточника/ИДМ) [61, 63, 84, 85, 198].

В многочисленных публикациях представлены результаты использования этих количественных характеристик изображения МЦУГ, доказывающие их ценность в прогнозировании вероятности самопроизвольного разрешения ПМР [13, 85], риска рецидива фебрильной ИМС [56, 61, 117, 204] и исходов эндоскопической коррекции рефлюкса [4, 13, 24, 70, 77, 156, 172].

Согласно результатам C. Cooper et al. [85], A. Payza et al. [172], N. Baydilli et al. [70], ИДМ превосходит степень ПМР в прогнозировании вероятности разрешения рефлюкса в 3,7 раза и в оценке успеха хирургического вмешательства в 2,4 раза. Высокие значениях ИДМ от 0,35 до 0,5 связаны с повышенным риском неудач.

Высокую надежность ИДМ по сравнению с оценкой только степени рефлюкса в прогнозировании исхода эндоскопической коррекции ПМР у 198 пациентов подтверждает M. Carlucci с соавт. [77]. Сообщают об успехе после 1-ой (88 пациентов) или 2-ой инъекций (104/108) при ИДМ <0,33 и ИДМ <0,47 соответственно.

Z. McMillan et al. [154], M. Knudson et al. [127], основываясь на результатах своих исследований, отнесли начальный объем мочевого пузыря, на котором возникает рефлюкс при МЦУГ, к независимому фактору, влияющему на прогноз течения ПМР у детей. В случае визуализации ПМР на объеме меньшем половины среднего эффективного объема мочевого пузыря для данного возраста, прогноз течения заболевания может быть неблагоприятным. Согласно C.Q. Wu с соавт., выявление ПМР на 35% объеме мочевого пузыря повышает риск рецидивирования ИМС у детей независимо от степени ПМР [217].

В работе J. Lee et al. [134] подчеркнули, что рефлюкс раннего наполнения при МЦУГ является наиболее прогностическим фактором для прогнозирования неудачи эндоскопического лечения и увеличивает риск хирургического вмешательства. По данным D. Han et al. [111] вероятность успеха эндоскопической коррекции в 3,2 раза выше у пациентов с активным рефлюксом в фазе мочеиспускания.

С.Н. Зоркин и соавт. [24] также отмечают более значимую прогностическую ценность момента возникновения рефлюкса (AUC=0,932) и ИДМ (AUC=0,962) к эффективности эндоскопической коррекции по сравнению со степенью ПМР (AUC=0,887). Индекс дилатации мочеточника более 0,45 и возникновение пассивного рефлюкса на 1/3 и 2/3 объема наполнения мочевого пузыря являются предикторами неудовлетворительного результата эндоскопической коррекции рефлюкса (эффективность составила 9,1%, 6,9% и 13,9% объема, соответственно ($p<0,001$)).

Детские рентгенологи и урологи пока не в состоянии точно и достоверно охарактеризовать сроки появления ПМР на рентгеноскопической МЦУГ. В исследовании D. Ji et al. [117] общая согласованность между экспертами в оценке 20 пациентов с III ст. ПМР была умеренной (коэффициент каппа 0,43, 95% ДИ: 0,36-0,50). Эти результаты подтверждает недавно опубликованный протокол Американской коллегии радиологов [224], рекомендующий регистрацию объема мочевого пузыря в начале ПМР в качестве стандартного компонента всех МЦУГ

для более точной оценки вероятности разрешения ПМР и риска рецидива инфекций мочевыводящих путей.

Во многих публикациях сообщалось, что эти два объективных измерения МЦУГ (объем МП при появлении ПМР и ИДМ), с большей вероятностью отражающие анатомию УВС и дистального отдела мочеточника с точки зрения развития по сравнению с верхними мочевыми путями (ВМП), имеют большее прогностическое значение, чем только одна степень ПМР [4, 24, 104, 202]. Авторы рекомендуют учитывать их в качестве дополнительных параметров не только к оценке тяжести ПМР, но и при принятии клинических решений по ведению пациентов с ПМР.

Однако, по мнению ряда исследователей, раздельное использование вышеперечисленных параметров МЦУГ и ультразвуковой допплерографии не дает объективного качества оценки функциональной недостаточности УВС у детей с разной степенью ПМР. Объединение этих отдельных диагностических характеристик ПМР может улучшить процесс принятия решений в отношении управления рефлюксом.

Целесообразность комплексного подхода к оценке анатомии и функции УВС представлена в работе A. Arlen et al. [61]. Для прогнозирования риска фебрильной ИМС у детей с разной степенью ПМР авторы использовали индекс ПМР (VURx), рассчитанный на основе совокупной балльной оценки (от 1 до 6) демографических данных пациентов (пол), результатов цистографии (степень ПМР, время начала рефлюкса и ИДМ), наличия сопутствующей аномалии мочеточника. Площадь под кривой AUC 0,74 для VURx и 0,70 для степени ПМР демонстрирует превосходство VURx над степенью рефлюкса для прогнозирования его течения и исхода. Наиболее важной переменной в основном компоненте VURx является ИДМ (AUC: 0,8).

По данным M. Garcia-Roig et al. [103] отмечена значимость расчета индекса VURx в прогнозе спонтанного разрешения/улучшения первичного ПМР. По мере увеличения VURx и времени с момента постановки диагноза ПМР (у детей сарше 24 мес) регрессия рефлюкса мало вероятна (p=0,031).

В исследовании N. Baydilli et al. [70], на основе объединения всех параметров, связанных с МЦУГ (степень ПМР, ИДМ, пассивный/активный рефлюкс, наличие задержки контраста в ВМП после микции), была разработана прогностическая модель, обеспечивающая лучший прогноз результатов эндоскопической коррекции ПМР по сравнению со степенью рефлюкса, ИДМ или временем появления рефлюкса (AUC: 0,90 против 0,60; 0,78 и 0,74 соответственно). Частота неудачных операций была больше в 4 раза при раннем ПМР, в 3 раза при ИДМ >0,24 и в 2,7 раза при отсроченном дренировании ВМП. По мнению авторов, данный подход способствует выбору наилучших кандидатов для эндоскопического и оперативного вмешательства.

Схожие с N. Baydilli et al. [70] данные представлены в работах С.Н. Зоркина и Баязитова Р.Р. с соавт. [3, 22]. Для построения многофакторной прогностической модели вероятности эффективности двух попыток эндоскопической коррекции ПМР методом бинарной логистической регрессии авторы использовали пять наиболее значимых дооперационных предикторов (степень ПМР, ИДМ, момент возникновения ПМР, расширение лоханки и мочеточника по данным УЗИ), исключив исследование пассажа контрастного вещества из верхних мочевых путей после проведения МЦУГ из-за дополнительной лучевой нагрузкой. Точность прогноза эффективности первой коррекции ПМР при одновременном использовании всех пяти предикторов составила 0,985±0,007; 95% ДИ: 0,967-1,000 (p <0,001), чувствительность и специфичность модели 92,2% и 96,4%, соответственно. При значении логистической функции выше 0,516 прогнозируется успех эндоскопической коррекции ПМР. Точность прогноза эффективности второй попытки коррекции рефлюкса составила 0,939±0,028; 95% ДИ: 0,884-0,993 (p <0,001), чувствительность модели 89,5%, специфичность 86,7%. Эффективность прогнозировалась при значении логистической функции выше порогового значения 0,487. Использование прогностической модели привело к увеличению эффективности лечения ПМР с 53,3% до 90,4%. Авторами разработан «Калькулятор прогноза эффективности эндоскопической коррекции пузырно-

мочеточникового рефлюкса у детей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022662437 от 04.07.2022.).

В последнее время все большую популярность приобретают исследования, посвященные математическим моделям прогнозирования, которые включают помимо диагностических характеристик МЦУГ другие дополнительные анамнестические и инструментальные параметры.

В работе A. Payza et al. [172] был проведен многомерный логистический регрессионный анализ в трех моделях с учетом пола, возраста, времени разрешения ПМР, наличия фебрильной ИМС и результатов DMSA-сканирования. Была обнаружена корреляция между ИДМ и результатами DMSA-сканирования, ИДМ был значительно выше у пациентов с рубцовыми изменениями паренхимы почек средней и тяжелой степени. ИДМ был выше у детей с фебрильной ИМС в анамнезе, но эта корреляция не была статистически значимой ($p>0,05$). Прогностическая ценность ИДМ для возможного спонтанного разрешения и успешности эндоскопической коррекции ПМР была более значимой, чем степень ПМР ($p <0,001$). У пациентов с ИДМ более 0,45 спонтанного разрешения ПМР не отмечено, а каждое увеличение ИДМ на 0,05 единицы отрицательно влияло на успех эндоскопической инъекции (95% ДИ: <0,001-0,071).

Akyol Onder E.N. et al. [55]на основании логистического регрессионного анализа совокупности параметров МЦУГ (степень ПМР, латеральность, ИДМ, задержка дренирования ВМП), демографических и клинических данных (рецидивирующие ИМС, дисфункции мочевого пузыря/кишечника) и отдаленных осложнений ПМР (артериальная гипертензия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации, протеинурия) показали значительную разницу между пациентами с почечными рубцами и без них в зависимости от возраста на момент постановки диагноза. Отмечают, что самое высокое соотношение шансов среди факторов, влияющих на образование рубцов при ПМР, имеет индекс ИДМ.

N. Pakkasjärvi et al. [169], используя УЗИ почек и СНСГ, используя многомерный логистический регрессионный анализ, разработали новую систему оценки, которая точно предсказывает ПМР высокой степени у пациентов с

антенатальным гидронефрозом (АНГ), сводя к минимуму необходимость в МЦУГ. Данная система, ориентированная на объективные параметры расширения дистального отдела мочеточника, длину почки и объема функционирующей паренхимы, эффективно (с чувствительностью 86% и специфичностью 79%) классифицирует пациентов с АНГ на группы высокого, среднего и низкого риска для ПМР IV-V степени с соответствующей распространенностью 2,3%, 22,2% и 75,0%. Площадь модели под кривой AUC составила 0,89 (95% ДИ 0,81–0,96).

Результаты представленных научных исследований свидетельствуют о многофакторной природе ПМР. В связи с этим практически невозможно выделить какой-либо единственный независимый предиктор. Ни один из методов лучевой диагностики нельзя назвать универсальным или самым эффективным в ранней диагностике клинически значимого ПМР и своевременном прогнозировании течения данного заболевания. Поэтому при ведении детей с ПМР рекомендуется руководствоваться индивидуальным подходом, учитывающим демографические, рентгенологические и клинические факторы риска.

1.4. Применение нейросетевых технологий в детской урологии

В настоящее время отмечается повышенный интерес к прогностическим моделям с использованием методов интеллектуального анализа большого объема данных обследования пациента для поддержания принятия клинических решений [81, 213]. К наиболее распространенным моделям относят ИНС, работа которых, в отличие от других математических классификаторов, основывается на анализе скрытых закономерностей, нахождении сложных нелинейных зависимостей в наборах данных, на основе которых делаются прогнозы. ИНС может предсказывать результат для пациента или для групп, классифицировать пациентов в группы риска.

Интеллектуальные информационные системы на базе ИНС активно внедряются и в клиническую практику детских урологов, обеспечивая чувствительность и специфичность диагностики, лечения, прогноза осложнений и исходов различных заболеваний мочевыводящих путей и даже эффективности планируемого хирургического вмешательства на уровне 85-95 [86, 122, 187]

С помощью ИНС разработаны экспертные системы для автоматической диагностики CAKUT (врожденных аномалий почек и мочевого тракта) на основе данных ультразвуковой визуализации [140, 206, 219], улучшения диагностики обструктивного гидронефроза на основе результатов диуретической ренографии [74] и ультразвуковых изображений гидронефроза в соответствии с 5-балльной системой классификации Общества фетальной урологии (SFU) [196] прогнозирования повреждения почек [87, 211] и вероятности хирургического вмешательства с течением времени у младенцев с разной степенью SFU АНГ [143], прогнозирования риска и сроков прогрессирования хронической болезни почек у мальчиков с клапанами задней уретры [54, 130]. Подходы, основанные на машинном обучении, получили свое распространение и в области детской гипоспадиологии [53, 96, 209], нейроурологии [114, 200, 210] и онкоурологии [194, 222] для дифференциальной диагностики, классификации, прогноза исходов и выбора метода лечения разных заболеваний.

В последние годы отмечается рост количества публикаций, использующих методологию искусственного интеллекта для клинического решения многих серьезных проблем, касающихся ПМР.

В исследовании A. Keskinoglu et al. [120] была разработана ИНС с использованием клинических, лабораторных и ультразвуковых данных 611 пациентов с неосложненной ИМС, позволяющая диагностировать ПМР до проведения МЦУГ с точностью 78%. Из 611 детей, 425 (69.6%) имели ПМР. Чувствительность модели при дифференциальной диагностике между ПМР и ИМС составила 0,939.

T. Logvinenko et al. [142] использовали ИНС для прогностической модели, которая выделяет пациентов с высоким риском наличия ПМР на МЦУГ на основе результатов УЗИ мочевого пузыря. Точность нейросетевого алгоритма диагностики ПМР, основанного на результатах УЗИ у 2259 детей в возрасте 0-60 месяцев с ИМП, составила 67% (чувствительность 18% и специфичность 98%) для ПМР II-III ст. и 79% (чувствительность 32% и специфичность 100%) для ПМР > III ст. Авторы показали, что такие предикторы как анамнез ИМС или данные УЗИ не

являются информативными в прогностических моделях машинного обучения нейронной сети. УЗИ мочевого пузыря и МЦУГ следует рассматривать как взаимодополняющие, поскольку они предоставляют важную, но разную информацию.

Y. Eroglu et al. [94], A. Khondker et al. [121], S. Kabir et al. [118] применили в своих работах ИНС с целью объективизации оценки степени ПМР по данным МЦУГ. Модель Y. Eroglu с использованием гибридной CNN (сверточные нейронные сети) в методах глубокого обучения, позволяет классифицировать ПМР по изображениям микционных цистограмм с точностью 96,9%. Модель анализа цистограмм A. Khondker использовала четыре рентгенологических признака (извитость мочеточника, диаметр мочеточника в проксимальном, дистальном отделах и в точке максимального расширения), показатель AUC ROC составил 0,84 при прогнозировании ПМР IV и V степени. Модель повысила надежность оценки ПМР в 3,6 раза по сравнению с традиционной оценкой ($p<0,001$).

Модель S. Kabir et al. [118] на основе многослойного персептрона (MLP) с включением помимо дилатации ЧЛС и извитости мочеточника дополнительных характеристик (длина контура и площадь ЧЛС, площадь, длина и кривизна контура мочеточника) показала высокий уровень точности (91,14%) в дифференциации между III и IV ст. ПМР. Эти данные указывают на то, что измененная структура почечных чашечек является точным предиктором ПМР высокой степени выраженности.

По сравнению с предыдущими моделями, для повышения надежности оценки рефлюкса Z. Li et al. [139] объединили CNN и ансамблевое обучение, чтобы разработать модель Deep-VCUG, позволяющую автоматически оценивать степень ПМР на основе одного изображения МЦУГ без маркировки вручную размеров ЧЛС и мочеточника. Для одностороннего ПМР модель Deep-VCUG достигла значений AUC 0,962 и 0,944 в наборах внутреннего и внешнего тестирования соответственно, при классификации двустороннего ПМР модель также достигла высоких значений AUC (0,960 и 0,924).

A. Kirsch, M. Knudson, I. Seckiner и A. Serrano-Dura были разработаны модели для прогнозирования разрешения первичного ПМР и результатов эндоскопической коррекции ПМР [123, 188, 189].

В исследовании M. Knudson et al. [126] для улучшения индивидуального прогнозирования раннего разрешения рефлюкса изучали различные вычислительные модели с использованием множества переменных (пол, возраст, объем мочевого пузыря в начале ПМР, степень и латеральность рефлюкса и наличие симптомов). Проанализированы данные 205 детей (163 девочек и 42 мальчиков). Результаты разрешения рефлюкса оценивались через 1 и 2 года с момента верификации диагноза. Было установлено, что метод линейных опорных векторов имеет наибольшую точность при площади ROC-кривой тестового набора, равной 0,82 и 0,86 для моделей сроком на 1 и 2 года соответственно. Высокая степень точности математической модели позволила авторам разработать прогностический калькулятор с введением 9 клинических переменных и индивидуальным прогнозом на выходе ИНС.

Для прогнозирования результатов эндоскопической коррекции ПМР у детей A. Serrano-Durbá et al. [189] применяли регрессионную модель (логистическая бинарная регрессия) и многослойную искусственную нейронную сеть (MLP). Результаты исследования показали, что модель на основе MLP превосходит регрессионную модель. Взаимодействие между несколькими предикторами (степень ПМР, возраст, пол, первичный или вторичный ПМР, сторонность, тип объемообразующего вещества и его объем, количество ранее выполненных коррекций) повышает точность прогноза результата лечения, в то время как регрессия только определяет степень ПМР как предиктор разрешения. В группе обучения ИНС чувствительность составила 86,4%, специфичность 89,5%, показатель успешности работы системы 88,6%. В группе тестирования - 71,4%, 81,6%, 78,9% соответственно.

I. Seckiner et al. [188] на основе ИНС разработал модель для выбора оптимального варианта лечения (консервативное, субуретеральная инъекция или открытая операция) детей с ПМР в зависимости от возраста, пола, степени ПМР,

наличия признаков нефросклероза при СНСГ, продолжительности наблюдения и количества эндокоррекций и включил в свою модель подход к лечению. В группе обучения чувствительность составила 98,5%, специфичность 92,5% в прогнозировании результатов лечения, независимо от варианта лечения.

В.И. Дубров и соавт. [14] представили результаты использования бинарной логистической регрессии и MLP для прогноза эффективности однократной эндоскопической коррекции ПМР с декстраномером гиалуроновой кислоты в 5-и независимых клиниках. В качестве предикторов были выбраны возраст, пол, степень рефлюкса, удвоение мочеточников и ИДМ. Анализ результатов использования прогностических моделей в разных клиниках показал хорошее качество предикции (площадь под ROC-кривой 0,8) с чувствительностью и специфичностью 75% и 90% для ЛР, 89,7% и 77% для ИНС. Наиболее важными предикторами для прогноза результатов однократной эндоскопической коррекции ПМР оказались ИДМ и степень ПМР.

Одной из значимых проблем детской урологии является ИМС, ассоциированная с ПМР. На основе данных многоцентровых исследований разрабаты нейросетевые модели для прогнозирования риска рецидива ИМС, связанной с ПМР [71, 95, 133].

C. Estrada et al. [95] создали модель принятия решений, используя простые клинические (возраст, пол, раса, вес, процентиль систолического артериального давления, дизурия) и лабораторные (соотношение альбумина и креатинина в моче) характеристики 500 пациентов в возрасте 21±19 мес. для прогнозирования вероятности рецидива ИМС при ПМР. Точность прогноза 76% [AUC 0,761 (95% ДИ: 0,714-0,808)].

Прогностическая модель D. Bertsimas et al. [71] позволяет с точностью 82,8% выявить пациентов высокого риска рецидива ИМС по возрасту, полу, степени ПМР, креатинину сыворотки, симптомам (лихорадка/дизурия) и процентилям веса, которым с большой вероятностью показана непрерывная антибиотикопрофилактика. Используя этот подход, они смогли снизить частоту рецидивирующих ИМС при АБП с 19,4% до 7,5% (p=0,037).

Для расчета индивидуального риска рецидивов ИМС у пациентов с рефлюксом Lee H. Et al. [133] была предложена модель CNN. Использованы данные 254 пациентов с ИМС. Возраст, пол, наличие ПМР, наличие кортикальных дефектов при DMSA-сканировании почек, раздельная функция почек (DFR) и результаты прогнозирования использовались в качестве независимых факторов для прогнозирования рецидива ИМС. Они показали, что их модель машинного обучения, сочетающая эти переменные, имела более высокую точность (91,1%) и специфичность (94,8%), чем отдельные переменные. Наиболее важным фактором прогноза рецидива ИМС является аномальное DMSA-сканирование почек. Преимущество их модели состоит в возможности предсказания неблагоприятного прогноза у пациентов без визуально заметных дефектов коры паренхимы при СНСГ.

Среди интересующих исследований по применению ИНС для диагностики и оценки тяжести повреждения почечной паренхимы при ПМР встретилась только одна работа, в которой определена эффективность нейросетевых алгоритмов в прогнозировании развития повреждения почек среди 447 детей с АНГ без расширения мочеточника, не имеющих при перинатальном УЗИ структурных изменений в паренхиме почек, и получавших антибактериальную терапию с первого дня жизни [87]. Результаты исследования показали повышенный риск повреждения почек у пациентов при тяжелой 3-4 степени SFU (n=192) в течение среднего периода наблюдения в 6 лет. Независимые факторы риска повреждения почек включали 3-4 степень гидронефроза, повышение уровня креатинина в крови исходно [отношение рисков [ОР] 1,27; 95% ДИ 1,05-1,56], уменьшение толщины почечной паренхимы при первом послеродовом УЗИ (ОР 0,78; 95% ДИ 0,625-0,991) и повторные эпизоды ИМС во время последующего наблюдения (ОР 4,52; 95% ДИ 1,49-13,6).

Обзор литературы по проблемам ПМР показал, что несмотря на значительное число научных исследований, вопрос приоритетов диагностики и прогнозирования течения ПМР по-прежнему остается открытым. Раннее прогнозирование ренальной дисфункции у детей с разной степенью ПМР, важно для индивидуальной

стратификации риска повреждения почек и определения последующей стратегии ведения. Принятие клинических решений в отношении выбора оптимального метода лечения пациента с ПМР в значительной степени зависят от оценок негативного влияния ПМР. В настоящее время единственное неоспоримое утверждение, которое можно сделать, заключается в том, что необходимо больше доказательной медицины, чтобы выяснить, какие группы детей имеют клинически значимый ПМР, и найти способы предотвращения связанных с этим потенциальных осложнений. Результаты представленных в обзоре клинических исследований, показывают, что прогнозирование вероятности неблагоприятного течения ПМР, выявление детей с высоким риском наличия клинически значимого рефлюкса может являться ключом к разработке персонифицированной тактики ведения каждого пациента с данным заболеванием.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная работа выполнена на базе урологических отделений 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", являющихся клиническими базами кафедры детской хирургии и урологии-андрологии имени профессора Л.П. Александрова ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ.

Протокол и дизайн исследования рассмотрены и утверждены Этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 08-21 от 19.05.2021).

2.1. Дизайн исследования

Исследование основано на результатах обследования 101 пациента с первичным ПМР разной степени в возрасте от 1 месяца до 7 лет (средний возраст 3,7±2,1 года), проходивших обследование и лечение в указанных урологических отделениях в период 2019–2022 гг.

Каждая почечная единица (ПЕ) оценивалась отдельно в случаях одно – и двустороннего рефлюкса- 143 ПЕ.

Реализация поставленной цели была достигнута на основании данных продольного проспективного когортного исследования. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Все пациенты были разделены на 2 группы. В состав основной группы вошел 101 пациент (143 ПЕ) с ПМР разной степени, которым выполнено комплексное исследование верхних и нижних мочевых путей в период с 2019 по 2022 г. На данных этой группы пациентов была разработана нейронная сеть прогнозирования риска неблагоприятного течения ПМР. Детям в соответствии со степенью ПМР была выполнена коррекция рефлюкса (ЭК ПМР, антирефлюксная операция) с оценкой результатов лечения через 6-8 месяцев. Эндоскопическая коррекция ПМР выполнялась по стандартным методикам введения объемообразующего вещества (Subureteric Teflon Injection (STING), Hydrodistension Implantation Technique (HIT)

и Double Hydrodistension Implantation Technique (HIT-2)). В качестве импланта использовались три разновидности полимеров: Коллаген, Уродекс, ДАМ+. Выбор уроимпланта определялся возрастом и степенью ПМР. Осложнений (гематурия, обострение ИМС) после эндоскопических вмешательст не отмечалось.

Полученные данные вошли в разработку автоматизированной системы поддержки принятия решений в персонализированном выборе оптимального варианта лечения детей с ПМР.

В валидационную группу вошли 38 пациентов (45 ПЕ) с ПМР разной степени, проходивших обследование и лечение в отделениях урологии в период с 2023 по 2024 гг. Диагностические данные внешней выборки 45 ПЕ использовалась для подтверждения эффективности применения нейронной сети и интерактивного калькулятора в клинической практике.

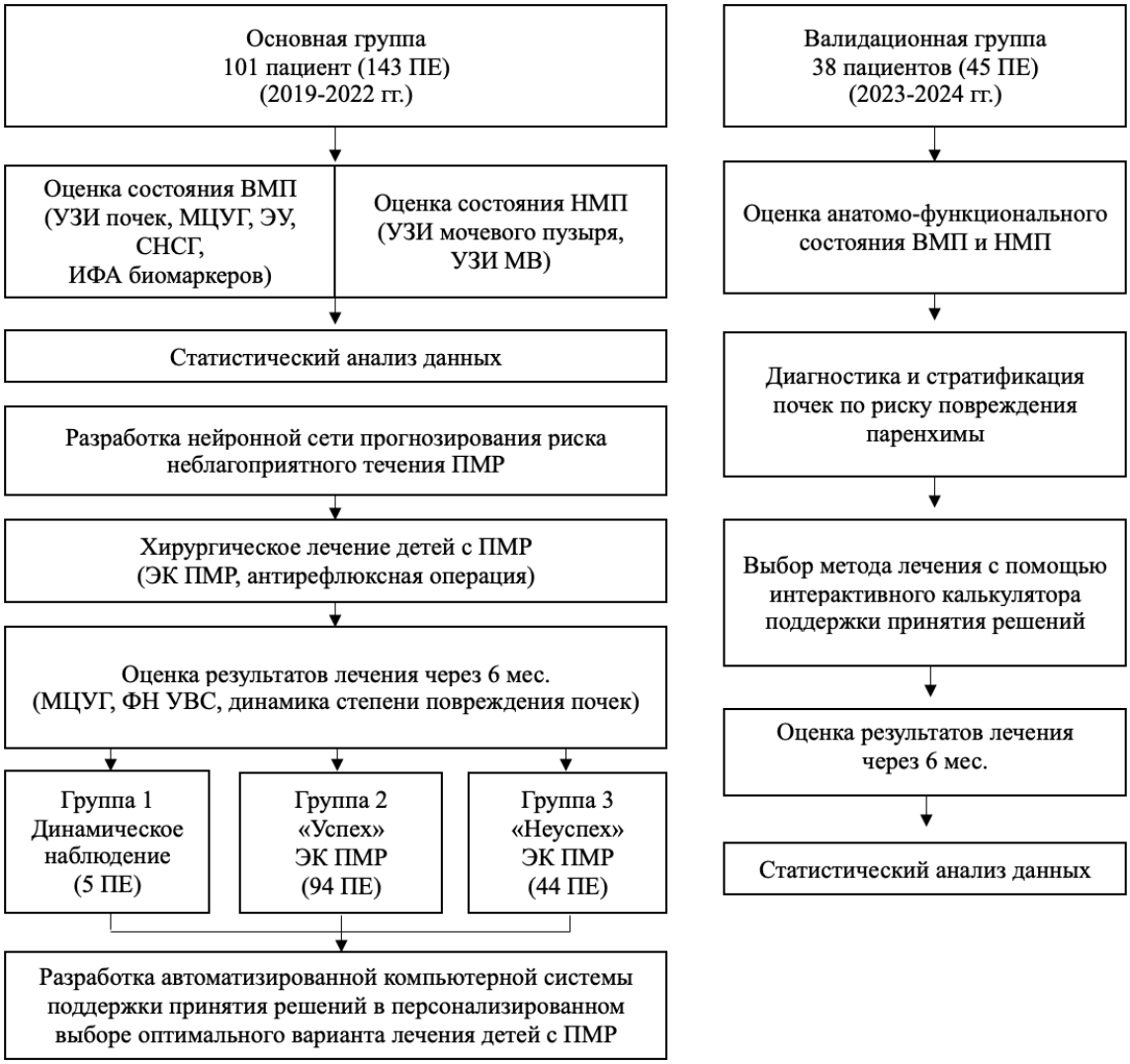


Рисунок 1 - **Дизайн исследования**

Критерии включения: дети обоего пола, возраст 1 месяц - 7 лет, первичный ПМР I-V степени (классификация Международного комитета по исследованию рефлюкса у детей (IRSC)), клинико-лабораторная ремиссия ИМП, отрицательный результат посева мочи на патогенную микрофлору [на момент исследования], письменное согласие родителей/законного представителя пациента.

Критерии невключения: пациенты с ранее проведенной эндоскопической или хирургической коррекцией ПМР, сопутствующей обструкцией пиелоуретерального сегмента и уретеровезикального сегмента, вторичным ПМР, циститом, а также с рефлюксом, ассоциированным с другими аномалиями УВС (уретероцеле, удвоение или эктопия мочеточника, парауретеральный дивертикул), отказ пациента или его родителей/законного представителя от участия в исследовании.

Критерии исключения: на протяжении исследования не было случаев исключения из анализа.

2.2. Клиническая характеристика пациентов

Согласно данным таблицы 1, среди пациентов основной группы (n=101) превалировали девочки (n=65; 64,4%) и дети в возрасте от 1 года до 5 лет (n=47; 46,5%). Двусторонний ПМР диагностирован у 42 (41,6%) больных. Преобладали пациенты со второй (II) – 47 ПЕ (32,9%) и с третьей (III) степенью ПМР – 57 ПЕ (39,8%).

В валидационной группе (n=38) превалировали девочки 22 (57,9%) и дети в возрасте от 1 года до 5 лет (n=28; 73,7%), с одно- (n=27; 71,1%) и двусторонним (n=11; 28,9%) ПМР II и III степени -16 ПЕ (36,5%) и 14 ПЕ (31,1%) соответственно.

Основной причиной госпитализации 126 (90,6%) пациентов явился факт ранее перенесенной ИМС, причем у 102 из них ИМП протекала на фоне лихорадки, у остальных детей отмечались симптомы дизурии и изменения в общем анализе мочи (лейкоцитурия, бактериурия). Почти в 40% случаев (75 ПЕ) пиелоэктазия была диагностирована при ультразвуковом сканировании плода в третьем триместре, что послужило основанием для постнатального наблюдения у детского уролога.

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 исследованию рефлюкса у детей (IRSC)

В контрольную группу вошли 37 детей (средний возраст 4,1±2,9 лет) с малой хирургической патологией (крипторхизм, фимоз, гипоспадия, паховая грыжа, пупочная грыжа) без заболеваний почек, репрезентативных по полу и возрасту. Допплерографические показатели мочеточниковых выбросов (параметров уродинамики УВС) и уровни экскреции биомаркеров в моче данной группы были приняты за условную норму.

2.3. Методы обследования

В диагностическом протоколе обследования пациентов с ПМР использованы стандартные и специальные методы исследования анатомо-функционального состояния почек, мочеточников и мочевого пузыря.

Исследование проводилось при получении информированного согласия родителей ребенка на проведение диагностических манипуляций, забор крови и мочи для исследования в соответствии со статьей 32 «Основы законодательства

Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 08.08.2024) и гарантией соблюдения врачебной тайны.

2.3.1. Стандартные методы урологического обследования

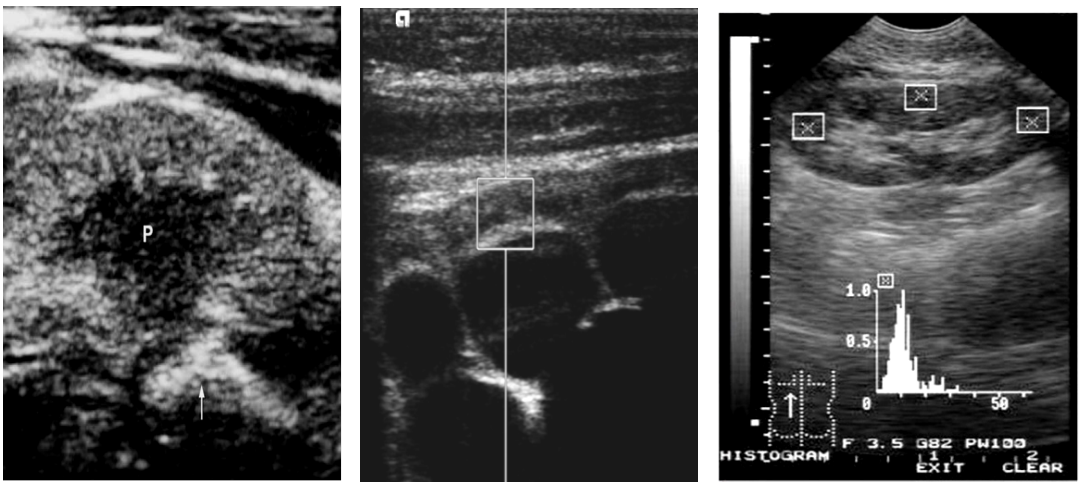
Основные стандартные диагностические методы включали лабораторные исследования (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровней креатинина и мочевины, бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности и резистентности к антибиотикам) и методы визуализации верхних и нижних мочевых путей (ультразвуковые и рентгенорадиологические).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевыводящих путей в В-режиме и в допплеровском режиме выполняли на аппаратах Aloka SSD-5500SV (Hitachi, Япония), Acuson S2000 (Siemens, Германия) с применением конвексного датчика 3,5-5,0 МГц и линейного датчика 8,0-11,0 МГц.

УЗИ почек у всех пациентов включало продольные и поперечные изображения. При УЗИ в В-режиме оценивали контур (ровный, неровный) и размеры почек, толщину (норма, уменьшена), структуру (однородная, неоднородная) и кортико-медуллярную дифференцировку (КМД) паренхимы (норма, снижена, отсутствует), эхоплотность пирамид и кортикального слоя паренхимы (норма, повышена, понижена), размеры ЧЛС (до и после микции), структуру их стенок. При поперечном сканировании почек проводили измерение переднезаднего диаметра лоханок.

Также при УЗИ мочевыводящих путей в В-режиме регистрировались диаметр мочеточников в проксимальном и дистальном отделах, объем мочевого пузыря с определением количества остаточной мочи после микции.

Акустическую плотность пирамид (норма, повышена) верхнего, среднего, нижнего сегментов почек исследовали с помощью эходенситометрии на основе построения гистограмм и программного расчета средних значений в условных единицах (усл. ед). Изменение эхоплотности пирамид на стороне ПМР отражает происходящие в паренхиме почек морфологические изменения (рис. 2).

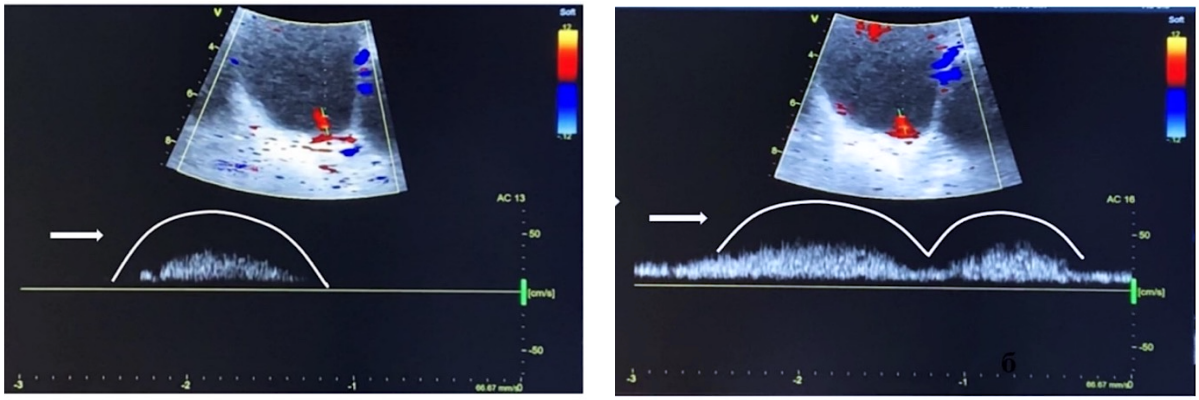


а) б) в)

Рисунок 2 - **Акустическая денситометрия почечных пирамид (Р) (а), кортикального слоя паренхимы почки (б) с построением гистограмм эхоплотности (в)**

Качественная оценка гемодинамики в паренхиме почек проводилась при цветовом допплеровском картировании (ЦДК). За норму принимали кровоток, прослеживаемый до капсулы почки, без признаков его обеднения. Для количественной оценки ренального кровотока использовали метод импульсно-волновой допплерометрии (ИВД) с регистрацией максимальной (V max) и минимальной (V min) скорости кровотока, индекса ресистентности (IR) в сосудах разного калибра (магистральных, сегментарных, междолевых артериях).

Ультразвуковое исследование мочеточниковых выбросов (МВ) (УЗИ исследование параметров уродинамики УВС) проводилось в режиме ЦДК, ИВД. Для обеспечения адекватного потока мочи в мочевой пузырь во время измерения МВ, исследование у детей грудного возраста выполняли через 20-30 мин после вскармливания, у пациентов старше 1 года - через 15-20 мин после стандартной водной нагрузки из расчета 10-15 мл/кг массы при средней степени наполнения мочевого пузыря (на объеме 40-50 мл и 100-150 мл, соответственно). Оценивались допплерографические показатели не менее десяти выбросов мочи на каждую единицу мочеточника: время (Т, сек), средняя скорость (Vср., см/с), угол (°) МВ, а также форма кривой (количество волн) каждого МВ (рис. 3).



а) б)

Рисунок 3 - **Типы кривых мочеточниковых выбросов при ПМР: монофазная кривая (а), комплексная кривая (б)**

Рентгеноурологическое обследование (микционная цистоуретрография, экскреторная урография) проводили на цифровом аппарате GE Precision 5000 (General Electric, США) с использованием рентгеноконтрастных препаратов Ультравист-370 (Байер Шеринг Фарма АГ, Германия) и Тразограф (ЮНИК, Индия).

Объем вводимого раствора контрастного вещества при выполнении микционной цистографии соответствовал среднеэффективной емкости мочевого пузыря конкретного пациента, вычисленной по данным оценки ритма спонтанных мочеиспусканий. У детей грудного возраста расчет объема вводимого раствора осуществлялся путем взвешивания мокрых подгузников после каждой микции. При невозможности записи ритма спонтанных мочеиспусканий возрастной среднеэффективный объем мочевого пузыря у пациентов до 1 года рассчитывался по формуле: вес ребенка (кг) × 7, а у детей старше 1 года по формуле: (возраст в годах + 1) × 30 (Koff et al., 1983).

Микционная цистоуретрография (МЦУГ) выполнялась по методике «трех снимков»: на объеме 50% наполнения МП от его среднеэффективной емкости – ПМР раннего/среднего наполнения, на 100%-м объеме – ПМР позднего/полного наполнения, и во время мочеиспускания. Первый и второй снимки позволяют

установить объем МП при наступлении пассивного ПМР, третий снимок – наличие активного рефлюкса.

Градация степени ПМР проводилась в соответствии с классификацией Международного комитета по исследованию рефлюкса у детей (IRSC) [7]. Для объективизации степени рефлюкса по цистограмме опорожнения рассчитывали ИДМ путем деления наибольшего диаметра дистального отдела мочеточника (А) на расстояние (В) между телами L1 и L3 позвонков (рис. 4).

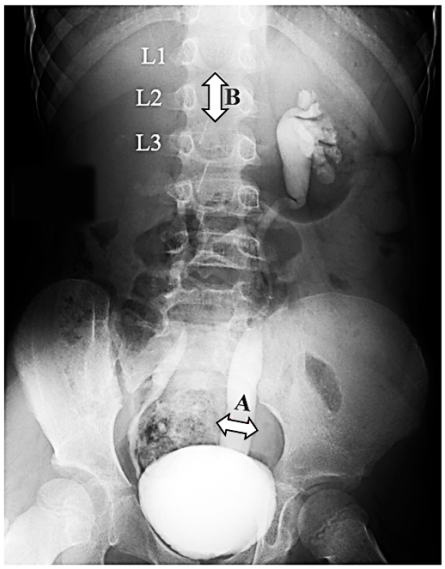


Рисунок 4 - **Расчет индекса дилатации мочеточника: ИДМ** $= \frac{\text{А (мм)}}{\text{В (мм)}}$

Значения ИДМ определяли для каждой степени ПМР.

Диагностика дисфункции мочевого пузыря у детей включала, помимо анализа жалоб, запись ритма спонтанных мочеиспусканий, урофлоуметрию, УЗИ мочевого пузыря до и после мочеиспускания с определением объема остаточной мочи.

Цистоуретроскопия выполнена 87 (86,1%) пациентам для эндоскопической коррекции ПМР. Во время цистоскопии оценивали проходимость уретры, емкость мочевого пузыря, состояние слизистой, наличие трабекул, расположение, форму и замыкательную функцию устьев мочеточников.

Экскреторная урография для оценки анатомо-функционального состояния почек и мочевыводящих путей выполнялась по стандартной методике с выполнением обзорного снимка и урограмм на 6, 18, 30 минутах после введения

контрастного вещества. По обзорному снимку оценивали состояние пояснично-крестцового отдела позвоночника (spina bifida, агенезия крестца и копчика). Размеры собирательной системы и мочеточников соотносились со степенью наполнения мочевого пузыря.

Радиологическое обследование (статическая нефросцинтиграфия) проводилась для оценки функции почечной паренхимы и выраженности очаговых изменений с ТС-99м-Технемек (ДМСА) в отделении радионуклидной диагностики Российского Научного Центра Рентгенорадиологии (РНЦРР) с регистрацией интенсивности и равномерности фиксации радиофармпрепарата (РФП).

2.3.2. Специальные методы исследования

Количественное определение в моче уровней тубулоинтерстициальных биомаркеров воспаления (интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-18 (IL-18), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1)), ангиогенеза (васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF)) и фиброгенеза (трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1)) проводилось у 101 пациента (143 ПЕ) основной группы с ПМР и у 37 детей группы контроля без сопутствующей патологии почек.

У детей контрольной группы уровни экскреции исследуемых биомаркеров определяли в утренней порции мочи в объеме не менее 20 мл. Для сбора мочи применялись стерильные полимерные контейнеры с крышкой. У пациентов с ПМР содержание биомаркеров оценивалось в образцах мочи (не менее 10 мл), полученных раздельно из 3 точек: мочевой пузырь, мочеточник /лоханка справа и слева. Технический забор мочи осуществляли во время цистоскопии или открытого оперативного вмешательства (реимплантация мочеточника) с помощью одноразовых стерильных уретральных и мочеточниковых катетеров.

Центрифугирование пробирок с мочой проводилось в центрифуге ELMI CM-6M (Латвия) со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Пробы мочи были аликвотированы в пластиковые микропробирки и заморожены при температуре -70°C. Содержание IL-8, IL-18, MCP-1 и VEGF выражалось в

пикограммах на миллилитр (пг/мл), содержание TGF-ß1 в нанограммах на миллилитр (нг/мл).

Концентрацию цитокинов/хемокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Stat Fax 2100 (США), используя наборы реагентов фирмы Вектор-Бест (Россия, Новосибирск), Invitrogen, Argutus medical, Bender MedSystems (Австрия) и корректировали на концентрацию креатинина в моче.

Исследование биологических маркёров повреждения почечной паренхимы проведено в НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

2.4. Методы статистической обработки полученных результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics v23.0 и программы MS Excel из пакета MS Office 2009.

Проверка нормальности распределения для количественных показателей проводилась по *w*-критерию Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±m) при нормальном их распределении и в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q1; Q3] – при непараметрическом распределении. Качественные данные представлены в виде абсолютных (количество наблюдений) и относительных (процент от общего числа выборки) значений, который указывался в скобках (n; %). Достоверность различий между средними значениями показателей, имеющих нормальное распределение, оценивалась по t-критерию Стьюдента, в других случаях – по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни. Сравнение количественных данных в нескольких группах проводилось с помощью H-критерия Краскела-Уоллеса. Для оценки достоверности различий между качественными признаками использовался критерий хи-квадрат ($\chi 2$) Пирсона. Для исследования взаимосвязи между показателями использовался метод непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Различия считались статистически значимые при $p<0,05$.

Для классификации тяжести повреждения почек по набору разнородных диагностических переменных был применен метод кластеризации k-средних с расчетом Евклидова расстояния. Качество разделения кластеров определялось с помощью силуэтной меры связанности (плохое качество разделения: от -1 до 0,2; среднее качество разделения: от 0,2 до 0,5; хорошее качество разделения: от 0,5 до 1). Для поиска паттернов распределения уровней мочевых биомаркеров применен метод иерархического кластерного анализа с определением расстояний по Уорду.

Сила связи между уродинамическими параметрами УВС и параметрами микционной цистографии оценивалась с помощью шкалы Чеддока (слабая – от 0,1 до 0,3; умеренная – от 0,3 до 0,5; заметная – от 0,5 до 0,7; высокая – от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) – от 0,9 до 1,0).

Разработка и обучение искусственной нейронной сети проводилась с использованием библиотек TensorFlow, SciPy, Pandas на языке программирования Python. Для оценки точности модели использовались чувствительность, специфичность, AUC ROC, точность (precision) и F1-score.

Для выбора преимущественного метода лечения проведен ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC), ее 95%-го доверительного интервала (ДИ), чувствительности и специфичности. Вычисление 95% ДИ производилось по DeLong. Для разработки интерактивного калькулятора "Персонифицированный выбор оптимальной тактики хирургического лечения детей с первичным ПМР" использовался программный продукт Embarcadero C++Builder 12.1, язык программирования C++, для операционной системы Windows 10.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственных статьях [9, 10, 30]

3.1. Клинико-анамнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика структурно-функционального состояния почек детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, включенных в исследование

Для определения прогностически значимых факторов риска развития структурных повреждений паренхимы оценивались данные анамнеза и клинической картины 101 пациента (143 ПЕ) основной группы с рефлюксом разной степени, обращая особое внимание на наличие и течение ИМС.

По данным анамнеза, фебрильную ИМС имели 57 (56,4%) пациентов, афебрильная лейкоцитурия отмечалась у 44 (43,6%) детей, фебрильная лейкоцитурия чаще встречалась у больных с IV (86,7%) и V (82,4%) степенью ПМР (рис. 5), что согласуется с данными литературы [144, 165, 178].

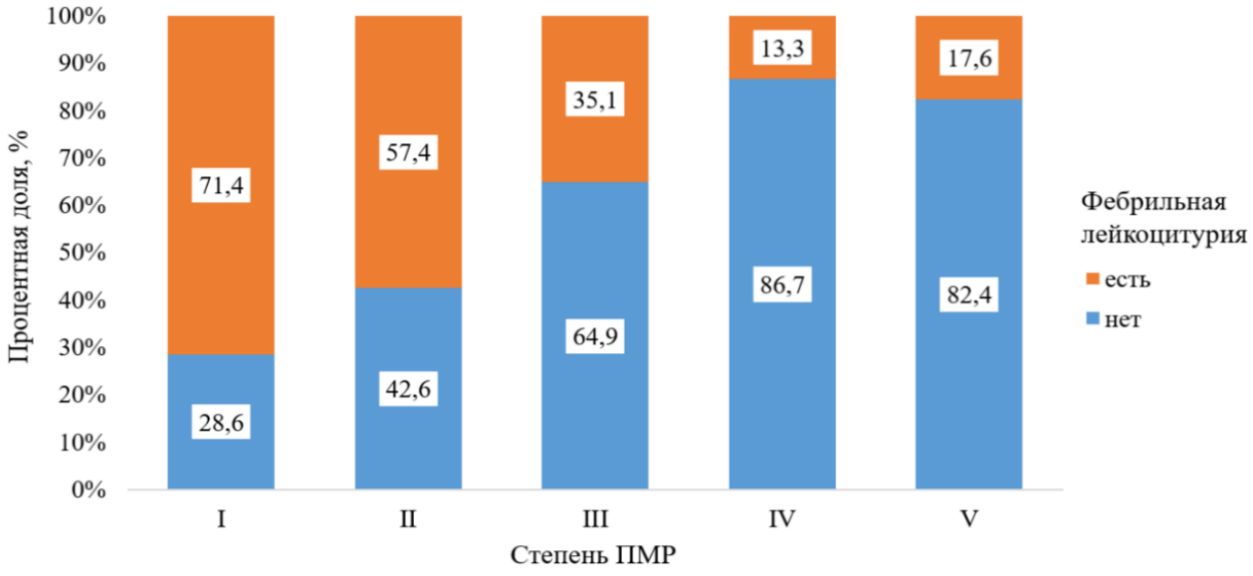


Рисунок 5 – **Частота встречаемости фебрильной лейкоцитурии в зависимости от степени ПМР (n=101)**

Рецидивирующее течение ИМС определялось у большинства пациентов (n=90; 89,1%) и в основном было характерно для больных с высокой III-V степенью

ПМР (n=57; 56,4%). Наблюдалась прямая зависимость частоты рецидивов фебрильных ИМС от степени рефлюкса, представленная на рисунке 6.

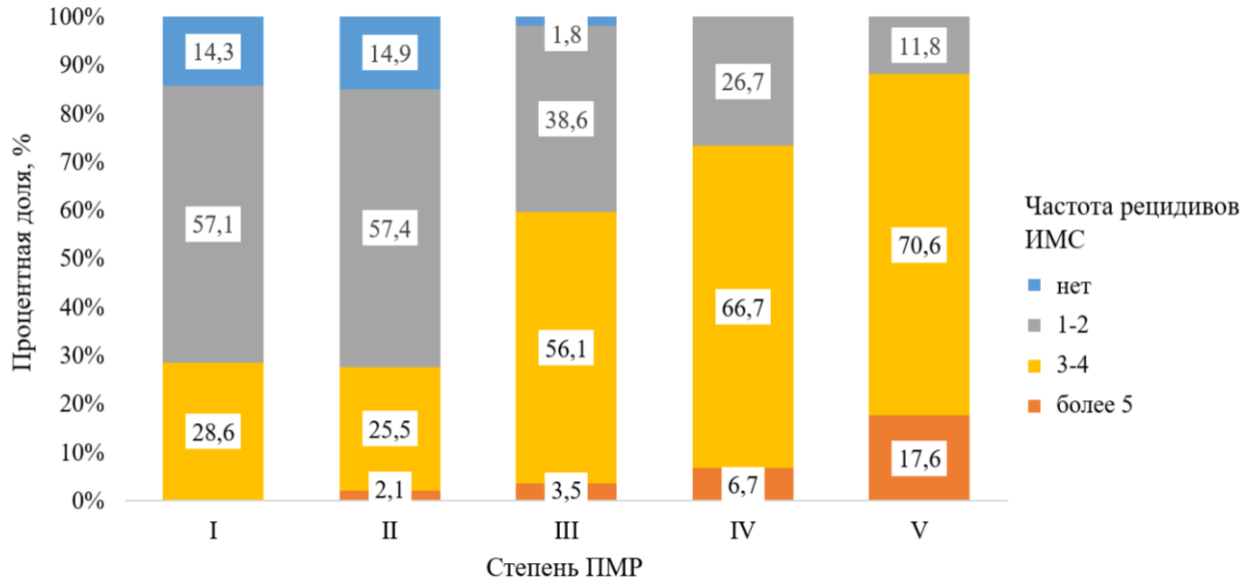


Рисунок 6 – **Частота рецидивирующих инфекций мочевых путей в зависимости от степени ПМР (n=101)**

Согласно графикам, большая часть больных с IV (73,4%) и V (88,2%) степенью ПМР имели более трех эпизодов рецидива ИМС. Отсутствие рецидивирующей ИМС отмечалось только у одного (14,3%) из 7 детей с рефлюксом I и у 7 (14,9%) из 47 пациентов со II степенью ПМР.

По данным проведенного бактериологического анализа мочи из мочевого пузыря у всех детей на момент обследования результат посева на патогенную микрофлору был отрицательный и показатели клинического анализа мочи были без отклонений.

По данным УЗИ в В-режиме и ЦДК уменьшение почки в размерах на стороне рефлюкса отмечено у 13 пациентов (13,8%) с ПМР II-V степени (у 3-х детей со II степенью ПМР – врожденная гипоплазия почки без нарушения структуры и функции), уменьшение толщины паренхимы в 37 ПЕ (25,8%) и неровность контура почек в 31 (21,6%) ПЕ (в 80% ПЕ с IV степенью ПМР и во всех ПЕ с ПМР V степени). Нарушение нормальной КМД выявлено в 43 ПЕ (30,1%) с ПМР II-V

степени, повышение эхогенности паренхимы и эхоплотности пирамид – в 47 ПЕ (32,9%) (табл. 2).

Таблица 2 – **Ультразвуковые параметры почечной структуры у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом**

Параметры	**Категории**	**Степень ПМР, n (%)**				
		I (n=7)	**II** (n=47)	**III** (n=57)	**IV** (n=15)	**V** (n=17)
Уменьшение размеров почки	нет	7 (100,0)	44 (93,6)	53 (93,0)	13 (86,7)	13 (76,5)
	есть	—	3 (6,4)	4 (7,0)	2 (13,3)	4 (23,5)
Уменьшение толщины паренхимы почки	нет	7 (100,0)	47 (100,0)	49 (86,0)	3 (20,0)	—
	есть	—	—	8 (14,0)	12 (80,0)	17 (100,0)
Контур почки	ровный	7 (100,0)	47 (100,0)	49 (86,0)	3 (20,0)	6 (35,3)
	неровный	—	—	8 (14,0)	12 (80,0)	11 (64,7)
Выраженность КМД	хорошая	7 (100,0)	43 (91,5)	45 (78,9)	2 (13,3)	3 (17,6)
	умеренная	—	4 (8,5)	12 (21,1)	11 (73,3)	9 (52,9)
	плохая	—	—	—	2 (13,3)	5 (29,4)
Эхогенность паренхимы	норма	6 (85,7)	43 (91,5)	44 (77,2)	3 (20,0)	—
	повышена	1 (14,3)	4 (8,5)	13 (22,8)	12 (80,0)	17 (100,0)

Примечание: n - число ПЕ; % - процент от числа

Из данных таблицы 2 видно, что с увеличением степени ПМР чаще встречались эхо-признаки структурных изменений почек: истончение паренхимы, неровность контура, нарушение КМД, наличие участков повышенной эхогенности. Структурных и функциональных изменений паренхимы контрлатеральной почки при одностороннем ПМР выявлено не было.

Ультразвуковое исследование почек в режиме ЦДК показало, что кровоток в 45 (31,4%) ПЕ со стороны ПМР прослеживался во всех отделах почки, в 54 (37,8%) ПЕ был незначительно обеднен в субкапсулярном слое при сохранном рисунке

сосудистого дерева, и в 34 (23,8%) ПЕ определялось диффузное обеднение внутрипочечного кровотока.

По данным ИВД нарушения интраренального кровотока отсутствовали в 10 (7,0%) ПЕ с ПМР. В остальных 133 ПЕ (93,0%) анализ спектрограмм кровотока в артериях почки выявил разные изменения гемодинамических показателей (V max, V min, IR).

В зависимости от характера изменений параметров допплерографии выделены три основных типа нарушений гемодинамики почки на стороне ПМР, являющихся отражением патологических состояний со стороны почечной паренхимы.

Первый тип изменений показателей внутрипочечной гемодинамики (45 ПЕ, 31,4%), характеризуется повышением скоростных показателей (V min, V max) кровотока и IR на магистральной и сегментарных артериях почки. При ЦДК интраренальный сосудистый рисунок прослеживался до кортикального слоя почечной паренхимы включительно.

При втором типе изменений допплерографического спектра почечного кровотока (54 ПЕ, 37,7%) отмечалось снижение Vmax на магистральной почечной артерии, снижение V max, V min и IR на уровне междолевых артерий почки. Снижение скоростных и резистивных показателей кровотока на междолевых артериях может являться ранним УЗ-маркером развития ишемии тубулоинтерстициальной ткани. Во всех 54 ПЕ с данным типом гемодинамики при ЦДК наблюдалось очаговое обеднение кровотока в кортикальном слое.

Третий тип нарушений гемодинамики почки на стороне ПМР (34 ПЕ, 23,7%) характеризуется падением допплерографических показателей ренального кровотока (скоростей и IR на сосудах разного уровня). При этом типе нарушения гемодинамики по результатам ЦДК наблюдалось диффузное обеднение интраренального сосудистого рисунка разной степени выраженности. Характеристика основных типов нарушения внутрипочечного кровотока у больных с ПМР основной группы представлена в таблице 3.

Изменения гемодинамики в виде обеднения интраренального сосудистого рисунка со снижением скоростных показателей кровотока и индексов

периферического сосудистого сопротивления, по-видимому, являются проявлением начальной стадии нефросклеротического процесса. Сохранение в нормальных пределах или снижение значений резистивных показателей кровотока может быть объяснено активацией механизмов артериовенозного шунтирования на юкстамедуллярном уровне [185].

Таблица 3 – **Характеристика внутрипочечной гемодинамики по результатам допплерографии у больных с ПМР основной группы**

Показатели допплерографии на сосудах разного уровня		**Типы нарушения ренальной гемодинамики**		
		I тип 45 ПЕ (M±m)	**II тип** 54 ПЕ (M±m)	**III тип** 34 ПЕ (M±m)
V max (м/сек)	М	0,711±0,006**	0,535±0,007**	0,327±0,013**
	С	0,365±0,006**	0,320±0,008**	0,264±0,011**
	МД	0,265±0,005*	0,163±0,003*	0,078±0,005*
V min (м/сек)	М	0,201±0,005**	0,176±0,006**	0,136±0,006**
	С	0,101±0,004**	0,076±0,007**	0,051±0,005**
	МД	0,101±0,011**	0,076±0,002**	0,058±0,004**
IR (м/сек)	М	0,707±0,005**	0,673±0,011**	0,688±0,007**
	С	0,730±0,010**	0,689±0,009**	0,664±0,011**
	МД	0,650±0,008	0,640±0,006	0,657±0,010
ЦДК		кровоток до капсулы	незначительное обеднение кровотока в подкапсульной зоне	умеренное и выраженное диффузное обеднение кровотока

Примечание: ПЕ- почечная единица; ЦДК – цветовое допплеровское картирование сосудов почек; Vmax - максимальная скорость кровотока в систолу (пиковая систолическая скорость кровотока); Vmin - минимальная скорость кровотока в диастолу (максимальная диастолическая конечная скорость кровотока); IR – индекс резистентности; М - магистальная артерия; С - сегментарная артерия; МД - междолевые артерии; *- статистически значимые различия показателей (p<0,01); **- статистически значимые различия показателей (p<0,001) (Н-критерий Краскела-Уоллиса)

При анализе значений допплерографических показателей в рамках каждого гемодинамического типа обращает внимание различная степень их изменений, что

свидетельствует о разной выраженности структурных нарушений в паренхиме почек.

Распределение типов гемодинамических нарушений среди пациентов с разной степенью ПМР представлено в таблице 4.

Таблица 4 – **Частота разных типов нарушения ренальной гемодинамики у пациентов с разной степенью ПМР**

Степень ПМР	**Число ПЕ n**	**Типы нарушения ренальной гемодинамики**		
		I тип ПЕ (%)	**II тип** ПЕ (%)	**III тип** ПЕ (%)
I	7	3 (42,8)	0 (0)	0 (0)
II	47	41 (87,2)	1 (2,1)	0 (0)
III	57	1 (1,7)	51 (89,4)	4 (7,0)
IV	15	0 (0)	2 (13,3)	13 (86,6)
V	17	0 (0)	0 (0)	17 (100)
Итого ПЕ n (%)	143 (100)	45 (31,4)	54 (37,8)	34 (23,8)

У пациентов с ПМР I-II степени превалировал первый тип нарушения гемодинамики (42,8% и 87,2% соответственно). Среди пациентов с ПМР III степени преобладал второй тип нарушения ренального кровотока (51 ПЕ; 89,4%). Практически во всех ПЕ с ПМР IV и V степени допплерометрические характеристики соответствовали третьему типу нарушения почечной перфузии.

Выявлены статистически значимые различия максимальной (V max) и минимальной (V min) скорости кровотока в сосудах разного калибра при ПМР I-V степени ($p < 0,05$). С увеличением степени ПМР отмечена тенденция к снижению V max, V min скорости кровотока на магистральной, сегментарных и междолевых артериях почек.

В 32 (31,6%) ПЕ с ПМР IV и V степени максимальная скорость кровотока (V max) на магистральной артерии была в 2 раза ниже, чем в 54 (53,4%) ПЕ с ПМР I и II степени ($p<0,05$). На сегментарных артериях по мере повышения степени ПМР максимальная скорость снижалась на 25,6% – с 0,39 (0,32-0,41) м/сек при ПМР I степени до 0,29 (0,22-0,31) м/сек при V степени ПМР ($p<0,05$). Наиболее выраженная тенденция к снижению систолического кровотока (Vmax) отмечена на

уровне междолевых артерий (p<0,001), у пациентов с ПМР III степени значения V max были более чем в 1,5 раза ниже, а у пациентов с ПМР V степени – более чем в 5 раз ниже по сравнению с детьми с ПМР I и II степени (p<0,001) (рис. 7).

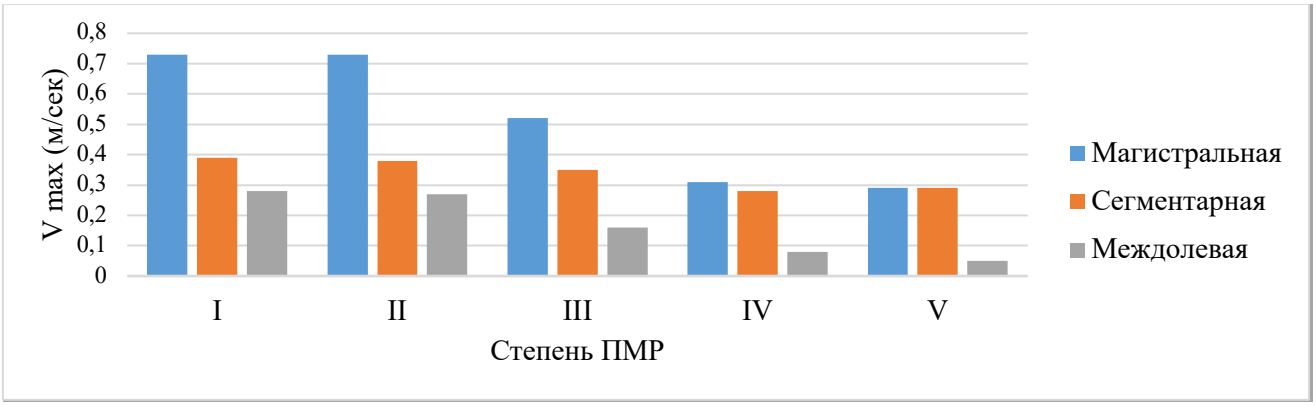


Рисунок 7 – **Средние значения показателей максимальной скорости кровотока (V max) на магистральной, сегментарных и междолевых артериях у детей с разной степенью ПМР**

Средние значения минимальной диастолической скорости (V min) на магистральной артерии были наиболее высокими у детей с ПМР I [0,19 (0,19-0,26) м/сек] и II степени [0,19 (0,17-0,23) м/сек] в сравнении с ПМР IV и V степени [0,08 (0,05-0,11) м/сек] (p<0,05) (рис. 8).

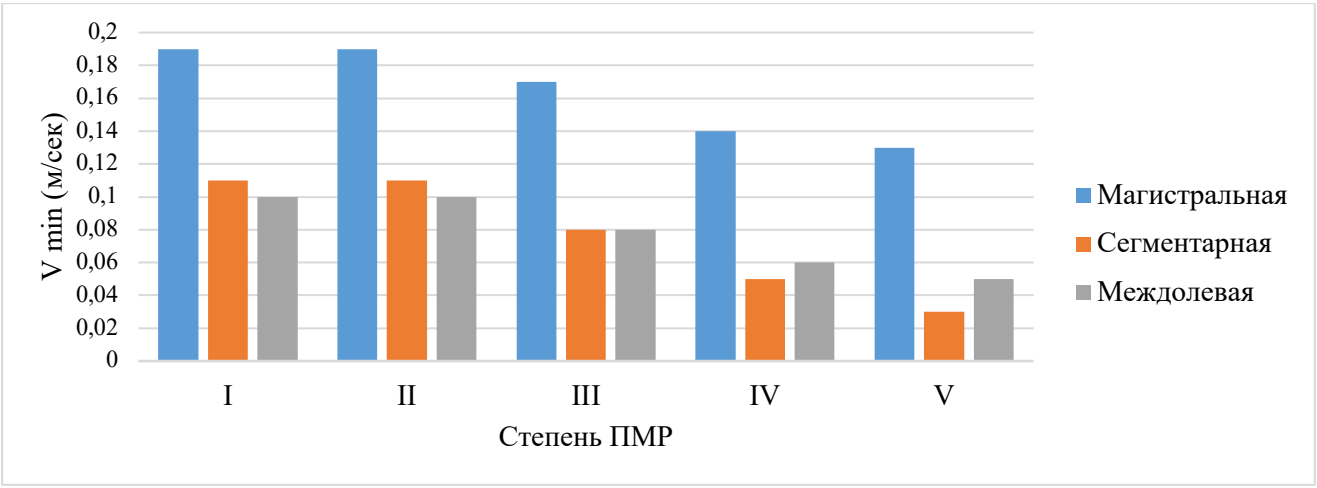


Рисунок 8 – **Средние значения показателей минимальной скорости кровотока (V min) на магистральной, сегментарных и междолевых артериях у детей с разной степенью ПМР**

На сегментарных артериях по мере повышения степени ПМР значения V min снижались в 3 раза – с 0,11 (0,06-0,15) м/сек при ПМР I степени до 0,03 (0,03-0,04) м/сек при ПМР V степени (p<0,001). Также отмечена тенденция к снижению V min на междолевых артериях в ПЕ с высокой степенью IV и V степенью ПМР: V min была в 2 раза ниже, чем у детей с ПМР I степени (p<0,001).

Помимо исследования скорости интраренального кровотока проведена оценка изменений резистентных показателей (IR) на различных уровнях ветвления почечной артерии в зависимости от степени ПМР (рис. 9).

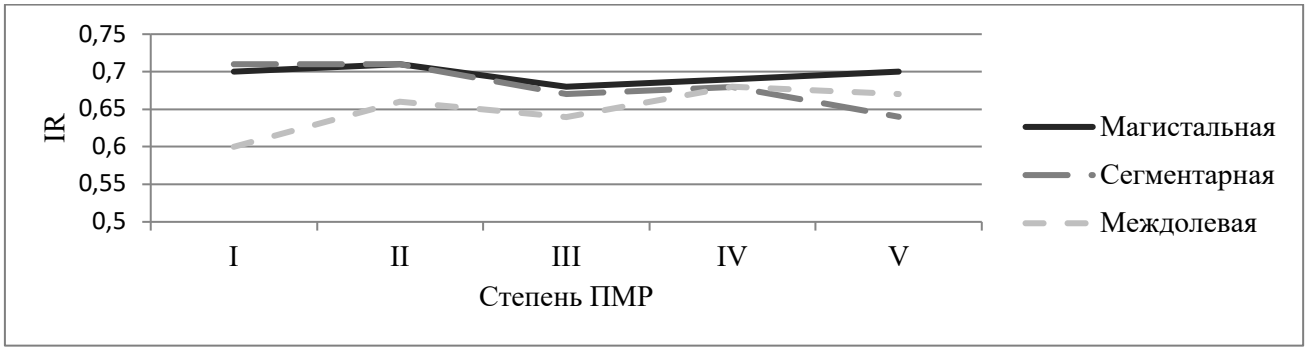


Рисунок 9 – **Средние значения индекса резистентности на магистральной, сегментарных и междолевых артериях в зависимости от степени пузырно-мочеточникового рефлюкса**

Анализ полученных данных показал тенденцию к снижению средних значений IR на магистральной и сегментарных артериях в ПЕ с высокой IV и V степенью ПМР (p <0,03). Однако, на уровне междолевых артерий статистически значимое снижение IR отмечено только у детей с ПМР III степени, а у пациентов с IV и V степенью рефлюкса средние значения IR были значимо выше, чем при III степени ПМР (p <0,05).

Типы выделенных гемодинамических нарушений по своим характеристикам в определенной степени согласуются с данными УЗИ почек в В-режиме.

При первом типе отсутствовали явные признаки структурных изменений почечной паренхимы. При II типе нарушения гемодинамики снижение КМД отмечено в 18,5% ПЕ (10 из 54 ПЕ) при этом повышение эхоплотности паренхимы и обеднение кровотока в подкапсульной зоне регистрировалось во всех сегментах

почек. При III типе нарушения внутрипочечного кровотока в 79,4% случаев (27 из 34 ПЕ) снижение КМД и повышение эхогенности сопровождалось неровностью контуров почек и уменьшением толщины паренхимы в среднем сегменте.

Выделенные типы нарушения ренальной гемодинамики были сопоставлены не только с УЗИ параметрами почек в В-режиме, но и с результатами ЭУ и СНСГ для комплексной оценки структурно-функционального состояния паренхимы органа.

3.2. Определение мультифакторной переменной для диагностики и оценки выраженности повреждения почечной паренхимы при ПМР на основе применение кластерного анализа

Для создания единого критерия оценки был проведен кластерный анализ k – средних параметров сонографических и рентгенорадиологических методов диагностики почек основной выборки пациентов. В алгоритм были включены следующие переменные: контур почек, толщина паренхимы почек, эхогенность паренхимы, КМД, Vмах магистральная артерия, Vmin магистральная артерия, IR магистральная артерия, Vмах сегментарная артерия, Vmin сегментарная артерия, IR сегментарная артерия, Vмах междолевая артерия, Vmin междолевая артерия, IR междолевая артерия; функция ПЕ по ЭУ, количество очагов гипофиксации РФП в паренхиме ПЕ и функциональная ее активность (по ИИЗ) при СНСГ.

Выбор метода кластеризации основывался на необходимости определения средних значений параметров для градации степени изменений структурно-функционального состояния паренхимы на стороне ПМР. Данные каждой ПЕ были нормированы для устранения проблемы размерностей. Количественные переменные (допплерографические показатели ренального кровотока) были представлены в виде средних значений, а качественные (УЗ параметры почек в В-режиме, результаты СНСГ и экскреторной урографии) в виде абсолютных чисел (0, 1, 2, 3).

Применение алгоритма k-средних позволило разделить 143 ПЕ на четыре кластера по совокупности структурно-функциональных и гемодинамических показателей. Кластеризация проводилась на основании принципа максимального сходства объектов (почек) внутри каждого кластера по отношению к центроиду,

который соответствует среднему значению характеристик ПЕ, вошедших в этот кластер (группу) (рис. 10).

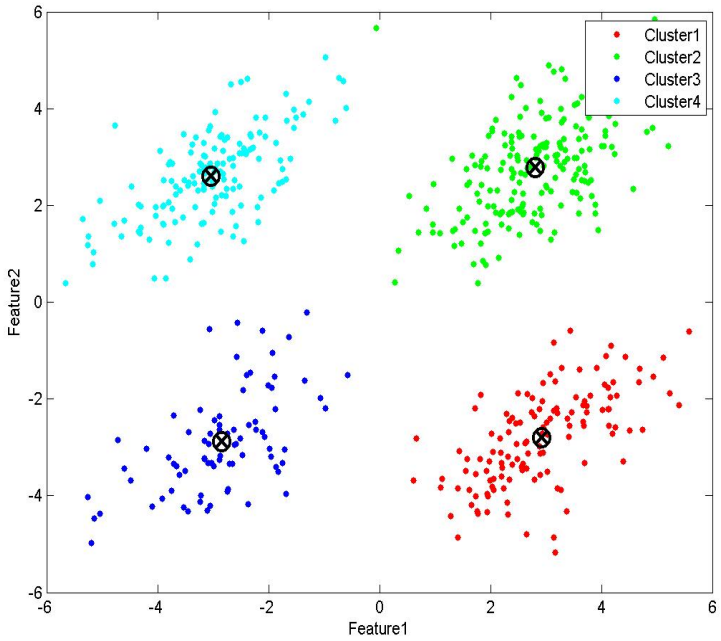


Рисунок 10 - **Итоги кластеризации К-средних для К=4**

Качество распределения ПЕ по кластерам определялось силуэтной мерой связанности. Силуэтный коэффициент равный единице (1) означает, что все наблюдения расположены точно в центрах их кластеров, (−1) - все наблюдения расположены в центрах некоторых других кластеров, а значение ноль (0) указывает, что наблюдения расположены в среднем на равных расстояниях от центра их кластера и центра ближайшего кластера.

Силуэтный коэффициент находился в диапазоне 0,4–0,6 (0,537), что характеризует качество разделения кластеров как хорошее (рис. 11).



Рисунок 11 – **Силуэтная мера связанности кластеров**

Для оценки точности проведенной кластеризации для всех количественных параметров ренальной гемодинамики был посчитан критерий равенства групповых средних – лямбда Уилкса (λ), по значению которого можно было определить, значимо ли различаются между собой средние значения показателей в исследуемых кластерах или нет. Близость λ к 1 указывает на значительное сходство внутрикластерного распределения и снижение точности проведенной кластеризации (табл. 5).

Таблица 5 – **Критерии равенства групповых средних допплерографических показателей ренальной гемодинамики**

Диагностические параметры	**λ**	**p**
V max магистральная артерия (м/с)	0,513	<0,001
V min магистральная артерия (м/с)	0,642	<0,001
IR магистральная артерия	0,899	0,779
V max сегментарная артерия (м/с)	0,614	<0,001
V min сегментарная артерия (м/с)	0,875	<0,001
IR сегментарная артерия	0,613	<0,001
V max междолевая (м/с)	0,658	<0,001
V min междолевая (м/с)	0,861	0,028
IR междолевая артерия	0,553	<0,001

Примечание: λ -Лямбда Уилкса; p- статистически значимые различия показателей (p <0,05)

Согласно данным таблицы, все параметры, кроме IR магистральная артерия (p=0,779) и Vmin междолевая артерия (p=0,028) значимо различались (p<0,001). Лямбда Уилкса (λ) для IR магистральная артерия (λ=0,899) и Vmin междолевая артерия (λ=0,861) составила более 0,8, поэтому данные параметры были исключены из кластеров.

В таблице 6 представлены средние квадратичные значения количественных и качественных показателей, на основе которых были выделены кластеры.

Таблица 6 - **Кластеризация параметров, характеризующих степень структурно-функциональных изменений паренхимы почек**

№ независимой переменной	Независимые переменные	Средние значения переменных по каждому выделенному кластеру			
		Кластер 1 (34 ПЕ)	**Кластер 2 (57 ПЕ)**	**Кластер 3 (43 ПЕ)**	**Кластер 4 (9 ПЕ)**
1	V max магистральная артерия (м/с)	0,586	0,541	0,442	0,385
2	V min магистральная артерия (м/с)	0,210	0,189	0,156	0,216
3	V max сегментарная артерия (м/с)	0,348	0,320	0,311	0,300
4	V min сегментарная артерия (м/с)	0,092	0,077	0,075	0,068
5	IR сегментарная артерия	0,549	0,689	0,706	0,726
6	V max междолевая артерия (м/с)	0,193	0,146	0,182	0,077
7	IR междолевая артерия	0,642	0,632	0,652	0,660
8	Толщина паренхимы почек	0	0	0	1
9	Контур почек	0	0	1	1
10	Кортико-медуллярная дифференцировка (КМД)	0	0	1	2
11	Эхогенность паренхимы	0	0	1	1
12	Количество очагов гипофиксации РФП и функция паренхимы ПЕ (ИИЗ) по СНСГ	0	1	2	3
13	Функция ПЕ по экскреторной урографии (ЭУ)	0	0	1	1

Примечание: качественные параметры оценивались по степени отклонения из значений от показателей нормы. Уменьшение толщины паренхимы почек: 0 - нет, 1 - есть. Контур почки: 0 - ровный, 1 - неровный. КМД: 0 - выражена хорошо, 1 - выражена удовлетворительно, 2 - не выражена. Эхогенность паренхимы: 0 - норма, 1 - повышена. Степень выраженности очаговых изменений паренхимы и функция почки (ИИЗ) по СНСГ: 0 - отсутствие изменений, накопление РФП не снижено; 1 - наличие не более трех очагов гипофиксации РФП, ИИЗ - норма; 2 - три и более очага снижения интенсивности фиксации РФП с сохранением между ними неизмененной почечной паренхимы, снижение ИИЗ РФП до 15%; 3 - более трех очагов снижения накопления РФП с диффузными изменениями паренхимы между ними, снижение захвата РФП по ИИЗ более 15%. Функция ПЕ по ЭУ: 0 - функция почечной паренхимы не изменена; 1 - функция снижена.

Кластеры различались паттерном изменений в качественных параметрах ультразвуковой (В-режим) и рентгенорадиологической оценки структуры и функциональной активности почечной паренхимы. Общий профиль (совокупность) средних значений количественных и качественных показателей каждого кластера определял мультифакторную переменную – критерий, характеризующий степень влияния ПМР на почку, где 1 – норма, 4 – выраженная ренальная дисфункция.

Повреждение паренхимы почек характерно для 2, 3 и 4 кластера. Тяжесть структурно-функциональных изменений почек возрастает от второго к четвертому кластеру.

Первый кластер имеет нормальные значения структурно-функциональных и гемодинамических показателей почек (34 ПЕ). Кластер 2 близок к первому по средним значениям показателей ренального кровотока, но имеет очаги гипофиксации РФП (не более трех) на сцинтиграммах, с учетом всех классифицируемых параметров соответствовал незначительным изменениям почечной паренхимы (57 ПЕ). Кластеры 3 и 4 имеют более высокие показатели морфофункциональных отклонений и различаются между собой степенью их выраженности. Кластер 4 характеризует большая выраженность повреждения почек (диффузные изменения паренхимы, более трех очагов гипофиксации РФП, снижение захвата РФП по ИИЗ более 15%), тогда как в кластере 3 - при наличии трех и более очагов гипофиксации РФП с сохранением неизмененной паренхимы между ними снижение ИИЗ РФП составляет менее 15%. Средние значения отдельных показателей ренального кровотока в кластере 4 были выше (V min магистральная, междолевая артерия; IR магистральная, сегментарная и междолевая артерия) или ниже (V мах магистральная, сегментарная, междолевая артерия; V min сегментарная артерия), в сравнении с 3-м кластером. В зависимости от значений переменных кластер 3 (43 ПЕ) соответствовал умеренным, а кластер 4 (9 ПЕ) – выраженным изменениям структуры, функции и гемодинамики ПЕ на стороне ПМР.

Таким образом, применение метода кластеризации множества количественных и качественных данных методов визуализации почек позволило выделить 4 кластера ПЕ, отличающихся тяжестью изменения структуры и гемодинамики паренхимы органа. Мультифакторный критерий оценки выраженности повреждения почек каждого кластера в последующем будет использован в качестве выходного параметра нейронной сети стратификации риска неблагоприятного течения ПМР.

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

Для выявления и определения выраженности повреждения почечной паренхимы при разной степени ПМР в моче из мочевого пузыря исследована панель биомаркеров (IL-8, IL-18, MCP-1, VEGF, TGF-ßl), участвующих в различных патофизиологических процессах.

В ходе исследования разработан способ диагностики повреждения почек у детей с ПМР (патент РФ на изобретение № 2814399 от 28.02.2024 г.) [30].

Для определения различий в профиле биомаркеров мочи пациентов основной группы (n=101) были использованы референсные средние значения показателей исследуемых маркеров у здоровых детей разного возраста и пола (группа контроля, n=37) без признаков заболевания почек, которые были приняты за норму.

Исследования биомаркеров повреждения паренхимы почек у пациентов с ПМР показали статистически значимые различия в концентрации всех маркеров (IL-8, IL-18, MCP-1, VEGF, TGF-ßl) по сравнению с детьми группы контроля ($p<0,001$). Значения медиан уровней исследуемых биомаркеров были в 3-4 раза выше, чем в контроле.

Концентрации биомаркеров варьировали в широких пределах, их распределение носило непараметрический характер, поэтому данные в табл. 5 представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Результаты сравнительного анализа уровней мочевых биомаркеров в норме и при ПМР представлены в таблице 7.

Таблица 7 – **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;324,7]	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)

При сопоставлении уровней экскреции биомаркеров с возрастом пациентов с ПМР установлено значимое повышение IL-8 в моче только у детей до года ($p<0,001$) (табл. 8).

Таблица 8 –**Сравнительный анализ уровней биомаркеров в моче у детей основной группы в зависимости от возраста (n=101)**

Возраст 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)
1-12 мес (n=16)	89,00 [83,87;114,00]	32,00 [25,25;45,32]	164,00 [147,10;346,22]	166,5 [123,50;301,25]	41,35 [36,90;68,25]
1-5 лет (n=47)	65,90 [45,00;82,20]	38,60 [27,80;43,50]	302,00 [172,00;395,00]	220,00 [120,00;360,00]	46,21 [32,90;65,40]
> 5 лет (n=38)	60,80 [40,70;95,77]	32,00 [19,48;48,00]	239 [187,00;341,40]	213,50 [120,00;330,00]	37,00 [28,90;58,73]
p	0,001	0,384	0,061	0,716	0,134

Примечание: Me – медиана, Q1 - нижний квартиль, Q3 - верхний квартиль; p – уровень значимости различий (H-критерий Краскела-Уоллиса)

Сравнительный анализ содержания биомаркеров в зависимости от пола ребенка с ПМР показал, что уровни IL-8, IL-18, MCP-1 и TGF-ßl статистически значимо не различались у мальчиков и девочек. Медианные значения

концентрации VEGF были в 1,5 раза выше у девочек, чем у мальчиков (244,0 пг/мл и 153,0 пг/мл, соответственно, p =0,006) (табл. 9).

Таблица 9 – **Сравнительный анализ уровней биомаркеров в моче у детей основной группы в зависимости от пола**

Пол	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)
М (n=36)	79,70 [53,70;104,75]	32,00 [24,70;44,15]	232,00 [160,50;373,80]	153,00 [108,30; 260,00]	44,60 [36,40; 63,80]
Д (n=65)	66,40 [48,90; 89,00]	36,10 [27,80; 46,20]	281,00 [179,00;394,00]	244,00 [137,40;357,00]	38,80 [29,80; 61,20]
p	0,208	0,556	0,206	0,006	0,118

Примечание: М – мальчики, Д – девочки*;* ПЕ – почечная единица; Me – медиана, Q1 - нижний квартиль, Q3 - верхний квартиль; p – уровень значимости различий (H-критерий Краскела-Уоллиса)

Не было обнаружено статистически значимых различий (p>0,05) между концентрациями в моче исследуемых биомаркеров у пациентов с односторонним и двусторонним ПМР (табл. 10).

Таблица 10 – **Сравнительный анализ уровней биомаркеров в моче у детей основной группы в зависимости от сторонности ПМР**

Мочевые биомаркеры	**Уровни экскреции биомаркеров почечного повреждения (Me [Q1; Q3])**		**p**
	Односторонний ПМР (n=59)	**Двусторонний ПМР (**n=42)	
IL-8 (пг/мл)	74,55 [51,47;90,65]	75,60 [43,60;94,40]	0,903
IL-18 (пг/мл)	36,45 [26,80;46,15]	32,12 [24,70;43,50]	0,433
MCP-1 (пг/мл)	283,85 [154,15;353,75]	253,00 [172,00;390,00]	0,669
VEGF (пг/мл)	244,50 [124,00;328,25]	201,00 [120,00;323,00]	0,320
TGF-ßl (нг/мл)	40,45 [29,97;54,85]	43,40 [32,90;67,50]	0,139

Примечание: Me – медиана, Q1 - нижний квартиль, Q3 - верхний квартиль; p -уровень значимости различий (H-критерий Краскела-Уоллиса)

Сравнительный анализ исследуемых биомаркеров в зависимости от степени ПМР также показал отсутствие статистически значимых различий в уровнях повышения их экскреции (концентраций) (p >0,05) (табл. 11).

Таблица 11 **- Сравнительный анализ уровней биомаркеров в моче у детей основной группы с разной степенью ПМР**

Степень ПМР	**Уровни экскреции биомаркеров почечного повреждения (Me [Q1; Q3])**				
	IL-8 (пг/мл)	**IL-18** (пг/мл)	**MCP-1** (пг/мл)	**VEGF** (пг/мл)	**TGF-ß1** (нг/мл)
I (ПЕ=7)	86,40 [69,20;92,80]	42,60 [22,19;48,50]	259,00 [203,65;296,50]	260,00 [183,25;309,50]	48,90 [38,00;63,86]
II (ПЕ=47)	75,60 [49,95;91,20]	36,10 [23,10;44,50]	207,00 [151,10;392,00]	207,00 [102,00;291,00]	40,30 [29,85;59,85]
p	0,873	0,966	0,238	0,137	0,870
III (ПЕ=57)	64,55 [46,00;94,00]	32,06 [26,47;43,80]	296,00 [213,00;396,75]	240,00 [151,00;361,82]	44,00 [32,60;66,15]
p	0,736	0,609	0,397	0,432	0,254
p_1	0,366	0,344	0,576	0,155	0,245
IV (ПЕ=15)	87,00 [51,30;114,00]	35,70 [26,20;48,00]	197,00 [164,00;264,60]	198,00 [120,00;220,00]	42,00 [33,40;46,50]
p	0,535	0,365	0,466	0,568	0,186
p_1	0,176	0,245	0,252	0,452	0,197
p_2	0,256	0,478	0,366	0,466	0,326
V (ПЕ=17)	70,50 [57,00;108,00]	41,80 [30,20;44,80]	253,00 [160,00;366,60]	145,00 [113,00;286,00]	40,70 [37,70;59,30]
p	0,873	0,966	0,238	0,137	0,870
p_1	0,265	0,767	0,565	0,356	0,348
p_2	0,366	0,672	0,865	0,256	0,543
p_3	0,293	0,356	0,655	0,412	0,462

Примечание: Me – медиана, Q1 - нижний квартиль, Q3 - верхний квартиль; p- уровень значимости различий по отношению к показателям детей с ПМР I степени; p_1- уровень значимости различий по отношению к показателям детей с ПМР II степени; p_2- уровень значимости различий по отношению к показателям детей с ПМР III степени; p_3- уровень значимости различий по отношению к показателям детей с ПМР IV степени (U-критерий Манна-Уитни)

При сравнении раздельно собранных проб мочи из мочевого пузыря и из лоханки почки на стороне ПМР у 26 пациентов статистически значимых различий в медианных значениях уровней биомаркеров не выявлено (p>0,05) (табл. 12).

Таблица 12 – **Сравнительный анализ уровней биомаркеров при раздельном сборе мочи из мочевого пузыря и лоханки почки на стороне ПМР (n=26)**

Проба мочи	**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)
Моча из МП	59,20 [27,87;81,00]	35,80 [27,87;44,77]	249,00 [148,07;374,00]	226,00 [143,75;292,00]	32,90 [12,83;54,00]
Моча из ПЕ	67,25 [51,02;86,52]	38,50 [30,07;47,30]	263,05 [225,12;349,50]	259,20 [212,67;280,50]	34,40 [24,09;42,70]
p	0,441	0,380	0,395	0,342	0,837

Примечание: p -уровень значимости различий (H-критерий Краскела-Уоллиса)

Таким образом, по результатам определения мочевых маркеров повреждения почечной паренхимы выявлены достоверные изменения (повышение) их уровней у детей с ПМР по сравнению с группой контроля. Концентрация всех исследуемых в моче биомаркеров при ПМР варьирует в широких пределах, значимо не зависит от степени и сторонности ПМР, от возраста пациентов, а также указывает на разную выраженность структурно-функциональных изменений тубулоинтерстиция почек. Уровни маркера ангиогенеза VEGF были выше у девочек по сравнению с мальчиками. Наблюдаемое повышение мочевого уровня IL-8 у 14 (13,8%) детей в возрасте до одного года, возможно, обусловлено частыми рецидивами фебрильных ИМП, характерных для данной возрастной группы, особенно для пациентов с высокой IV-V степенью рефлюкса.

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

Проведена детальная оценка диагностической значимости исследуемого спектра мочевых биомаркеров морфофункционального состояния почек в отношении предикции характера и степени выраженности патологических процессов в почечной паренхиме у пациентов с ПМР.

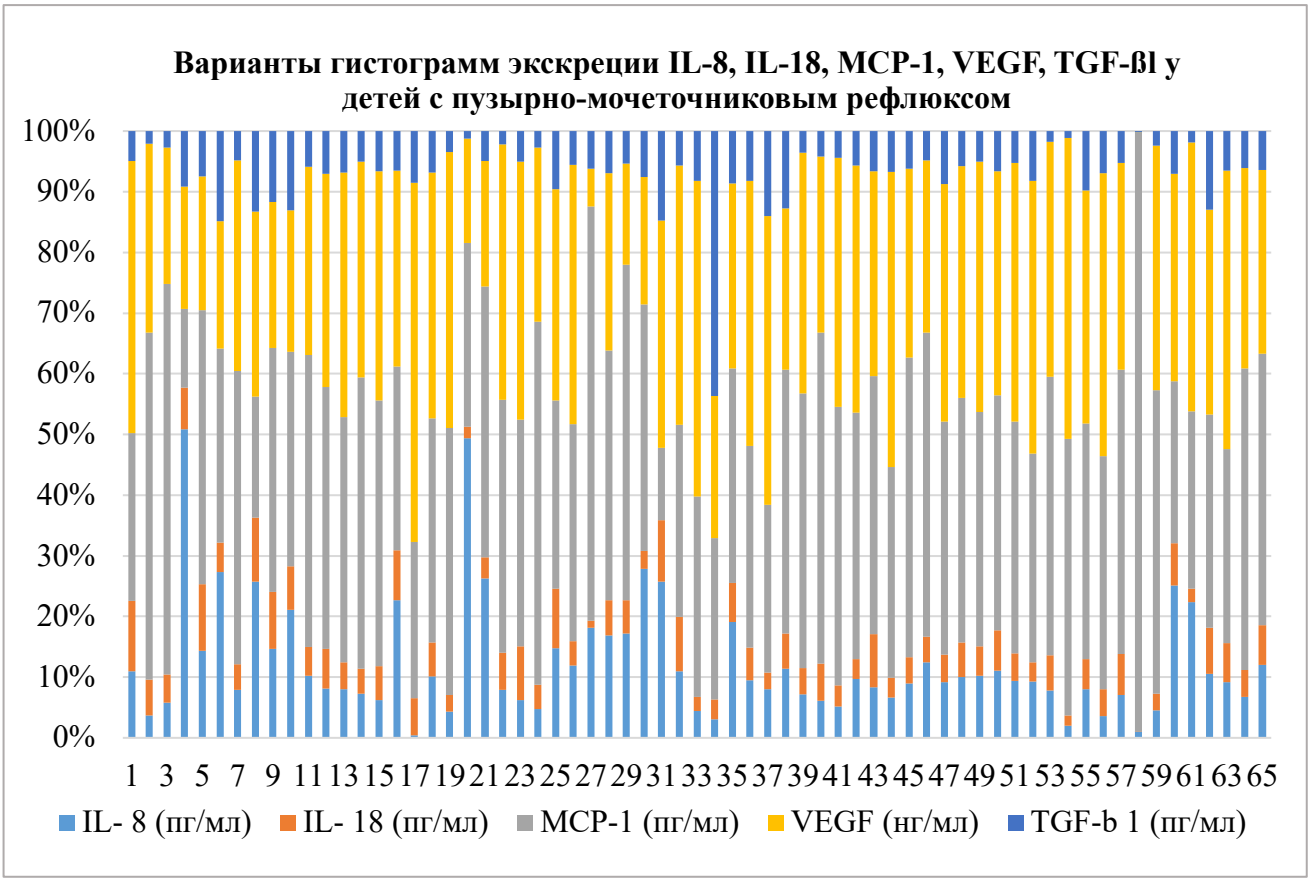
Повышение уровней всех исследуемых мочевых биомаркеров выявлено у 63 из 101 (62,3%) пациента, из них 3 детей (3,0%) с рефлюксом I степени, 12 (11,8%) со II степенью, 32 (31,7%) с III, 7 (6,9%) с IV и 9 (8,9%) с V степенью ПМР. В остальных 38 (37,6%) наблюдениях отмечено повышение одного или нескольких маркеров. Высокая экскреция IL-8 определялась у 94,0% детей, IL-18 – у 91,1%, MCP-1 – у 85,1% детей, VEGF – у 76,2%, TGF-ßl – у 87,1% больных (табл. 13).

Таблица 13 – **Частота повышенных уровней экскреции отдельных биомаркеров в моче у пациентов основной группы с разной степенью ПМР**

Степень ПМР	Число детей n (%)	Частота повышения мочевого уровня биомаркера, n (%)				
		IL-8	IL-18	MCP-1	VEGF	TGF-ßl
I	3 (3,0)	3 (3,0)	3 (3,0)	3 (3,0)	3 (3,0)	3 (3,0)
II	26 (25,7)	23 (22,8)	22 (21,8)	19 (18,8)	14 (13,9)	23 (22,8)
III	44 (43,6)	42 (41,5)	41 (40,6)	39 (38,6)	37 (36,6)	38 (37,6)
IV	13 (12,9)	12 (11,9)	11 (10,9)	10 (9,9)	8 (7,9)	9 (8,9)
V	15 (14,8)	15 (14,8)	15 (14,8)	15 (14,8)	15 (14,8)	15 (14,8)
Итого n (%)	101 (100)	95 (94,0)	92 (91,1)	86 (85,1)	77 (76,2)	88 (87,1)

Полученные результаты явились основанием для построения гистограмм индивидуального профиля мочевых биомаркеров пациентов основной группы

(n=101) с целью оценки особенностей распределения IL-8, IL-18, MCP-1, VEGF, TGF-ßl по уровням их экскреции (рис. 12).



Примечание: ось (X) – число пациентов с ПМР, ось (У) – уровень мочевых биомаркеров (%)

Рисунок 12 – **Гистограммы индивидуального профиля мочевых биомаркеров у детей основной группы (n=101)**

Представленная объединенная гистограмма демонстрирует разные соотношения уровней изменения концентрации изучаемых маркеров (IL-8, IL-18, MCP-1, VEGF, TGF-ßl) и направление их сдвигов, что может указывать на гетерогенность тубулоинтерстициального повреждения почек (ТИПП) у детей на момент обследования вне зависимости от степени ПМР, их возраста и пола ($p>0,05$).

Проведение корреляционного анализа выявило ряд взаимосвязей между мочевыми уровнями маркеров воспаления, ангиогенеза и фиброгенеза. Корреляционные связи между значениями изучаемых мочевых биомаркеров представлены в таблице 14.

Таблица 14 – **Сила корреляции (r) между уровнями экскреции мочевых маркеров повреждения почечной паренхимы у детей основной группы (n=101)**

Биомаркеры	IL-8	IL-18	MCP-1	VEGF	TGF-ßl
IL-8	—	0,02	0,43***	0,01	0,05
IL-18	—	—	0,36**	0,53***	0,39**
MCP-1	—	—	—	0,41**	0,31*
VEGF	—	—	—	—	0,40**
TGF-ßl	—	—	—	—	—

Примечание: r - значения коэффициента корреляции Пирсона $\chi 2$; *- статистически значимые различия показателей ($p<0,05$); **- статистически значимые различия показателей ($p<0,01$); ***- статистически значимые различия показателей ($p<0,001$)

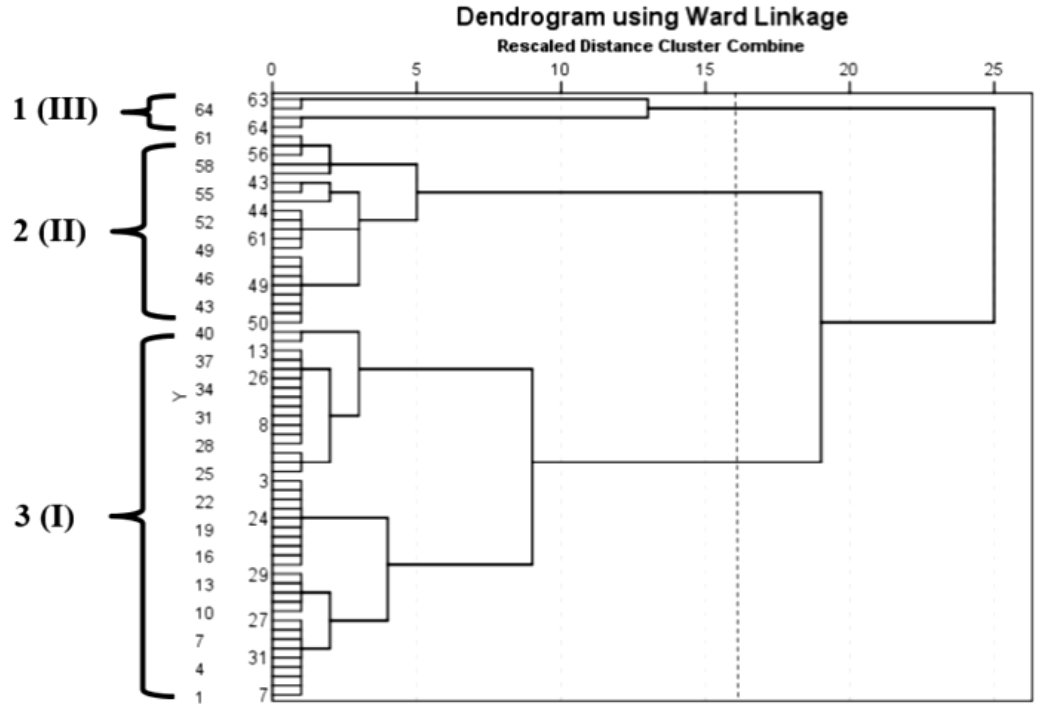
Установлена положительная связь между уровнями IL-8, MCP-1 ($p<0,001$) и IL-18, MCP-1, VEGF, TGF-ßl ($p<0,05$). При запуске механизмов повреждения ткани почек наблюдается каскадное повышение экскреции биомаркеров и инициация тропных патофизиологических процессов воспаления, ишемии и фиброза. Сила связи и ее значимость позволяет расценить усиление продукции медиаторов ангиогенеза как реактивный процесс в ответ на воспалительные изменения с последующим увеличением экскреции TGF-β1.

Выявленная на объединенных гистограммах вариабельность, разнотипность индивидуальных профилей биомаркеров не позволяет судить о степени повреждения почечной паренхимы у больных с ПМР на момент обследования. С этой целью применен многомерный статистический анализ, который позвонил объединить пациентов в подгруппы (кластеры) по схожести уровней маркеров (паттерны).

С помощью иерархической (древовидной) кластеризации по методу Уорда объединение проводилось не по каждому отдельному маркеру, а по индивидуальным профилям (IL-8, IL-18, MCP-1, VEGF, TGF-ßl), при этом профили в одном паттерне были максимально «схожи», а в разных – максимально «отличными».

На начальном этапе анализа два ближних кластера объединялись в один, далее процесс продолжался до тех пор, пока не образовалось наименьшее число кластеров. Уровень деления оценивался по дистанции между средними значениями расстояний между маркерами из выделенных кластеров.

Последовательность их объединения представлена в виде древовидной диаграммы (рис. 13).



Примечание: ось Y – расстояние между кластерами, ось X – количество пациентов под веткой дерева

Рисунок 13 – **Дендрограмма кластеризации основной группы детей с ПМР в зависимости от профиля биомаркеров в моче**

При расстоянии (высоте слияния) 2100 под вертикалью образуется три кластера пациентов с ПМР со свойственными им паттернами (I, II, III) профиля мочевых биомаркеров почечного повреждения.

В результате кластерного анализа скрытых связей между уровнями экскреции мочевых биомаркеров выделены 3 паттерна профилей биомаркеров, определяющих степень тубулоинтерстициального повреждения почечной паренхимы (ТИПП): легкую (I), умеренную (II) и выраженную (III) степень. Характеристика паттернов представлена в таблице 15.

Таблица 15 – **Характеристика паттернов уровней биомаркеров мочи, определяющих степень тяжести повреждения почечной паренхимы у детей с ПМР (n=101)**

Степень ТИПП	Индивидуальные профили мочевых биомаркеров					Число детей n (%)
	IL-8 (пг/мл)	IL-18 (пг/мл)	MCP-1 (пг/мл)	VEGF (пг/мл)	TGF-ßl (нг/мл)	
I	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)
II	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)
III	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: I II III*- статистически значимые различия показателей (p<0,01);

**- статистически значимые различия показателей (p<0,001) (H-критерий Краскела-Уоллиса)

Кластер больных с первым (I) паттерном включал наибольшее число детей (n=62; 61,4%) с одно- (n=37) и двусторонним (n=25) ПМР I-V степени, с соотношением мальчиков и девочек 1:2 (30,6% и 69,4% соответственно). Средние показатели уровней экскреции всех исследуемых мочевых биомаркеров (IL-8, IL-18, MCP-1, VEGF, TGF-β1) в их профиле были ниже по сравнению с пациентами второго и третьего кластеров (p<0,001). Представленные результаты расценивались как легкая степень ТИПП.

Промежуточные значения уровней биомаркеров соответствовали кластеру со вторым (II) паттерном, в который вошли пациенты (n=35; 34,6%) с одно- (n=22) и двусторонним (n=13) ПМР I-V степени; из них 74,3% мальчиков (n=26). Уровни маркеров воспаления, фиброгенеза имели средние значения в сравнении с I и III паттернами, при этом экскреция VEGF была в 1,8 раз выше, чем в III паттерне (p<0,001). Профиль паттерна трактовался как умеренная степень ТИПП.

Кластер детей с третьим (III) паттерном включал 4 пациента (4,0%) мужского пола с двусторонним ПМР III степени. Основные характеристики этого паттерна:

более высокие значения показателей всех биомаркеров. Средние уровни IL-8 были повышены в 3-4 раза ($p<0,01$), IL-18 в 1-1,5 раза ($p<0,01$), MCP-1 в 2,5-5 раз ($p<0,001$), а уровень экскреции TGF-ßl в 10-17 раз ($p<0,001$) по сравнению с I и II паттернами, что расценивалось как выраженное повреждение паренхимы почек.

Таким образом, использование кластерного анализа уровней биомаркеров позволило оценить наличие и степень выраженности тубулоинтерстициального повреждения почечной паренхимы при ПМР без проведения инвазивных методов обследования. Объяснением разной выраженности ТИПП среди детей с одинаковой степенью ПМР могут быть особенности уродинамики (повышение уретерального и лоханочного давления), определяющиеся продолжительностью и интенсивностью рефлюкса [113].

3.4. Изучение взаимосвязи уровней биомаркеров мочи с клинико-лабораторными данными и результатами визуализирующих методов исследования структурно-функционального состояния почек пациентов с ПМР

Проведен корреляционный анализ уровней экскреции биомаркеров мочи с основными клиническими, лабораторными, ультразвуковыми и рентгенологическими данными, полученными при обследовании пациентов с разной степенью ПМР.

Проведен корреляционный анализ уровней экскреции биомаркеров мочи с основными клиническими, лабораторными, ультразвуковыми и рентгенологическими данными, полученными при обследовании пациентов с разной степенью ПМР.

Между частотой рецидивирующих фебрильных ИМС и уровнями мочевой экскреции IL-8 ($r=0,44$, $p<0,01$) и MCP-1 ($r=0,51$, $p<0,01$) определена прямая связь: воспалительный процесс в тубулоинтерстициальной ткани почек при ПМР протекает более интенсивно при наличии частных обострений инфекций верхних мочевых путей. Отмечена прямая корреляционная связь высокого уровня значимости между повышением VEGF (пг/мл) и количеством рецидивирующих фебрильных ИМС ($r=0,56$, $p<0,001$).

Данные анамнеза, параметры лабораторных и визуализирующих методов исследования были проанализированы внутри выделенных кластеров и сопоставлены друг с другом (табл.16).

Проведенный анализ не установил значимых отличий по исследуемым диагностическим параметрам между кластерами, кроме факта наличия ИМС ($p<0,05$) в анамнезе и числа их рецидивов ($p<0,05$). С увеличением частоты фебрильных ИМС повышалась степень ТИПП у пациентов с представленными паттернами уровней биомаркеров ($p<0,05$).

Таблица 16 – **Характеристика пациентов выделенных кластеров**

Параметры	**Основная группа (n=101)**	**Кластер 1 (n=62)**	**Кластер 2 (n=35)**	**p**	**Кластер 3 (n=4)**	**p**	**p_1**
Возраст, мес	59,0 [32,5;85,0]	57,0 [34,0;80,0]	45,0 [30,0;72,0]	0,496	57,0 [34,0;80,0]	0,549	0,614
Пол:							
Девочки, n (%)	65 (64,4)	43 (30,6)	9 (8,9)	0,073	0 (0)	0,056	0,659
Мальчики, n (%)	36 (35,6)	19 (69,4)	26 (25,7)	0,182	4 (3,9)	0,083	0,074
Степень ПМР, n (%):							
I	3 (3,0)	2 (1,9)	1 (0,9)	0,086	0 (0)	0,643	0,656
II	26 (25,7)	17 (16,8)	9 (8,9)	0,421	0 (0)	0,572	0,512
III	44 (43,6)	26 (25,7)	14 (13,8)	0,473	4 (3,9)	0,497	0,565
IV	13 (12,9)	8 (7,9)	5 (4,9)	0,313	0 (0)	0,758	0,812
V	15 (14,8)	9 (8,9)	6 (5,9)	0,150	0 (0)	0,096	0,091
Сторонность ПМР:							
Односторонний, n (%)	59 (58,4)	37 (36,6)	22 (21,8)	0,167	0 (0)	0,067	0,057
Двусторонний, n (%)	42 (41,6)	25(24,7)	13 (12,9)	0,062	4 (3,9)	0,082	0,064
Рецидив ИМС, n (%):	90 (99,1)	52 (51,4)	34 (33,6)	**0,025**	4 (3,9)	**0,038**	**0,042**
Число рецидивов ИМС, n (%):							
1-2	59 (58,4)	33 (32,6)	26 (25,7)	**0,035**	0 (0)	**0,001**	**0,024**
3-4	66 (65,3)	33 (32,6)	31 (30,6)	**0,013**	2 (1,9)	**0,010**	**0,028**
≥5	9 (8,9)	2 (1,9)	5 (4,9)	**0,026**	2 (1,9)	**0,037**	**0,040**

Продолжение Таблицы 16

Фебрильная лейкоцитурия, n (%)	57 (56,4)	44 (43,5)	19 (18,8)	0,464	4 (3,9)	0,156	0,639
Афебрильная лейкоцитурия, n (%)	44 (43,6)	28 (27,7)	16 (15,8)	0,612	0 (0)	0,224	0,755
УЗИ параметры:							
Уменьшение размеров почки, n (%)	13 (12,8)	11 (10,8)	2 (1,9)	0,365	0 (0)	0,127	0,269
Уменьшение толщины паренхимы почки, n (%)	9 (8,9)	6 (5,9)	3 (2,9)	0,759	0 (0)	0,552	0,634
Снижение КМД, n (%)	18 (23,0)	11 (10,8)	7 (6,9)	0,141	0 (0)	0,400	0,083
Повышение эхо-генности, n (%)	32 (31,6)	22 (21,7)	10 (9,9)	0,265	0 (0)	0,273	0,355
Обеднение почечного кровотока, n (%)	58 (57,4)	39 (38,6)	19 (18,8)	0,464	0 (0)	0,400	0,596
Экскреторная урография:							
Снижение секреторной функции почки, n (%)	24 (11,8)	17 (16,8)	7 (6,9)	0,672	0 (0)	0,492	0,563
Статическая нефросцинтиграфия:							
Снижениенакопления РФП (ИИЗ), n (%)	26 (25,7)	18 (17,8)	8 (7,9)	0,364	0 (0)	0,084	0,227

Примечание: p - уровень значимости различий по отношению к показателям кластера 1; p_1- уровень значимости различий по отношению к показателям кластера 2 (уровень значимости различий между кластерами при сравнении групп по количественным признакам (критерий Краскела-Уоллиса), критерий χ-квадрат при сравнении групп по качественным признакам). Данные представлены в виде Me [Q1; Q3] или n (%)

Проведенный анализ не установил значимых отличий по исследуемым диагностическим параметрам между кластерами, кроме факта наличия ИМС ($p<0,05$) в анамнезе и числа их рецидивов ($p<0,05$). С увеличением частоты фебрильных ИМС повышалась степень ТИПП у пациентов с представленными паттернами уровней биомаркеров ($p<0,05$). Учитывая отсутствие статистически значимых межкластерных различий по степени ПМР, уменьшению размеров почки, повышению эхоплотности пирамид, снижению ренального кровотока и секреторной функции почки, по снижению накопления РФП (ИИЗ) ($p>0,05$) данные параметры не являются информативными (не являются определяющими) в ранней диагностике ТИПП до появления необратимых структурных изменений в паренхиме органа.

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

Учитывая результаты сопоставлений лабораторных показателей с данными лучевых методов исследования, для более точного понимания влияния ПМР на паренхиму почек в каждом конкретном случае был также использован комплексный подход в оценке анатомо-функционального состояния УВС пациентов основной группы (n=101; 143 ПЕ).

Анализировались диагностические параметры МЦУГ (объем МП, на котором возникает рефлюкс (50%, 100%), диаметр дистального отдела мочеточника с расчетом ИДМ) и показатели допплерографии мочеточниковых выбросов (время, средняя скорость, угол МВ), каждый из которых в отдельности признан независимым фактором, влияющим на скорость разрешения ПМР [122], определяющим риск рецидивирующих ИМП [89] и результат эндоскопической коррекции ПМР [182] (табл. 17).

Согласно полученным данным, пассивно-активный ПМР обнаружен в 137 ПЕ (95,8%), только в 6 ПЕ ПМР I–II степени был только активным.

Таблица 17 – **Характеристика объема мочевого пузыря детей основной группы, на котором возникает ПМР**

Степень ПМР	Объем МП при появлении ПМР			Число ПЕ n (%)
	Пассивный ПМР среднего наполнения (50%) МП	Пассивный ПМР полного наполнения (100%) МП	Активный ПМР (во время микции)	
I	0 (0)	2 (1,4)	5 (3,5)	7 (4,9)
II	22 (15,4)	24 (16,8)	1 (0,7)	47 (32,9)
III	38 (26,5)	19 (13,2)	0 (0)	57 (39,8)
IV	15 (10,5)	0 (0)	0 (0)	15 (10,5)
V	17 (11,9)	0 (0)	0 (0)	17 (11,9)
Итого ПЕ n (%)	92 (64,3)	45 (31,4)	6 (4,2)	143 (100)

Примечание: n –количество почечных единиц (ПЕ) с соответствующей степенью ПМР, МП -мочевой пузырь

Рефлюкс раннего/среднего наполнения МП (на объеме 50%) выявлен в 92 (64,3%) ПЕ, появление пассивного ПМР на полном (100%) объеме МП – в 45 (31,4%) ПЕ. Среди 104 детей со II и III степенью ПМР рефлюкс на среднем 50%-м наполнении мочевого пузыря отмечен в 48,2% (у 22 из 47) и 66,4% (у 38 из 57) соответственно. Во всех 32 ПЕ с ПМР высокой (IV и V) степени имел место ранний пассивный рефлюкс среднего наполнения МП. Появление рефлюкса при среднем (50%) наполнении МП косвенно отражает выраженность нарушения замыкательной функции УВС с увеличением степени ПМР.

Для объективизации степени градации ПМР рассчитывали индекс дилатации мочеточника (ИДМ) как отношение наибольшего диаметра дистального отдела мочеточника (мм) к расстоянию между телами L1 и L3 позвонков (мм).

При расчете ИДМ по цистоуретрограмме опорожнения был установлен диапазон значений данного параметра для каждой степени ПМР (табл.18)

Таблица 18 – **Значения ИДМ детей основной группы в зависимости от степени ПМР**

Степень ПМР	**Число ПЕ n (%)**	**ИДМ**	**p**
I	7 (4,9%)	0,184 [0,145 – 0,190]	<0,001*
II	47 (32,9%)	0,216 [0,204 – 0,224]	
III	57 (39,8%)	0,302 [0,262 – 0,348]	
IV	15 (10,5%)	0,461 [0,438 – 0,482]	
V	17 (11,9%)	0,730 [0,603 – 0,742]	

Примечание: * – статистически значимые различия показателей (p<0,05) (H-критерий Краскела-Уоллиса)

Отмечено статистически значимое увеличение значений ИДМ с повышением степени ПМР: с 0,18 при ПМР I степени до 0,73 при ПМР V степени (p<0,001). Полученные результаты обусловлены расширением диаметра дистального отдела мочеточника с увеличением степени выраженности ПМР.

Для определения выраженности дисфункции УВС у детей с разной степенью ПМР оценивались три допплерографических показателя уродинамики УВС: Т (сек), V ср. (см/с), угол (º) МВ. Сравнительный анализ показателей МВ детей основной группы (n=101) и группы контроля (n=37) представлен в таблице 19.

Согласно полученным данным, показатели МВ при ПМР I ст., а именно время (5,18±0,15 сек) и угол МВ (48,8±5,3º) статистически значимо не отличались от средних нормативных значений соответствующих показателей МВ детей контрольной группы (p>0,05).

С повышением степени рефлюкса значимо уменьшались время (с 5,18±0,15 сек при ПМР I ст. до 1,89±0,04 сек при ПМР V ст.) (p<0,05) и скорость МВ (с 21,86±0,10 см/с при ПМР I ст. до 11,17±1,55 см/с при ПМР V ст.) (p<0,05), увеличивался угол выбросов (с 48,8±5,3º при ПМР I ст. до 87,9±3,7º при ПМР V ст.) (p<0,05).

Таблица 19 – **Сравнительный анализ допплерографических показателей уродинамики УВС детей основной группы (n=101) и группы контроля (n=37)**

Степень ПМР	Показатели мочеточниковых выбросов		
	Т (сек)	**V ср. (см/с)**	**Угол (º)**
I	5,18±0,15 4,99-5,37	21,86±0,10* 21,71-22,01	48,8±5,3 41,9-55,7
II	3,15±0,84* 2,47-5,33	18,93±1,27* 17,50-22,04	53,9±5,0* 46,1-64,9
III	2,52±0,51* 1,88-5,27	17,64±1,03* 14,47-21,88	66,9±5,7* 47,6-75,3
IV	1,91 ±0,13* 1,86-2,42	14,49±0,80* 14,35-17,58	81,3±5,1* 72,4-88,0
V	1,89±0,04* 1,84-1,97	11,17±1,55* 10,96-14,48	87,9±3,7* 80,6-92,8
Нормативные значения показателей МВ	5,02±1,02	24,22±0,23	38,7±5,4

Примечание: Т МВ – время мочеточникового выброса (сек); Vср. МВ – средняя скорость мочеточникового выброса (см/с); Угол МВ – угол мочеточникового выброса (º); *- статистически значимые различия показателей (p<0,05) (Н-критерий Краскела-Уоллиса)

Уменьшение или увеличение гидратационной нагрузки и объема мочевого пузыря влияли на время и скорость МВ, однако направление выбросов мочи не менялось.

Для качественной оценки характеристики связи между параметрами МЦУГ (ИДМ, объем МП при появлении ПМР) и допплерографическими параметрами уродинамики УВС (Т (сек), V ср. (см/с), угол (º) МВ) проведен линейный регрессионный анализ с оценкой количественной меры тесноты и силы связи между диагностическими параметрами по шкале Чеддока.

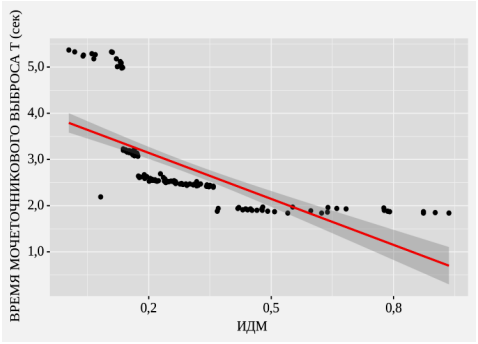
В результате корреляционного анализа показателя "ИДМ" и показателей МВ была установлена статистически значимая связь весьма высокой тесноты по шкале Чеддока, которая представлена в таблице 20.

Таблица 20 – **Результаты корреляционного анализа показателя "ИДМ" и допплерографических параметраметров уродинамики УВС**

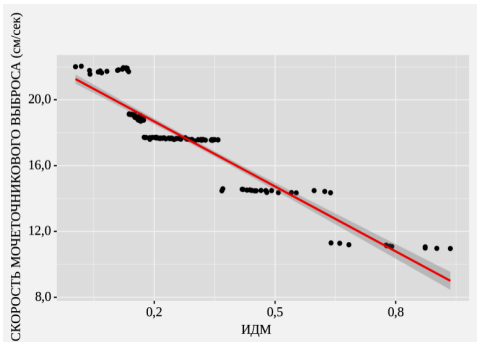
Показатели	**Характеристика корреляционной связи по шкале Чеддока**		**p**
	Количественная мера тесноты связи (ρ)	**Качественная характеристика силы связи**	
ИДМ – Т (сек) МВ	–0,965	весьма высокая	<0,001*
ИДМ – Vср. (см/с) МВ	–0,985	весьма высокая	<0,001*
ИДМ – Угол (º) МВ	0,963	весьма высокая	<0,001*

Примечание: *- статистически значимые различия показателей (p<0,001)

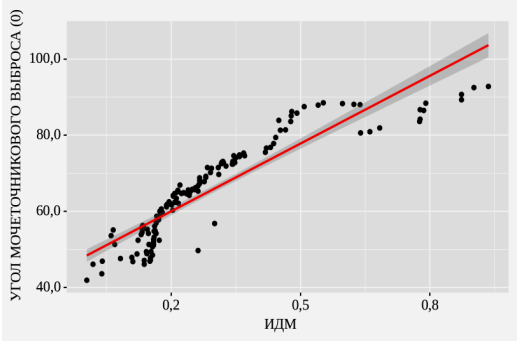
Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость показателей "Т (сек) МВ, V ср. (см/с) МВ, угол (º) МВ" от значений "ИДМ" представлены на рисунке 14.



а)



б)



в)

Рисунок 14 – **Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость показателей "Т (сек) МВ (а), V ср. (см/с) МВ (б), угол (º) МВ (в)" от значений "ИДМ"**

Наблюдаемые зависимости показателей описываются следующими уравнениями парной линейной регрессии:

а) $Y_{Т\ МВ\ (сек)} = -3{,}985 \times Х_{ИДМ} + 4{,}139$;

б) $Y_{V\ ср.\ МВ\ (см/с)} = -15{,}8 \times Х_{ИДМ} + 22{,}635$;

в) $Y_{Угол\ МВ(^{о})} = 71{,}182 \times Х_{ИДМ} + 42{,}212$.

Результаты корреляционного анализа показателя «Объем МП при появлении ПМР» и показателей МВ представлены в таблице 21.

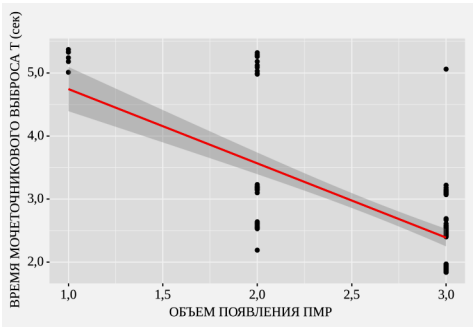
Таблица 21 – **Результаты корреляционного анализа показателя "Объем МП при появлении ПМР" и допплерографических параметраметров уродинамики УВС**

Показатели	**Характеристика корреляционной связи по шкале Чеддока**		**p**
	Количественная мера тесноты связи (ρ)	**Качественная характеристика силы связи**	
Объем МП при появлении ПМР – Т (сек) МВ	–0,684	заметная	<0,001*
Объем МП при появлении ПМР – Vср. (см/с) МВ	–0,705	высокая	<0,001*
Объем МП при появлении ПМР – Угол (°) МВ	0,678	заметная	<0,001*

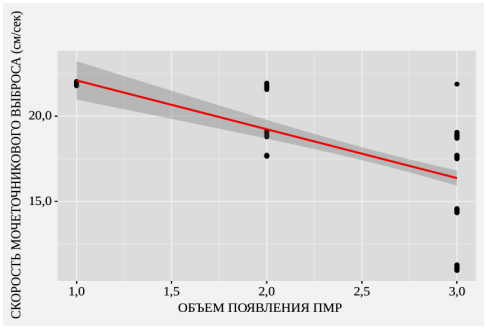
Примечание: *- статистически значимые различия показателей (p <0,001)

Полученные данные демонстрируют статистически значимую связь высокой и заметной тесноты по шкале Чеддока показателя "Объем МП при появлении ПМР" и показателей МВ.

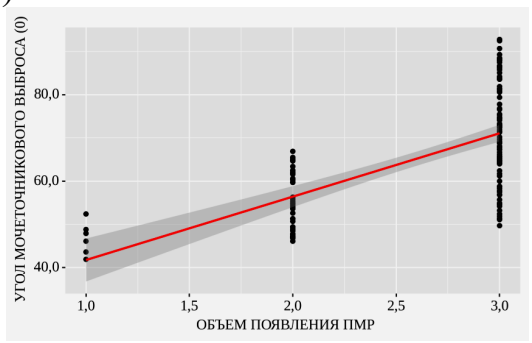
Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость показателей "Т (сек) МВ, V ср. (см/с) МВ, угол (°) МВ" от показателя "Объем МП при появлении ПМР»" представлены на рисунке 15.



а)



б)



в)

Рисунок 15 – **Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость показателей "Т (сек) МВ (а), V ср. (см/с) МВ (б), угол (º) МВ (в)" от показателя "Объем МП при появлении ПМР"**

Наблюдаемые зависимости показателей описываются следующими уравнениями парной линейной регрессии:

а) $Y_{\text{Т МВ (сек)}} = -1{,}178 \times X_{\text{Объем МП при появлении ПМР}} + 5{,}922$;

б) $Y_{\text{Vср МВ (см/с)}} = -2{,}86 \times X_{\text{Объем МП при появлении ПМР}} + 24{,}956$;

в) $Y_{\text{Угол МВ}(^{o})} = 14{,}668 \times X_{\text{Объем МП при появлении ПМР}} + 27{,}075$.

Поскольку объем МП в начале появления ПМР может быть одинаковым при разной его степени, а количественные показатели ИДМ, Т (сек) МВ, V ср. (см/с) МВ, угла (º) МВ могут иметь схожие значения, нами была проведена балльная градация параметров (объем МП при появлении ПМР, ИДМ, угол (º) МВ), не зависящих от гидратационной нагрузки, по степени отклонения их фактических значений от нормы. Каждой степени градации отклонений измеряемых диагностических параметров соответствовала своя балльная шкала оценок, которая характеризовала степень функциональной недостаточности УВС (ФН УВС) (табл. 22).

Таблица 22 – **Балльная шкала оценки степени тяжести функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента**

Баллы	**Градация степени отклонения показателей**				
	Объем МП при появлении ПМР			**ИДМ**	**Угол (º) МВ**
	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	–
Степень ФН УВС	1-3 балла – легкая степень; 4-6 баллов – умеренная степень; 7-9 баллов – выраженная степень; 10-12 баллов – тяжелая степень ФН УВС				

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

Показатели объема мочевого пузыря (50%, 100%) при появлении ПМР были разделены по трехбалльной шкале: 1 балл – активный ПМР; 2 балла – пассивный ПМР полного наполнения МП; 3 балла – пассивный ПМР среднего наполнения МП. Значения ИДМ оценивались по 5-ти балльной шкале, а для оценки изменения угла (º) МВ применялась 4-х балльная шкала. Диапазон изменения значений количественных переменных ИДМ и угла (º) МВ по шкалам в баллах указан в таблице 22.

По сумме баллов по каждому определяемому параметру рассчитывался итоговый показатель степени ФН УВС. Значение итогового показателя от 1 до 3 баллов – легкая степень дисфункции УВС, от 4 до 6 баллов – умеренная степень, от 7 до 9 баллов – выраженная степень и от 10 до 12 – тяжелая степень ФН УВС. По фактическим значениям каждого параметра, оцененного в баллах, проведено распределение 143 ПЕ детей основной группы (n=101) по степени тяжести ФН УВС (табл. 23).

Таблица 23 – **Распределение почечных единиц (n=143) по степени тяжести функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента**

Диагностические параметры	Баллы	Степень ФН УВС			
		Легкая (n=6)	**Умеренная (n=68)**	**Выраженная (n=44)**	**Тяжелая (n=25)**
Объем МП при появлении ПМР	1	(n=6) АР	—	—	—
	2	—	(n=45) ПР V=100%**	—	—
	3	—	(n=23) ПР V=50%*	(n=44) ПР V=50%*	(n=25) ПР V=50%*
ИДМ	1	(n=6) 0,145±0,04 [0,087;0,186]	(n=66) 0,215±0,03 [0,117;0,282]	—	—
	2	—	(n=2) [0,302;0,334]	(n=39) 0,341±0,03 [0,283;0,392]	—
	3	—	—	(n=5) 0,442±0,01 [0,432;0,452]	(n=10) 0,482±0,03 [0,458;0,544]
	4	—	—	—	(n=6) 0,615±0,02 [0,581;0,653]
	5	—	—	—	(n=9) 0,742±0,05 [0,730;0,863]
Угол (^{0}) МВ	0	(n=2) [41,9;43,6]	—	—	—
	1	(n=4) 48,35±2,64 [46,1;52,4]	(n=40) 52,15±3,39 [46,1;59,6]	—	—
	2	—	(n=28) 61,95±2,63 [57,5;66,9]	(n=13) 65,8±1,23 [64,2;68,1]	—
	3	—	—	(n=31) 72,8±2,52 [68,8;79,4]	—
	4	—	—	—	(n=25) 86,5±3,46 [80,6;92,8]

Примечания: n – количество ПЕ с ПМР; ПР – пассивный ПМР; АР–активный ПМР;

* – пассивный ПМР среднего наполнения МП; ** – пассивный ПМР полного наполнения МП

Как видно из таблицы 23, степень нарушения функции УВС характеризуется различными значениями показателей.

Легкая степень дисфункции УВС (1-3 балла) установлена в 6 ПЕ (4,2%) с активным ПМР (1 балл), значения ИДМ и угла (º) МВ минимально изменены (1 балл), в 2 из 6 ПЕ с ПМР I степени угол (º) МВ соответствовал норме (0 баллов).

При умеренной степени ФН УВС (4-6 баллов) (68 ПЕ, 47,6%) в 33,8% (23 ПЕ) пассивный рефлюкс регистрировался на среднем (3 балла) и в 66,2% (45 ПЕ) только на полном (2 балла) наполнении МП. Показатели ИДМ в 66 ПЕ (97,0%) имели отклонения значений от нормы в 1 балл. Угол (º) МВ был незначительно увеличен (1 балл) в 40 ПЕ (58,8%), в остальных 23 ПЕ (41,2%) отклонения в значениях этого показателя составили 2 балла.

Выраженная степень ФН УВС (7-9 баллов) определена в 44 ПЕ (30,8%), во всех случаях ПМР был раннего/среднего наполнения мочевого пузыря (3 балла). Отмечалось увеличение ИДМ и угла (º) МВ в диапазоне отклонения их значений в 2-3 балла. В большинстве случаев показатели ИДМ (39 ПЕ, 88,6%) имели отклонения в 2 балла и угла (º) МВ - в 3 балла (31 ПЕ, 70,5%).

По совокупной балльной оценке, тяжелая степень ФН УВС (10-12 баллов) диагностирована в 25 ПЕ (17,5%): ранний пассивный рефлюкс (3 балла) с максимальными значениями ИДМ (3-5 баллов) и угла (º) МВ (4 балла).

Проведена оценка тяжести дисфункции УВС при одинаковой степени ПМР, результаты представлены в таблице 24.

В соответствии с полученными данными, при одной и той же степени рефлюкса выраженность нарушения функций УВС может быть разной. При ПМР I ст. дисфункция УВС, оцененная по балльной системе, в основном была легкой (в 5 из 7 ПЕ), при ПМР II ст. в 97,8% – умеренной, а при ПМР V ст. – тяжелой (100%). ФН УВС при III ст. ПМР в большинстве случаев (64,9%) была выраженной и в 35,1% – умеренной. Соотношение выраженной и тяжелой степени ФН УВС было примерно одинаковым среди пациентов с IV степенью ПМР.

Таблица 24 – **Соотношение почечных единиц с разной выраженностью ФН УВС в зависимости от степени ПМР**

Степень ПМР	**Степень ФН УВС**				**Число ПЕ n**
	Легкая	**Умеренная**	**Выраженная**	**Тяжелая**	
I	5 (3,5)	2 (1,4)	0 (0)	0 (0)	7
II	1 (0,7)	46 (32,1)	0 (0)	0 (0)	47
III	0 (0)	20 (14,0)	37 (25,9)	0 (0)	57
IV	0 (0)	0 (0)	7 (4,9)	8 (5,6)	15
V	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (11,9)	17
Итого ПЕ n (%)	6 (4,2%)	68 (47,5%)	44 (30,8%)	25 (17,5%)	143 (100)

Полученные нами данные показали, что количественные и качественные диагностические характеристики УВС при одной и той же степени ПМР различаются. Комплексный подход в оценке функционального состояния УВС у детей с ПМР, основанный на объединение отдельных рентгенологических параметров (ИДМ, объем МП при появлении ПМР) и допплерографических параметров уродинамики УВС (Т, V ср., угол МВ), позволил установить зависимость их друг от друга и по совокупной балльной оценке их значений выделить четыре степени дисфункции УВС, что повышает качество оценки тяжести ПМР (в каждом конкретном случае).

ГЛАВА 4. МЕТОДЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ

4.1. Разработка нейронной сети прогнозирования риска неблагоприятного течения ПМР

На следующем этапе исследования нашей задачей была оценка возможности применения технологий искусственного интеллекта для прогнозирования риска неблагоприятного течения ПМР с использованием сформированного информационного пространства диагностических параметров верхних и нижних мочевых путей. Модель ИНС была разработана на основе многослойного персептрона (Multilayer Perceptron, MLP), включала несколько скрытых слоев с различным количеством нейронов в каждом слое. В качестве функции активации нейронов использовался гиперболический тангенс (tanh) для скрытых слоев и Softmax для выходного слоя.

Процесс создания ИНС включал несколько последовательных этапов: 1 этап – на основании ранее проведенного параметрического и корреляционного анализа оценки состояния верхних и нижних мочевых путей определить данные входа и выхода нейронной сети; 2 этап – разбиение основной группы пациентов (143 ПЕ) на обучающую (для настройки весовых коэффициентов) и тестовую (для проверки корректности качества работы сети на клинических примерах с известным прогнозом) выборки; 3 этап – использование MLP для отбора гиперпараметров и построения гипотезы; 4 этап – оценка прогностической точности полученной модели на основании ROC-анализа.

Обязательным условием для построения MLP является выбор данных входа нейронной сети, которые могут повлиять на итоговый результат, и параметров выхода – искомый итоговый результат.

В качестве входных параметров были выбраны исследуемые уровни мочевых биомаркеров (IL-8, IL-18, MCP-1, VEGF, TGF-ßl), а также независимые параметры (качественные) и ко-факторы (количественные): возраст ребенка, степень ПМР, объем МП при появлении ПМР (50%, 100%), сторонность ПМР, ИДМ, фебрильное

и афебрильное течение ИМС, рецидивирующие ИМС, размерные показатели (линейные размеры) лоханки и чашечек до и после микции, Т (сек) МВ, V ср. (см/с) МВ, угол (°) МВ.

Выходной параметр модели ИНС соответствовал мультифакторной переменной тяжести структурно-функциональных изменений почечной паренхимы, выделенной на основании кластерного анализа k – средних параметров сонографических и рентгенорадиологических методов диагностики и определял вероятности (риск) развития рефлюкс-нефропатии. Кластер 1 – минимальный риск (отсутствие значимых патологических изменений), кластер 2 – низкий риск (начальные изменения), кластер 3 – средний риск (умеренные изменения) и кластер 4 – высокий риск (выраженные структурные и функциональные изменения) неблагоприятного течения ПМР (развития рефлюкс-нефропатии).

Архитектура создаваемой модели нейронной сети изображена на рисунке 16.

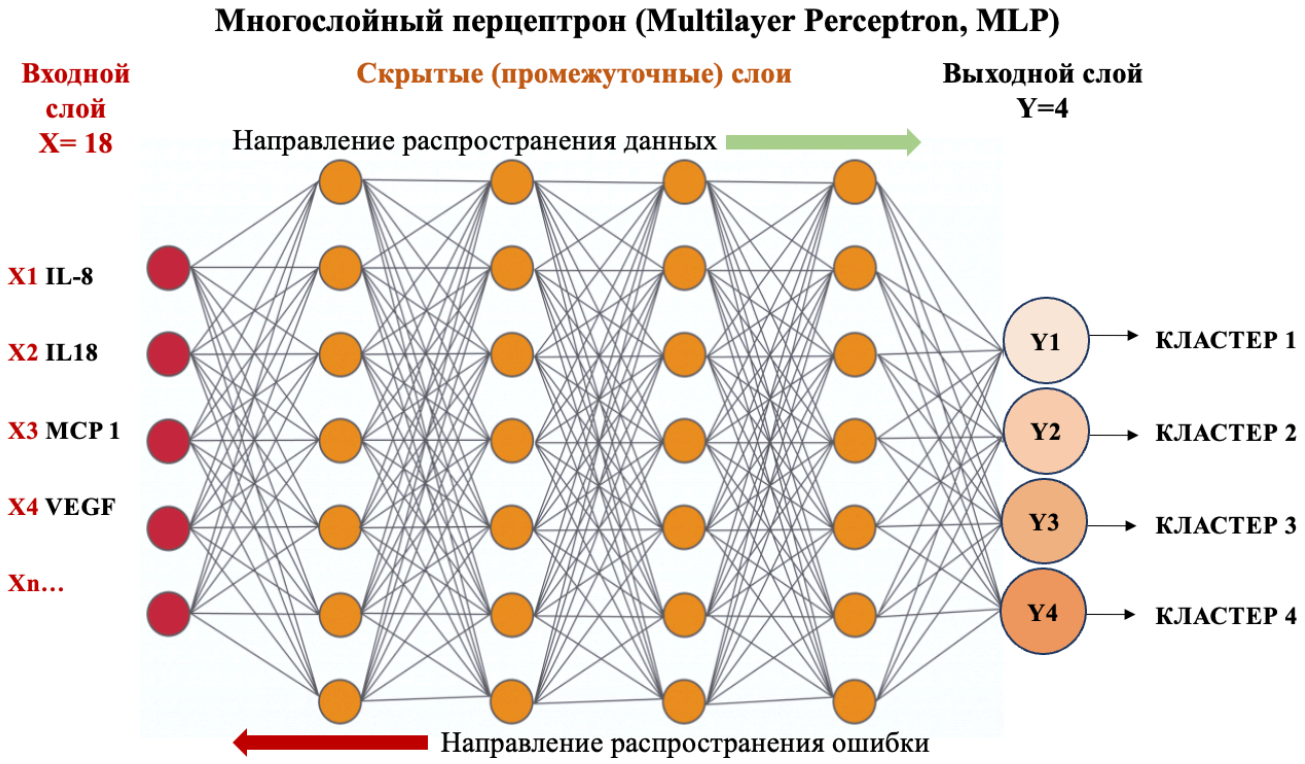


Рисунок 16 – **Графическое представление архитектуры многослойного перцептрона, используемого для оценки тяжести повреждения почечной паренхимы при ПМР**

Таким образом, созданная нейронная сеть содержала 18 входных переменных (в том числе и ко-факторы) и 4 выходные переменные - четыре кластера, характеризующих степень структурно-функциональных изменений паренхимы почек.

Для проверки возможности предсказания итогового результата нейронной сети, все 143 ПЕ детей основной группы (n=101) были случайным образом разделены на обучающую и тестовую выборки в соотношении 70% (100 ПЕ) к 30% (43 ПЕ). При разделении ПЕ на группы использован генератор псевдослучайных чисел (pseudorandom number generator, PRNG), а проверка точности проводилась путем оценки распределения конечных точек. В обучающей группе конечная точка составила 26,1%, в тестовой – 32,5%. Таким образом, группы являлись сбалансированными на основании разделения на классы (принципа разбиения). Обучающая выборка использовалась для непосредственного обучения нейронной сети, а тестовая – для оценки качества классификации почечных единиц по степени повреждения паренхимы на стороне ПМР.

Обучение нейросети происходило с использованием алгоритма обратного распространения ошибки (backpropagation). Если предсказанный класс ПЕ не совпадал с заранее известным результатом (кластером), ошибка передавалась обратно через сеть, и веса синапсов корректировались для минимизации ошибки на следующем шаге. Обучение продолжалось до тех пор, пока изменение весов сети не стабилизировалось, что свидетельствовало о достижении оптимальной настройки модели.

На примерах обучающей выборки нейронная сеть приобрела опыт распознавания почек с неблагоприятным течением ПМР (риск развития рефлюкс-нефропатии). Процесс обучения осуществлялся автоматически программой компьютера, ответ каждого случая был заранее известен созданному алгоритму.

Для рационального дальнейшего использования нейронной сети требуется отбор параметров, которые способны влиять на итоговый результат. Данные параметры имеют разные веса (весовые категории), т.е. нормализованную важность в процентном соотношении.

Учитывая большое количество входных данных, важно было определить какие из них обладают большей значимостью в прогнозировании принадлежности ПЕ к тому или иному кластеру. Проанализирован вес переменных, установленный нейронной сетью в процессе обучения. Наибольшее влияние на итоговый результат оказывали параметры, чьи значения нормализованной важности были выше 50%.

В таблице 25 приведен список входных параметров, упорядоченный по снижению важности их влияния на результат модели ИНС - стратификацию почек по тяжести повреждения паренхимы.

Таблица 25 - **Численная оценка нормализованной важности входных параметров**

Важность независимой переменной		
Диагностические параметры	**Важность**	**Нормализованная важность**
VEGF (пг/мл)	0,091	100,0%
IL-18 (пг/мл)	0,084	92,9%
TGF-b1 (нг/мл)	0,084	92,7%
IL-8 (пг/мл)	0,084	92,2%
MCP-1 (пг/мл)	0,083	91,6%
Лоханка после микции (мм)	0,089	98,3%
ИДМ	0,084	92,9%
Объем МП при появлении ПМР	0,066	69,4%
Т (сек) МВ	0,065	71,2%
Угол (°) МВ	0,060	65,7%
Рецидивирующие ИМС	0,057	62,4%
V ср. (см/с) МВ	0,050	55,5%
Степень ПМР	0,046	50,4%

Определение весов входных данных нейронной сети позволило провести оценку качества обучения (качества классификации) на данных тестовой выборки, состоящей из 43 ПЕ. Процесс тестирования отличался тем, что в выходном поле кластер примера не проставлялся.

В результате тестирования правильно распознаны 37 примеров (ПЕ), что составило 86% от общего числа наблюдений данной выборки. После многократного повторения обучения и тестирования точность модели увеличилась

до 100%. Анализ изменения ошибки в процессе обучения показывает, что сеть обучалась успешно, постепенно снижая вероятность ошибки, и в конечном итоге, сводит ее к 0 (табл. 26, рис. 17).

Таблица 26 – **Оценка точности предсказаний модели ИНС на обучающей и тестовых выборках**

Обучающая выборка	Ошибка: перекрестная энтропия	42,668
	Процент неверных предсказаний	18,5%
	Используемое правило остановки	Последовательный шаг без уменьшения погрешности
	Время обучения	0:01:02,62
Тестовая выборка	Ошибка: перекрестная энтропия	1,017
	Процент неверных предсказаний	**0,0%**

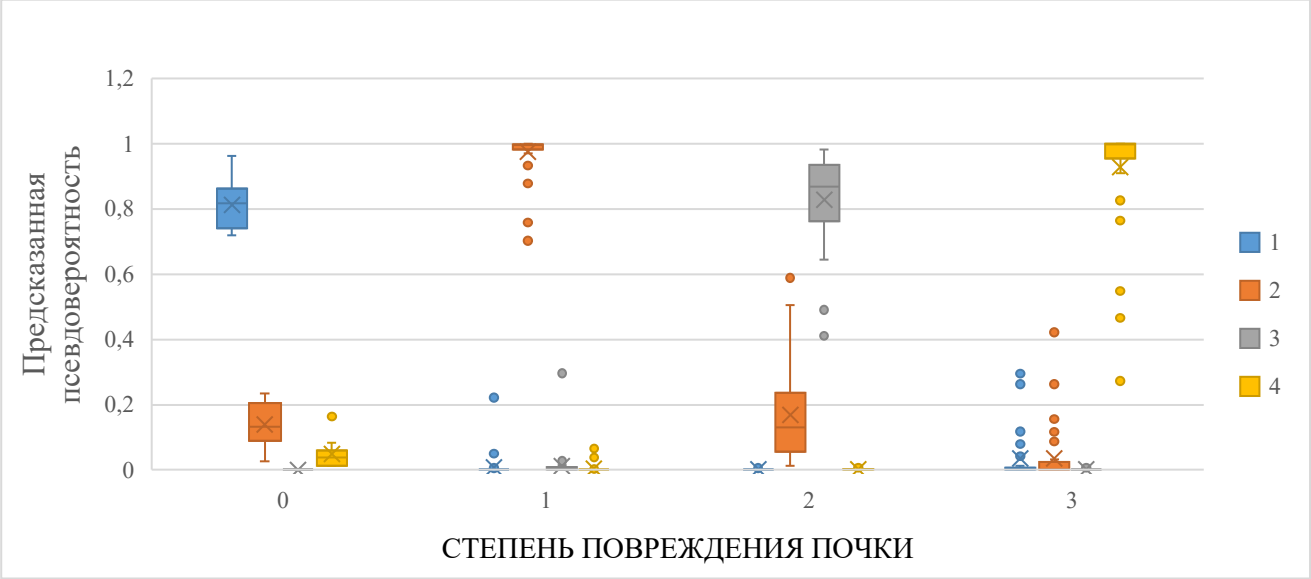


Рисунок 17 – **Распределение истинных значений и предсказанных псевдовероятностей**

Так же с целью оценки качества прогностической модели нейронной сети, был проведен ROC-анализ и расчет площади кривой AUC по каждому параметру выхода (степени тяжести повреждения почечной паренхимы). Чем ближе значение AUC к 1, чем выше точность прогнозирования. Результаты расчета площади AUC под ROC-кривой по каждому параметру выхода представлены на рисунке 18.

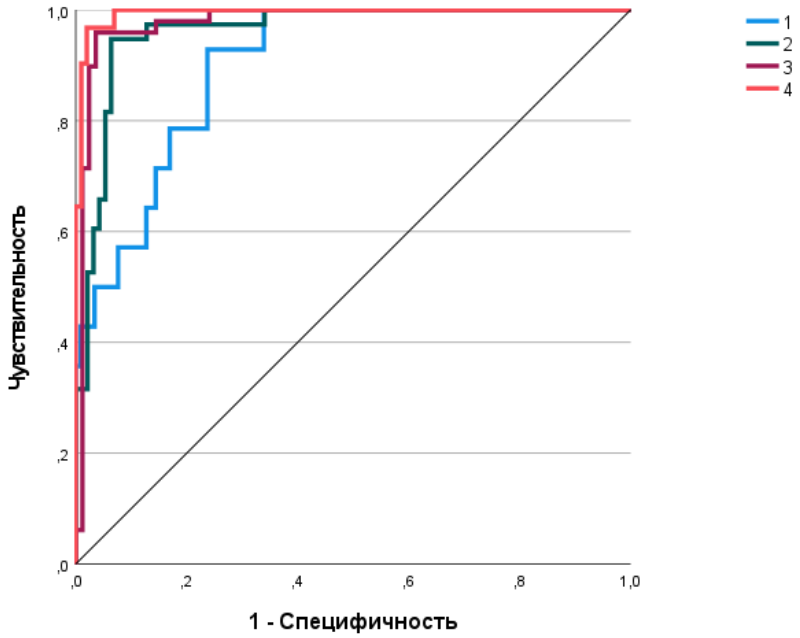


Рисунок 18 – **ROC-анализ параметров выхода нейронной сети**
Примечание: 1, 2, 3, 4 – кластеры тяжести повреждения паренхимы почки

Площадь под ROC-кривой (AUC 0,902–0,994) указывает на высокое качество прогностической модели ИНС по каждому параметру выхода, характеризующего тяжесть повреждения паренхимы почек на стороне рефлюкса (табл. 27).

Таблица 27 – **Площадь под кривой AUC параметров выхода нейронной сети**

Выходной параметр (кластер)	**Характеристика параметра**	**Площадь под кривой AUC**	**p**
1	Минимальный риск развития рефлюкс-нефропатии	0,902 (95% ДИ 0,886-0,921)	<0,001*
2	Низкий риск развития рефлюкс-нефропатии	0,962 (95% ДИ 0,937-0,993)	
3	Средний риск развития рефлюкс-нефропатии	0,978 (95% ДИ 0,959-0,998)	
4	Высокий риск развития рефлюкс-нефропатии	0,994 (95% ДИ 0,982-1,000)	

Примечание: * – статистически значимые различия показателей (p <0,05) (H-критерий Краскела-Уоллиса)

Созданная модель нейронной сети позволила провести стратификацию гетерогенной популяции пациентов с ПМР на категории риска в зависимости от вероятности развития РН: на минимальный, низкий, средний и высокий риски. На основе полученных с помощью ИНС данных мы определяли предполагаемую принадлежность ПЕ к той или иной группе риска.

В таблице 28 представлено распределение 143 ПЕ основной группы пациентов (n=101) с разной степенью ПМР по категориям риска повреждения почек.

Таблица 28 – **Стратификация ПЕ с разной степенью ПМР по риску повреждения паренхимы почек**

Выходной параметр (кластер)	**Степень ПМР**					**Число ПЕ n (%)**
	I	**II**	**III**	**IV**	**V**	
1	5 (3,5)	22 (15,4)	6 (4,2)	1 (0,7)	0 (0)	34 (23,7%)
2	2 (1,4)	18 (12,6)	29 (20,2)	6 (4,2)	2 (1,4)	57 (39,9%)
3	0 (0)	7 (4,9)	22 (15,4)	7 (4,9)	7 (4,9)	43 (30,1%)
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	8 (5,6)	9 (6,3%)
Итого ПЕ n (%)	7 (4,9%)	47 (32,9%)	57 (39,8%)	15 (10,5%)	17 (11,9%)	143 (100%)

Результаты стратификации показали, что пациенты с I и II степенью ПМР – 5 (71,4%) из 7 ПЕ и 22 (46,8%) из 47 ПЕ соответственно, были отнесены к кластерам с минимальным риском повреждения почек, тогда как дети с ПМР III и IV ст. демонстрировали гетерогенные прогнозы, распределяясь по разным категориям риска развития рефлюкс-нефропатии. Пациенты с V степенью ПМР - 8 (47,0%) из 17 ПЕ в половине случаев попадали в кластер высокого риска.

Учитывая нормализованную важность предикторов модели нейронной сети и прогнозируемые риски стоит отметить, что у детей с одинаковой низкой (I-II) степенью рефлюкса вероятность повреждения паренхимы почек повышалась при сочетании следующих условий: повышение уровней мочевой экскреции всех исследуемых биомаркеров (IL-8, IL-18, MCP-1, TGF-ßl, VEGF) (важность более 91,6%) в сочетании с частыми рецидивами ИМС (важность 62,4%).

При средней и высокой (III-V) степени ПМР повышение риска повреждения почек было сопряжено не только с высокими мочевыми уровнями экскреции биомаркеров, но и со стойким расширением ЧЛС после микции (важность 98,3%), сокращением Т МВ (важность 71,2%) и увеличением угла МВ (важность 65,7%).

Далее выделенные кластеры риска по развитию РН были сопоставлены с тяжестью ФН УВС для выявления закономерностей изменчивости структурно-функционального состояния почек от параметров уродинамики УВС (табл. 29)

Таблица 29 – **Распределение ПЕ (n=143) по тяжести повреждения почечной паренхимы у детей основной группы с разной степенью ПМР и выраженностью ФН УВС**

Степень ПМР	Номер кластера*	Степень ФН УВС	Итого ПЕ (n)
I (7 ПЕ)	1	незначительная	5
	2	умеренная	2
II (47 ПЕ)	2	незначительная	1
	1	умеренная	22
	2	умеренная	17
	3	умеренная	7
III (57 ПЕ)	1	умеренная	5
	2	умеренная	10
	3	умеренная	5
	1	выраженная	1
	2	выраженная	19
	3	выраженная	17
IV (15 ПЕ)	1	выраженная	1
	2	выраженная	4
	3	выраженная	2
	2	тяжелая	2
	3	тяжелая	5
	4	тяжелая	1
V (17 ПЕ)	2	тяжелая	2
	3	тяжелая	7
	4	тяжелая	8

Примечание: *кластер 1 - минимальный риск развития РН; кластер 2 - низкий риск развития РН; кластер 3 - средний риск развития РН; кластер 4 - высокий риск развития РН

Согласно полученным данным, в 1-м кластере с минимальными изменениями структуры и функции паренхимы почек преобладали дети с I ст. ПМР и незначительной ФН УВС (5 ПЕ; 71,4%) и со II ст. ПМР с умеренной ФН УВС (22 ПЕ; 46,8%). Во 2-м кластере с низким риском повреждения почек – встречались пациенты с ПМР II ст. с умеренной ФН УВС (17 ПЕ; 36,2%) и с ПМР III ст. (29 ПЕ; 50,9%), имеющие умеренную (10 ПЕ) и выраженную (19 ПЕ) ФН УВС. Остальные 22 пациента (38,6%) с III степенью ПМР с умеренной (5 ПЕ) / выраженной (17 ПЕ) ФН УВС вошли в 3-й кластер со средним риском развития РН . В 3-м кластере отсутствовали больные с ПМР I ст. Среди детей с высокой (IV-V) степенью ПМР, с выраженной и тяжелой ФН УВС диапазон изменений структуры и функции паренхимы варьировал от 2-го до 4-го кластера.

На основании результатов обследования после комплексной оценки состояния верхних и нижних мочевых путей пациентам основной группы (n=101; 143 ПЕ) в соответствии со степенью ПМР была выполнена коррекция рефлюкса (ЭК ПМР, антирефлюксная операция).

Эндоскопическая коррекция рефлюкса выполнена детям с ПМР I-V степени (128 ПЕ), антирефлюксная операция в 10 из 17 наблюдений с V степенью ПМР. Через 6-8 месяцев по результатам УЗИ мочевой системы и МЦУГ оценена эффективность проведенного лечения.

Полный регресс ПМР после ЭК отмечен у всех детей с I-II степенью ПМР (49 ПЕ; 100%), в 91,2% ПЕ с III степенью (52 из 57 ПЕ) и только в 13,3% с IV степенью рефлюкса (2 ПЕ из 15). Эндоскопическая коррекция ПМР была неэффективна в 5 ПЕ (8,8%) с III степенью, в 13 ПЕ (86,7%) с IV степенью ПМР и во всех 7 случаях (ПЕ) с ПМР V степени. Общая эффективность ЭК ПМР составила 80,5%. Полученные результаты лечения статистически значимо различались в зависимости от степени ПМР ($p<0,001$) (табл. 30 и рис. 19).

Обращало на себя внимание, что при одинаковой выраженной степени ФН УВС, оцененной по балльной системе (7-9 баллов), эффективность эндоскопической коррекции ПМР III-IV ст. была разной.

Таблица 30 - **Результаты эндоскопической коррекции основной группы пациентов (128 ПЕ) в зависимости от степени ПМР**

Результат лечения	Степень ПМР					p
	I	II	III	IV	V	
Выздоровление	2 (100)	47 (100)	52 (91,2)	2 (13,3)	0 (0)	<0,001*
Отсутствие эффекта	0 (0)	0 (0)	5 (8,8)	13 (86,7)	7 (100)	

Примечание: * – статистически значимые различия показателей (p<0,05) (критерий Пирсона χ2)

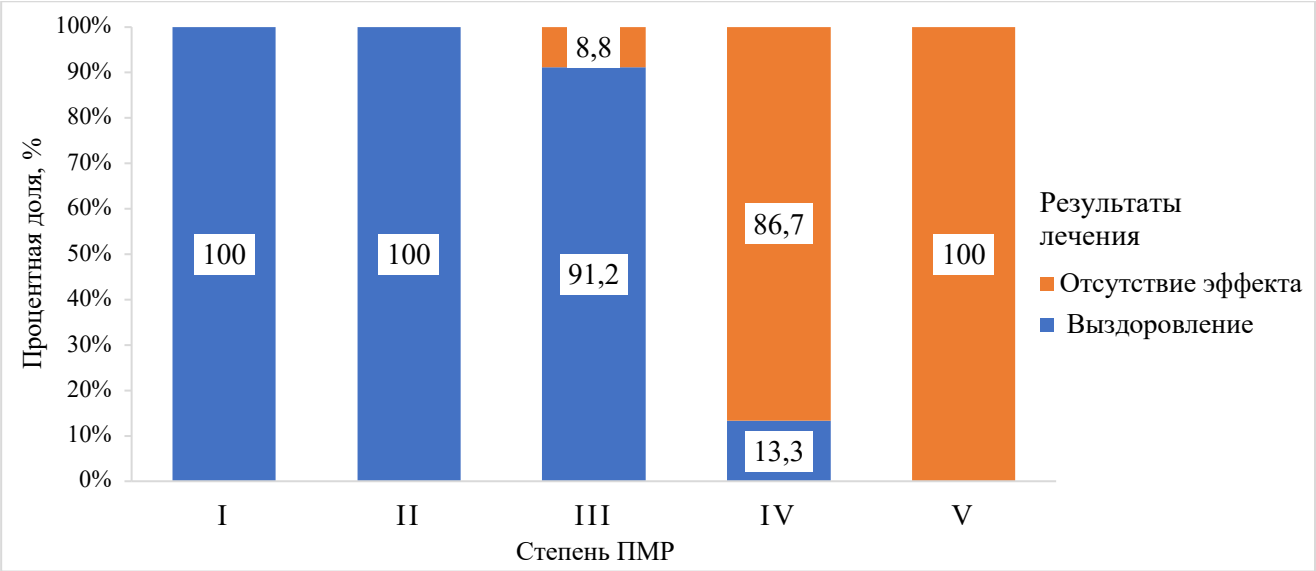


Рисунок 19 – **Результаты эндоскопической коррекции основной группы пациентов (128 ПЕ) в зависимости от степени ПМР**

На основе использования метода бинарной логистической регрессии была построена математическая модель «успеха» и «неуспеха» первичной ЭК ПМР по итоговому баллу ФН УВС с учетом значимых критериев нейронной сети. С помощью ROC-анализа был определен оптимальный порог отсечения (точка "cut-off"), по достижению которого в каждом конкретном случае можно прогнозировать «успех» и «неуспех» первичного метода лечения детей с ПМР.

Эндоскопическая коррекция ПМР была эффективна у пациентов при суммарном балле ФН УВС менее 8,5, при значении итогового показателя ФН УВС

больше 8,5 баллов - ЭК у детей была неэффективной. Критерием выбора оптимального диагностического порога отсечения показателя ФН УВС являлось достижение максимального значения индекса Юдена (Youden Index) (рис. 20).

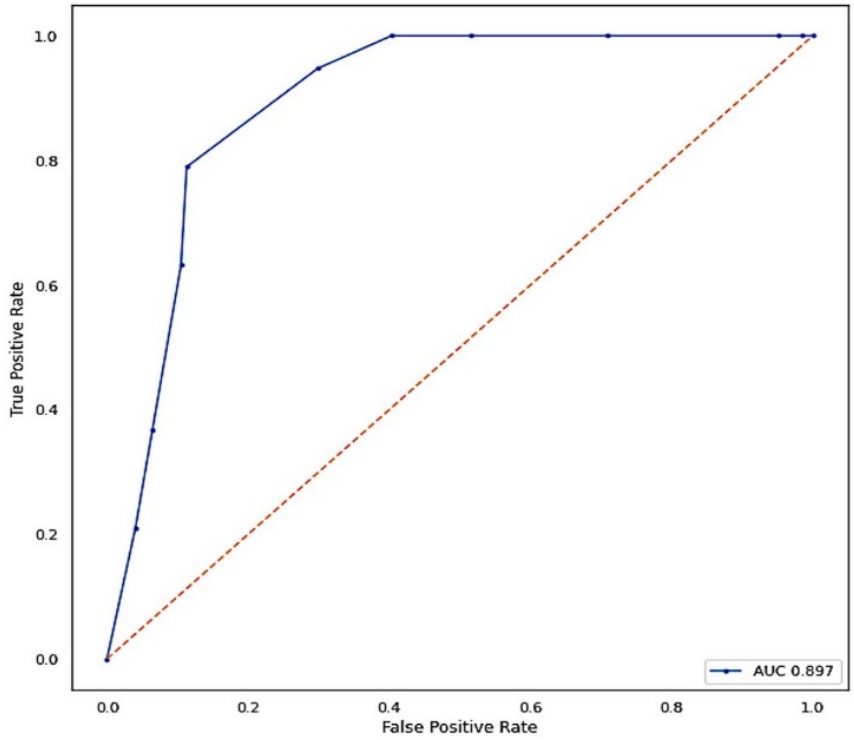


Рисунок 20 – **ROC-кривая разделения итогового балла ФН УВС при «успехе» и «неуспехе» первичной коррекции ПМР**

У созданной модели площадь под кривой (AUC) составила 0,897±0,028 (95% ДИ: 0,843-0,951) что соответствует высокому качеству определения итогового балла ФН УВС при оценке успеха хирургического лечения с чувствительностью 86,3% и специфичностью 89,5%. Полученная модель бинарной логистической регрессии была статистически значимой ($p<0,001$).

Эффективность выбранной тактики была проанализированна с учетом порогового значения ФН УВС и значимых параметров нейронной сети. Все ПЕ с ПМР были разделены на 3 группы (рис. 21):

1 группа - ФН УВС <8,5 балла + Кластер 1

2 группа - ФН УВС <8,5 балла + Кластер 1, 2, 3

3 группа - ФН УВС >8,5 балла + Кластер 2, 3, 4.

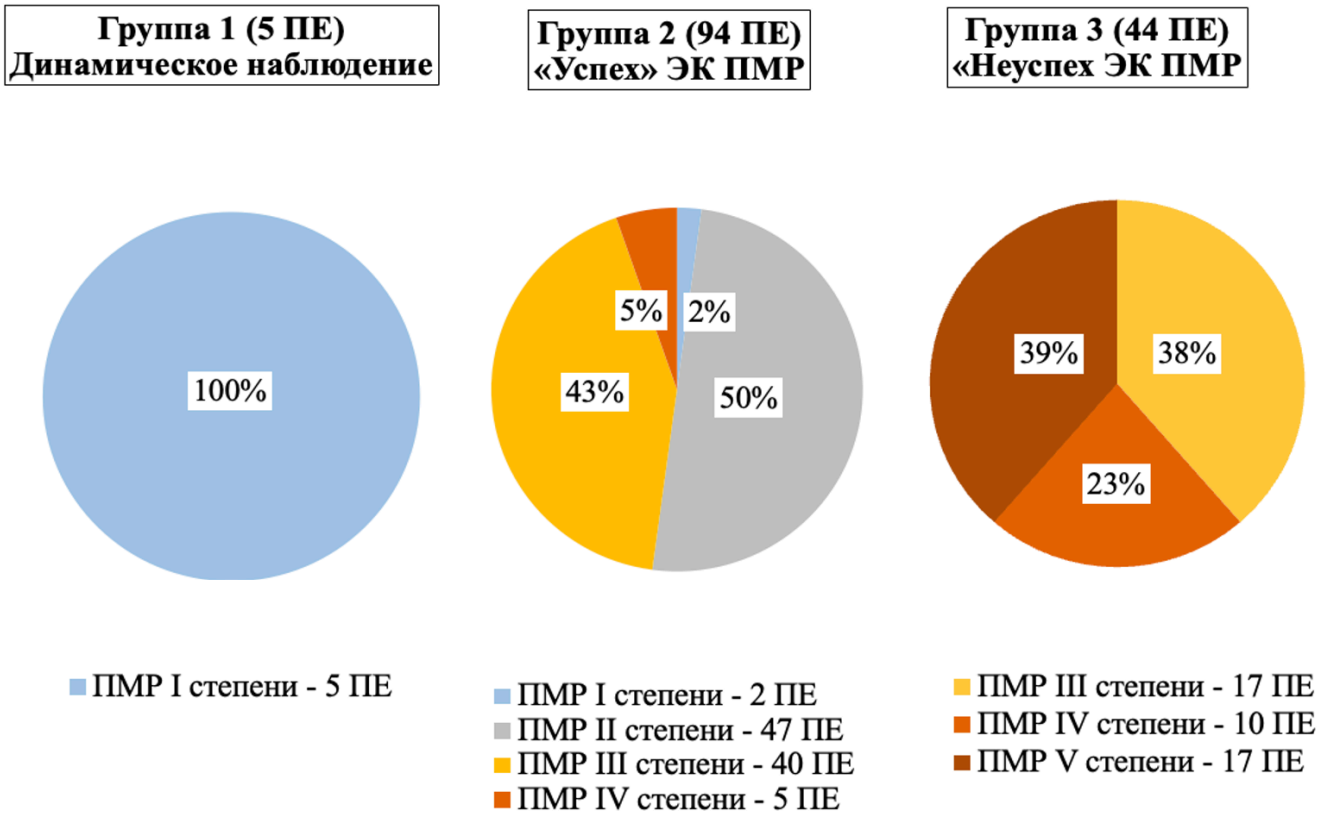


Рисунок 21 – **Распределение пациентов (n=101) по группам в зависимости от выбранной тактики ведения**

Первую группу ("Динамическое наблюдение") составили дети с односторонним ПМР I степени (5 ПЕ; 3,5%), с итоговым баллом ФН УВС меньше 8,5, отсутствием рецидивирующей ИМС и повреждений паренхимы почек (Кластер 1).

Во 2 группу («Успех» ЭК) вошли пациенты с клинически значимым одно- и двусторонним ПМР I-IV степени (94 ПЕ; 65,7%) с ФН УВС меньше 8,5 балла с разной выраженностью структурно-функциональных изменений паренхимы (Кластер 1-3). У двух детей с рецидивирующей ИМС на фоне двустороннего ПМР при проведении ЭК ПМР II-III степени одномоментно выполнена коррекция ПМР I ст. с контрлатеральной стороны.

В 3 группу («Неуспех» ЭК) вошли больные с одно- и двустороннийм ПМР III-V степени (44 ПЕ; 30,8%) с ФН УВС больше 8,5 балла с легкими, умеренными и выраженными повреждениями структуры почек (Кластер 2, 3, 4).

4.2. Разработка автоматизированной компьютерной системы поддержки принятия решений в персонализированном выборе оптимального варианта лечения детей с ПМР.

Полученные результаты явились основанием для разработки автоматизированной компьютерной системы поддержки принятия врачебных решений в персонализированном выборе оптимального варианта коррекции ПМР (эндоскопическая коррекция, антирефлюксная операция) с целью упрощения расчетов суммарного балла ФН УВС в условиях клинической практики специалиста.

Запустив файл интерактивного калькулятора "Персонифицированный выбор оптимальной тактики хирургического лечения детей с первичным ПМР" в программном продукте Embarcadero C++Builder 12.1 в соответствующем диалоговом пользовательском окне вводятся персональные данные пациента и диагностические параметры, некоторые из которых были закодированы в виде чисел для удобства ввода:

- ФИО;
- Возраст;
- Пол (1- мужской, 2- женский);
- Степень ПМР (1-5);
- Объем МП при появлении ПМР (1- активный ПМР, 2- пассивный ПМР полного наполнения, 3- пассивный ПМР среднего наполнения)
- ИДМ;
- Угол МВ (°);
- Сторонность ПМР (1- односторонний, 2- двусторонний);
- Размеры лоханки после микции (0- не увеличены, 1- увеличены);
- Рецидив ИМС (0- нет, 1- есть);

После корректного ввода всех полей с данными, при нажатии кнопки «Спрогнозировать тактику лечения» программой автоматически выводится (генерируется) результат: «Эндоскопическая коррекция ПМР»/ «Антирефлюксная

операция». Интерфейс интерактивного калькулятора представлен на рисунке (рис. 22).

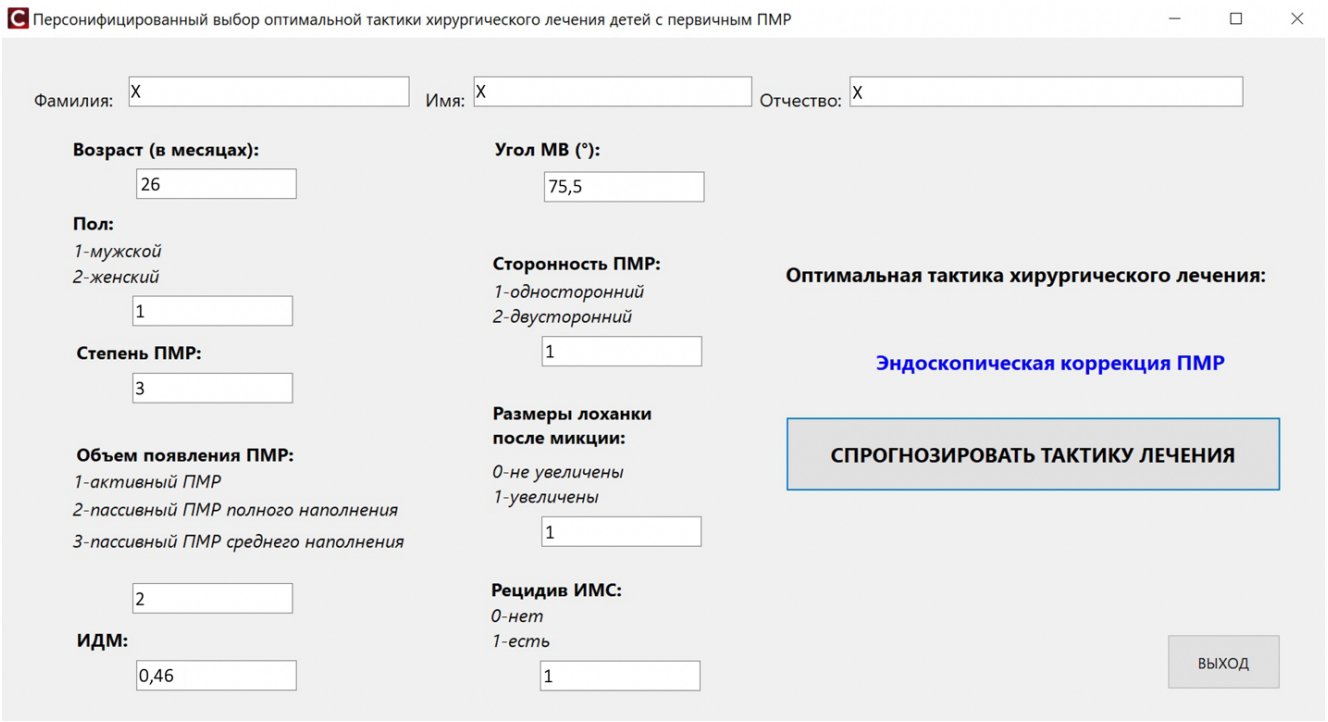


Рисунок 22 - **Изображение интерфейса интерактивного калькулятора для персонифицированного выбора оптимальной тактики ведения пациентов с ПМР**

Система учитывает индивидуальные особенности каждого пациента, что помогает подобрать наиболее оптимальный метод лечения рефлюкса. Понятный интерфейс калькулятора позволяет быстро и безошибочно вводить данные, мгновенно получая искомый (нужный) результат.

4.2.1. Валидация разработанной автоматизированной компьютерной системы поддержки принятия решений в клинической практике

Для проверки эффективности работы интерактивного калькулятора в клинической практике проведено тестирование автоматизированной системы на валидационной выборке пациентов (n=38; 45 ПЕ), которые находились на обследовании и лечении по поводу ПМР II-V степени в отделении детской урологии-андрологии № 2 ГБУЗ "Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы" в период с 2023-2024 гг.

Выбор оптимальной хирургической тактики проводился с учетом прогноза автоматизированной компьютерной системы.

Эндоскопическая коррекция рефлюкса выполнена детям с ПМР II-IV ст. (34 ПЕ), антирефлюксная операция в 11 из 15 наблюдений с ПМР IV-V ст. Через 6-8 месяцев по результатам УЗИ мочевой системы и МЦУГ оценена эффективность проведенного лечения.

Полный регресс рефлюкса после ЭК ПМР отмечен у всех пациентов со II степенью ПМР (16 ПЕ; 100%), в 92,9% ПЕ с III ст. (13 из 14 ПЕ) и в 50,0% с ПМР IV степени. Эндоскопическая коррекция ПМР была неэффективна в одной ПЕ (7,1%) с III ст. и двух ПЕ (50,0%) с IV ст. ПМР. Общая эффективность ЭК ПМР составила 91,2%. Полученные результаты лечения статистически значимо различались в зависимости от степени ПМР (p<0,001) (табл. 31 и рис. 23).

Таблица 31 - **Результаты эндоскопической коррекции валидационной группы пациентов (34 ПЕ) в зависимости от степени ПМР**

Результат лечения	Степень ПМР			p
	II	III	IV	
Выздоровление	16 (100)	13 (92,9)	2 (50,0)	<0,001*
Отсутствие эффекта	0 (0)	1 (7,1)	2 (50,0)	

Примечание: * – статистически значимые различия показателей (p <0,05) (критерий Пирсона χ2)

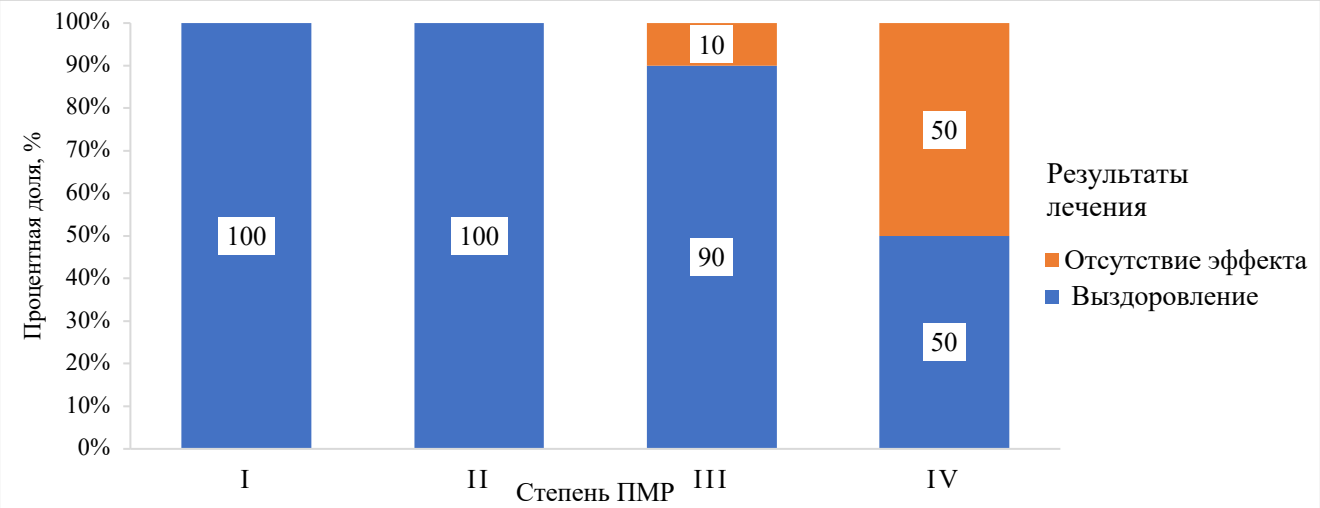


Рисунок 23 – **Результаты эндоскопической коррекции валидационной группы пациентов (34 ПЕ) в зависимости от степени ПМР**

Валидация модели на внешней выборке пациентов (n=38; 45 ПЕ) подтвердила её прогностическое качество: площадь под кривой (AUC) составила 0.910±0,32 (95% ДИ: 0.792-1.000), чувствительность – 92,0% и специфичность – 95,0%. Полученная модель была статистически значимой (p <0,001) (рис. 24).

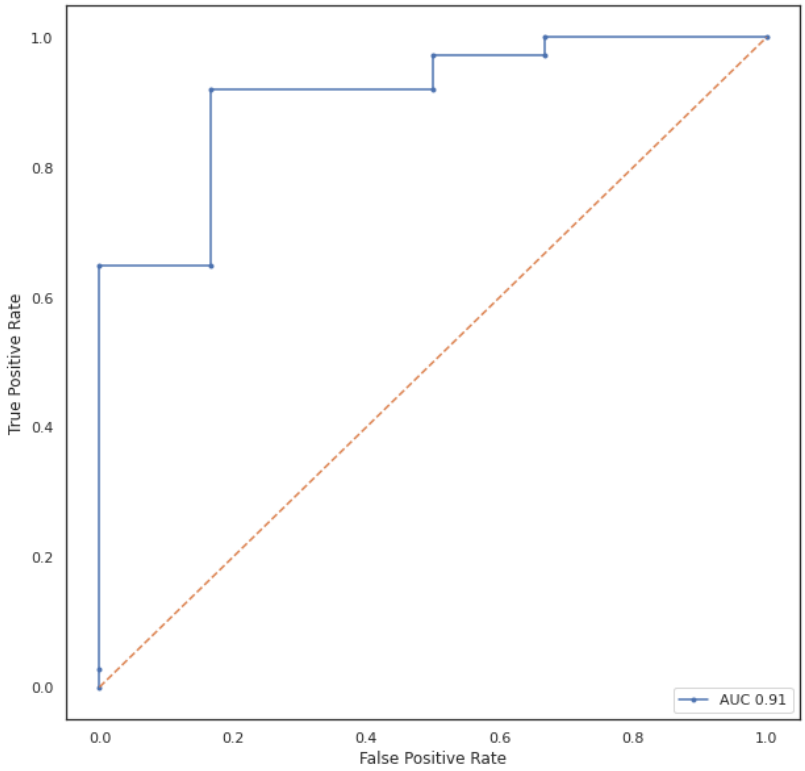


Рисунок 24 – **ROC-кривая эффективности выбора оптимальной тактики хирургического лечения детей с ПМР валидационной группы**

Полученные результаты демонстрируют, что после внедрения в клиническую практику автоматизированной компьютерной системы выбора оптимальной тактики хирургического лечения детей с рефлюксом, общая эффективности ЭК ПМР увеличилась с 80,5% до 91,2%.

Ниже приведены клинические примеры применения модели ИНС прогнозирования риска развития РН и интерактивного калькулятора выбора оптимальной тактики хирургического лечения ПМР у детей.

Клинический пример №1 (выполнение эндоскопической коррекции ПМР III степени слева).

Больная С., 4 года 8 месяцев, находилась на обследовании и лечении в отделение урологии-андрологии № 2 ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского 20.02.2019 г. с клиническим

диазногом: Вторичный хронический пиелонефрит, рецидивирующее течение. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени слева.

Анамнез жизни: ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом. Наследственность не отягощена.

Анамнез заболевания: впервые в возрасте 2 лет госпитализирована в 11 инфекционное отделение ДГКБ №9 им Г.Н. Сперанского с диагнозом: Острый пиелонефрит, активная фаза, период стихания. По данным УЗИ почек: эхографические признаки уплотнения стенок ЧЛС слева. На фоне антибактериальной терапии (цефтриаксон 550 мг х 1 раз в день – 7 дней) воспалительный процесс купирован. У ребенка ежегодно отмечалось обострение пиелонефрита, лечение проводилось в условиях стационара. При госпитализации в 11 инфекционное отделение в возрасте 4 лет консультирована нефрологом, направлена на плановое рентгеноурологическое обследование.

Профиль биомаркеров в моче: IL-8 - 48,20 пг/мл, IL- 37,50 пг/мл, MCP-1- 154,10 пг/мл, VEGF - 112,80 пг/мл, TGF-β - 36,40 нг/мл. Заключение: легкая степень ТИПП.

УЗИ почек и мочевого пузыря: мочевой пузырь 25 мл. Мочеточники в прилоханочном и в предпузырном отделах не расширены. Правая почка 71×26 мм, контур ровный, четкий, ЧЛС не расширена, ТПСС 10 мм, структура паренхимы сохранена, КМД выражена хорошо. Левая почка 68×29 мм, контур ровный, четкий, лоханка не расширена, стенки уплотнены, чашечки не расширены, ТПСС 10 мм, структура паренхимы сохранена, КМД выражена хорошо. При ЦДК интрапаренхиматозный кровоток равномерный, симметричный, прослеживается до капсулы с обеих сторон.

Допплерография сосудов почек: V max магистральная артерия - 0,73 м/сек, V min магистральная артерия - 0,19 м/сек, IR магистральная артерия - 0,69, V max сегментарная артерия - 0,33 м/сек, V min сегментарная артерия - 0,06 м/сек, IR сегментарная артерия - 0,81, V max междолевая артерия - 0,28 м/сек, V min междолевая артерия - 0,09 м/сек, IR междолевая артерия - 0,68. Первый тип нарушения ренальной гемодинамики..

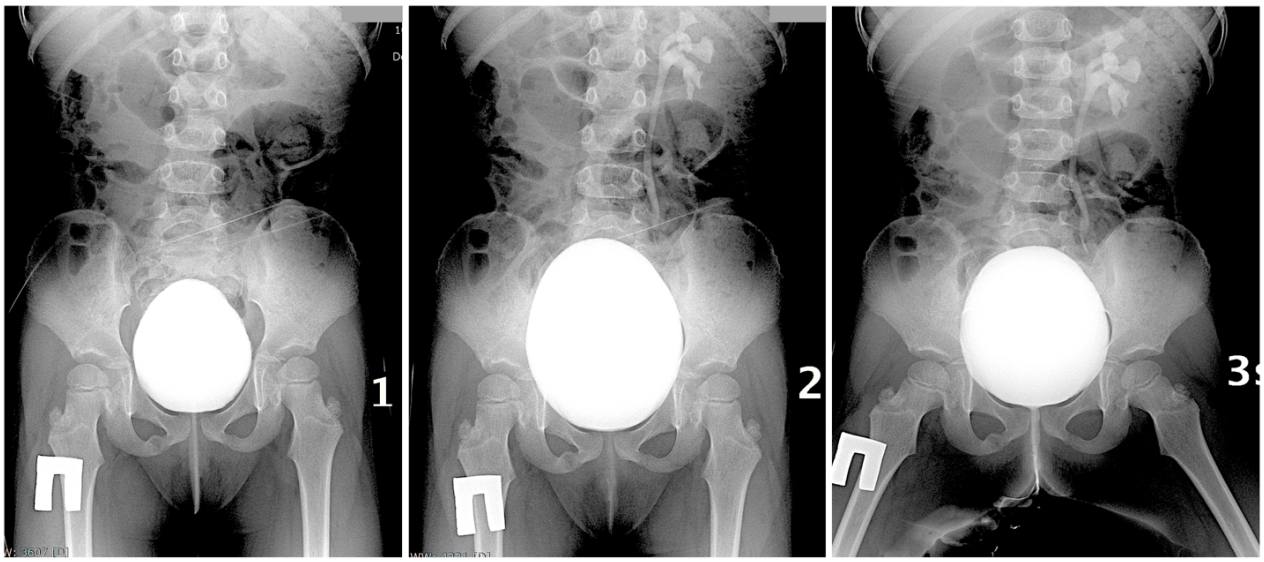
УЗИ мочеточниковых выбросов: слева: Т МВ - 3,19 сек, V ср. - 19,09 см/с, угол МВ - 58,5 °.

Микционная цистоуретрография (по методике «трех снимков»): при объеме 100 мл и 220 мл на цистограммах мочевой пузырь округлой формы, расположен обычно. Контуры его ровные, четкие. Справа пузырно-мочеточниковые рефлюксы не определяются. Слева на объеме 100 мл рефлюксов нет; на объеме 200 мл появляется рефлюкс с выполнением мочеточника на протяжении и собирательной системы почки. Так же сохраняется активный левосторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Заключение: Пассивно-активный ПМР III степени слева. ИДМ слева 0,29 (рис. 25).

Оценка тяжести дисфункции УВС: пассивный ПМР полного наполнения мочевого пузыря - 2 балла, ИДМ слева - 0,29 - 2 балла, угол МВ слева - 58,5 ° - 2 балла. Заключение: общая сумма баллов = 6, умеренная степень ФН УВС слева.

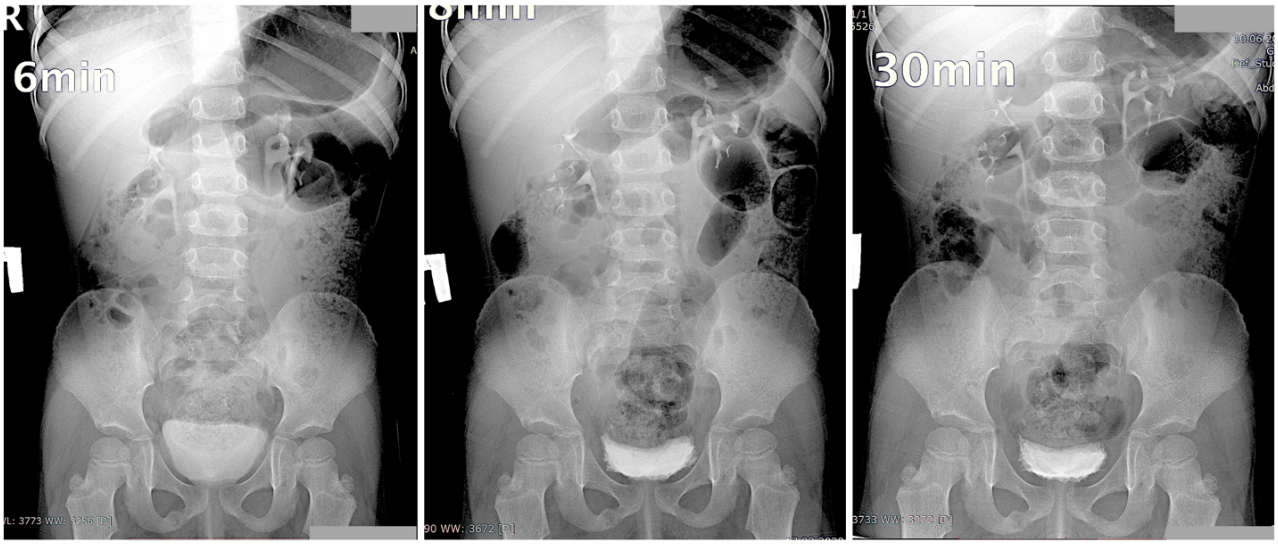
Экскреторной урографии (6,18,30 мин): на серии выполненных внутривенных урограмм функционируют обе почки, расположенные в типичном месте. Правая почка размерами 7,9×3,8 см; толщина паренхимы у верхнего полюса левой почки 1,6 см, в среднем отделе 1,4 см, у нижнего полюса 2,1 см. Левая почка размерами 7,7×3,7 см; толщина паренхимы у верхнего полюса левой почки 1,3 см, в среднем отделе 0,8 см, у нижнего полюса 1,7 см. Функция почек своевременная, симметричная, удовлетворительная. Собирательные системы почек не расширены. Оба мочеточника

контрастированы цистоидами на протяжении, не расширены. Заключение: функция почек удовлетворительная (рис.26).



а) *б)* *в)*

Рисунок 25 - ***Микционные цистограммы больной С., 4 года 8 месяцев (а, б, в) до лечения. Пассивно-активный ПМР III степени слева. ИДМ слева 0,29***



а) *б)* *в)*

Рисунок 26 - ***Урограммы больной С., 4 года 8 месяцев (а, б, в). Функция почек удовлетворительная***

<u>Статическая нефросцинтиграфия с ДМСА</u>: общий ИИЗ - 111 (норма - 92-140), ИИЗ слева - 52, справа - 59. Заключение: умеренно выраженные очаговые изменения левой почки. Общий объем функционирующей паренхимы не снижен (рис. 27).

При стратификации левой почки по риску формирования рефлюкс-нефропатии с помощью созданной нейронной сети выходной параметр был представлен «Кластер 2», что соответствует начальным изменениям структуры, функции и гемодинамики почки на стороне ПМР- низкий риск на момент обследования.

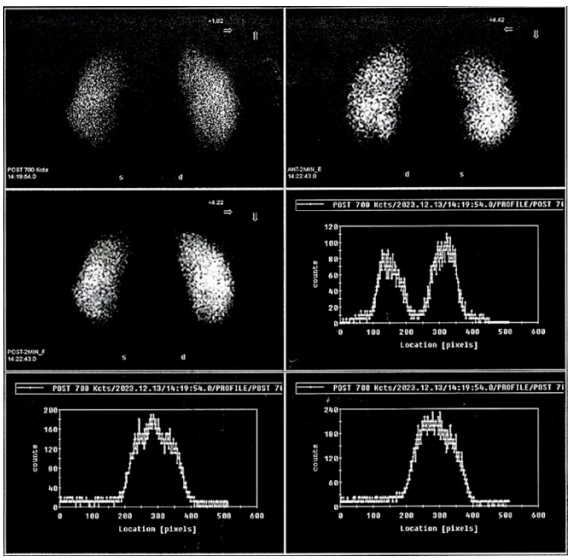


Рисунок 27 - ***Статическая нефросцинтиграция с ДМСА больной С., 4 года 8 месяцев***

Для определения индивидуальной тактики лечения необходимые параметры пациента внесены в интерактивный калькулятор, рекомендовано выполнение эндоскопической коррекции ПМР (рис. 28).

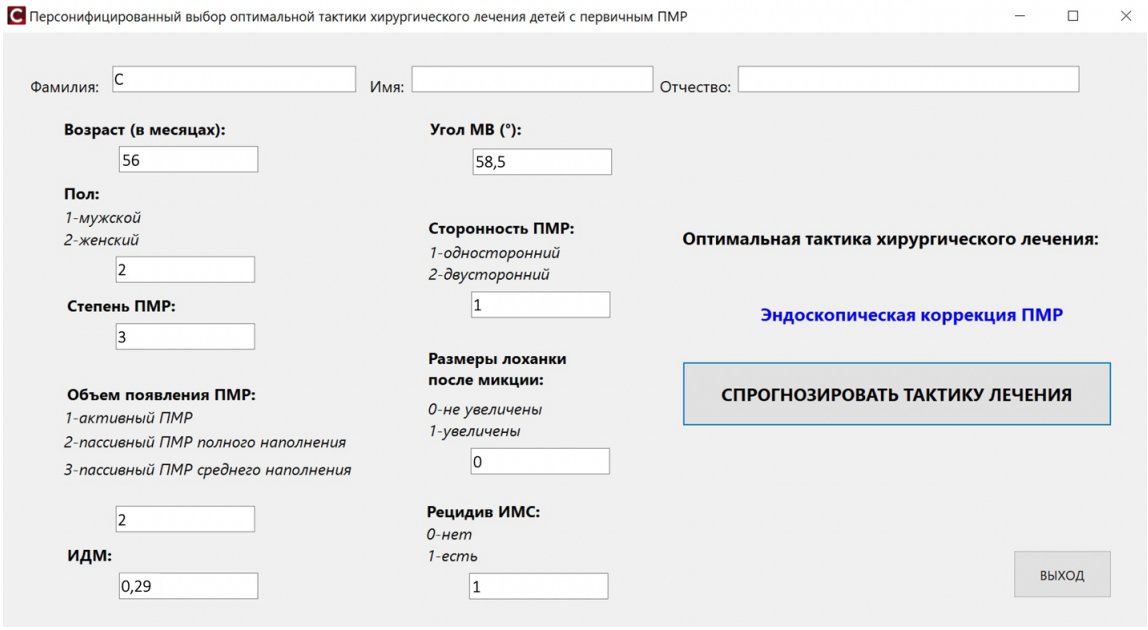


Рисунок 28 - ***Изображение интерфейса интерактивного калькулятора с параметрами больной С.***

Выполнена эндоскопическая коррекция ПМР слева "Коллаген + ДАМ+" (1,0+1,5 мл), сформировался валик, левое устье сомкнулось. Через 8 месяцев при микционной цистографии ПМР не определяется (рис. 29).

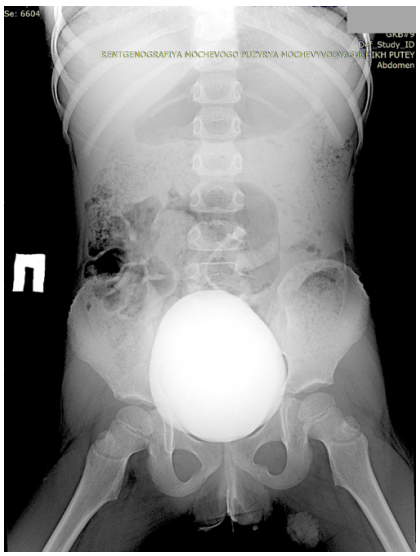


Рисунок 29 - ***Микционная цистограмма больной С., 5 лет 4 месяца. ПМР не определяется***

Клинический пример №2 (выполнение антирефлюксной операции).

Больной К., 6 лет 8 месяцев, № истории болезни 1573, впервые госпитализирован в отделение урологии-андрологии № 2 ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского 12.02.2019 г. для обследования в связи с частыми обострениями острого пиелонефрита.

Анамнез жизни: ребенок от 2-ой беременности, протекавшей без осложнений. Роды на 40-ой неделе гестации, срочные, самостоятельные. Масса при рождении 3280 гр, рост 50 см. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Наследственность не отягощена.

Анамнез заболевания: впервые в возрасте 2 недель у ребенка отмечалось гипертермия до 40^0 С, лейкоцитурия до 10 в п/зр. Находился на стационарном лечении в ЦРБ г. Магадана с диагнозом: Острый пиелонефрит. По данным УЗИ: правая почка 61х30х22 мм, ТПСС 11 мм; левая почка 63х31х26 мм, ТПСС 11 мм. ЧЛС с обеих сторон не расширены, мочеточники во всех отделах не расширены. Проводилась антибактериальная терапия (цефотаксим в/м). Далее со слов мамы и по данным амбулаторной карты в анализах мочи без воспалительных изменений. В декабре 2018 года отмечались повышение Т до фебрильных цифр, боль в поясничной области, ребенок госпитализирован в 3 педиатрическое отделение ДГКБ №9 им Г.Н. Сперанского с диагнозом: Вторичный пиелонефрит, тяжелое течение, стадия обострения. В общем анализе мочи: лейкоциты 36 в п/зр, бактерии 29,20 кл/мкл. В анализе крови: лейкоциты 19,4 тыс/мкл, СОЭ – 25 мм/час. При УЗИ: правая почка 97×39×46 мм, контур ровный, четкий, лоханка 5 мм, ТПСС 15 мм, эхогенность паренхимы несколько повышена, КМД выражена хорошо, после микции лоханка 3 мм. Левая почка 84×41×43 мм, контур ровный, четкий, лоханка 2,6 мм с явлениями пиелита, стенка толщиной до 1,4 мм, ТПСС 10 мм, структура паренхимы неоднородна за счет мелких гиперэхогенных зон с нечеткими контурами, преимущественно в нижнем сегменте, КМД выражена удовлетворительно, после микции лоханка 1,7 мм. Мочеточники в прилоханочном отделе не расширены. Почечные синусы умеренно отечные. При ЦДК кровоток равномерный, умеренно обеднен слева. Заключение: эхографические признаки асимметричного увеличения размеров почек с диффузными изменениями в паренхиме (больше выражены слева), умеренное обеднение интраренального кровотока левой почки. Направлен на рентгеноурологическое обследование в отделение урологии-андрологии №2.

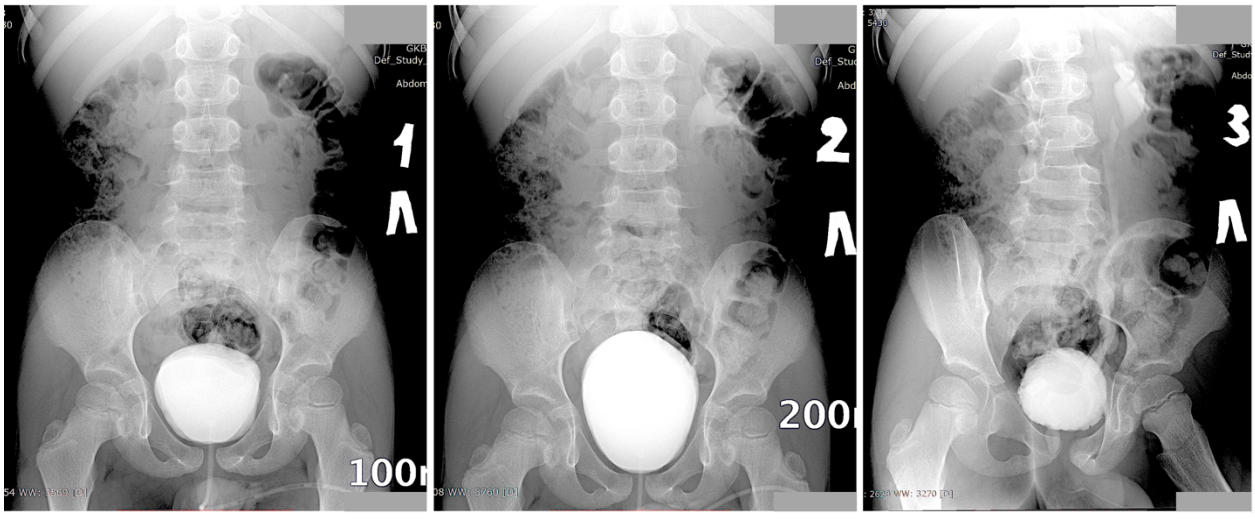
Профиль биомаркеров в моче: IL-8 - 92,30 пг/мл, IL- 51,60 пг/мл, MCP-1- 384,00 пг/мл, VEGF - 372,40 пг/мл, TGF-β - 57,90 нг/мл. Заключение: умеренная степень ТИПП.

УЗИ почек и мочевого пузыря: мочевой пузырь 287 мл, овальной формы. Мочеточники в предпузырном отделе слева 10,2 мм, справа достоверно не определяется. Правая почка 91×36 мм, контур ровный, четкий, ТПСС 12 мм, эхогенность паренхимы не изменена, КМД выражена хорошо. Левая почка 75×33 мм, контур ровный, четкий, лоханка 12 мм, чашечки все группы от 6 до 11 мм, ТПСС 11 мм, структура паренхимы: сохраняется некоторая неоднородность (за счет зон повышенной эхоплотности) паренхимы в области нижнего сегмента, КМД выражена удовлетворительно. Мочеточники в прилоханочном отделе слева 4,1 мм, справа достоверно не определяются. Почечные синусы умеренно уплотнены. При ЦДК интрапаренхиматозный кровоток правой почки сохранен, прослеживается до капсулы, интрапаренхиматозный кровоток левой почки обеднен, прослеживается до уровня междолевых сосудов.

Допплерография сосудов почек: V max магистральная артерия - 0,31 м/сек, V min магистральная артерия - 0,10 м/сек, IR магистральная артерия - 0,69, V max сегментарная артерия - 0,30 м/сек, V min сегментарная артерия - 0,01 м/сек, IR сегментарная артерия - 0,67, V max междолевая артерия - 0,04 м/сек, V min междолевая артерия - 0,03 м/сек, IR междолевая артерия - 0,65. Умеренное диффузное обеднение кровотока левой почки (третий тип нарушения ренальной гемодинамики).

УЗИ мочеточниковых выбросов: слева: Т МВ - 2,36 сек, V ср. - 15,75 см/с, угол МВ - 81,5 º.

Микционная цистоуретрография (по методике «трех снимков»): на цистограммах мочевой пузырь шаровидной формы, контуры его ровные, четкие, размеры и положение мочевого пузыря обычные. При объеме 100 мл отмечается пузырно-мочеточниковый рефлюкс в дистальный отдел левого мочеточника. При объеме 200 мл отмечается контрастирование мочеточника слева в предпузырном отделе и лоханки, во время микции слева контрастируется мочеточник на протяжении и несколько расширенная собирательная система. Справа пузырно-мочеточниковый рефлюкс не выявлен. Заключение: Пассивно-активный ПМР III степени слева. ИДМ слева 0,34 (рис. 30).

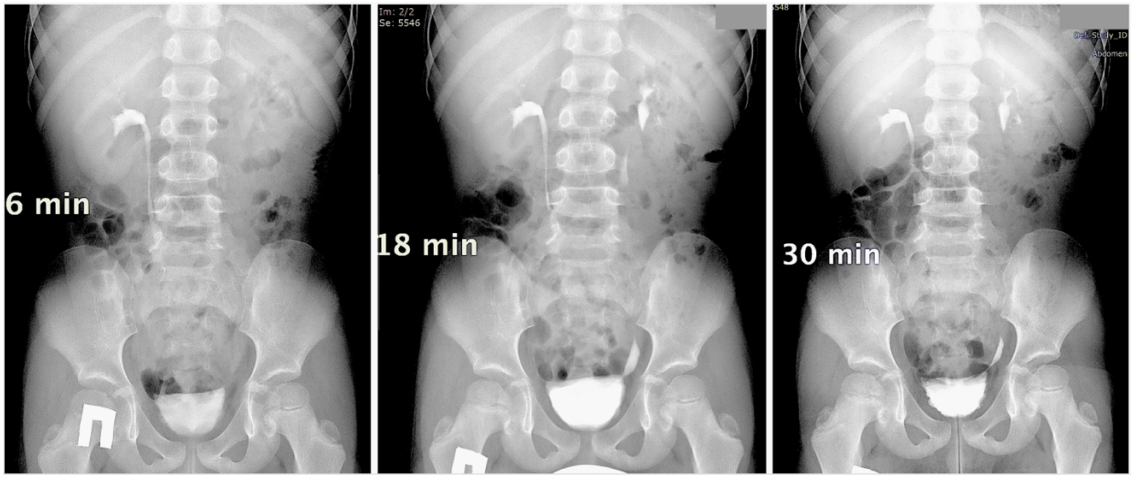


а) *б)* *в)*

Рисунок 30 - ***Микционные цистограммы больного К., 6 лет 8 месяцев (а, б, в) до лечения. Пассивно-активный ПМР III степени слева. ИДМ слева 0,34***

<u>Оценка тяжести дисфункции УВС</u>: пассивный ПМР среднего наполнения мочевого пузыря - 3 балла, ИДМ слева - 0,34 - 2 балла, угол МВ слева - 81,5 º - 4 балла. Заключение: общая сумма баллов= 9, выраженная степень ФН УВС слева.

<u>Экскреторной урография (6,18,30 мин)</u>: на серии урограмм почки расположенны в типичном месте, функция правой почки своевременная, удовлетворительная, функция левой - снижена. Правая почка 95×43 мм, паренхима 30-21-29 мм, собирательная система справа представлена лоханкой небольших размеров, правый мочеточник контрастируется цистоидно, диаметр 3-3 мм. Левая почка 77×33 мм, паренхима 19-16-16 мм. На урограмме через 6 мин определяется контраст низкой степени плотности в собирательной системе, наибольшая плотность контрастирования достигается на урограмме через 18 мин, левый мочеточник контрастируется цистоидно, диаметром 9-9 мм. Заключение: снижение функции левой почки (рис. 31).



а) *б)* *в)*

Рисунок 31 - ***Урограммы больного К., 6 лет 8 месяцев (а, б, в). Снижение функции левой почки***

<u>Статическая нефросцинтиграфия с ДМСА</u>: общий ИИЗ - 78 (норма - 92-140), ИИЗ слева - 31, справа - 47. Заключение: диффузно-очаговые изменения левой почки. Общий объем функционирующей паренхимы снижен (рис. 32).

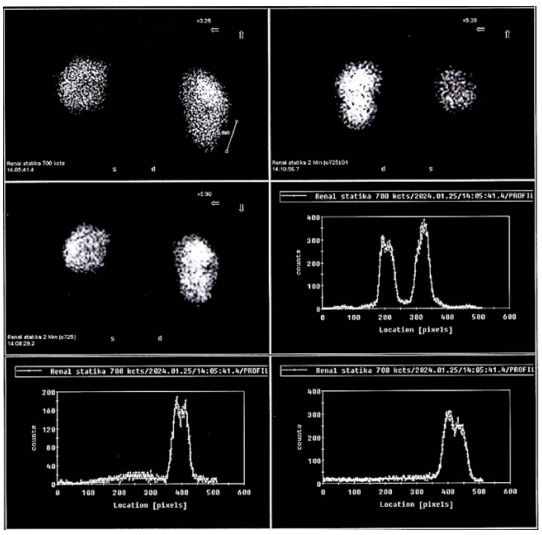


Рисунок 32 - ***Статическая нефросцинтиграция с ДМСА больного К., 6 лет 8 месяцев.***

При стратификации левой почки по риску формирования рефлюкс-нефропатии с помощью созданной нейронной сети выходной параметр был представлен «Кластер 4», что соответствует выраженным нарушениям структуры, функции и гемодинамики почки на стороне ПМР- высокий риск развития рефлюкс-нефропатии.

Для определения индивидуальной тактики лечения необходимые параметры пациента внесены в интерактивный калькулятор, рекомендовано выполнение антирефлюксной операции (рис. 33).

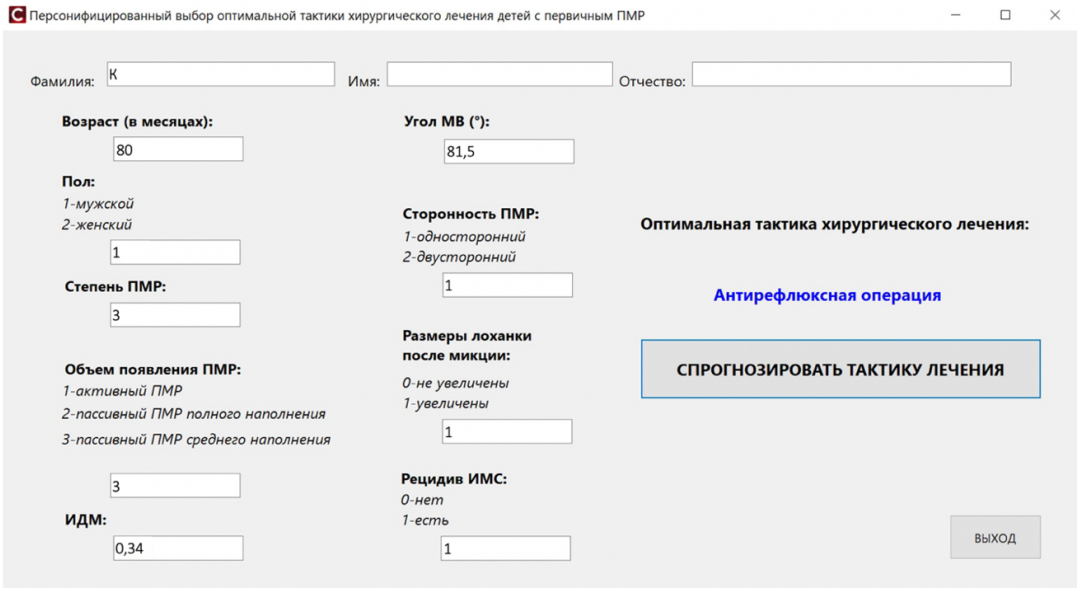


Рисунок 33- ***Изображение интерфейса интерактивного калькулятора с параметрами больного К.***

Выполнена лапароскопическая уретероцистонеоимплантация слева по методике Lich-Gregoir. Через 8 месяцев при контрольном обследовании до данным УЗИ почек и мочевого пузыря отмечено сокращение размеров ЧЛС слева и мочеточника слева до нормы. При микционной цистографии ПМР не определяется (рис. 34).

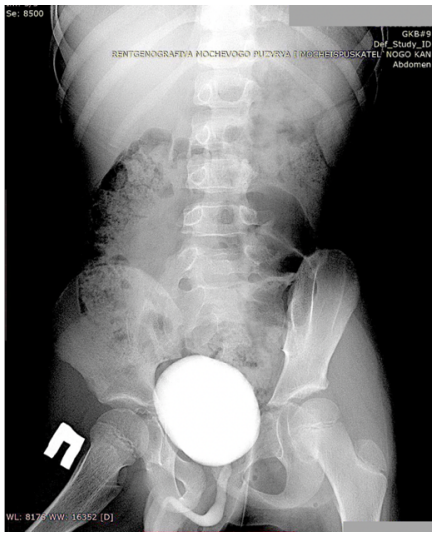


Рисунок 34 - ***Микционная цистограмма больного К., 7 лет 4 месяца. ПМР не определяется.***

Таким образом, разработанный интерактивный калькулятор может быть успешно использован специалистами (детскими хирургами и детскими урологами-андрологами) в качестве вспомогательного инструмента в выборе наиболее эффективного метода хирургического лечения детей вне зависимости от степени ПМР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое значение прогнозирования течения пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) обусловлено необходимостью определения наиболее эффективной стратегии лечения детей с данной патологией. В настоящее время выбор оптимальной тактики остается одной из ведущих проблем педиатрической урологии [73, 75, 103, 104, 110, 193].

Важной составляющей проблемы являются вопросы ранней диагностики клинически значимого рефлюкса, определяющего необходимость своевременного выполнения хирургического вмешательства (эндоскопической коррекции, антирефлюксной операции) для предотвращения или минимизации риска повреждения почек [70, 90, 92, 156, 201, 223]

Прогнозирование неблагоприятного течения ПМР затрудняется в ряде случаев из-за отсутствия чёткой причинно-следственной связи между степенью рефлюкса, частотой эпизодов ИМС и развитием РН. В научной литературе отмечается, что даже при низких (I–II) степенях ПМР возможно развитие рубцовых изменений, особенно при наличии рецидивирующих ИМС [66, 82, 113, 159, 166, 178, 205].

На сегодняшний день наиболее актуальными методами ранней неинвазивной диагностики морфофункциональных повреждений почек остаются биомаркерные технологии [12, 17, 26, 28–30, 83, 207]. Активно изучается не только роль мочевых маркеров в инициации механизмов воспаления, ангио- и фиброгенеза, но и их взаимосвязь с анамнестическими, сонографическими и рентгенорадиологическими параметрами [26, 100, 102, 145, 193].

Вместе с тем, влияние уродинамических особенностей УВС на формирование индивидуальных различий в структурно-функциональном состоянии почечной паренхимы, а также на результаты эндоскопической коррекции ПМР у детей остается недостаточно изученным [2, 40, 51, 55, 56, 94, 134, 138, 147]. Указанные факты свидетельствуют о необходимости совершенствования существующих точности стратификации риска и обоснование персонализированной тактики лечения. Данные подходы могут играть ключевую роль в предотвращении

необратимых изменений в почечной паренхиме и улучшении долгосрочных клинических исходов у пациентов с ПМР.

Целью настоящего исследования явилась разработка прогностической модели течения пузырно-мочеточникового рефлюкса с использованием нейросетевых технологий, направленной на создание системы интеллектуальной поддержки принятия решений в выборе оптимальной хирургической тактики лечения детей с данной патологией.

Для реализации поставленной цели, в соответствии с дизайном исследования (рис. 1), все дети были разделены на 2 группы. В состав основной группы вошел 101 пациент (143 ПЕ), средний возраст 3,7±2,1 года, с одно- и двусторонним ПМР I-V степени, которым выполнено комплексное исследование верхних и нижних мочевых путей в период с 2019 по 2022 г. На данных этой группы пациентов была разработана нейронная сеть прогнозирования риска неблагоприятного течения ПМР. Детям в соответствии со степенью ПМР была выполнена коррекция рефлюкса (ЭК ПМР, антирефлюксная операция) с оценкой результатов лечения через 6-8 месяцев. Полученные данные вошли в разработку автоматизированной системы поддержки принятия решений в персонализированном выборе оптимального варианта лечения детей с ПМР.

В валидационную группу вошли 38 пациентов (45 ПЕ), средний возраст 3,7±2,1 года, с одно- и двусторонним ПМР I-V степени, проходивших обследование и лечение в отделениях урологии в период с 2023 по 2024 гг. Диагностические данные внешней выборки 45 ПЕ использовалась для подтвержнения эффективности применения нейронной сети и интерактивного калькулятора в клинической практике.

В исследование не включались пациенты с ранее проведенной эндоскопической или хирургической коррекцией первичного ПМР, а также с вторичным ПМР и рефлюксом, ассоциированным с другими аномалиями УВС (уретероцеле, удвоение или эктопия мочеточника, парауретеральный дивертикул).

Протокол урологического обследования включал сбор анамнеза, проведение лабораторных клинических и биохимических исследований крови и мочи, УЗИ

мочевыводящих путей, рентгенорадиологические исследования (МЦУГ по методике "трех снимков", экскреторная урография, СНСГ с ТС-99м-Технемек (ДМСА)). Для оценки активности патологического процесса в почечной паренхиме проводился анализ мочевых биомаркеров воспаления (интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-18 (IL-18), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1)), ангиогенеза (васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и фиброгенеза (трансформирующего фактора роста-β1(TGF-β1)) методом твердофазного ИФА.

При анализе данных анамнеза пациентов основной группы установлено, что фебрильную ИМП имели 56,4% пациентов, афебрильная лейкоцитурия отмечалась у 43,6% детей, фебрильная лейкоцитурия чаще встречалась у детей с IV (86,7%) и V (82,4%) степенью ПМР, что согласуется с данными литературы [165, 199]. Рецидивирующее течение ИМС определялось у большинства пациентов (89,2%) и в основном было характерно для больных с высокой III-V ст. ПМР (n=57; 56,4%). Наблюдалась прямая зависимость частоты рецидивов фебрильных ИМС от степени рефлюкса: больные с ПМР IV (73,4%) и V (88,2%) ст. имели более трех эпизодов рецидива, отсутствие рецидивирующей ИМС отмечалось у пациентов с ПМР I-II ст. в 14,3% и 14,9% соответственно [38].

По данным УЗИ в В-режиме уменьшение почки в размерах на стороне ПМР отмечалось у 13 пациентов (13,8%) с ПМР II-V степени, уменьшение толщины паренхимы в 37 ПЕ (25,8%) и неровность контура почек в 31 (21,6%) ПЕ (в 80% ПЕ с IV степенью ПМР и во всех ПЕ с ПМР V степени). Нарушение нормальной КМД выявлено в 43 ПЕ (30,1%) с ПМР II-V степени, повышение эхогенности паренхимы и эхоплотности пирамид – в 47 ПЕ (32,9%). В режиме ЦДК кровоток в 31,4% ПЕ со стороны ПМР прослеживался во всех отделах почки, в 37,8 ПЕ был незначительно обеднен в подкапсульной зоне, и в 34 23,8% ПЕ наблюдалось диффузное обеднение паренхиматозного кровотока. По данным допплерометрического исследования нарушения почечного кровотока отсутствовали в 7% ПЕ с ПМР. В остальных 133 ПЕ (93%) анализ спектрограмм интраренального кровотока выявил разные комбинации изменений показателей (V max, V min, RI). Структурно-

функциональных изменений паренхимы контрлатеральной почки при одностороннем ПМР выявлено не было.

На основании показателей ЦДК интраренального кровотока были выделены три основных типа нарушений гемодинамики почек на стороне ПМР.

Первый тип (45 ПЕ, 31,4%) – кровоток сохранен во всех отделах почки, незначительное повышение скоростных показателей (V min, V max) и IR на магистральной и сегментарных артериях.

Второй тип (54 ПЕ, 37,7%) – кровоток незначительно обеднен в подкапсульной зоне, снижение V max на магистральной почечной артерии и снижение скоростных и резистентных показателей на сосудах разного уровня.

Третий тип (34 ПЕ, 23,7%) – диффузное обеднение интраренального сосудистого рисунка с падением показателей скоростей и IR на сосудах разного уровня.

Нарушения кровотока второго и третьего типов были статистически значимо связаны с более высокой степенью ПМР ($p<0,05$). При рефлюксе II ст. преобладал первый тип нарушений (87,2%), при III ст. – второй тип (89,4%), а при IV-V ст. – третий тип. Различная степень изменений показателей доплерографии сосудов почек при одинаковой степени ПМР отражала разную выраженность гемодинамических нарушений почек.

Выделенные типы изменений ренального кровотока частично соответствовали результатам УЗИ почек в В-режиме. При первом типе отсутствовали явные признаки структурных изменений почечной паренхимы. При втором – в 18,5% ПЕ отмечено снижение КМД, повышение эхогенности паренхимы. В 79,4% случаев с третьим типом наблюдались выраженные изменения структуры почек (снижение КМД, повышение эхогенности, неровность контуров почек и уменьшение толщины паренхимы в среднем сегменте).

По результатам экскреторной урографии и СНСГ с ДМСА у больных с I и II степенью ПМР - 100% ПЕ и 85,1% ПЕ соответственно, отсутствовало снижение секреторной функции почек и снижение накопления РФП (ИИЗ). Наличие более трех очагов нефросклероза (кортикальных дефектов захвата РФП) выявлено у

большинства детей с рефлюксом V степени –88,2%, у 47 % отмечено снижение ИИЗ>15% по данным СНСГ. Более половины детей с ПМР III степени не имели патологических изменений паренхимы почек по результатам рентгенорадиологического обследования.

Выделенные типы нарушения ренальной гемодинамики были сопоставлены не только с УЗИ параметрами почек в В-режиме, но и с результатами ЭУ и СНСГ для комплексной оценки структурно-функционального состояния паренхимы органа.

Для создания единого критерия оценки был проведен кластерный анализ 15-ти исследуемых параметров методов визуализации 143 ПЕ (n=101) основной группы: контур почек, толщина, эхогенность и КМД паренхимы, V мах, V min и IR магистральная артерия, V мах, V min и IR сегментарная артерия, V мах и IR междолевая артерия; количество очагов гипофиксации РФП в паренхиме ПЕ и функциональная ее активность (ИИЗ) по СНСГ, функция ПЕ по экскреторной урограмме.

Силуэтный коэффициент находился в диапазоне 0,4–0,6 (0,537), что характеризовал качество разделения кластеров как хорошее. Все параметры, кроме IR магистральная артерия (p=0,779) и V min междолевая артерия (p=0,028) значимо различались (p<0,001). Лямбда Уилкса (λ) для IR магистральная артерия (λ=0,899) и V min междолевая артерия (λ=0,861) составила более 0,8, поэтому данные параметры были исключены из анализа.

Кластеры различались паттерном изменений в параметрах УЗИ и рентгенорадиологической оценки структуры и функциональной активности почечной паренхимы. Совокупность средних значений показателей каждого кластера формировала мультифакторную переменную, представляющую собой критерий, характеризующий степень влияния ПМР на почку, где 1 соответствует норме, а 4 – выраженной ренальной дисфункции. Повреждение паренхимы было характерно для 2, 3 и 4 кластера. Степень структурно-функциональных изменений почек возрастала от второго к четвертому кластеру.

Кластер 1 (24% ПЕ) включал почки с нормальными показателями структуры и функции без признаков патологических изменений.

Кластер 2 (40% ПЕ) – начальные признаки нефросклероза (1-3 очага гипофиксации РФП на сцинтиграммах), при этом основные показатели ренального кровотока были близки к норме.

Кластер 3 (30% ПЕ) соответствовал умеренным изменения структуры и гемодинамики почек при наличии трех и более очагов гипофиксации РФП с сохранением неизмененной паренхимы между ними, снижение объема функционирующей паренхимы по ИИЗ РФП составляло менее 15%.

Кластер 4 (6% ПЕ) – характеризовал большую выраженность повреждения почек, включая диффузные изменения паренхимы, снижение ИИЗ РФП более чем 15% при наличии более трех очагов гипофиксации РФП; снижение функции ПЕ по данным ЭУ. По сравнению с 3-м кластером ПЕ, средние значения отдельных показателей ренального кровотока были выше (Vmin магистральная артерия; IR сегментарная и междолевая артерия) или ниже (Vмах магистральная, сегментарная, междолевая артерия; Vmin сегментарная артерия).

Таким образом, применение метода кластеризации позволило выделить 4 кластера ПЕ, отличающихся тяжестью изменения структуры и гемодинамики на стороне ПМР. Мультифакторный критерий оценки выраженности повреждения почек каждого кластера в дальнейшем использовался в качестве выходного параметра нейронной сети стратификации риска неблагоприятного течения ПМР.

Для определения наличия и выраженности патологических процессов в почечной паренхиме при разной степени ПМР в моче из мочевого пузыря исследована панель биомаркеров (IL-8, IL-18, MCP-1, VEGF, TGF-ßl), участвующих в различных патофизиологических процессах. В ходе исследования разработан способ диагностики повреждения почек у детей с ПМР (патент РФ на изобретение № 2814399 от 28.02.2024 г.) [30]

Анализ уровней экскреции биомаркеров у пациентов с ПМР показал статистически значимое их повышение относительно группы контроля в 3-4 раза ($p<0,001$). Концентрации биомаркеров структурного повреждения почек варьировали в широких пределах. Не было установлено статистически значимой связи между степенью ПМР, его сторонностью и уровнем содержания каждого из

маркеров в моче (p>0,05). У детей при одной и той же степени ПМР уровни экскреции по каждому маркеру были разными.

Повышение уровней всех исследуемых мочевых биомаркеров выявлено у 62,3% пациентов, из них 3,0% с рефлюксом I степени, 11,8% со II степенью, 32 31,7% с III степенью, 6,9% с IV степенью и 8,9% с V степенью ПМР. В остальных 37,6% наблюдениях отмечено повышение одного или нескольких маркеров. Высокая экскреция IL-8 определялась у 94,0% детей, IL-18 – у 91,1%, MCP-1 – у 85,1% детей, VEGF – у 76,2%, TGF-ßl – у 87,1% больных. Отмеченное повышение уровня IL-8 у 13,8% пациентов в возрасте до одного года (p<0,001), возможно, было обусловлено рецидивами фебрильных ИМС, характерных для данной возрастной группы, особенно с высокой (IV-V) степенью ПМР.

Определена прямая связь между частотой фебрильных ИМП и уровнями мочевой экскреции IL-8 (r=0,44, p<0,01), MCP-1 (r=0,51, p<0,01) и VEGF (r=0,56, p<0,001). Значимой корреляции уровней VEGF, TGF-ßl со снижением функции почки по данным экскреторной урографии и эхо-признаками повреждения почечной паренхимы не обнаружено (p>0,05).

При сравнении раздельно собранных проб мочи из мочевого пузыря и из лоханки почки на стороне ПМР у 26 пациентов (26,7%) статистически значимых различий в медианных значениях уровней биомаркеров не было выявлено (p>0,05).

При сопоставлении состава образцов мочи пациентов по содержанию исследуемых биомаркеров был установлен разный состав и соотношение уровней их экскреции вне зависимости от степени рефлюкса, что подтверждает гетерогенность ТИПП. Для оценки степени повреждения почек по содержанию в моче биомаркеров был применен иерархический кластерный анализ (построение дендрограмм по методу Уорда), который позволил выделить три паттерна профиля мочевых биомаркеров (1, 2, 3), которые различались по величине средних значений их уровней и характеризовали выраженность ТИПП при ПМР.

Первый (1) паттерн с низкими уровнями экскреции всех исследуемых биомаркеров характеризовал легкую степень повреждения почек и отмечен у 61,4% детей с односторонним (59,7%) и двусторонним (40,3%) ПМР I-V степени.

Второй (2) паттерн с промежуточными значениями средних показателей биомаркеров расценивался как умеренная степень ТИПП, наблюдался у 34,6% пациентов с одно- (62,9%) и двусторонним (37,1%) ПМР I-V степени. Экскреция MCP-1, TGF-ßl и VEGF была в 2 раза выше, чем в 1 паттерне ($p<0,001$).

Третий (3) паттерн с более высокими значениями уровней всех биомаркеров по сравнению с 1 и 2 паттернами ($p<0,001$) определял выраженную степень повреждения почек и имел место у 4,0% детей мужского пола с двусторонним ПМР III степени. Средние показатели IL-8 были повышены в 4 раза ($p<0,001$), IL-18 в 1,5 раза ($p<0,01$), MCP-1 в 2,5 раз ($p<0,001$), а уровень экскреции TGF-ßl в 10 раз ($p<0,001$) по сравнению со 2 паттерном.

Кластерный подход к анализу уровней мочевых биомаркеров позволил на данном этапе исследования провести кластеризацию пациентов в три группы на основе сходных паттернов БМ, являющихся лабораторными проявлениями негативного воздействия ПМР на паренхиму почек, независимо от его степени.

Внутрикластерные и межкластерные сопоставления данных анамнеза, параметров лабораторных и визуализирующих методов исследования не выявили значимых отличий, кроме факта наличия ИМС ($p<0,05$) в анамнезе и числа их рецидивов ($p<0,05$) Статистически значимых межкластерных различий по уменьшению размеров почки, повышению эхоплотности пирамид, снижению ренального кровотока и секреторной функции почки, по снижению накопления РФП (ИИЗ) ($p>0,05$) не отмечено. Поэтому данные показатели не являются информативными в ранней диагностике ТИПП до появления необратимых структурных изменений в паренхиме органа.

На следующем этапе нашего исследования, учитывая результаты сопоставлений лабораторных показателей с данными лучевых методов исследования, для более точного понимания влияния ПМР на паренхиму почек в каждом конкретном случае был использован комплексный подход в оценке анатомо-функционального состояния УВС пациентов основной группы.

Анализировались диагностические параметры МЦУГ (объем МП, на котором возникает рефлюкс (50%, 100%), диаметр дистального отдела мочеточника с

расчетом ИДМ) и показатели допплерографии мочеточниковых выбросов (время, средняя скорость, угол МВ), каждый из которых в отдельности признан независимым фактором, влияющим на скорость разрешения ПМР [122], определяющим риск рецидивирующих ИМП [89] и результат эндоскопической коррекции ПМР [182].

По результатам МЦУГ, пассивно-активный ПМР обнаружен в 95,8% ПЕ, только в 4,2% ПЕ ПМР I–II степени был только активным. Рефлюкс раннего/среднего наполнения МП (на объеме 50%) выявлен в 64,3% ПЕ, появление пассивного ПМР на полном (100%) объеме МП – в 31,4% ПЕ. Среди детей со II и III степенью ПМР рефлюкс на среднем 50%-м наполнении МП отмечался в 48,2% ПЕ и 66,4% ПЕ соответственно. Во всех ПЕ с ПМР высокой (IV-V) степени имел место ранний пассивный рефлюкс среднего наполнения МП. Появление рефлюкса при среднем (50%) наполнении МП косвенно отражало выраженность нарушения замыкательной функции УВС с увеличением степени ПМР.

Расчет ИДМ позволил объективизировать степень ПМР. Было отмечено статистически значимое увеличение значений ИДМ с повышением степени ПМР ($p<0,001$). Параметры МВ при I степени ПМР статистически значимо не отличались от средних значений показателей нормы ($p>0,05$). С повышением степени рефлюкса значимо уменьшались время T (сек) ($p<0,05$) и скорость V ср. (см/с) МВ ($p<0,05$), увеличивался угол (^{o}) выбросов ($p<0,05$).

Поскольку объем МП в начале появления ПМР мог быть одинаковым при разной его степени, а количественные показатели ИДМ, МВ, МВ, угла (^{o}) МВ могли иметь схожие значения, нами была проведена балльная градация параметров (объем МП при появлении ПМР, ИДМ, угол (^{o}) МВ), не зависящих от гидратационной нагрузки, по степени отклонения их фактических значений от нормы. Каждой степени градации отклонений измеряемых диагностических параметров соответствовала своя балльная шкала оценок. Расчет итогового балла по данным показателям определял степень функциональной недостаточности УВС. Были выделены четыре степени ФН УВС.

Легкая степень дисфункции УВС (1-3 балла) установлена в 4,2% ПЕ с активным ПМР (1 балл), значения ИДМ и угла (º) МВ минимально изменены (1 балл), в 33,3% ПЕ с ПМР I степени угол (º) МВ соответствовал норме (0 баллов).

При умеренной степени ФН УВС (4-6 баллов) (47,6%) в 33,8% ПЕ пассивный рефлюкс регистрировался на среднем (3 балла) и в 66,2% ПЕ только на полном (2 балла) наполнении МП. Показатели ИДМ в 97,0% ПЕ имели отклонения значений от нормы в 1 балл. Угол (º) МВ был незначительно увеличен (1 балл) в 58,8% ПЕ, в остальных 41,2% ПЕ отклонения в значениях этого показателя составили 2 балла.

Выраженная степень ФН УВС (7-9 баллов) определена в 30,8% ПЕ, во всех случаях ПМР был раннего/среднего наполнения мочевого пузыря (3 балла). Отмечалось увеличение ИДМ и угла (º) МВ в диапазоне отклонения их значений в 2-3 балла. В большинстве случаев показатели ИДМ (88,6% ПЕ) имели отклонения в 2 балла и угла (º) МВ - в 3 балла (70,5% ПЕ).

По совокупной балльной оценке, тяжелая степень ФН УВС (10-12 баллов) диагностирована в 17,5% ПЕ: ранний пассивный рефлюкс (3 балла) с максимальными значениями ИДМ (3-5 баллов) и угла (º) МВ (4 балла).

Оценка ФН УВС показала разную выраженность дисфункции УВС при одной и той же степени рефлюкса. При ПМР I степени ФН УВС в основном была легкой 71,4% ПЕ, при II степени ПМР в 97,8%– умеренной, а при V степени тяжелой в 100% ПЕ. ФН УВС при III степени ПМР в большинстве случаев (64,9% ПЕ) была выраженной и в 35,1%– умеренной. Среди пациентов с ПМР IV степени соотношение выраженной и тяжелой степени ФН УВС было примерно одинаковым.

Полученные нами данные показали, что количественные и качественные диагностические параметры УВС при одной и той же степени ПМР различаются. Тяжесть дисфункции УВС может быть определена по совокупной бальной оценке рентгенологических (ИДМ, объем МП при появлении ПМР) и допплерографических показателей уродинамики УВС (Т, V ср., угол МВ), что может влиять на структурно-функциональное состояние почек у детей при рефлюксе.

Следующим этапом исследования была оценка возможности применения технологий искусственного интеллекта для прогнозирования риска неблагоприятного течения ПМР на основании структурно-функционального изменений паренхимы с использованием сформированного информационного пространства диагностических параметров состояния верхних и нижних мочевых путей.

Обязательным условием для построения ИНС являлся выбор входных параметров, которые могут повлиять на итоговый результат, и параметров выхода модели – искомый итоговый результат.

В качестве входных параметров были выбраны исследуемые уровни мочевых биомаркеров (IL-8, IL-18, MCP-1, VEGF, TGF-ßl), возраст ребенка, степень ПМР, объем МП при появлении ПМР (50%, 100%), сторонность ПМР, ИДМ, фебрильное и афебрильное течение ИМС, рецидивирующие ИМС, размер лоханки и чашечек до и после микции, Т (сек) МВ, V ср. (см/с) МВ, угол (°) МВ.

Выходной параметр модели ИНС соответствовал мультифакторной переменной тяжести структурно-функциональных изменений почечной паренхимы (кластер 1,2,3,4), прогнозирующей вероятность (риск) развития рефлюкс-нефропатии.

В процессе обучения нейронная сеть приобрела опыт эффективного распознавания почек с неблагоприятным течением ПМР , что подтверждается качеством модели по каждому параметру выхода: кластер 1 – минимальный риск (отсутствие значимых патологических изменений) (AUC=0,902, 95% ДИ 0,886-0,921, p<0,001), кластер 2 – низкий риск (начальные изменения) (AUC=0,962, 95% ДИ 0,937-0,993, p<0,001), кластер 3 – средний риск (умеренные изменения) (AUC=0,978, 95% ДИ 0,959-0,998, p<0,001) и кластер 4 – высокий риск (выраженные структурные и функциональные изменения) неблагоприятного течения ПМР (развития рефлюкс-нефропатии) (AUC=0,994, 95% ДИ 0,982-1,000, p<0,001).

Результаты стратификации показали, что пациенты с I и II степенью ПМР – 71,4% ПЕ из 46,8% ПЕ соответственно, были отнесены к кластерам с минимальным

риском повреждения почек, тогда как дети с ПМР III и IV степени демонстрировали гетерогенные прогнозы, распределяясь по разным категориям риска развития рефлюкс-нефропатии. Пациенты с V степенью ПМР почти в половине случаев (47,0% ПЕ) имели высокий риск.

Отмечено, что у детей с низкой (I-II) степенью рефлюкса вероятность повреждения паренхимы почек повышалась при сочетании следующих условий: повышение уровней мочевой экскреции всех исследуемых биомаркеров (IL-8, IL-18, MCP-1, TGF-ßl, VEGF) (важность более 91,6%) в сочетании с частыми рецидивами ИМС (важность 62,4%). При средней и высокой (III-V) степени ПМР повышение риска повреждения почек было сопряжено не только с высокими уровнями биомаркеров, но и со стойким расширением ЧЛС после микции (важность 98,3%), сокращением Т МВ (важность 71,2%) и увеличением угла МВ (важность 65,7%).

После комплексной оценки состояния верхних и нижних мочевых путей пациентам основной группы (n=101; 143 ПЕ) в соответствии со степенью ПМР была выполнена коррекция рефлюкса (ЭК ПМР, антирефлюксная операция) с оценкой эффективность проведенного лечения через 6-8 месяцев.

Полный регресс ПМР после ЭК был отмечен у всех детей с I-II степенью ПМР, в 91,2% ПЕ с III сстепенью и только в 13,3% ПЕ с IV степенью рефлюкса. Эндоскопическая коррекция ПМР была неэффективна в 8,8% ПЕ с III степенью, в 86,7% ПЕ с IV степенью и во всех случаях с ПМР V степени. Суммарная эффективность ЭК ПМР составила 80,5%. Полученные результаты лечения статистически значимо различались в зависимости от степени ПМР ($p<0,001$).

Нами установлено, что эффективность эндоскопической коррекции ПМР III-IV ст. была разной при одинаковой выраженной степени ФН УВС (7-9 баллов). На основе бинарной логистической регрессии была построена математическая модель прогнозирования «успеха» и «неуспеха» первичной ЭК ПМР, учитывающая итоговый балл ФН УВС и значимые критерии нейронной сети. Оптимальный порог отсечения (cut-off) определен с помощью ROC-анализа: ЭК ПМР была эффективной при балле ФН УВС <8,5, а при значении >8,5 – неэффективной (AUC

0,897±0,028; 95% ДИ: 0,843-0,951, p<0,001, чувствительность 86,3%, специфичностью 89,5%).

Таким образом, на основании итогового балла ФН УВС и тяжести структурно-функциональных изменений почек все дети с ПМР были разделены на 3 группы.

Первую группу ("Динамическое наблюдение") составили дети с односторонним ПМР I степени (3,5% ПЕ), с итоговым баллом ФН УВС меньше 8,5, отсутствием рецидивирующей ИМС и повреждений паренхимы почек (Кластер 1).

Во 2 группу («Успех» эндоскопической коррекции) вошли пациенты с клинически значимым одно- и двусторонним ПМР I-IV степени (65,7% ПЕ) с ФН УВС меньше 8,5 балла с разной выраженностью структурно-функциональных изменений паренхимы (Кластер 1-3). Двум детям с рецидивирующей ИМС на фоне двустороннего ПМР при проведении ЭК ПМР II-III степени одномоментно была выполнена коррекция ПМР I ст. с контрлатеральной стороны.

В 3 группу («Неуспех» эндоскопической коррекции) вошли больные с одно- и двусторонним ПМР III-V степени (30,8% ПЕ) с ФН УВС больше 8,5 балла с легкими, умеренными и выраженными повреждениями структуры почек (Кластер 2, 3, 4).

На основании полученных данных, с целью упрощения расчетов суммарного балла ФН УВС в условиях клинической практики специалиста, разработан интерактивный калькулятор "Персонифицированный выбор оптимальной тактики хирургического лечения детей с первичным ПМР" на базе программного продукта Embarcadero C++Builder 12.1 для операционной системы Windows 10.

На завершающем этапе исследования для проверки эффективности работы интерактивного калькулятора в клинической практике проведено тестирование автоматизированной системы на валидационной группе пациентов (n=38; 45 ПЕ), которые находились на обследовании и лечении по поводу ПМР разной степени в отделении детской урологии-андрологии № 2 ГБУЗ "Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы" в период с 2023-2024 г. Выбор оптимальной хирургической тактики проводился с учетом прогноза интерактивного

калькулятора. Эндоскопическая коррекция рефлюкса выполнена детям с ПМР I-IV ст. (34 ПЕ, 75,5%). Валидация модели на внешней выборке пациентов подтвердила её прогностическое качество- AUC 0.910±0,32, 95% ДИ: 0.792-1.000, p<0,001, чувствительность 92,0%, специфичностью 95,0%). Общая эффективность ЭК ПМР увеличилась до 91,2% (p<0,001).

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили возможность применения модели ИНС для оценки тяжести повреждения почек и прогнозирования вероятности развития рефлюкс-нефропатии, эффективно стратифицируя пациентов по категориям риска, основываясь на данных методов визуализации и биомаркеров. Использование разработанного интерактивного калькулятора позволяет своевременно принять решение о наиболее эффективном методе хирургического лечения детей с ПМР улучшая долгосрочные клинические исходы и минимизируя риски необратимых изменений паренхимы почек.

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 бальная 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 уретеровезиткального 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аболина Т.Б., Бобковская Е.Е., Чудаков В.Б. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс новорожденных и младенцев: нужна ли эндоскопическая коррекция так рано? // Педиатрия. 2017. № 5 (149). С. 100–103.

2. Бабанин И.Л., Казанская И.В. Способ ультразвуковой диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса. 2011. Патент на изобретение RU 2428121 от 09.10.2011г. Способ ультразвуковой диагностики пузырно- мочеточникового рефлюкса. 2011. Патент на изобретение RU 2428121 от 09.10.2011г.

3. Баязитов Р.Р. Предикторы эффективности эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: дисс. … канд. мед. наук. М., 2024. 119 с.

4. Баязитов Р.Р., Зоркин С.Н. Прогнозирование результатов эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Российский педиатрический журнал. 2022. № 25(6). С. 386.

5. Березняк Г.Н. [и др.]. Роль дисфункции нижних мочевых путей в развитии и течении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2015. № 3. С. 39–45.

6. Брук С.Д. Объективизация диагностики нарушений замыкательной функции уретеровезикального соустья при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 1985. 22 с. 9.

7. Вишневский Е.Л., Брук С.Д. Определение функционального состояния уретеро-везикального соустья у детей с ПМР методом профилометрии // Материал 3-го Всесоюзного съезда урологов. 1984. С. 116–117.

8. Гуревич А.И. Комплексная ультразвуковая диагностика обструктивных уропатий у детей раннего возраста: Автореф. дис. … д-ра. мед. наук. М.: 2006. - 44 с.

9. Демидова К.Н. [и др.]. Диагностические критерии функциональной недостаточности уретеровезикального сегмента у детей с разной степенью пузырно-мочеточникового рефлюкса // Вопросы практической педиатрии. 2021. № 5 (16). С. 7–18.

10. Демидова К.Н. [и др.]. Математический анализ индивидуальных профилей биомаркеров повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Вопросы практической педиатрии. 2022. № 1 (17). С. 43–52.

11. Дерюгина Л.А. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и его пренатальное прогнозирование // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2018. № 5 (97). С. 14–19.

12. Дерюгина Л.А., Климов В. Н., Попыхова Э.Б. Биомаркеры почечного повреждения у детей с врожденными пороками развития мочевыделительной системы (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2024. № 69(3). С. 125–133.

13. Дубров В. [и др.]. Прогнозирование спонтанного разрешения первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Наука и инновации. 2021. № 10. С. 77–83.

14. Дубров В.И. [и др.]. Прогнозирование результатов однократной эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса с использованием декстраномера гиалуроновой кислоты. Выбор оптимальной прогностической модели // Вестник урологии. 2021. № 9(2). С. 45–55.

15. Дубров В.И. [и др.]. Вариабельность оценки степени пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей при интерпретации микционных цистоуретрограмм // Здравоохранение. 2021. № 4. С. 51–55.

16. Дубров В.И., Суворова Ю.А., Суворова Ю.А. Дисфункция нижних мочевых путей и пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей // Медицинские новости. 2021. № 1. С. 12–16.

17. Зайкова Н.М. [и др.]. Маркеры коллагенообразования и склерозирования в диагностике прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей // Нефрология. 2018. № 22(3). С. 33–42.

18. Зайкова Н.М. [и др.]. Проблемы диагностики рефлюкс-нефропатии у детей раннего возраста // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020. № 99(3). С. 259–264.

19. Зайкова Н.М. [и др.]. Клиническое значение статической нефросцинтиграфии у детей с рефлюкс-нефропатией // Вестник РНЦРР. 2016. Вып. 3. (электронная

версия). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoe-znachenie-staticheskoy-nefrostsintigrafii-u-detey-s-reflyuks-nefropatiey.

20. Зайкова Н.М., Длин В.В. Диагностика рефлюкс-нефропатии у детей раннего возраста // Практика педиатра. 2021. № 2. С. 54–59.

21. Зоркин С.Н. Факторы развития нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2002. № 7. С. 3–12.

22. Зоркин С.Н. [и др.]. Прогнозирование результатов лечения первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Медицинский вестник Башкортостана. 2022. № 1(97). С. 5–9.

23. Зоркин С.Н. [и др.]. Предикторы успеха эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022. № 101(6). С. 8–14.

24. Зоркин С.Н. [и др.]. Прогнозирование результатов лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Российский педиатрический журнал. 2022. № 25(4). С. 261.

25. Лакомова Д.Ю. Индекс раннего повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Вып. 2. (электронная версия). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/indeks-rannego-povrezhdeniya-pochek-u-detey-s-puzyrno-mochetochnikovym-reflksom.

26. Лакомова Д.Ю., Морозов Д.А., Морозова О.Л. Методы ранней диагностики повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // БМИК. 2013. №3. (электронная версия). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/metody-ranney-diagnostiki-povrezhdeniya-pochek-u-detey-s-puzyrno-mochetochnikovym-reflyuksom.

27. Меновщикова Л.Б. [и др.]. Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии. – М.: Издательство «Перо», 2015. (240).

28. Морозов Д.А. [и др.]. Ранняя диагностика нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Урология. 2012. № 6. С. 78–83.

29. Морозов Д.А [и др.]. Мочевые индикаторы воспаления и фиброза у детей с врожденными уропатиями // Педиатрия. 2018. № 97(5). С. 19–27.

30. Морозова О.Л., Демидова К.Н., Мальцева Л.Д., Бухарина А.Б., Пето А.В.Способ диагностики повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Патент на изобретение RU 2 814 399 C1 от 28.02.2024.
31. Морозова О.Л., Лакомова Д.Ю., Захарова Н.Б. Рефлюкс-нефропатия у детей: патогенез и прогноз. Часть 1 // Урология. 2021. № 3. С. 150–154.
32. Морозова О.Л., Морозов Д.А., Лакомова Д.Ю. Рефлюкс-нефропатия у детей: ранняя диагностика и мониторинг // Урология. 2017. № 4. С. 107–112.
33. Ольхова Е.Б. Эхографические аспекты нефросклероза у детей // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. 2000. № 2. С. 136–142.
34. Ольхова Е.Б., Крылова Е.М., Ефремова И.И. Возможности УЗ оценки состояния почек при рефлюкс-нефропатии у детей // Эхография. 2001. № 2(1). С. 61–67.
35. Павлов А.Ю. [и др.]. Современные возможности выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Вестник РНЦРР. 2012. № 12. С. 37–43.
36. Павлов А.Ю., Сабирзянова З.Р. Клиническая интерпретация результатов радионуклидных методов исследования в оценке заболеваний органов мочевыделительной системы у детей (лекция) // Медицинский вестник Башкортостана. 2023. № 1. С. 103–108.
37. Писклаков А.В. [и др.]. Показатели профилометрии уретеровезикального соустья при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2016. № 95(5). С. 21–25.
38. Просова Е.Е., Горемыкин В.И. Прогнозирование обострений хронического пиелонефрита у детей // Современные проблемы науки и образования. 2018. (6). С. 1–9.
39. Пыков М.И. [и др.]. Допплерография мочеточниково-пузырных выбросов у детей // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002. № 2. С. 258.
40. Рябцева А.В., Яцык С.П., Фомин Д.К. Новые подходы к диагностике пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей Новые подходы к диагностике пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Педиатрическая фармакология. 2010. № 7(3). С. 95–97.

41. Солодкий В.А. [и др.]. Способ количественной прямой радионуклидной цистографии в оценке степени пузырно-мочеточникового рефлюкса. Патент на изобретение RU 2014 105 679 C1 от 27.08.2015.
42. Суханов С.А., Дерюгина Л.А. Способ ультразвуковой морфометрии мочепузырного треугольника Льето и внутристеночной части мочеточника у детей. Патент на изобретение RU 2 767 885 C1 от 23.12.2020.
43. Умалатова М.И., Лефитов Г.М., Махачев Б.М. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей: клиника, диагностика и подходы к терапии // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2018. № 6. С. 230–233.
44. Фомин Д.К. [и др.]. Оценка функционального состояния почек у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2008. № 4. С. 56.
45. Фомин Д.К. [и др.]. Радионуклидная методика оценки количественных характеристик пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Вестник РНЦРР. 2008. № 7.
46. Фомин Д.К., Яцык С.П., Лепаева Т.В. Функциональное состояние почечной паренхимы у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Вестник РНЦРР. 2008. Вып. 7 (электронная версия). URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v7/papers/fomin1_v7.htm.
47. Фомин Д.К., Яцык С.П., Лепаева Т.Клиническая значимость определения количественных показателей непрямой радионуклидной цистографииЛ. Клиническая значимость определения количественных показателей непрямой радионуклидной цистографии // Детская рентгенология. 2008. № 4. С. 108–113.
48. Хворостов И.Н. [и др.]. Нефросцинтиграфия и цитокины в диагностике поражений почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей // Российский педиатрический журнал. 2013. № 2. С. 20–26.
49. Шарифуллин В.А., Муфазалов Ф.Ф. Модифицированная цистография: новый способ рентгендиагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса // Современные

проблемы науки и образования. 2009; № 4. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=1218. 2009.

50. Шевляков А.С. [и др.]. Функциональные показатели уретеро-везикального соустья при эндоурологической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Вестник новых медицинских технологий.2016. Вып. 3 (электронное издание). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnye-pokazateli-uretero-vezikalnogo-soustya-pri-endourologicheskoy-korrektsii-puzyrno-mochetochnikovogo-reflyuksa-u-detey.

51. Шмиткова Е.В. Оценка состояния уретеро-везикального сегмента при обструктивных уропатиях у детей раннего возраста с помощью ультразвуковой допплерографии. Дисс. канд. мед. наук. М., 2005. С. 93.

52. Яцык С.П., Фомин Д.К. Реносцинтиграфическая оценка морфологических изменений почек у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом // Вопросы современной педиатрии. 2005. № 4. С. 6–29.

53. Abbas T. O. [и др.]. Deep learning based automated quantification of urethral plate characteristics using the plate objective scoring tool (POST) // Journal of Pediatric Urology. 2023. № 4 (19).

54. Abdovic S. [и др.]. Predicting posterior urethral obstruction in boys with lower urinary tract symptoms using deep artificial neural network // World Journal of Urology. 2019. № 9 (37).

55. Akyol Onder E. N. [и др.]. The ureteral diameter ratio as a predictive factor in renal scarring associated with primary vesicoureteral reflux // Journal of Pediatric Urology. 2023. № 4 (19).

56. Alexander S. E. [и др.]. Bladder volume at onset of vesicoureteral reflux is an independent risk factor for breakthrough febrile urinary tract infection // Journal of Urology. 2015. № 4 (193).

57. Alvarez N. [и др.]. Predicting long-term renal damage in children with vesicoureteral reflux under conservative initial management: 205 cases in a tertiary referral center // Central European Journal of Urology. 2018. № 1 (71).

58. Andrew Lipana K. R., Bolong D. T. The Utility of Ureteral Jet Angle Sonography as Initial Screening Tool for Assessing Vesico-Ureteral Reflux in the Philippines // Philippine Journal of Urology. 2017. № 1 (27). С. 29–34.
59. Andrioli V., Regacini R., Aguiar W. Primary Vesicoureteral reflux and chronic kidney disease in pediatric population. What we have learnt? // International Braz J Urol. 2020. № 2 (46).
60. Arena S. [и др.]. Physiopathology of vesico-ureteral reflux // Italian Journal of Pediatrics. 2016. № 1 (42).
61. Arlen A. M. [и др.]. Distal Ureteral Diameter Ratio is Predictive of Breakthrough Febrile Urinary Tract Infection // Journal of Urology. 2017. № 6 (198).
62. Arlen A. M. [и др.]. Predicting Breakthrough Urinary Tract Infection: Comparative Analysis of Vesicoureteral Reflux Index, Reflux Grade and Ureteral Diameter Ratio // Journal of Urology. 2020. № 3 (204).
63. Arlen A. M., Cooper C. S. New trends in voiding cystourethrography and vesicoureteral reflux: Who, when and how? // International Journal of Urology. 2019. Т. 26. № 4.
64. Arlen A. M., Kirsch A. J. Armamentarium to treat primary vesicoureteral reflux in children // Seminars in Pediatric Surgery. 2021. № 4 (30).
65. Asanuma H. [и др.]. Color Doppler Ultrasound Evaluation of Ureteral Jet Angle to Detect Vesicoureteral Reflux in Children // Journal of Urology. 2016. № 6 (195).
66. Bamshmous Y. [и др.]. Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring in Infants after the First Febrile Urinary Tract Infection // Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2022. № 8 (33).
67. Bandari J., Docimo S. G. Vesicoureteral reflux is a phenotype, not a disease: A population-centered approach to pediatric urinary tract infection // Journal of Pediatric Urology. 2017. Т. 13. № 4.
68. Basiri A. [и др.]. What are the Effective Factors in Spontaneous Resolution Rate of Primary Vesicoureteral Reflux: A Meta-Analysis and Systematic Review // Urology Journal. 2023. № 6 (20).

69. Battelino N. [и др.]. Vesicoureteral refux detection in children: A comparison of the midline-to-orifice distance measurement by ultrasound and voiding urosonography // Pediatric Nephrology. 2016. № 6 (31).
70. Baydilli N. [и др.]. Additional VCUG-related parameters for predicting the success of endoscopic injection in children with primary vesicoureteral reflux // Journal of Pediatric Urology. 2021. № 1 (17).
71. Bertsimas D. [и др.]. Selecting Children with Vesicoureteral Reflux Who are Most Likely to Benefit from Antibiotic Prophylaxis: Application of Machine Learning to RIVUR 2021.
72. Bimpaki E. [и др.]. Vascular endothelial growth factor-A gene polymorphism is associated with congenital renal lesions in children with urinary tract infections // Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2017. № 8 (106).
73. Blais A. S., Bolduc S., Moore K. Vesicoureteral reflux: From prophylaxis to surgery // Canadian Urological Association Journal. 2017. Т. 11. № 1–2.
74. Blum E. S. [и др.]. Early Detection of Ureteropelvic Junction Obstruction Using Signal Analysis and Machine Learning: A Dynamic Solution to a Dynamic Problem // Journal of Urology. 2018. № 3 (199).
75. Bortnick E. M., Nelson C. P. Vesicoureteral Reflux: Current Care Trends and Future Possibilities // Urologic Clinics of North America. 2023. Т. 50. № 3.
76. Bundovska-Kocev S. [и др.]. Predictors of renal dysfunction in adults with childhood vesicoureteral reflux after long-term follow-up // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2019. № 1 (7).
77. Carlucci M. [и др.]. Does the distal ureteral diameter ratio (UDR) matter in the surgical management of vesicoureteral reflux in children? // Pediatric Surgery International. 2023. № 1 (39).
78. Carovac A. [и др.]. Significance of Sonographically Demonstrated Ureteral Dilatation in Evaluation of Vesicoureteral Reflux Verified with Voiding Urosonography in Children with Urinary Tract Infection // Acta informatica medica: AIM : journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina : casopis Drustva za medicinsku informatiku BiH. 2015. № 5 (23). С. 268–272.

79. Cha J., Lee S. J. High Spontaneous Resolution Rates of Severe Primary Vesicoureteral Reflux and Minimal Development of New Renal Scars // Childhood Kidney Diseases. 2016. № 1 (20).
80. Chang C. L. [и др.]. Effectiveness of various treatment modalities in children with vesicoureteral reflux grades II-IV: A systematic review and network meta-analysis // BMJ Paediatrics Open. 2023. № 1 (7).
81. Chen J. [и др.]. Current status of artificial intelligence applications in urology and their potential to influence clinical practice // BJU International. 2019. Т. 124. № 4.
82. Chen M. J., Cheng H. L., Chiou Y. Y. Risk Factors for Renal Scarring and Deterioration of Renal Function in Primary Vesico-Ureteral Reflux Children: A Long-Term Follow-Up Retrospective Cohort Study // PLoS ONE. 2013. № 2 (8).
83. Colceriu M. C. [и др.]. The Utility of Noninvasive Urinary Biomarkers for the Evaluation of Vesicoureteral Reflux in Children // International Journal of Molecular Sciences. 2023. № 24 (24).
84. Cooper C. S. [и др.]. Distal ureteral diameter measurement objectively predicts vesicoureteral reflux outcome // Journal of Pediatric Urology. 2013. № 1 (9).
85. Cooper C. S. [и др.]. Utility of the distal ureteral diameter on VCUG for grading VUR 2015.
86. Cooper C. S. A potpourri of pediatric urology: Real artificial intelligence // Journal of Pediatric Urology. 2023. Т. 19. № 2.
87. Costa F. P. [и др.]. A clinical predictive model of renal injury in children with isolated antenatal hydronephrosis // Clinical Kidney Journal. 2020. № 5 (13).
88. Damasio M. B. [и др.]. Update on imaging recommendations in paediatric uroradiology: the European Society of Paediatric Radiology workgroup session on voiding cystourethrography // Pediatric Radiology. 2024. Т. 54. № 4.
89. Dilay Gültekin N., Benzer M., Tekin-Neijmann Ş. Is there any relation between connective tissue growth factor and scar tissue in vesicoureteral reflux? // Turkish Journal of Pediatrics. 2019. № 1 (61).

90. Dubrov V. Prediction of the Results of Transurethral Endoscopic Correction of Vesicoureteral Reflux in Children // Reproductive Health Eastern Europe. 2021. № 5 (11). С. 619–629.
91. Dubrov V. [и др.]. Prediction of spontaneous resolution of primary vesicoureteral reflux in children // Science and Innovations. 2021. № 224 (10).
92. Dubrov V. I. [и др.]. Predicting the outcomes of a single endoscopic correction of vesicoureteral reflux using a dextranomer/hyaluronic acid copolymer: Selection of the optimal predictive model // Vestnik Urologii/Urology Herald. 2021. № 2 (9). С. 45–55.
93. Duran C. [и др.]. Contrast-enhanced voiding urosonography for vesicoureteral reflux diagnosis in children // Radiographics. 2017. № 6 (37).
94. Eroglu Y. [и др.]. Diagnosis and grading of vesicoureteral reflux on voiding cystourethrography images in children using a deep hybrid model // Computer Methods and Programs in Biomedicine. 2021. (210).
95. Estrada C. R. [и др.]. Targeted workup after initial febrile urinary tract infection: Using a novel machine learning model to identify children most likely to benefit from voiding cystourethrogram // Journal of Urology. 2019. № 1 (202).
96. Fernandez N. [и др.]. Digital Pattern Recognition for the Identification and Classification of Hypospadias Using Artificial Intelligence vs Experienced Pediatric Urologist // Urology. 2021. (147).
97. Finkelstein J. [и др.]. MP64-14 renal scarring is associated with adverse renal outcomes during longitudinal assessment // Journal of Urology. 2019. № Supplement 4 (201).
98. Frimberger D. [и др.]. Establishing a standard protocol for the voiding cystourethrography // Pediatrics. 2016. № 5 (138).
99. Galia M. [и др.]. Vesicoureteral reflux in young patients: Comparison of voiding color Doppler US with echo enhancement versus voiding cystourethrography for diagnosis or exclusion // Abdominal Imaging. 2004. № 3 (29).
100. Ganapathy S. [и др.]. Comparison of diagnostic accuracy of models combining the renal biomarkers in predicting renal scarring in pediatric population with vesicoureteral reflux (VUR) // Irish Journal of Medical Science. 2023. № 5 (192).

101. García Nieto V. M. [и др.]. Reflux nephropathy and scarring nephropathy: So close and yet so different // Anales de Pediatria. 2022. № 1 (97).
102. García-Nieto V. [и др.]. Renal tubular markers as screening tools for severe vesicoureteral reflux // European Journal of Pediatrics. 2019. № 4 (178).
103. Garcia-Roig M. [и др.]. Vesicoureteral Reflux Index: Predicting Primary Vesicoureteral Reflux Resolution in Children Diagnosed after Age 24 Months // Journal of Urology. 2017. № 4 (197).
104. Garin E. H. Primary vesicoureteral reflux; what have we learnt from the recently published randomized, controlled trials? // Pediatric Nephrology. 2019. Т. 34. № 9.
105. Gernhold C. [и др.]. Sedation rate reduction in paediatric renal nuclear medicine examinations: Consequences of a targeted audit // Children. 2021. № 5 (8).
106. Gnech M. [и др.]. Update and Summary of the European Association of Urology/European Society of Paediatric Urology Paediatric Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children // European Urology. 2024. Т. 85. № 5.
107. Guarino S. [и др.]. Clinical implications of primary «occult» vesicoureteral reflux in male children // European radiology. 2024. № 10 (34). С. 6369–6375.
108. Guerra L. A. [и др.]. Pediatric cystogram: Are we considering age-adjusted bladder capacity? // Canadian Urological Association Journal. 2018. № 12 (12).
109. Haberal H. B. [и др.]. Positioning the Instillation of Contrast Cystography: Does It Provide Any Clinical Benefit? // Urology. 2018. (112).
110. Hajiyev P., Burgu B. Contemporary Management of Vesicoureteral Reflux // European Urology Focus. 2017. Т. 3. № 2–3.
111. Han D. S. [и др.]. Reflux Timing Is a Predictor of Successful Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux // Urology. 2019. (124).
112. Herz D. B. The Top-Down Approach: An Expanded Methodology // Journal of Urology. 2010. Т. 183. № 3.
113. Hewitt I. K., Montini G. Kidney damage associated with vesico ureteric reflux // Current Opinion in Pediatrics. 2021. Т. 33. № 2.
114. Hobbs K. T. [и др.]. Machine Learning for Urodynamic Detection of Detrusor Overactivity // Urology. 2022. (159).

115. Jain S., Chen F. Developmental pathology of congenital kidney and urinary tract anomalies // Clinical Kidney Journal. 2019. Т. 12. № 3.
116. Jang K. M. [и др.]. Clinical Efficacy of a Top-down Approach for Children with a First Febrile Urinary Tract Infection // Childhood Kidney Diseases. 2017. № 2 (21).
117. Ji D. [и др.]. Accuracy of subjective vesicoureteral reflux timing assessment: supporting new voiding cystourethrogram guidelines // Pediatric Radiology. 2020. № 7 (50).
118. Kabir S. [и др.]. Quantification of vesicoureteral reflux using machine learning // Journal of Pediatric Urology. 2024. № 2 (20).
119. Kammer B. [и др.]. Voiding cystourethrography: Indications, fluoroscopy technique and radiation protection // Radiologie. 2024. Т. 64. № 1.
120. Keskinoğlu A., Özgür S. The Use of Artificial Neural Networks for Differential Diagnosis between Vesicoureteral Reflux and Urinary Tract Infection in Children // The Journal of Pediatric Research. 2020. № 3 (7).
121. Khondker A. [и др.]. A machine learning-based approach for quantitative grading of vesicoureteral reflux from voiding cystourethrograms: Methods and proof of concept // Journal of Pediatric Urology. 2022. № 1 (18).
122. Khondker A. [и др.]. The state of artificial intelligence in pediatric urology // Frontiers in Urology. 2022. Т. 2.
123. Kirsch A. J. [и др.]. Vesicoureteral reflux index (VURx): A novel tool to predict primary reflux improvement and resolution in children less than 2 years of age // Journal of Pediatric Urology. 2014. № 6 (10).
124. Ključevšek D. [и др.]. Ureteric jet Doppler waveform: Is it a reliable predictor of vesicoureteric reflux in children? // Pediatric Nephrology. 2009. № 2 (24).
125. Ključevšek D. [и др.]. A comparison of echo-enhanced voiding urosonography with X-ray voiding cystourethrography in the first year of life // Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992). 2012. № 5 (101).
126. Knudson M. J. [и др.]. Computational Model for Predicting the Chance of Early Resolution in Children With Vesicoureteral Reflux // Journal of Urology. 2007. № 4 SUPPLEMENT (178).

127. Knudson M. J. [и др.]. Predictive Factors of Early Spontaneous Resolution in Children With Primary Vesicoureteral Reflux // Journal of Urology. 2007. № 4 SUPPLEMENT (178).
128. Kopiczko N. [и др.]. Analysis of indications for voiding cystography in children // Journal of Clinical Medicine. 2021. № 24 (10).
129. Koşar A. [и др.]. Detection of vesico-ureteric reflux in children by colour-flow Doppler ultrasonography // BJU International. 2003. № 9 (91).
130. Kwong J. C. [и др.]. Posterior Urethral Valves Outcomes Prediction (PUVOP): a machine learning tool to predict clinically relevant outcomes in boys with posterior urethral valves // Pediatric Nephrology. 2022. № 5 (37).
131. Läckgren G. [и др.]. Management of Vesicoureteral Reflux: What Have We Learned Over the Last 20 Years? // Frontiers in Pediatrics. 2021. Т. 9.
132. Lebowitz R. L. [и др.]. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux // Pediatric Radiology. 1985. № 2 (15).
133. Lee H. [и др.]. Prediction of Recurrent Urinary Tract Infection in Paediatric Patients by Deep Learning Analysis of99m Tc-DMSA Renal Scan // Diagnostics. 2022. № 2 (12).
134. Lee J. N. [и др.]. VUR timing on VCUG as a predictive factor of VUR resolution after endoscopic therapy // Journal of Pediatric Urology. 2016. № 4 (12).
135. Lee Y. J., Lee J. H., Park Y. S. Risk factors for renal scar formation in infants with first episode of acute pyelonephritis: A prospective clinical study // Journal of Urology. 2012. № 3 (187).
136. Lee Y. S., Han S. W. Pediatric vesicoureteral reflux: Slow but steady steps // Investigative and Clinical Urology. 2017. Т. 58.
137. Leung V. Y. F. [и др.]. Doppler waveforms of the ureteric jet: An overview and implications for the presence of a functional sphincter at the vesicoureteric junction // Pediatric Radiology. 2007. Т. 37. № 5.
138. Leung V. Y. F., Metreweli C., Yeung C. K. Immature ureteric jet doppler patterns and urinary tract infection and vesicoureteric reflux in children // Ultrasound in Medicine and Biology. 2002. № 7 (28).

139. Li Z. [и др.]. Development and multi-institutional validation of a deep learning model for grading of vesicoureteral reflux on voiding cystourethrogram: a retrospective multicenter study // eClinicalMedicine. 2024. (69).
140. Liang X., Du M., Chen Z. Artificial intelligence-aided ultrasound in renal diseases: a systematic review // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2023. Т. 13. № 6.
141. Likartsis C., Printza N., Notopoulos A. Radionuclide techniques for the detection of vesicoureteral reflux and their clinical significance // Hellenic Journal of Nuclear Medicine. 2020. Т. 23. № 2.
142. Logvinenko T., Chow J. S., Nelson C. P. Predictive value of specific ultrasound findings when used as a screening test for abnormalities on VCUG // Journal of Pediatric Urology. 2015. № 4 (11).
143. Lorenzo A. J. [и др.]. Predictive Analytics and Modeling Employing Machine Learning Technology: The Next Step in Data Sharing, Analysis, and Individualized Counseling Explored With a Large, Prospective Prenatal Hydronephrosis Database // Urology. 2019. (123).
144. Lorenzo A. J. Vesicoureteral Reflux, Renal Scars, and Urinary Tract Infections in Children: A New Way to Think About an Old Problem // European Urology. 2022. Т. 81. № 2.
145. Mahyar A. [и др.]. Serum interleukin -8 is not a reliable marker for prediction of vesicoureteral reflux in children with febrile urinary tract infection // International Braz J Urol. 2015. № 6 (41).
146. Makosiej R., Orkisz S., Czkwianianc E. Morphological study of the ureterovesical junction in children // Journal of Anatomy. 2018. № 3 (232).
147. Maravi P. [и др.]. Correlation of ureteric jet angle (UJA) with vesicoureteral reflux grade and its assessment as a noninvasive diagnostic parameter to detect vesicoureteral reflux // Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2023. № 1 (54). С. 1–8.
148. Marcellino A. [и др.]. Evaluation of Renal Function and Scars in Children With Primary Vesicoureteral Reflux // Urology. 2022. (168).
149. Massanyi E. Z. [и др.]. Utility of screening ultrasound after first febrile uti among patients with clinically significant vesicoureteral reflux // Urology. 2013. № 4 (82).

150. Mathias S. [и др.]. Risk factors for renal scarring and clinical morbidity in children with high-grade and low-grade primary vesicoureteral reflux // Journal of Pediatric Urology. 2022. № 2 (18).
151. Mattoo T. K. [и др.]. Renal scarring in the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) trial // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2016. № 1 (11).
152. Mattoo T. K. [и др.]. Interobserver variability for interpretation of DMSA scans in the RIVUR trial // Journal of Pediatric Urology. 2017. № 6 (13).
153. Mattoo T. K., Mohammad D. Primary Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring // Pediatric Clinics of North America. 2022. Т. 69. № 6.
154. McMillan Z. M. [и др.]. Bladder Volume at Onset of Reflux on Initial Cystogram Predicts Spontaneous Resolution // Journal of Urology. 2006. № 4 SUPPL. (176).
155. Meena J. [и др.]. Prevalence of bladder and bowel dysfunction in toilet-trained children with urinary tract infection and/or primary vesicoureteral reflux: A systematic review and meta-analysis // Frontiers in Pediatrics. 2020. Т. 8.
156. Mina-Riascos S. H., Fernández N., García-Perdomo H. A. Effectiveness and risks of endoscopic management compared to vesicoureteral reimplantation in patients with high-grade vesicoureteral reflux: systematic review and network meta-analysis // European Journal of Pediatrics. 2021. № 5 (180).
157. Miyakita H. [и др.]. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux // International Journal of Urology. 2020. № 6 (27).
158. Morozova O. [и др.]. Urinary biomarkers of latent inflammation and fibrosis in children with vesicoureteral reflux // International Urology and Nephrology. 2020. № 4 (52).
159. Murugapoopathy V., McCusker C., Gupta I. R. The pathogenesis and management of renal scarring in children with vesicoureteric reflux and pyelonephritis // Pediatric Nephrology. 2020. Т. 35. № 3.
160. Naik P. B. [и др.]. Utility of urinary biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 as a marker for diagnosing the presence of renal

scar in children with vesicoureteral reflux (VUR): A cross-sectional study // Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons. 2022. № 1 (27).
161. Nelson C. P. [и др.]. Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI // Pediatrics. 2014. № 3 (133).
162. Nickavar A. [и др.]. Validity of urine neutrophile gelatinase-associated lipocalin in children with primary vesicoureteral reflux // International Urology and Nephrology. 2020. № 4 (52).
163. Nickavar A. [и др.]. Utility of Urine Interleukines in Children with Vesicoureteral Reflux and Renal Parenchymal Damage // Urology Journal. 2021. № 2 (18).
164. Nickavar A., Hajizadeh N., Harahdashti A. L. Clinical course and effective factors of primary vesicoureteral reflux // Acta Medica Iranica. 2015. № 6 (53).
165. Nickavar A., Safaeian B., abhari M. B. Radiologic and clinical evaluation of children with first febrile urinary tract infection // International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine. 2015. № 1 (2).
166. Nordenström J. [и др.]. The Swedish infant high-grade reflux trial: UTI and renal damage // Journal of Pediatric Urology. 2017. № 2 (13).
167. Novljan G. [и др.]. Ultrasound Detection of Vesicoureteral Reflux in Children // Journal of Urology. 2010. Т. 184. № 1.
168. Ntoulia A. [и др.]. Contrast-enhanced voiding urosonography, part 1: vesicoureteral reflux evaluation // Pediatric Radiology. 2021. Т. 51. № 12.
169. Pakkasjärvi N. [и др.]. Stratifying Antenatal Hydronephrosis: Predicting High-Grade VUR Using Ultrasound and Scintigraphy // Diagnostics. 2024. № 4 (14).
170. Parmaksız G. [и др.]. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP // Pediatric Nephrology. 2016. № 1 (31).
171. Pastore V., Bartoli F. Urinary excretion of EGF and MCP-1 in children with vesicoureteral reflux // International Braz J Urol. 2017. № 3 (43).
172. Payza A. D. [и др.]. Can distal ureteral diameter measurement predict primary vesicoureteral reflux clinical outcome and success of endoscopic injection? // Journal of Pediatric Urology. 2019. № 5 (15).

173. Pelliccia P. [и др.]. Prenatal and postnatal urinary tract dilation: advantages of a standardized ultrasound definition and classification // Journal of Ultrasound. 2019. Т. 22. № 1.
174. Piepsz A., Colarinha P., Gordon I. Guidelines for 99-mTc-DMSA scintigraphy in children // European Journal of Nuclear Medicine. 2001. № 28. С. 37–41.
175. Prasad M. M., Cheng E. Y. Imaging studies and biomarkers to detect clinically meaningful vesicoureteral reflux // Investigative and Clinical Urology. 2017. Т. 58.
176. Preda I. [и др.]. Normal Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphy Makes Voiding Cystourethrography Unnecessary after Urinary Tract Infection // Journal of Pediatrics. 2007. № 6 (151).
177. Radmayr C. [и др.]. Embryology and anatomy of the vesicoureteric junction with special reference to the etiology of vesicoureteral reflux // Therapeutic Advances in Urology. 2009. Т. 1. № 5.
178. Roberts K. B. [и др.]. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months // Pediatrics. 2011. Т. 128. № 3.
179. Rösch W. Antireflux-Operation im ersten Lebensjahr, wenn ja, wann und wie? Kontra OP // Aktuelle Urologie. 2020. № 02 (51).
180. Roupakias S. [и др.]. Dimercaptosuccinic acid scan challenges in childhood urinary tract infection, vesicoureteral reflux and renal scarring investigation and management // Minerva Urologica e Nefrologica. 2017. Т. 69. № 2.
181. Rushton H. G. Top-Down versus Bottom-Up Approach in Children Presenting with Urinary Tract Infection: Comparative Effectiveness Analysis Using RIVUR and CUTIE Data. Letter. // Journal of Urology. 2022. Т. 207. № 4.
182. Saraga M. [и др.]. The Intrarenal Reflux Diagnosed by Contrast-Enhanced Voiding Urosonography (ceVUS): A Reason for the Reclassification of Vesicoureteral Reflux and New Therapeutic Approach? // Biomedicines. 2024. № 5 (12).
183. Schaeffer A. J. [и др.]. Reliability of grading of vesicoureteral reflux and other findings on voiding cystourethrography // Journal of Pediatric Urology. 2017. № 2 (13).

184. Schaeffer A. J. [и др.]. Variation in the level of detail in pediatric voiding cystourethrogram reports // Journal of Pediatric Urology. 2017. № 3 (13).
185. Scholbach T. M., Sachse C. Color-Doppler sonographic tissue perfusion measurements reveal significantly diminished renal cortical perfusion in kidneys with vesicoureteral reflux // Indian Journal of Nephrology. 2016. № 2 (26).
186. Scott Wang H. H. [и др.]. Top-Down versus Bottom-Up Approach in Children Presenting with Urinary Tract Infection: Comparative Effectiveness Analysis Using RIVUR and CUTIE Data // Journal of Urology. 2021. № 5 (206).
187. Scott Wang H. H., Vasdev R., Nelson C. P. Artificial Intelligence in Pediatric Urology // Urologic Clinics of North America. 2024. № 1 (51). С. 91–103.
188. Seckiner I. [и др.]. The use of artificial neural networks in decision support in vesicoureteral reflux treatment // Urologia Internationalis. 2008. № 3 (80).
189. Serrano-Durbá A. [и др.]. The use of neural networks for predicting the result of endoscopic treatment for vesico-ureteric reflux // BJU International. 2004. № 1 (94).
190. Shafik A. Ureterovesical junction inhibitory reflex and vesicoureteral junction excitatory reflex: Description of two reflexes and their role in the ureteric antireflux mechanism // Urological Research. 1996. № 6 (24).
191. Shafik A. Ureteric profilometry: A study of the ureteric pressure profile in the normal and pathologic ureter // Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. 1998. № 1 (32).
192. Shaikh N., Spingarn R. B., Hum S. W. Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. Т. 2016. № 7.
193. Shamsiev J.A., Daniyarov E.S. Modern understanding of the diagnosis and treatment of vesicoureteral reflux in children // European Journal of Innovation in Nonformal Education (EJINE). 2024. № 4(1). С. 153–161.
194. Sharaby I. [и др.]. Prediction of Wilms' Tumor Susceptibility to Preoperative Chemotherapy Using a Novel Computer-Aided Prediction System // Diagnostics. 2023. № 3 (13).

195. Sinha S. K., Agarwal A. Current Perspectives in Management of Vesicoureteral Reflux // Indian pediatrics. 2018. Т. 55. № 12.
196. Smail L. C. [и др.]. Using Deep Learning Algorithms to Grade Hydronephrosis Severity: Toward a Clinical Adjunct // Frontiers in Pediatrics. 2020. (8).
197. Stonebrook E., Hoff M., Spencer J. D. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: a Clinical Review // Current Treatment Options in Pediatrics. 2019. Т. 5. № 3.
198. Swanton A. R. [и др.]. Inter-rater reliability of distal ureteral diameter ratio compared to grade of VUR // Journal of Pediatric Urology. 2017. № 2 (13).
199. Tekgül S. [и др.]. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children // European Urology. 2012. № 3 (62).
200. Tokar B. [и др.]. Application of Machine Learning Techniques for Enuresis Prediction in Children // European Journal of Pediatric Surgery. 2021. № 5 (31).
201. Tokat E. [и др.]. Did our current initial treatment practice change after EAU/ESPU vesicoureteral reflux risk grouping? // Journal of Pediatric Surgery. 2019. № 7 (54).
202. Tokhmafshan F. [и др.]. Vesicoureteral reflux and the extracellular matrix connection // Pediatric Nephrology. 2017. Т. 32. № 4.
203. Torun N. [и др.]. Evaluation of cyclic direct radionuclide cystography findings with DMSA scintigraphy results in children with a prior diagnosis of vesicoureteral reflux // Nuclear Medicine Communications. 2019. № 6 (40).
204. Troesch V. L. [и др.]. The additive impact of the distal ureteral diameter ratio in predicting early breakthrough urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux // Journal of Pediatric Urology. 2021. № 2 (17).
205. Tsai J. D. [и др.]. Screening high-grade vesicoureteral reflux in young infants with a febrile urinary tract infection // Pediatric Nephrology. 2012. № 6 (27).
206. Tsai M. C. [и др.]. Automatic Screening of Pediatric Renal Ultrasound Abnormalities: Deep Learning and Transfer Learning Approach // JMIR Medical Informatics. 2022. № 11 (10).
207. Valério F. C. [и др.]. Biomarkers in vesicoureteral reflux: an overview // Biomarkers in medicine. 2020. № 8 (14). С. 683–696.

208. Waginger M., Mentzel H. J. Diagnosis of vesicoureterorenal Reflux: Pro ceVUS // Aktuelle Urologie. 2020. № 2 (51).
209. Wahyudi I. [и др.]. Digital Pattern Recognition for the Identification of Various Hypospadias Parameters via an Artificial Neural Network: Protocol for the Development and Validation of a System and Mobile App // JMIR Research Protocols. 2022. № 11 (11).
210. Weaver J. K. [и др.]. Deep Learning of Videourodynamics to Classify Bladder Dysfunction Severity in Patients with Spina Bifida // Journal of Urology. 2023. № 5 (209).
211. Weaver J. K. [и др.]. Deep learning of renal scans in children with antenatal hydronephrosis // Journal of Pediatric Urology. 2023. № 5 (19).
212. Weiss R. M., Biancani P. Characteristics of normal and refluxing ureterovesical junctions // Journal of Urology. 1983. № 4 (129).
213. Wen Y., Di H. Potential and risks of artificial intelligence models: Common in medicine practice and special in pediatric urology // Journal of Pediatric Urology. 2023. Т. 19. № 5.
214. Wildbrett P. [и др.]. Spontaneous vesicoureteral reflux resolution in children: A ten-year single-centre experience // African Journal of Paediatric Surgery. 2013. № 1 (10).
215. Williams G., Hodson E. M., Craig J. C. Interventions for primary vesicoureteric reflux // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019. Т. 2019. № 2.
216. Woo L. L. «Bottoms Up!»: A Toast to Reexamining the Debate of Top-Down vs Bottom-Up Approach for the Evaluation of Febrile Urinary Tract Infection // Journal of Urology. 2021. Т. 206. № 5.
217. Wu C. Q., Franco I. Management of vesicoureteral reflux in neurogenic bladder // Investigative and Clinical Urology. 2017. Т. 58.
218. Yilmaz I. [и др.]. Association of vesicoureteral reflux and renal scarring in urinary tract infections // Archivos Argentinos de Pediatria. 2018. № 4 (116).
219. Yin S. [и др.]. Multi-instance Deep Learning of Ultrasound Imaging Data for Pattern Classification of Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract in Children // Urology. 2020. (142).

220. Ylinen E., Ala-Houhala M., Wikström S. Risk of renal scarring in vesicoureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period // Urology. 2003. № 6 (61).
221. Zadeh N. E. [и др.]. Color Doppler Ultrasound's Utility in Detecting Vesicoureteral Reflux Using the Ureteral Jet Angle // Journal of Ultrasound in Medicine. 2023. № 3 (42). С. 723–728.
222. Zhu Y. [и др.]. CT-based identification of pediatric non-Wilms tumors using convolutional neural networks at a single center // Pediatric Research. 2023. № 3 (94).
223. Zorkin S. N. [и др.]. PREDICTORS FOR SUCCESSFUL ENDOSCOPIC CORRECTION OF VESICOURETERAL REFLUX IN CHILDREN // Pediatriya - Zhurnal im G.N. Speranskogo. 2022. № 6 (101). С. 8–14.
224. American College of Radiology-Society for Pediatric Radiology (2019) Practice parameter for the performance of fluoroscopic and sonographic voiding cystourethrography in children. https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/VoidingCysto.pdf.

ПРИЛОЖЕНИЕ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2814399

Способ диагностики повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Патентообладатель: ***Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)) (RU)***

Авторы: ***Морозова Ольга Леонидовна (RU), Федулкина Анастасия Олеговна (RU), Демидова Кармина Насимджоновна (RU), Мальцева Лариса Дмитриевна (RU), Бухарина Айгуль Булатовна (RU), Пенто Андрей Владимирович (RU)***

Заявка № **2023103182**
Приоритет изобретения **13 февраля 2023 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **28 февраля 2024 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **13 февраля 2043 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429b6a0fe3653164baf96f83b73b4aa7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов