

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕИНВАЗИВНЫХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ



А. Г. Белькевич<sup>1</sup>, И. А. Козыро<sup>1</sup>, А. П. Мириленко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный аграрный технический университет, Минск, Беларусь

*Цель.* Разработать метод диагностики, который позволит установить вероятность определенного наследственного заболевания почек.

*Материал и методы.* Определены KIM-1, TGF- $\beta$ 1, RBP,  $\beta$ 2-МГ, креатинин, суточная протеинурия и скорость клубочковой фильтрации у 23 пациентов с наследственным нефритом и у 19 – с тубулопатиями. Средний возраст пациентов на момент проведения исследования составил 13,5 (9-17) года. Соотношение по полу мальчики/девочки (%) – 24/18 (57,1/42,9).

*Результаты.* Рассмотрено распределение факторов в группах, по показателям сывороточного TGF- $\beta$ 1 и суточной протеинурии установлены статистически значимые различия. По результатам монофакторного анализа выбраны факторы, подтвердившие прогностическую значимость – мочевого  $\beta$ 2-МГ (ОШ=0,892 (0,696-1,175)), сывороточный TGF- $\beta$ 1 (ОШ=1,01 (1,002-1,018)) и суточная протеинурия (ОШ=25 (1,774-350)). Для указанных факторов рассчитаны пороговые значения: мочевого  $\beta$ 2-МГ=0, сывороточный TGF- $\beta$ 1 более 280, суточная протеинурия более 0,8. Для практического применения математической модели на ее основе построена номограмма и классификационная схема.

*Выводы.* В результате проведенного исследования установлены факторы, в том числе 2 неинвазивных маркера (мочевого  $\beta$ 2-МГ и суточная протеинурия), применение которых позволяет с высокой точностью диагностировать наследственный нефрит у детей.

**Ключевые слова:** наследственные болезни, почки, дети, маркеры, метод диагностики, модель.

*Для цитирования:* Белькевич, А. Г. Дифференциальная диагностика наследственных болезней почек у детей с использованием неинвазивных маркеров повреждения / А. Г. Белькевич, И. А. Козыро, А. П. Мириленко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 4. С. 392-396. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-4-392-396>.

### Введение

В процессе развития медицины и здравоохранения, пополнения знаний в области генетики значительно улучшилась диагностика наследственных болезней почек и, соответственно, заметно увеличилось их количество. По данным нашего исследования, выполненного на базе Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии (ЗПТ), за период с 2011 по 2020 гг. заболеваемость наследственным нефритом составила 0,11-0,38 на 100 тыс. детского населения, тубулопатиями – 0,05-0,44. В структуре причин, приводящих к терминальной хронической почечной недостаточности, наследственные и врожденные болезни составляют около 18,2% и занимают 3 место.

Врачи разных специальностей часто наблюдают пациентов с данной патологией, зачастую не подозревая об этом. Проблема постановки диагноза заключается в наличии большого числа нозологических форм, разнообразии их клинических проявлений. В то же время разные наследственные заболевания почек имеют значительное количество схожих симптомов (задержка физического развития, слабость и быстрая утомляемость, повышение артериального давления, деформации скелета). Именно поэтому врачу необходимо знать основные принципы диагностики и новые современные методы, которые помогут заподозрить определенное наследственное заболевание почек, поставить

правильный диагноз и своевременно назначить адекватную терапию [1].

*Цель* – разработать метод диагностики, который позволит установить вероятность определенного наследственного заболевания почек.

### Материал и методы

Проведено обследование 42 пациентов, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении № 1 (для нефрологических пациентов) Республиканского центра детской нефрологии и ЗПТ за период с 2017 по 2019 гг. Первую группу составили пациенты с наследственным нефритом (n=23), вторую – пациенты с тубулопатиями (n=19). Критерии включения: установленный диагноз «наследственный нефрит» (N07) или «тубулопатия» (N25.8), наличие информированного согласия на участие в исследовании, наблюдение всех пациентов в Республиканском центре детской нефрологии и ЗПТ. Критерий исключения: отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

Методом иммуноферментного анализа определено содержание KIM-1 (молекула повреждения почки), TGF- $\beta$ 1 (трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1), RBP (ретинол-связывающий белок) и  $\beta$ 2-МГ ( $\beta$ 2 – микроглобулин) в сыворотке крови и моче. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитана по формуле Schwartz. Уровни суточной протеинурии (Pt) и сывороточного креатинина определены общепринятыми лабораторными методами.

Средний возраст пациентов на момент проведения исследования составил 13,5 (9-17) года. Соотношение по полу мальчики/девочки (%) – 24/18 (57,1/42,9).

Качественные признаки представлены абсолютными величинами и относительными частотами. Проверка на нормальность распределения количественных признаков осуществлена по критериям Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk). Ни один из имеющихся количественных признаков не соответствовал нормальному закону распределения, поэтому данные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (25-75%).

Для построения номограмм в качестве математической модели использована логистическая регрессия. Для отбора предикторов мультивариантной модели проведен моновариантный анализ. Для всех показателей рассчитаны отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (95% ДИ) и уровень статистической значимости. Точность модели оценивалась индексом конкордации (c-index), который в случае логистической регрессии определяется площадью под кривой операционных характеристик (AUC). Для обеспечения возможности практического применения математической модели на ее основе были построены номограмма и классификационная схема.

Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ , все значения которого были двусторонними. Расчеты выполнены в программном комплексе SPSS 17.0, Statistica 10.0 и Microsoft Excel.

### Результаты и обсуждение

#### Распределение по факторам в группах

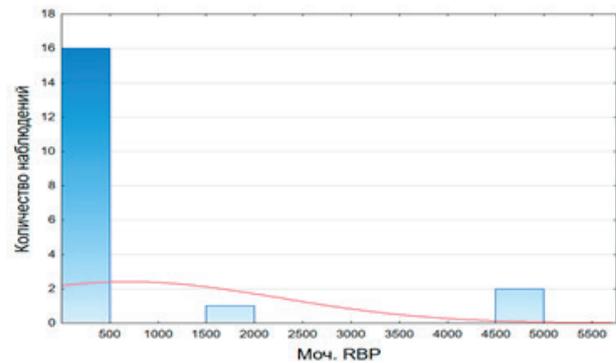
На предварительном этапе исследования было рассмотрено распределение факторов в группах, результаты которого представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** – Распределение факторов в исследуемых группах  
**Table 1.** – Distribution by factors in the study groups

Фактор	Группа 1 Медиана (25-75%)	Группа 2 Медиана (25-27%)	P
Маркеры в сыворотке крови			
Сыв. КИМ-1, нг/мл	6,19 (0-17,36)	3,89 (0-3,91)	0,75
Сыв. RBP, нг/мл	393 (306-668)	422 (287-469)	0,33
Сыв. $\beta$ 2-МГ, мкг/мл	2,5 (2,2-3,7)	2,7 (2,0-5,65)	0,92
Сыв. TGF- $\beta$ 1, пг/мл	360 (276-400)	232 (179-311)	0,004
Маркеры в моче			
Моч. КИМ-1, нг/мл	1,2 (0-3,96)	0 (0-0,8)	0,12
Моч. RBP, нг/мл	68 (40-104)	46,6 (39-3899)	0,93
Моч. $\beta$ 2-МГ, мкг/мл	2,7 (0-4,6)	2,4 (0,5-12)	0,08
Моч. TGF- $\beta$ 1, пг/мл	7,2 (0-14,4)	4,3 (0-20)	0,98
Биохимические маркеры			
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	75 (67-96)	82 (67-87)	0,93
Сут. Pt, г/сут	0,4 (0,02-0,99)	0 (0-0,06)	0,001
Сыв. креатинин, мкмоль/л	77 (65-95)	66 (53-103)	0,30

Из данных, приведенных в таблице 1, следует, что только по показателям сывороточного TGF- $\beta$ 1 и суточной Pt между группами существуют статистически значимые различия. Это можно объяснить тем, что TGF- $\beta$ 1 является маркером преимущественно гломерулярных болезней, к которым относится наследственный нефрит, а суточная Pt – показатель поражения почек и его прогрессирования [2].

Следует также отметить, что для маркеров характерно крайне неравномерное распределение (рис. 1).



**Рисунок 1.** – Распределение мочевого RBP в группе пациентов с наследственным нефритом  
**Figure 1.** – Distribution of urinary RBP in the group of patients with hereditary nephritis

При анализе рисунка 1 установлено, что у большинства пациентов значения маркера ближе к нулю, что можно объяснить сохранной фильтрационной функцией почек.

Полученные результаты подтверждают, что для выявления прогностических свойств исследуемых факторов следует применить математические методы.

### Исследование прогностической значимости факторов

Оценка прогностической значимости отдельных факторов проводилась на основе моновариантных моделей логистической регрессии. В таблице 2 приведены данные о статистической значимости коэффициентов и ОШ.

Все исследуемые данные – количественные, поэтому ОШ показывает не отношение между некоторыми группами, а отношение прогнозов при изменении значения фактора на единицу.

По результатам монофакторного анализа для дальнейшего исследования выбраны факторы, подтвердившие прогностическую значимость – мочевого  $\beta$ 2-МГ, сывороточный TGF- $\beta$ 1 и суточная протеинурия.

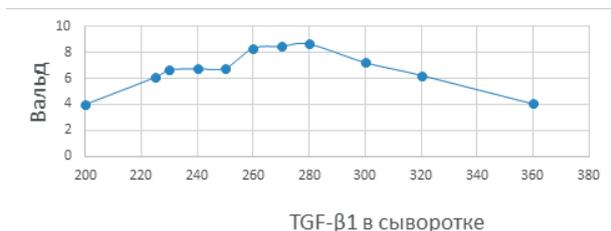
С целью построения разных вариантов математической диагностической модели проведена

**Таблица 2.** – Прогностическая значимость факторов**Table 2.** – The predictive significance of factors

Показатель	p	ОШ	95% ДИ ОШ
Сыв. КИМ-1	0,38	1,041	0,851-1,140
Моч. КИМ-1	0,56	1,057	0,879-1,272
Сыв. RBP	0,38	1,001	0,999-1,004
Моч. RBP*	0,22	-	-
Сыв. $\beta$ 2-МГ	0,43	0,898	0,696-1,175
Моч. $\beta$ 2-МГ	0,10	0,892	0,779-1,022
Сыв. TGF- $\beta$ 1	0,011	1,01	1,002-1,018
Моч. TGF- $\beta$ 1	0,99	1	0,989-1,012
Сыв. креатинин	0,310	1,005	0,996-1,014
СКФ	0,96	1,001	0,976-1,026
Сут. Pt	0,017	25,0	1,774-350

\*- Для показателя мочевой RBP в силу его особенной неравномерности алгоритм логистической регрессии не сошелся к определенному значению

категоризация выбранных факторов. Нахождение точки разделения основывалось на методе Cut-point анализа, в котором строится график зависимости статистики Вальда, характеризующей статистическую значимость ОШ между подгруппами со значениями фактора больше и меньше точки разделения. На рисунке 2 приведен пример такого рода графика для сывороточного TGF- $\beta$ 1.

**Рисунок 2.** – График Cut-point анализа для сывороточного TGF- $\beta$ 1**Figure 2.** – Cut-point graph for serum TGF- $\beta$ 1

В данном случае функция имеет один несомненный максимум, поэтому следует выбрать категоризованное значение сывороточного TGF- $\beta$ 1 <280=0,  $\geq$ 280=1. В таблице 3 приведены данные для исследуемых факторов после категоризации.

**Таблица 3.** – Отношение шансов для исследуемых факторов**Table 3.** – Odd ratio for the investigated factors

Фактор	p	ОШ	95% ДИ ОШ
Моч. $\beta$ 2-МГ=0	0,077	3,75	0,9-16,2
Сыв. TGF- $\beta$ 1>280	0,003	7,93	2,0-31,6
Сут. Pt>0,8	0,001	15,9	2,9-87

Анализируя таблицу 3, необходимо отметить, что из 3 представленных факторов 2 определяются в моче и относятся к неинвазивным мето-

дам диагностики, что предпочтительно для педиатрической практики.

### Мультивариантные модели дифференциальной диагностики

На основании выявленных в первой части исследования прогностических факторов были построены мультивариантные модели.

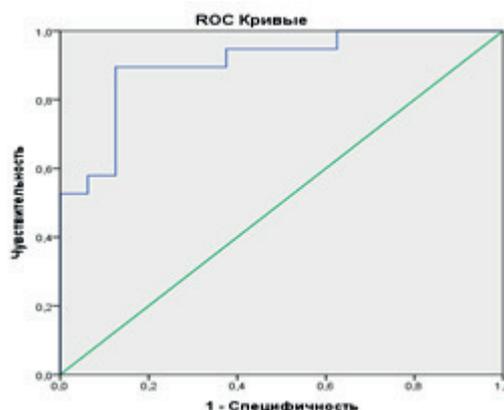
*Мультивариантная модель на количественных факторах*

Мультивариантная логистическая регрессия построена на основе факторов, для которых статистическая значимость коэффициентов регрессии в монофакторном анализе была не больше 0,1. В таблице 4 представлены параметры полученной логистической регрессии.

**Таблица 4.** – Параметры мультивариантной логистической регрессии на количественных факторах**Table 4.** – Parameters of multivariate logistic regression based on quantitative factors

Фактор	$\beta$	p	Exp ( $\beta$ )
Моч. $\beta$ 2-МГ	-,317	0,047	0,73
Сыв. TGF- $\beta$ 1	0,013	0,036	1,013
Сут. Pt	5,419	0,029	225,683
Константа	-3,585	0,048	0,028

Вероятность наличия наследственного нефрита может быть вычислена по формуле логистической регрессии с соответствующими коэффициентами и константой. На рисунке 3 представлены результаты ROC-анализа данной модели. Диагностическая точность, рассчитываемая как площадь под AUC, в данном случае составила 90,5% (95%ДИ от 80,4 до 100%). Анализируя кривую, можно сделать вывод, что для диагностического метода целесообразно выбрать точкой разделения предсказанную вероятность 50,16% и соответствующие ей диагностические параметры – чувствительность – 89,5% и специфичность – 87,5%.

**Рисунок 3.** – ROC-кривая логистической регрессии**Figure 3.** – ROC logistic regression curve

Для возможности практического применения математической модели на ее основе была построена номограмма – графическая презентация математической зависимости. В нашем исследовании представление номограммы (рис. 4) ос-

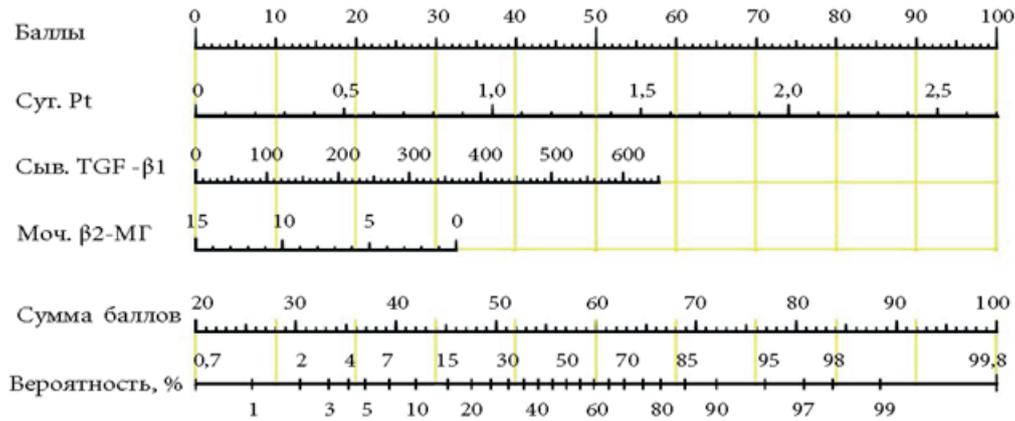


Рисунок 4. – Номограмма, прогнозирующая вероятность наличия наследственного нефрита [3]

Figure 4. – Nomogram predicting the probability of hereditary nephritis [3]

новано на подходе, предложенном М. W. Kattan [3, 4] и получившим название «Kattan-type». «Kattan-type» номограммы позволяют объединить любое количество непрерывных и категориальных входных переменных и рассчитать прогнозируемую величину при помощи несложных построений и простых вычислений.

Для определения вероятности наследственного нефрита необходимо выполнить следующие действия:

1. Найти значения показателей пациента на каждой оси.

2. Провести вертикальные линии до верхней оси «Баллы», определить количество баллов, соответствующее каждому показателю.

3. Суммировать баллы.

4. Найти полученный суммарный балл на линии «Сумма баллов».

5. Провести вертикальную линию вниз до шкалы «Вероятность, %».

Полученное число будет равно искомой вероятности.

*Мультивариантная модель на категоризованных факторах*

На основе разработанной модели построена классификационная схема, которая не требует графической презентации и достаточно ограничиться подсчетом баллов. Факторам присваиваются баллы, показывающие их вклад в вероятность негативного прогноза. Для практического использования баллы суммируются, полученный результат сравнивается с пороговым значением (табл. 5, 6).

В зависимости от поставленной цели можно выбрать критерий и соответствующие ему диагностические характеристики. Для максимального выявления случаев наследственного нефрита следует выбрать критерий  $\Sigma$  баллов более 5.

### Литература

1. Löwy, I. How diseases became «genetic» / I. Löwy // Cien Saude Colet. – 2019. – Vol. 24, iss. 10. – P. 3607-3617. – doi: 10.1590/1413-812320182410.19102019.
2. Podocyte and endothelial-specific elimination of BAMBI identifies differential transforming growth factor- $\beta$

Таблица 5. – Значения баллов для факторов диагностики наследственного нефрита

Table 5. – Score values of factors in diagnosis of hereditary nephritis

Наличие факторов	Количество баллов	Критерий негативного прогноза
Моч. $\beta$ 2-МГ=0	5	$\Sigma$ баллов
Сыв. TGF- $\beta$ 1>280	6	
Сут. Pt>0,8	7	

Таблица 6. – Классификационная схема диагностики наследственного нефрита

Table 6. – Classification scheme for the diagnosis of hereditary nephritis

Критерий	ИП	ИО	ЛП	ЛО	Чувствительность	Специфичность
$\Sigma$ баллов >10	12	19	0	11	52,2%	100%
$\Sigma$ баллов >6	15	18	1	8	65,2%	94,7%
$\Sigma$ баллов >5	19	13	6	4	82,6%	68,4%

### Выводы

1. В результате проведенного исследования установлены наиболее значимые факторы, на основании которых можно предположить наличие у пациента наследственного нефрита – сывороточный TGF- $\beta$ 1, мочевого  $\beta$ 2-МГ и суточная Pt.

2. Два из трех факторов, ассоциированных с наличием наследственного нефрита, определяются в моче и служат неинвазивными маркерами поражения почек, что приоритетно для педиатрической практики.

3. На основании сывороточного TGF- $\beta$ 1, мочевого  $\beta$ 2-МГ и суточной Pt разработаны математические модели и методы, применение которых позволяет с высокой точностью диагностировать наследственный нефрит у детей.

pathways contributing to diabetic glomerulopathy / H. Lai [et al.] // Kidney Int. – 2020. – Vol. 98, iss. 3. – P. 601-614. – doi: 10.1016/j.kint.2020.03.036.

3. Kattan, M. W. Nomograms. Introduction / M. W. Kattan // Semin Urol Oncol. – 2002. – Vol. 20, iss. 2. – P. 79-81.

4. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer/ M. W. Kattan [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 1998. – Vol. 90, iss. 10. – P. 766-771. – doi: 10.1093/jnci/90.10.766.

### References

1. Löwy I. How diseases became "genetic". Cien Saude Colet. 2019;24(10):3607-3617. doi: 10.1590/1413-812320182410.19102019.
2. Lai H, Chen A, Cai H, Fu J, Salem F, Li Y, He JC, Schlondorff D, Lee K. Podocyte and endothelial-specific

elimination of BAMBI identifies differential transforming growth factor- $\beta$  pathways contributing to diabetic glomerulopathy. Kidney Int. 2020;98(3):601-614. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.036.

3. Kattan MW. Nomograms. Introduction. Semin Urol Oncol. 2002;20(2):79-81.
4. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 1998;90(10):766-71. doi: 10.1093/jnci/90.10.766.

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HEREDITARY KIDNEY DISEASES IN CHILDREN USING NON-INVASIVE MARKERS OF DAMAGE

H. G. Bialkevich<sup>1</sup>, I. A. Kazyra<sup>1</sup>, A. P. Mirylenka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State Agrarian Technical University, Minsk, Belarus

*Aim.* To develop the diagnostic method to determine the likelihood of a specific hereditary kidney disease.

*Material and methods.* KIM-1, TGF- $\beta$ 1, RBP,  $\beta$ 2-MG, creatinine, daily proteinuria (Pt) and GFR were determined in 23 patients with hereditary nephritis and 19 patients with tubulopathies. The average age at the time of the study was 13.5 (9-17) years. The ratio of boys/girls (%) was 24:18 (57.1:42.9).

*Results.* The distribution of factors in the groups was considered. Statistically significant differences were found in terms of serum TGF- $\beta$ 1 and daily Pt. According to the results of mono-factor analysis, the factors that confirmed the prognostic significance were selected: urinary  $\beta$ 2-MG (OR = 0.892 (0.696-1.175)), serum TGF- $\beta$ 1 (OR = 1.01 (1.002-1.018)) and daily Pt (OR = 25 (1.774-350)). For these factors the threshold values were calculated: urinary  $\beta$ 2-MG = 0, serum TGF- $\beta$ 1 > 280, daily Pt > 0.8. The nomogram and classification scheme were built on the basis of the mathematical model for the practical application.

*Conclusion.* As a result of the study, 3 factors were established and 2 from these 3 markers were non-invasive (urinary  $\beta$ 2-MG and daily proteinuria). The use of these markers makes possible to diagnose hereditary nephritis in children with high accuracy.

**Keywords:** hereditary diseases, kidneys, children, markers, diagnostic method, model.

**For citation:** Bialkevich HG, Kazyra IA, Mirylenka AP. Differential diagnosis of hereditary kidney diseases in children using non-invasive markers of damage. Journal of the Grodno State Medical University. 2021;19(4):392-396. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-4-392-396>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах/About the authors**

\*Белькевич Анна Геннадьевна / Bialkevich Hanna, e-mail: belka99@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2039-2529

Козыро Инна Александровна / Kazyra Ina, e-mail: kozyroia@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8915-445X

Мириленко Андрей Петрович / Mirylenka Andrew, e-mail: mirilen@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6096-8166

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 28.05.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 02.07.2021