

Ахметшин Р.З., Миронов П.И.

ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В ПОСТОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа, Российская Федерация

Akhmetshin R.Z., Mironov P.I.

RISK FACTORS OF CHRONIC RENAL DISEASE PROGRESSION IN CHILDREN WITH CONGENITAL DEFECTS OF THE URINARY TRACT IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russia

Резюме

Цель исследования – выявление независимых и атрибутивных предикторов прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у детей, оперированных по поводу врожденных пороков развития мочевых путей.

Методы. Дизайн исследования – ретроспективное, обсервационное, когортное. Критерии включения – врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <90 мл/мин/1,73 м², возраст моложе 18 лет. В исследование включено 297 пациентов. Статистическая обработка осуществлялась при помощи пакета программ Statistica 6.0 и MedCalc (MedCalcSoftware, Belgium).

Результаты. Нами выявлено, что только скорость клубочковой фильтрации на этапе первичной госпитализации (ОР=9,40) и артериальная гипертензия (ОШ=4,40) были независимыми предикторами прогрессирования ХБП. Комбинация этих двух вариантов продемонстрировала площадь под ROC-кривой (0,756), достоверно ($p<0,005$) выше, чем изолированная ценность этих симптомов.

Выводы. Атрибутивным фактором риска прогрессирования ХБП у детей, оперированных по поводу врожденных пороков развития мочевыводящих путей, является артериальная гипертензия (АГ). Независимые факторы риска СКФ и АГ. Их комбинация достоверно увеличивает риск ($p<0,005$) прогрессирования хронической почечной недостаточности.

Ключевые слова: пороки развития мочевыводящих путей; хроническая болезнь почек; дети; факторы риска; послеоперационный период

Abstract

The **purpose** of the study was to find independent and attributive predictors of progression of chronic renal disease (CRD) in children who underwent a surgery for congenital defects of the urinary tracts.

Methods. It was a retrospective, observational and cohort study. The inclusion criteria were congenital abnormality of the kidneys and urinary tracts, glomerular filtration rate (GFR) <90 ml/min/1.73 m², patients less than 18 years old. 297 patients were included in the study. The data were statistically processed using «Statistica 6.0» and MedCalc (MedCalcSoftware, Belgium).

Results. We found out that the glomerular filtration rate at the stage of primary hospitalization (RR = 9.40) and arterial hypertension (OR = 4.40) were the only independent predictors of the CRD progression. The combination of the two types were shown using the area under ROC-curve (0.756) which was significantly ($p<0.005$) higher than the isolated value of the symptoms.

Conclusions. The attributive risk factor of CRD progression in children who had a surgery for congenital defects of the urinary tracts is arterial hypertension (AH). The independent risk factor are GFR and AH. Their combination significantly increases the risk ($p<0.005$) of chronic renal disease progression.

Key words: defects of the urinary tracts; chronic renal disease; children; risk factors; post-operative period

Одним из важнейших мероприятий, ограничивающих динамику развития хронической болезни почек (ХБП) у детей с врожденными пороками развития почек и мочевых путей, является своевременное оперативное лечение [1]. Однако даже при соблюдении этого условия у данного контингента больных отдаленный послеоперационный период зачастую осложняется развитием и прогрессированием хронической почечной недостаточности (ХПН) [2]. Причем темпы развития данного осложнения характеризуются чрезвычайной вариабельностью [2, 3].

В этой связи среди детских урологов как выбор сроков оперативного вмешательства, так и характеристика детерминант, способных внести вклад в прогрессирование ХБП в послеоперационном периоде, при врожденных пороках развития мочевой системы остается предметом дискуссии [1, 2].

Прогнозирование траектории течения хронической болезни почек и соответственно идентификация наиболее оптимальной тактики лечения у каждого конкретного пациента до настоящего времени остается сложной проблемой. При этом знание врачом соответствующих предикторов риска адверсивного течения заболевания имеет решающее значение для принятия адекватного клинического решения. А понимание важности раннего прогнозирования отдаленных результатов лечения определяет высокий спрос на поисковые исследования, выявляющие возможные подходы для решения этой насущной проблемы [3–5]. Независимо от того, является ли некий фактор причиной заболевания или служит добавочным (атрибутивным) предиктором, его присутствие позволяет прогнозировать характер течения болезни. В то же время наличие атрибутивного фактора риска требует включения дополнительных терапевтических опций в тактику лечения пациента.

Целью нашего исследования являлось выявление независимых и атрибутивных предикторов прогрессирования ХБП у детей, оперированных по поводу врожденных пороков развития мочевых путей.

Материал и методы

Дизайн исследования – ретроспективное, обсервационное, когортное. Мы провели ретроспективное исследование историй болезни стационарных пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет, включенных в базу данных отделения урологии в период обращения за медицинской помощью с 1 мая 1993 года по 1 декабря 2015 года.

Критерии включения – врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <90 мл/мин/1,73 м², возраст моложе 18 лет. В исследование включено 297 пациентов.

Стадии ХБП были классифицированы с использованием Clinical Practice Guidelines of the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI guidelines) [6].

Хроническое заболевание почек было определено как повреждение почек или снижение скорости клубочковой фильтрации <90 мл/мин/1,73 м² в течение 3 и более месяцев, а повреждение почек было определено как патологическая аномалия или маркеры повреждения в моче, крови или при визуализации [6].

Терминальную ХПН определяли при СКФ <15 мл/мин/1,73 м², потребности в диализе, дебюте диализа или смерти от почечной недостаточности у пациентов с хроническими заболеваниями почек [6].

Прогрессирование ХПН было определено как снижение СКФ на 50% или прогрессирование до терминальной стадии заболевания почек (скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м² или начало заместительной почечной терапии).

Врожденные аномалии почек включали гипоплазию/дисплазию почек и кистозные болезни почек, подтвержденные при биопсии почек. Диагноз обструктивной нефропатии был обоснован при наличии гидронефроза и ассоциированной обструкции мочевыводящих путей. Пациенты с гипо- и дисплазией почек и хронической инфекцией мочевыводящих путей были определены при наличии симптомов инфекции мочевыводящих путей, значительной бактериурии (>100 000 бактерий/мл), лихорадке $>38,5^{\circ}$ С и уровне С-реактивного белка >20 мг/л. Вид порока развития мочевыделительной системы верифицировали с помощью ультрасонографии у 55 детей, рентгенконтрастной урографии у 8 детей, цистуретерографии у 9 детей, биопсии почек у 25 детей.

За исследуемый период умерли 9 (3,0%) пациентов. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась при помощи пакета программ Statistica 6.0 и MedCalc (MedCalc Software, Belgium), оценка распределения количественных признаков осуществлялась на основании критерия Колмогорова-Смирнова, достоверность различий количественных показателей определялась по критерию Манна-Уитни, определялось отношение рисков (ОР) события в одной группе к событию в другой группе. Значение ОШ от 0 до 1 соответствует снижению риска, более

1 – его увеличению, равное 1 означает отсутствие эффекта. Определялся добавочный (атрибутивный) риск (AR). Прогностическую ценность моделей оценивали путем дискриминации с помощью сравнения площадей под кривыми операционных характеристик (AUC ROC). Для сравнения диагностических моделей были выбраны следующие операционные характеристики: чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность (ППЦ), отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ), прогностическая эффективность (ПЭ).

Результаты и их обсуждение

Исходно нами было рассчитано отношение шансов и их достоверность по прогрессированию хронической болезни почек у детей в послеоперационном периоде. Всего нами было проанализировано более 30 демографических и клинических признаков – возраст, пол, вес, рост, площадь поверхности тела, индекс массы тела, окружность головы (у детей до 3 лет), остаточный азот мочевины крови, мочевины и креатинин сыворотки крови, клиренс креатинина, СКФ, систолическое, диастолическое и среднее АД, гематокрит, гемоглобин, кальций сыворотки крови, диагноз, вид оперативного вмешательства, стадия ХБП, осложнения, включая артериальную гипертензию, анемию, электролитные нарушения и исходы лечения.

В таблице 1 представлены выявленные нами наиболее значимые предикторы прогрессирования ХБП в послеоперационном периоде у детей с врожденными пороками мочевых путей исходя из проведенного анализа отношения шансов.

Несколько ковариант были ассоциированы с повышенным общим риском прогрессирования ХБП. Прежде всего это пациенты с гипоплазией почек либо дети с частыми обострениями пиелонефрита и бактериурией в послеоперационном периоде. У них чаще отмечалось более выраженное снижение значения клиренса креатинина, уровня гемоглобина и более высокое артериальное давление, чем у пациентов со стабильным течением заболевания. Переменная, которая была наиболее существенно ассоциирована с прогрессированием к терминальной ХПН, – низкая скорость клубочковой фильтрации на этапе включения в исследование/первичной госпитализации (ОР=9,40; $p<0,001$).

Однако показатель отношения шансов, оценивая степень вероятности прогрессирования хронической

почечной недостаточности, в сущности определяет лишь возможный потенциал конкретного патологического состояния в развитии данного осложнения. Для более реальной оценки вероятности наступления события нам необходимо представлять информационную ценность этого события. В этой связи нами осуществлена оценка площади под характеристической кривой для каждого из представленных в таблице 1 признаков. Результаты исследования представлены в таблице 2. Данные таблицы 2 указывают, что площадь под ROC-кривой была приемлемой величины (более 60%) для следующих параметров – скорости клубочковой фильтрации, наличия пиелонефрита, частых обострений пиелонефрита и артериальной гипертензии. То есть при наличии данных признаков наиболее вероятно возможность реализации шансов прогрессирования ХБП.

Однако вышеперечисленные детерминанты могут являться как типичными проявлениями основного заболевания и соответственно могут корригироваться адекватной лекарственной терапией заболевания, так и могут быть не связанными с наличием врожденного порока развития мочевых путей, то есть являться добавочными (атрибутивными) предикторами прогрессирования хронической почечной недостаточности.

Для идентификации добавочных (атрибутивных) предикторов, среди выявленных нами факторов прогрессирования ХБП по данным таблицы 2, мы провели многофакторный регрессионный анализ их взаимосвязи с прогрессированием хронической болезни почек.

При проведении многофакторного регрессионного анализа нами выявлено, что только скорость клубочковой фильтрации на этапе включения в исследование/первичной госпитализации и артериальная гипертензия были независимыми предикторами прогрессирования ХБП (табл. 3).

Причем очевиден тот факт, что скорость клубочковой фильтрации у пациентов с ХБП по определению является связанной с основным заболеванием предиктором исхода. Наличие артериальной гипертензии не является облигатным симптомом пороков развития мочевыводящих путей у детей. Вычисление разницы рисков (AR) позволило получить ее величину, равную 0,027. Это добавочный фактор риска прогрессирования ХБП у детей с пороками развития мочевыводящих путей в послеоперационном периоде.

Таблица 1. Анализ прогрессирования ХБП у исследуемых больных

Варианта	n	Отношение рисков	95% доверительный интервал	Уровень p
Стадия диагностики ХПН				
1	6/158	1,00	–	1,000
2	11/72	4,02	1,55–10,4	0,004
3	15/42	9,40	3,89–22,7	<0,001
4	2/7	7,52	1,84–30,8	0,005
Диагноз				
Аномалии положения почек	1/84	1,00	–	1,000
Аплазия, гипоплазия	7/25	23,5	3,04–182	0,002
Поликистоз почек	5/45	9,33	1,12–77,5	0,038
Обструктивная уропатия	21/125	14,1	1,93–103	0,009
Частые обострения пиелонефрита				
Нет	9/191	1,00	–	1,000
Да	25/88	6,03	2,94–12,4	<0,001
Бактериурия				
Нет	26/246	1,00	–	1,000
Да	8/33	2,29	1,13–4,63	0,021
Гематурия				
Нет	30/258	1,00	–	1,000
Да	4/21	1,64	0,64–4,21	0,305
Лейкоцитурия				
Нет	19/179	1,00	–	1,000
Да	15/100	1,41	0,75–2,65	0,283
Артериальная гипертензия				
Нет	26/263	1,00	–	1,000
Да	8/16	4,40	2,39–8,09	<0,001

Таблица 2. Характеристики ROC-кривых и диагностическая ценность статистически значимых факторов риска прогрессирования ХБП

Варианта	Площадь под ROC-кривой	95% доверительный интервал	Уровень р	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительное отношение правдоподобия	Отрицательное отношение правдоподобия	Положительная прогностическая ценность	Отрицательная прогностическая ценность
Возраст (лет)	0,584	0,490–0,672	0,186	>6,6	71,4	50,5	1,44	0,57	30,3	85,5
СКФ первичная (мл/мин/1,73 м ²)	0,713	0,623–0,791	<0,001	<39,3	82,1	66,7	2,46	0,27	42,6	92,5
ХПН первичная (степень)	0,627	0,535–0,714	0,042	>2	60,7	65,6	1,76	0,60	34,7	84,7
Гипопазия	0,582	0,489–0,671	0,195	>0	25,0	91,4	2,91	0,82	46,7	80,2
Обструктивная нефропатия	0,528	0,435–0,619	0,661	>0	57,1	48,4	1,11	0,89	25,0	78,9
Пиелонефрит	0,626	0,534–0,712	0,044	>0	60,7	64,5	1,71	0,61	34,0	84,5
Частые обострения пиелонефрита	0,698	0,607–0,778	0,001	>0	75,0	64,5	2,11	0,39	38,9	89,6
Артериальная гипертензия	0,596	0,503–0,685	0,127	>0	21,4	97,8	9,96	0,80	75,0	80,5
Сопутствующие заболевания/состояния	0,593	0,499–0,681	0,142	>0	35,7	82,8	2,08	0,78	38,5	81,1

Таблица 3. Характеристики многофакторного регрессионного анализа статистически значимых факторов риска прогрессирования ХБП

Варианта	Коэффициент	Стандартная ошибка	Критерий t	Уровень p	Коэффициент корреляции
Возраст (лет)	0,0120	0,0089	1,350	0,178	0,124
СКФ первичная (мл/мин/1,73 м ²)	0	0,0014	-3,051	0,003	-0,306
ХПН первичная (степень)	0,0003	0,0665	0,005	0,996	0,196
Гипоплазия	-0,1352	0,0000	-	-	0,210
Обструктивная нефропатия	-0,3633	0,0000	-	-	0,046
Пиелонефрит	0,1403	0,0876	1,600	0,112	0,216
Частые обострения пиелонефрита	0,1181	0,0886	1,332	0,185	0,335
Артериальная гипертензия	0,4402	0,1551	2,837	0,005	0,327
Сопутствующие заболевания	-0,0138	0,0962	-0,144	0,885	0,190

Таблица 4. Коэффициенты и стандартные ошибки (вариант модели логистической регрессии)

Варианта	Коэффициент	Стандартная ошибка	Уровень p
Артериальная гипертензия	2,649	0,905	0,003
СКФ первичная (мл/мин/1,73 м ²)	-0,028	0,009	0,001

Логистический регрессионный анализ, построенный нами с учетом комбинации этих двух вариантов (скорость клубочковой фильтрации на этапе включения в исследование/первичной госпитализации и артериальная гипертензия), продемонстрировал 80,99% корректно классифицированных случаев и 0,756 (95%, доверительный интервал 0,670–0,830) площадь под ROC-кривой. Это достоверно ($p < 0,005$) выше, чем изолированная прогностическая ценность каждого из этих симптомов (табл. 2).

При этом наличие артериальной гипертензии увеличивало риск прогрессирования ХПН более чем в 2,5 раза, а каждый 1 мл/мин/1,73 м² снижения исходной СКФ увеличивал риск прогрессирования почти на 3% (табл. 4).

Таким образом, согласно нашим исследованиям у детей, оперированных по поводу врожденных пороков развития мочевыводящих путей, чрезвычайно актуальным представляется своевременная коррекция артериальной гипертензии и проведение мониторинга скорости клубочковой фильтрации.

В этом отношении наши данные соответствуют результатам, полученным в работе Ross S. с соавторами [7], выполненной на популяции детей ранне-

го возраста, и данным Dupius D. с соавторами [8] при исследовании взрослых.

Причем крайне важными эти рекомендации являются прежде всего для практикующих врачей поликлинического звена.

Выводы

1. Независимыми факторами риска прогрессирования хронической болезни почек у детей, оперированных по поводу врожденных пороков развития мочевых путей, является скорость клубочковой фильтрации на этапе включения в исследование (OR=9,40) и артериальная гипертензия (OR=4,40).

2. Атрибутивным фактором риска прогрессирования хронической болезни почек у детей, оперированных по поводу врожденных пороков развития мочевыводящих путей, является артериальная гипертензия (AR = 0,027).

3. Комбинация артериальной гипертензии со снижением скорости клубочковой фильтрации у детей, оперированных по поводу врожденных пороков развития мочевыводящих путей, достоверно ($p < 0,005$) увеличивает риск прогрессирования хронической почечной недостаточности.

References, список литературы

1. Urology. The national guidance / ed. Lopatkina. M.: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian)
Урология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. М.: GEOTAR-Media, 2009.
2. Nephrology children's age / Under the editorship of V.A. Tabolina, S.V. Belmer, I.M. Osmanov. M.: Medpraktika, 2005 (in Russian)
Нефрология детского возраста / под ред. В.А. Таболина, С.В. Бельмера, И.М. Османова. М.: Медпрактика, 2005.
3. Chiu H.L., Tangri N., Djurdiev O., et al. Perceptions of prognostic risks in chronic kidney disease: a national survey // Canadian J of Kidney health and disease 2015 2: 53.
4. Heinlen J.E., Manatt C.S., Bright B.C., et al. Operative versus nonoperative management of ureteropelvic junction obstruction in children // Urology 2009 Mar;73 (3):521e5. discussion 525. [Epub 2008 Dec 18].
5. Shahinian V.B., Hedgeman E., Gillespie B.W., et al. Estimating prevalence of CKD stages 3–5 using health system data // Am J Kidney Dis. 2013;61 (6):930–8.
6. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International suppl. 2013; 1: 163p.
7. Ross S.S., Kordos S., Krill A., et al. Observation of infant with SFU Grades 3–4 hydronephrosis: Worsening drainage with serial diuresis renography indicates surgical intervention and help prevent loss renal function // J Pediatric Urology 2011, 7. 266–271.
8. Dupius D., Ducllet G., Roy L. Retrospective analysis of the predictive factors of renal functions loss after uninephrectomy in patients with chronic kidney disease G3 to G5 // Canadian J of Kidney health and disease 2015, 2: 52.

Авторы**АХМЕТШИН
Рустэм Закиевич**

Кандидат медицинских наук, зав. кафедрой педиатрии ИДПО БГМУ

**МИРОНОВ
Петр Иванович**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ, E-mail: mironovpi@mail.ru