

СЕДАШКИНА О.А.,

к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
г. Самара, Россия, e-mail: sedashkina@inbox.ru

КОЛСАНОВ А.В.,

д.м.н., профессор, профессор РАН, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
МЗ РФ, г. Самара, Россия, e-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru

НОМОГРАММА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, РАЗРАБОТАННАЯ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

DOI: 10.25881/18110193_2025_1_82

Аннотация. Актуальность. Современные алгоритмы искусственного интеллекта позволяют получать новые знания о потенциальных факторах риска и моделировать инструменты, прогнозирующие хроническое течение заболеваний почек у детей. Управление течением хронической болезни почек (ХБП) основано на использовании инструментов, помогающих врачу своевременно прогнозировать переход от острого заболевания почек к хроническому и своевременно направить ребенка к нефрологу.

Цель исследования: разработать графический инструмент, позволяющий прогнозировать хроническую болезнь почек у детей.

Материалы и методы. Исходными данными для разработки графического инструмента (номограммы) послужили собственные результаты, опубликованные ранее. Из полученных предикторов ХБП у детей (протеинурия, гематурия, полиморфный маркер C598T гена IL4) построена прогностическая модель высокого качества (ROC-AUC>90%).

Результаты. Построенная номограмма обладает высокой прогностической ценностью – с точностью 98,9% прогнозировать ХБП у детей.

Заключение: Разработанную номограмму, можно использовать в качестве графического помощника врача для прогнозирования хронического течения заболевания у пациентов с острым заболеванием почек.

Ключевые слова: номограмма, инструмент, разработать, алгоритм, фактор.

Для цитирования: Седашкина О.А., Колсанов А.В. Номограмма для прогнозирования хронической болезни почек у детей, разработанная с помощью методов искусственного интеллекта. Врач и информационные технологии. 2025; 1: 82-89. doi: 10.25881/18110193_2025_1_82.

SEDASHKINA O.A.,

PhD, Associate Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia,
e-mail: sedashkina@inbox.ru.

KOLSANOV A.V.,

DSc, Professor, Professor, Professor of RAS, Samara State Medical University, Samara, Russia,
e-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru.

NOMOGRAM FOR PREDICTING CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN DEVELOPED USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE METHODS

DOI: 10.25881/18110193_2025_1_82

Abstract. *Background. Modern artificial intelligence algorithms provide new insights into potential risk factors and modeling tools that predict the chronic course of kidney disease in children. Management of chronic kidney disease (CKD) is based on the use of tools that help the physician to timely predict the transition from acute kidney disease to chronic kidney disease and timely refer the child to a nephrologist.*

Aim. To develop a graphical tool to predict chronic kidney disease in children.

Methods. The initial data for the development of the graphic tool (nomogram) were our own results published earlier. High quality prognostic model (ROC-AUC>90%) was constructed based on predictors of chronic kidney disease in children that we identified previously (proteinuria, haematuria, IL4 gene C598T polymorphic marker).

Results. The constructed nomogram has a high prognostic value – with an accuracy of 98.9% to predict CKD in children.

Conclusion: The developed nomogram can be used as a graphical assistant for physicians to predict the chronic course of the disease in patients with acute kidney disease.

Keywords: nomogram, tool, develop, algorithm, factor.

For citation: Sedashkina O.A., Kolsanov A.V. Nomogram for predicting chronic kidney disease in children developed using artificial intelligence methods. Medical doctor and information technology. 2025; 1: 82-89. doi: 10.25881/18110193_2025_1_82.

ВВЕДЕНИЕ

Технологии искусственного интеллекта (ИИ) стремительно ворвались в современную медицину, бурно развиваясь в разных областях и заинтересовывая все большее количество исследователей. В работах используются разные алгоритмы ИИ: от методов машинного обучения, глубокого обучения до компьютерного зрения.

ИИ имеет длинную историю, начинающуюся в начале XX века с теоретических работ Тьюринга по кибернетике. Начало использования методов машинного обучения в медицине реализовывалось как серия правил «если»-«то», постепенно включая все более сложные алгоритмы, работающие аналогично человеческому мозгу. За последнее пятидесятилетие ИИ значительно изменился, и возможности его применения значительно расширились. Методы ИИ можно использовать в диагностике, прогнозировании, лечении, мониторинговании заболеваний, управлении качеством медицинской помощи и др. [1].

Нередко при описании диагностических и прогностических алгоритмов основное внимание уделяется методам. Однако для успешного принятия диагностических решений первостепенное значение имеют данные. Особенностью данных в публикациях является их разнотипность, плохая структурированность и зависимость от конкретной области [2]. Например, в кардиологии ключевыми маркерами будут одни данные, в иммунологии-другие. В настоящее время активно создаются базы данных и знаний о виртуальных пациентах [3].

Хроническая болезнь почек (ХБП) у детей представляет собой актуальную проблему по причине низкой своевременной диагностики, характеризующаясь маломанифестным или бессимптомным течением, затрудняющим диагностику, и трудностью лечения. Заболевания почек приводят к нарушению гомеостаза в организме, нарушению сосудистого сопротивления и глобально влияют на течение и исход сердечно-сосудистых, эндокринных и других заболеваний, что диктует необходимость разработки новых методов ранней прогностической диагностики хронического течения заболевания и планирования ранней тактики нефропротективной стратегии до наступления 3 стадии ХБП [4].

Ранее в нашей работе с помощью алгоритмов машинного обучения были выявлены новые прогностические признаки ХБП [5]. В настоящей работе мы сосредоточились на разработке графического инструмента (номограммы) для прогнозирования ХБП у ребенка в помощь врачу.

Как известно, протеинурия считается фактором прогрессирования заболеваний почек, и в клинической практике экскреция белка с мочой настораживает врача, заставляя пересматривать стратегию ведения пациента с заболеванием почек и добавлять в схему лечения нефропротективные препараты [6, 7]. В отличие от протеинурии, мочевого синдрома в виде гематурии (особенно незначительного или умеренного уровня при маломанифестном течении заболевания) не особенно волнует не только специалистов другого профиля, но и нефролога. Хотя из практики известно, что заболевания почек (например, IgA нефропатия), начавшиеся в детском возрасте, протекающие с незначительным или умеренным мочевым синдромом нередко приводят к нефросклерозу в молодом возрасте. Согласно определению, при сохранении мочевого синдрома более трех месяцев, острое заболевание почек можно считать хроническим, и в этом случае нужно постараться распознать факторы, способствующие хронизации процесса, а также добавлять в схему лечения нефропротективные препараты с целью замедления процесса нефросклероза [8].

За последние десятилетия исследования молекулярно-генетических механизмов, связанных с хроническими заболеваниями почек, стали важной и активно развивающейся областью медицины. Понимание клеточно-гуморальных механизмов, участвующих в воспалительных процессах, особенно тех, которые имеют иммунный генез, может сыграть ключевую роль в диагностике, лечении и профилактике заболеваний.

Использование технологий ИИ в медицине, в том числе методов машинного обучения, открывает новые знания, поскольку происходит анализ не только линейных, но и нелинейных связей и цифровые технологии способны обработать большие массивы данных, что невозможно для функции человеческого мозга. Одним из новых маркеров ХБП, распознанных с помощью методов машинного обучения, стал

полиморфный маркер *T598T* гена *IL4* [5]. Среди клинических эффектов интерлейкина 4, можно отметить его множественное влияние на иммунную систему [9]. Активность цитокина зависит от носительства полиморфного маркера гена *IL4* [10].

В педиатрии внедрение цифровых технологий в практику особенно актуально, поскольку заболевания почек, начавшиеся в детском возрасте, вносят значимый вклад в ХБП у взрослых, повышая инвалидизацию населения и требуя в дальнейшем применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии [11].

Цель: разработать графический инструмент для прогнозирования хронической болезни почек у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источники данных. Модель, построенная с помощью метода наивного Байеса (Naïve Bayes, NB) на трех переменных, совместно влияющих на ХБП: протеинурия (потеря белка), гематурия (эритроциты в моче), полиморфный маркер *T598T* гена *IL4*. Доля правильно классифицированных случаев составила 98,9% [97,3; 100,0]%, что указывает на хорошую предсказательную способность модели: как на наличие, так и на отсутствие ХБП. Модель выявляет 97,8% [95,1; 100,0]% пациентов со специфичностью 100,0% [100,0; 100,0]%. Полученная прогностическая модель показывает отличную производительность (>90%), т.к. ROC-AUC составляет на тестовой выборке 0,98. В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) ВПР, которое равно 0,5.

Исход. Прогнозирование вероятности хронического течения патологии почек при острой болезни почек.

Факторы риска / Предикторы. Протеинурия, гематурия и полиморфный маркер *T598T* гена *IL4*.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом 12.04.2023 года (выписка из протокола заседания Комитета по биоэтике при СамГМУ №263).

Построение графического инструмента (номограммы). Общая выборка была случайным образом разделена на обучающую и тестовую выборку в соотношении 80:20.

Отбор признаков проведен с помощью метода RFE (Recursive Feature Elimination) на основе алгоритма RandomForest (Случайный лес).

Далее обучающая выборка была проверена на сбалансированность в зависимости от количества пациентов с исходом =1 и =0. Метод SMOTE-Tomek (Synthetic Minority Over-sampling Technique) использовали для балансировки обучающей выборки, поскольку тестовая выборка оказалась значительно меньше обучающей. В данном случае SMOTE создает синтетические примеры для меньшинства, а Tomek удаляет шумовые примеры. Это позволяет модели лучше учиться на дисбалансированных данных и повышает её стабильность.

Сначала была построена модель с помощью метода наивного Байеса (Naïve Bayes, NB), который является простым и эффективным для многих задач классификации, особенно когда входные признаки являются независимыми. Он обладает хорошей интерпретируемостью и быстро обучается, что делает его подходящим для медико-биологических исследований, где требуется быстрое получение результатов. Затем построенная прогностическая модель была трансформирована в графический инструмент (номограмму) с помощью программы ORANGE v. 3.36.2., предоставляющей возможность построения визуальных инструментов. Номограмма позволяет визуализировать входные данные и результаты прогноза, облегчая принятие решений и интерпретацию данных для клиницистов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 158 пациентов. В группе детей с ХБП ($n = 128$): девочек 88 (68,8%), мальчиков 40 (31,2%). В группе детей без ХБП ($n = 30$): девочек 18 (60,0%), мальчиков 12 (40,0%). Медиана возраста составила 6 (5,0–8,0) лет. Заболевание почек у пациентов длилось 2 (1,0–3,0) года. Дети статистически значимо не различались по полу и возрасту.

Для установления потенциальных предикторов было протестировано более 200 факторов, включающих анамнестические, перинатальные, клинические, лабораторные, генетические, иммунологические, инструментальные.

С помощью метода RFE (Recursive Feature Elimination) на основе алгоритма RandomForest

(Случайный лес), были отобраны три фактора: протеинурия, гематурия и нелинейный фактор – полиморфный маркер *T598T* гена *IL4*.

Сначала были оценены качественные предикторы. Выделенные группы детей с ХБП и без ХБП статистически не различались по полиморфным маркерам *C598T* гена *IL4*, поэтому нашего внимания не привлекли (Таблица 1).

При сравнении количественных предикторов ХБП у детей было выявлено, что в группе детей с ХБП по сравнению с группой детей без заболевания почек регистрировалась статистически значимо более высокая протеинурия (0,24 [0,07; 0,42] против 0,0 [0,0; 0,0], $p < 0,001$); гематурия (2,0 [0,0; 4,0] против 0,0 [0,0; 0,0] $p < 0,001$, таблица 2).

Участники исследования ($N = 158$) были разделены на обучающую выборку в 127 (80%) пациентов и тестовую выборку в 31 (20%) пациентов случайным образом. Выделенные группы статистически значимо не различались между собой по полу, возрасту, предикторам ХБП и исходу (наличие ХБП).

Выделенные выборки (обучающая и тестовая) статистически значимо не различались по

полу, возрасту, исходу и переменным, выбранным для построения номограммы: протеинурия, гематурия и полиморфный маркер *T598T* гена *IL4* (Таблица 3).

При проверке обучающей выборки на сбалансированность, оказалось, что пациентов с ХБП ($n = 103$; 81,1%), было больше, чем без ХБП ($n = 24$; 18,9%). В результате балансировки базы методом SMOTE-Томек получена база данных с равным количеством записей пациентов с ХБП и без ХБП – по 92 (50%).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что протеинурия, гематурия и полиморфный маркер *T598T* гена *IL4* у ребенка являются независимыми предвестниками ХБП у детей с острыми заболеваниями почек.

На основе выбранных факторов на обучающей выборке была построена прогностическая модель. В настоящей работе прогностическая модель визуализирована с помощью номограммы (Рисунок 1), позволяющей прогнозировать ХБП у детей с точностью 98,9%.

Принцип использования номограммы в данной работе: для каждого пациента необходимо

Таблица 1 — Описательная статистика полиморфного маркера *C598T* гена *IL4* у детей ($N = 158$)

Предикторы	Группа контроля ($n = 30$), Абс. (%)	Группа основная ($n = 128$), Абс. (%)	p-value	ОШ [95% ДИ]
<i>IL4 C598C</i>				$p = 0,713$
присутствует	11 (37,0%)	55 (43,0%)		
отсутствует	19 (63,0%)	73 (57,0%)		
<i>IL4 C598T</i>			$p = 0,592$	1,27 [0,54; 3,0]
присутствует	21 (70,0%)	83 (64,8%)		
отсутствует	9 (30,0%)	45 (35,2%)		
<i>IL4 T598T</i>			$p = 1,0$	1,19 [0,25; 5,74]
присутствует	28 (93,0%)	118 (92,2%)		
отсутствует	2 (7,0%)	10 (7,8%)		

Таблица 2 — Описательная статистика количественных предикторов у детей ($N = 158$)

Предикторы	Группа контроля, ($n = 30$), Ме [Q1-Q3]	Группа основная, ($n = 128$), Ме [Q1-Q3]	p-value
Протеинурия	0,0 [0,0; 0,0]	0,24 [0,07; 0,42]	$p < 0,001$
Гематурия	0,0 [0,0; 0,0]	2,0 [0,0; 4,0]	$p < 0,001$

найти положение каждой переменной на соответствующей оси, провести перпендикуляр к оси абсцисс для определения количества баллов, затем суммировать общее количество баллов от всех переменных, далее спроецировать общее количество баллов на линию вероятности эволюции ХБП, чтобы определить риски перехода

острой патологии почек в хроническое заболевание.

Таким образом, построенная номограмма обладает высокой прогностической ценностью, что позволяет выделять группы пациентов низкого и высокого рисков по хроническому течению заболевания почек.

Таблица 3 — Описательная статистика пациентов в обучающей и тестовой выборках (N = 158)

Характеристики	Тестовая выборка (n = 31)	Обучающая выборка (n = 127)	p-value
Пол:			
0 – мальчики	21 (68,0%)	85 (66,9%)	p = 0,931
1 – девочки	10 (32,0%)	42 (33,1%)	
Возраст, лет	7,0 [5,0; 8,0]	6,0 [4,0; 8,0]	p = 0,195
Предикторы			
Протеинурия	0,06 [0,0; 0,22]	0,07 [0,0; 0,39]	p = 0,487
Гематурия	0,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 4,0]	p = 0,155
IL4 T598T			p = 1,0
0-нет	28 (93,0%)	118 (92,2%)	
1-есть	1 (3,2%)	11 (8,6%)	
Исход			
ХБП			p = 1,000
0 – нет	6 (19,0%)	24 (18,9%)	
1 – да	25 (81,0%)	103 (81,1%)	

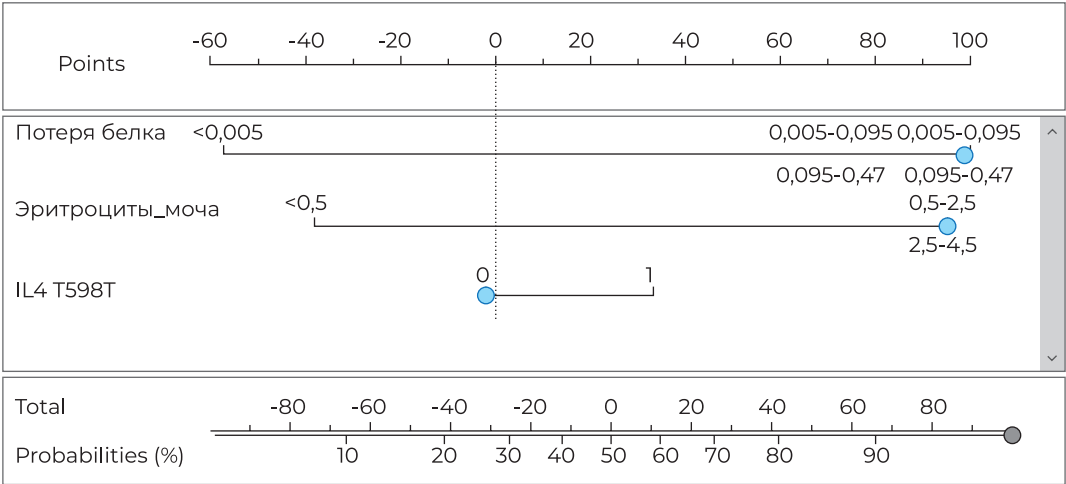


Рисунок 1 — Номограмма для прогнозирования хронической болезни почек у детей.

Примечание: потеря белка – протеинурия; эритроциты_моча – гематурия; IL4 T598T – полиморфный маркер гена IL4.

ОБСУЖДЕНИЕ

В своей работе мы постарались разработать графический инструмент в помощь врачу для выявления детей из группы с острыми заболеваниями почек в группу высокого риска прогрессирующего течения заболевания. С помощью методов машинного обучения построена модель, которая из более 200 признаков (клинических, лабораторных, генетических и инструментальных данных) выявила три потенциальных предиктора ХБП. Прогностически неблагоприятными факторами течения заболевания почек являются сохраняющиеся симптомы протеинурии и гематурии, свидетельствующие о сохранении активности воспаления в почечной ткани, даже при отсутствии экстраренальных проявлений. Наличие длительно протекающего мочевого синдрома в виде протеинурии и гематурии чаще имеет неблагоприятный исход с нарушением азотовыделительной функции почек [17, 18]. Заболевания, протекающие с гематурией, как симптомом ангиогенного воспалительного повреждения почек, труднее поддаются лечению, до настоящего времени нет единого мнения по ведению таких пациентов [19, 20].

Ограничением исследования является его одноцентровой и ретроспективный характер.

ВЫВОДЫ

Новые алгоритмы, разрабатываемые с помощью ИИ, могут оказывать неоценимую помощь

в медицине как в улучшении прогнозирования, диагностики заболеваний, так и в лечении. Прогнозирование алгоритмов ИИ в первичном звене здравоохранения может смягчить неравенство между сельскими и городскими службами здравоохранения.

Применение номограмм, построенных на прогностических моделях диагностики, благодаря их легкой интерпретации, позволит улучшить раннее выявление заболеваний у детей.

Разработанная нами номограмма демонстрирует отличную способность прогнозировать развитие прогрессирующего течения заболеваний почек у детей. Данную номограмму рекомендовано использовать врачу любой специальности при встрече с ребенком, у которого регистрируются изменения в анализе мочи. При прогнозировании развития прогрессирующего течения заболевания, такого пациента необходимо направить на консультацию к нефрологу.

Рекомендуем рассмотреть целесообразность рассмотрения гематурии и цитокина IL4, как факторов прогрессирования ХБП.

Источник финансирования. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обозначать.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусев А.В. Перспективы нейронных сетей и глубокого машинного обучения в создании решений для здравоохранения // Врач и информационные технологии. – 2017. – №3. – С.92-104. [Gusev AV. Perspektivy nejronnyh setej i glubokogo mashinnogo obucheniya v sozdanii reshenij dlya zdravooxraneniya. Vrach i informacionnye tekhnologii. 2017; 3: 92-104. (In Russ.)]
2. Карась С. И. Виртуальные пациенты как формат симуляционного обучения в непрерывном медицинском образовании (обзор литературы) // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – №19(1). – С.140-149. [Karasy SI. Virtual'nye pacienty kak format simulyacionnogo obucheniya v nepreryvnom medicinskom obrazovanii. Byulleten' sibirskoj mediciny. 2020; 19(1): 140-149. (In Russ.)] doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-140-149.
3. Карась С.И., Аржаник М.Б., Кара-Сал Э.Э. и др. Виртуальные пациенты как база проблемно ориентированной подготовки врачей-кардиологов // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – №19(4). – С.207-214. [Karasy SI, Arzhanik MB, Kara-Sal EE, et al. Virtual patients as a basis for problem-oriented training of cardiologists. Byulleten' sibirskoj mediciny. 2020; 19(4): 207-214. (In Russ.)]
4. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 2003; 139(2): 137-147. doi: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013.

5. Колсанов А.В., Седашкина О.А., Постников М.А., Маковецкая Г.А. и др. Скрининг хронической болезни почек у детей с помощью алгоритмов машинного обучения // Менеджер здравоохранения. – 2024. – №5. – С.75-83. [Kolsanov AV, Sedashkina OA, Postnikov MA, Makovetzka GA, et al. Skrining xronicheskoy bolezni pochk u detej s pomoshh`yu algoritmov mashinnogo obucheniya. Menedzher zdravooxraneniya. 2024; 5: 75-83. (In Russ.)] doi: 10.21045/1811-0185-2024-5-75-84.
6. Ng DK, Pierce CB. Kidney Disease Progression in Children and Young Adults With Pediatric CKD: Epidemiologic Perspectives and Clinical Applications. *Semin Nephrol.* 2021; 41(5): 405-15. doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.09.002.
7. Kaggle. Kidney Disease Prediction. Available at: <https://www.kaggle.com/code/niteshyadav3103/chronic-kidney-disease-prediction-98-accuracy>. Accessed May 12, 2024.
8. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008. [Ketlinskij SA, Simbircev AS. Citokiny. SPb.: Foliant; 2008. (In Russ.)]
10. Миromanов А.М., Миронова О.Б., Миromanова Н.А. Полиморфизм гена интерлейкина-4-589С>Т и экспрессия интерлейкина-4 у пациентов с развитием хронического травматического остеомиелита // Медицинская иммунология. –2018. – №20(6). – С.889-894. [Miromanov AM, Mironova OB, Miromanova NA. Interleukin-4-589C>T gene polymorphism and interleukin-4 expression in patients with the development of chronic traumatic osteomyelitis. *Medical Immunology (Russia).* 2018; 20(6): 889-894. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-889-894.
11. Дятлов С.П. Использование цифровых технологий как одно из направлений решения проблемы качества российского здравоохранения // Бизнес-образование в экономике знаний. – 2023. – №2(25). [Dyatlov SP. The use of digital technologies as one of the directions of solving the problem of the quality of Russian health care. *Biznes-obrazovanie v ekonomike znaniy.* 2023; 2(25). (In Russ.)]
12. Kanda E, Epureanu BI, Adachi T, Kashiwara N. Machine-learning-based Web system for the prediction of chronic kidney disease progression and mortality. *PLOS Digit Health.* 2023; 2(1): e0000188. doi: 10.1371/journal.pdig.0000188.
13. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N., et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiol Camb Mass.* 2010; 21(1): 128-38. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2.
14. Schlattmann P. Tutorial: statistical methods for the meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Clin Chem Lab Med.* 2023; 61(5): 777-794. doi: 10.1515/cclm-2022-1256.
15. Zhang Z, Rousson V, Lee WC, Ferdynus C, Chen M, Qian X, Guo Y; written on behalf of AME Big-Data Clinical Trial Collaborative Group. Decision curve analysis: a technical note. *Ann Transl Med.* 2018; 6(15): 308. doi: 10.21037/atm.2018.07.02.
16. Jiang J, Liu X, Cheng Z, Liu Q, Xing W. Interpretable machine learning models for early prediction of acute kidney injury after cardiac surgery. *BMC Nephrol.* 2023; 24(1): 326. doi: 10.1186/s12882-023-03324-w.
17. Reed BY, Masoumi A, Elhassan E, McFann K, Cadnapaphornchai MA, Maahs DM, et al. Angiogenic growth factors correlate with disease severity in young patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 79(1): 128-34. doi: 10.1038/ki.2010.355.
18. Urbina E. Noninvasive assessment of target organ injury in children with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr.* 2006; 1(4): 277-81. doi: 10.1111/j.1559-4564.2006.05799.x.
19. Kashtan CE, Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. Alport Syndrome. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1207/>. Accessed May 12, 2024.
20. Marques C, Carvelli J, Biard L, Faguer S, et al. Prognostic Factors in Anti-glomerular Basement Membrane Disease: A Multicenter Study of 119 Patients. *Front Immunol.* 2019; 10: 1665. doi: 10.3389/fimmu.2019.01665.