



## МОДЕЛИ ПРОГНОЗА ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

И. А. Козыро, А. В. Сукало

Белорусский государственный медицинский университет, Минск,

*Введение.* Изучение темпов прогрессирования, выявление наиболее значимых факторов риска неблагоприятного течения хронических гломерулопатий (ГП) для проведения превентивных мероприятий представляется важным направлением научных исследований.

*Цель исследования.* Разработка математических моделей ближайшего прогноза прогрессирования первичных и вторичных хронических ГП у детей.

*Материал и методы.* Проведено комплексное обследование 88 пациентов с вторичными, 188 – с первичными морфологически верифицированными ГП, находившихся под наблюдением в условиях одного центра детской нефрологии и почечно-заместительной терапии УЗ «2-я ДГКБ» г. Минска.

*Результаты.* Проанализированы анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические данные с последующим определением наиболее значимых факторов, ассоциированных с прогрессированием. Разработаны математические модели ближайшего прогноза прогрессирующего течения первичных и вторичных ГП у детей.

*Выводы.* Установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с трехлетним риском прогнозирования прогрессирования первичных (нарушение функции почек в дебюте болезни и скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 87$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) и вторичных (перинатальные факторы повреждения почек, рецидивирующее течение болезни, персистирующая протеинурия нефротического уровня, снижение СКФ в дебюте болезни) ГП у детей. С помощью прогностических моделей рассчитаны пороговые значения и созданы классификационные схемы, позволяющие вычислить принадлежность пациента к группе риска прогрессирующего течения на основе подсчета баллов для своевременной коррекции.

**Ключевые слова:** дети, хронические гломерулопатии, факторы риска, прогрессирующее течение, модель прогноза.

*Для цитирования:* Козыро, И. А. Модели прогноза прогрессирующего течения хронических гломерулопатий у детей / И. А. Козыро, А. В. Сукало // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 4. С. 424-427. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-4-424-427>.

### Введение

Несмотря на то, что за последние десятилетия произошло существенное увеличение долгосрочного выживания детей с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП), в развитых странах общая (на диализе и после трансплантации) 10-летняя выживаемость достигает лишь 80%, а летальность по возрастам в 30-150 раз выше, чем среди детей без тХБП. Это связано с тем, что ХБП имеет тенденцию к прогрессированию и является фактором, способствующим высокой летальности, причем основную роль при этом играют осложнения. Раннее выявление, своевременное лечение, превентивные мероприятия необходимы для предупреждения или отдаления неблагоприятного исхода [1].

**Цель исследования** – разработка математических моделей ближайшего прогноза прогрессирования первичных и вторичных хронических гломерулопатий (ГП) у детей.

### Материал и методы

Проведено комплексное обследование 88 пациентов с вторичными, 188 – с первичными морфологически верифицированными ГП, находившихся под наблюдением в условиях одного центра детской нефрологии и почечно-заместительной терапии УЗ «2-я ДГКБ» г. Минска. Проанализированы анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические данные с последующим определением

наиболее значимых факторов, ассоциированных с прогрессированием. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10, SPSS, Microsoft Excel. Проводился расчет отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом ( $\pm 95\%$  ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Прогностическая ценность факторов, ассоциированных с прогрессирующим течением, оценивалась с помощью бинарной логистической регрессии, анализа ROC-кривой [2-4].

### Результаты и обсуждение

Разработаны две мультивариантные математические модели, позволяющие определить риск ближайшего (в течение 3 лет) прогноза прогрессирующего течения первичных и вторичных ГП, что позволит выявлять пациентов с высоким риском прогрессирования на ранней стадии болезни и проводить превентивные мероприятия для профилактики неблагоприятного исхода. Событием прогрессирования считалось снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в течение трех и более месяцев. Нами установлено, что вторичные ГП прогрессируют быстрее в сравнении с первичными. Так, трехлетняя почечная выживаемость (% (SE%)) при вторичных ГП составляет 84,3% (4,0%) против 97,5% (1,2%) при первичных,  $p < 0,001$ , 10-летняя – 60,3% (10,0%) против 80,8% (6,3%),  $p < 0,001$ , соответственно).

*Модель прогрессирования вторичных гломерулоспатий у детей*

Для оценки ближайшего прогноза в группу были включены 67 пациентов, наблюдавшихся не менее 36 месяцев. Проведено исследование всех факторов, предположительно влияющих на риск прогрессирующего течения. Среди дихотомических факторов выявлены: ранний дебют болезни ( $p=0,002$ , ОШ 1,5 (95% ДИ ОШ 1,1-1,9)); перинатальные факторы повреждения почек ( $p=0,002$ , ОШ 16,3 (2,7-98,4); рецидивирующее течение болезни ( $p=0,008$ , ОШ 17,5 (2,1-144,3); некомплаентность к терапии ( $p=0,001$ , ОШ 22,3 (3,7-132,8)); нарушение функции почек в дебюте болезни ( $p=0,002$ , ОШ 8,8 (2,3-34,0)); персистирующая протеинурия нефротического уровня ( $p<0,001$ , ОШ 37,0 (6,7-202,8); снижение СКФ в дебюте болезни ( $p<0,001$ , ОШ 37,0 (6,7-202,8); высокая активность нефрита ( $p<0,001$ , ОШ 7,3 (2,3-23,7); серозит ( $p=0,001$ , ОШ 22,3 (3,7-132,7); поражение лёгких ( $p<0,001$ , ОШ 18,0 (4,2-76,9).

Среди количественных факторов значимую связь с прогрессированием показали (уровень значимости коэффициента логистической регрессии): уровни креатинина (0,004), мочевины (0,002), индекс активности (0,001), лимфоцитопения (0,001), уровень TGF1 $\beta$  сыворотки в ремиссию болезни ( $<0,001$ ), уровень BAFF сыворотки в период обострения (0,016) и ремиссии (0,003), уровень обестатина (0,001) и proBNP (0,02) сыворотки крови.

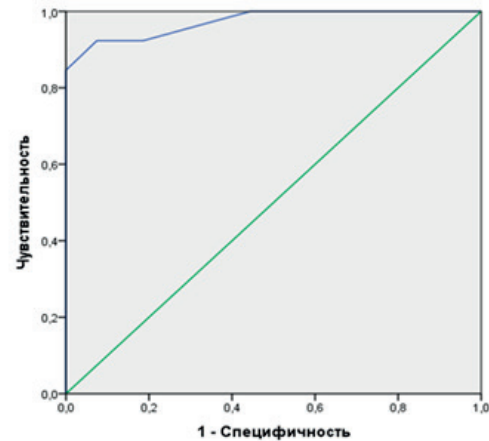
В качестве предикторов для математической модели в разных сочетаниях рассматривались все выявленные факторы риска. Выбор наилучшего варианта основывался на достижении максимальных уровней значимости коэффициентов логистической регрессии и максимальной диагностической точности. В окончательную модель вошли четыре предиктора: перинатальные факторы повреждения почек, рецидивирующее течение болезни, персистирующая протеинурия нефротического уровня, снижение СКФ в дебюте болезни (табл. 1).

**Таблица 1.** – Параметры модели ближайшего прогноза риска прогрессирования вторичных ГП  
**Table 1.** – Parameters of the model for the short-term prognosis of the risk of progression of secondary GP

Предикторы	B	p	Exp (B) (95% ДИ)
Перинатальные факторы повреждения почек	3,653	0,052	38,608 (0,971-1534,35)
Рецидивирующее течение	4,646	0,044	104,171 (1,135-9559,04)
Снижение СКФ	3,184	0,019	21,135 (1,693-344,09)
Протеинурия нефротического уровня	3,708	0,013	40,776 (2,196-757,01)
Константа	-9,170	0,004	,000

Из приведенных в таблице 1 данных следует, что наибольшее влияние на риск попадания в группу высокого риска прогрессирования оказывает показатель «рецидивирующее течение болезни», коэффициент при котором равен

4,646, а также персистирующая протеинурия нефротического уровня со значением 3,708. На рисунке 1 представлена ROC-кривая диагностических характеристик для математической модели, прогнозирующей риск ближайшего прогноза прогрессирующего течения вторичных ГП у детей. Диагностическая точность модели составила 97,3% (95% ДИ от 92,4 до 100%).



**Рисунок 1.** – ROC-кривая математической модели ближайшего прогноза риска прогрессирования вторичных ГП у детей

**Figure 1.** – ROC-curve of the mathematical model of the short-term prognosis of the risk of progression of secondary HAP in children

В силу того что была получена математическая модель риска, обеспечивающая высокую точность прогнозирования, для создания практической классификационной схемы не требуется привлечения инструментов графического представления, можно ограничиться классификацией с подсчетом баллов. Факторам риска присваиваются некоторые баллы, отображающие их вклад в вероятность наступления негативного события. Для практического применения достаточно сложить баллы всех факторов риска и сравнить полученную сумму с пороговым значением.

**Таблица 2.** – Значения баллов для факторов риска прогрессирования вторичных ГП у детей (ближайший прогноз)

**Table 2.** – Score values for risk factors for progression of secondary GP in children (short-term prognosis)

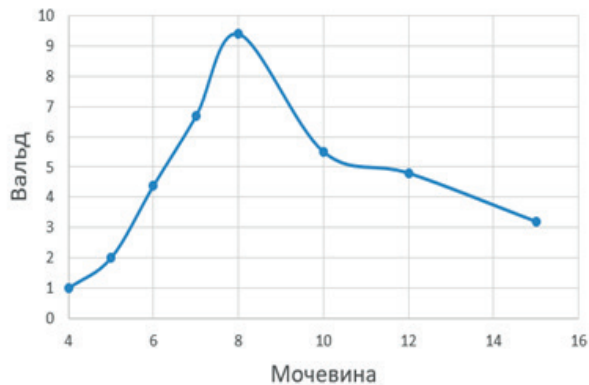
Наличие факторов	Количество баллов	Критерий негативного прогноза
Перинатальные факторы повреждения почек	3	Σ баллов >7
Рецидивирующее течение	5	
Снижение СКФ	2	
Протеинурия нефротического уровня	4	

По данной классификационной схеме доля истинно-положительных результатов (ИП) составляет 12, истинно-отрицательных (ИО) – 49, ложно-положительных (ЛП) – 5, ложно-отрицательных (ЛО) – 1. Соответственно, классификационная схема обеспечивает чувствительность 92,3%, специфичность – 90,7%.

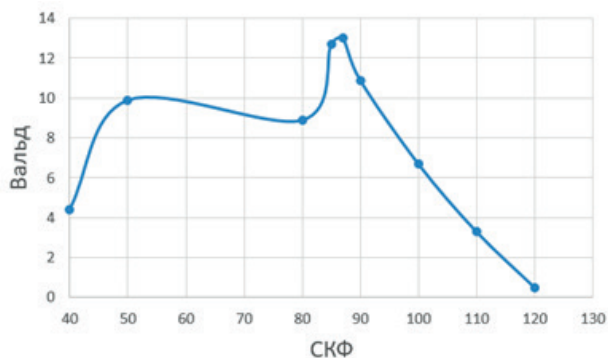
*Модель прогрессирования первичных ГП*

Мультивариантная математическая модель ближайшего риска прогрессирования первичных ГП разработана на основе метода логистической регрессии с использованием нескольких предикторов. Проанализированы данные 122 пациентов, наблюдавшихся не менее 36 месяцев. Статистически значимую связь с риском прогрессирования показали следующие дихотомические факторы: нарушение функции почек в дебюте болезни ( $p=0,002$ , ОШ 34,8 (3,6-336), развитие острой почечной недостаточности (ОПН) ( $p=0,002$ , ОШ 38,0 (3,9-369), ремоделирование миокарда ( $p=0,019$ , ОШ 14,7 (1,6-140).

Из количественных признаков значимую связь с риском прогрессирования показали мочевина ( $p=0,019$ ) и СКФ ( $p=0,001$ ). Для использования в дальнейшем в построении модели прогноза количественные факторы были подвергнуты категоризации. Точка, задающая значение разделения негативного и позитивного прогнозов, определялась методом cut-point анализа по условию достижения максимального значения критерия значимости ОШ (рис. 2, 3).



**Рисунок 2.** – Cut-point анализ неблагоприятного прогноза по уровню мочевины  
**Figure 2.** – Cut-point analysis of unfavorable prognosis for the urea level



**Рисунок 3.** – Cut-point анализ неблагоприятного прогноза по уровню СКФ  
**Figure 3.** – Cut-point analysis of unfavorable prognosis for the GFR level

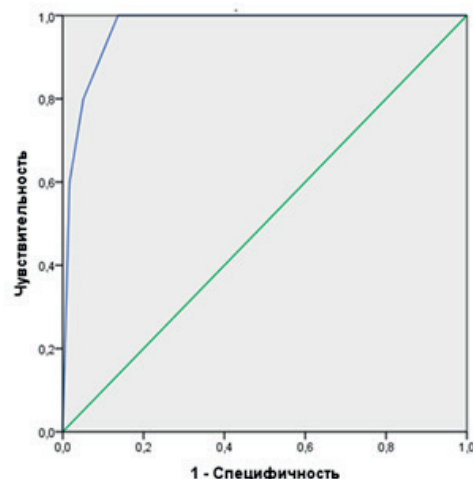
Таким образом, найдены негативные факторы прогноза: уровень мочевины в дебюте болезни более 8 ммоль/л (ОШ 20,4 (95%ДИ 3,0-141,0)) и СКФ в дебюте болезни менее 87 мл/мин/м<sup>2</sup> (ОШ 74,0 (95% ДИ 7,1-768,0)).

В качестве предикторов для математической модели ближайшего риска прогрессирования первичных ГП в разных сочетаниях рассматривались факторы риска: нарушение функции почек в дебюте болезни, развитие ОПН, ремоделирование миокарда, уровень мочевины более 8 ммоль/л, СКФ < 87 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. В окончательную модель вошли два предиктора: нарушение функции почек в дебюте болезни и СКФ < 87 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

На рисунке 4 представлена ROC-кривая диагностических характеристик для математической модели ближайшего прогноза риска прогрессирования первичных ГП.

**Таблица 3.** – Параметры модели ближайшего прогноза риска прогрессирования первичных ГП  
**Table 3.** – Parameters of the model for the short-term prognosis of the risk of progression of primary GP

Предикторы	B	P	Exp (B) (95% ДИ)
Нарушение функции почек в дебюте болезни	2,72	0,037	15,15 (1,2-194)
СКФ < 87 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	3,58	0,005	35,857 (2,9-448)
Константа	-5,553	>0,001	



**Рисунок 4.** – ROC-кривая математической модели ближайшего прогноза риска прогрессирования первичных ГП у детей

**Figure 4.** – ROC-curve of the mathematical model of the short-term prediction of the risk of progression of primary GP in children

Диагностическая точность модели составила 96,9% (95% ДИ от 93,1 до 100%). В силу того что была получена модель, обеспечивающая высокую точность прогнозирования, для создания практической классификационной схемы не требуется привлечения инструментов графического представления, а также балльного представления факторов. Для фактора только нарушения функции в дебюте болезни чувствительность – 80%, специфичность – 89,7%, ПЦПР – 25,0%, для только СКФ < 87 чувствительность – 80%, специфичность – 94,9%, ПЦПР – 40,0%, для комбинации обоих факторов чувствительность – 100%, специфичность – 86,3%, ПЦПР – 23,8%.



**Выводы**

1. Установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с ближайшим риском прогрессирования первичных (нарушение функции почек в дебюте болезни и СКФ < 87 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и вторичных (перинатальные факторы повреждения почек; рецидивирующее течение болезни; персистирующая протеинурия нефротического

уровня; снижение СКФ в дебюте болезни) ГП у детей.

2. С помощью математических моделей создана классификационная схема, позволяющая посредством подсчета баллов определить принадлежность пациента с вторичной ГП к группе риска прогрессирующего течения, что дает возможность провести своевременную коррекцию.

**Литература**

1. Wühl, E. Progression of chronic kidney disease and renoprotective therapy in children / E. Wühl, F. Schaefer // *Pediatric Kidney Disease* / eds: D. F. Geary, F. Schaefer. – Springer, 2016. – P. 1399-1423.
2. Ланг, Т. А. Как описать статистику в медицине : руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ., под ред. В. П. Леонова. – Москва : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
3. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
4. Петри, А. Наглядная медицинская статистика : учебное пособие для врачей / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ., под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.

**References**

1. Wühl E, Schaefer F. Progression of chronic kidney disease and renoprotective therapy in children. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Pediatric Kidney Disease*. Springer; 2016. p. 1399-1423.
2. Lang TA, Secic M. *Kak opisat statistiku v medicine* [How To Report Statistics in Medicine]. Leonov VP, editor, translator. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2011. 480 p. (Russian).
3. Rebrova OYu. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh program STATISTICA*. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p. (Russian).
4. Petrie A, Sabin K; Leonov VP, editor, translator. *Nagljadnaja medicinskaja statistika* [Medical Statistics at a Glance]. 3ed. Moscow: GJeOTAR-Media; 2015. 216 p. (Russian).

## MODELS FOR THE PROGNOSIS OF THE PROGRESSIVE COURSE OF CHRONIC GLOMERULOPATHIES IN CHILDREN

I. A. Kazyra, A. V. Sukalo

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

*Background.* The study of the rate of progression, the identification of the most significant risk factors for the unfavorable course of chronic glomerulopathies (GP) for the implementation of preventive measures is an important research area.

*Purpose of the study.* Development of mathematical models for the short-term prognosis of the progression of primary and secondary chronic GP in children.

*Material and methods.* A comprehensive examination was carried out of 88 patients with secondary, 188 with primary morphologically verified GP, who were under observation in the center of pediatric nephrology and renal replacement therapy "2nd Children's Hospital" Minsk.

*Results.* Anamnestic, clinical, laboratory, instrumental and morphological data were analyzed with the subsequent determination of the most significant factors associated with progression. Mathematical models have been developed for the short-term prognosis of the progressive course of primary and secondary GP in children.

*Conclusions.* The most significant factors associated with a three-year risk of predicting the progression of primary (impaired renal function at the onset of the disease and glomerular filtration rate (GFR) < 87 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) and secondary (perinatal factors of kidney damage, recurrent course of the disease, persistent nephrotic proteinuria, decreased GFR at the onset of the disease) GP in children. With the help of prognostic models, threshold values were calculated and classification schemes were created, which enable to calculate the patient's belonging to the risk group of a progressive course based on the calculation of points for timely correction.

**Keywords:** children, chronic glomerulopathies, risk factors, progressive course, prognosis model.

**For citation:** Kazyra IA, Sukalo AV. Models for the prognosis of the progressive course of chronic glomerulopathies in children. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(4):424-427. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-4-424-427>.

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

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**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**

\*Козыро Инна Александровна / Kazyra Inna, e-mail: kozyroia@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8916-445X

Сукало Александр Васильевич / Sukalo Alexandr, e-mail: childill1@bsmu.by, ORCID: 0000-0003-3434-5392

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 28.05.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 02.07.2021