

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

© Р.З. Ахметшин, И.И. Лутфаррахманов, П.И. Миронов

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 69–74. doi: 10.17816/PED8369-74

Поступила в редакцию: 01.03.2017

Принята к печати: 07.04.2017

Методы. Дизайн: ретроспективное, обсервационное, когортное исследование. Критерии включения: врожденная аномалии почек и мочевыводящих путей, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 90 мл/мин/1,73 м², возраст меньше 18 лет. В исследование включено 297 пациентов. Статистическая обработка осуществлялась при помощи пакета программ Statistica 6.0 и MedCalc (MedCalc Software, Belgium). **Результаты.** Установлено, что только скорость клубочковой фильтрации на этапе первичной госпитализации (ОР = 9,40) и артериальная гипертензия (ОР = 4,40) являются независимыми предикторами прогрессирования ХБП. Прогностическая значимость комбинации этих двух показателей (AUC ROC = 0,756) была достоверно выше ($p < 0,005$) чем у каждого из них в отдельности.

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

RISK FACTORS OF PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN WITH CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE URINARY TRACT IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

© R.Z. Ahmetsyin, I.I. Lutfarakhmanov, P.I. Mironov

Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2017;8(3):69-74

Received: 01.03.2017

Accepted: 07.04.2017

The aim of the study is the identification of independent predictors of progression of chronic kidney disease (CKD) in children operated on for congenital malformations of the urinary tract (CMUT). **Methods.** Study design – retrospective, observational, cohort. Inclusion criteria were CMUT, glomerular filtration rate (GFR) <90 ml/min/1.73 m². Age younger than 18 years of age. The study included 297 patients. Statistical processing of research results was carried out using the software package Statistica 6.0. and MedCalc (MedCalc Software, Belgium). **Results.** We identified that only glomerular filtration rate during the initial hospitalization (OR = 9.40) and arterial hypertension (OR = 4.40) were independent predictors of CKD progression. The combination of these two variant showed the area under the ROC curve (0.756), significantly ($p < 0.005$) higher than the isolated value of these symptoms.

Keywords: malformations of the urinary tract; chronic kidney disease; children; risk factors; postoperative period.

ВВЕДЕНИЕ

Своевременное оперативное вмешательство является основным фактором, предотвращающим прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) у детей с врожденными пороками развития почек и мочевых путей [2, 4]. Однако у части этих больных отдаленный послеоперационный период сопро-

вождается прогрессированием ХБП, причем темпы развития данного осложнения характеризуются чрезвычайной вариабельностью, что может стать причиной развития критического состояния вплоть до остановки кровообращения [1, 2, 4, 6].

В этой связи среди детских урологов как выбор сроков оперативного вмешательства, так и харак-

теристика детерминант, способных внести вклад в прогрессирование ХБП при врожденных пороках развития мочевой системы, остаются предметом дискуссии [4, 6].

Прогнозирование характера течения ХБП и, соответственно, идентификация наиболее оптимальной тактики лечения у каждого конкретного пациента до настоящего времени остается сложной проблемой [2, 4–6]. При этом знание врачом актуальных предикторов риска адверсивного течения заболевания имеет существенное значение для выбора тактики ведения больного [4–6]. Понимание важности раннего прогнозирования отдаленных результатов лечения определяет высокий спрос на поисковые исследования, выявляющие возможные подходы для решения этой насущной проблемы [4, 5, 6–9, 12].

Целью исследования являлось выявление независимых предикторов прогрессирования ХБП у детей, оперированных по поводу врожденных пороков развития мочевыделительной системы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 297 детей до 18 лет. Дизайн — ретроспективное, обсервационное, когортное исследование, выполненное в период с 1 мая 1993 года по 1 декабря 2015 года.

Критерии включения: врожденная аномалии почек и мочевыводящих путей, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 90 мл/мин/1,73 м², возраст моложе 18 лет, но старше одного года. 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 [3, 10].

Хроническое заболевание почек был определено как повреждение почек или снижение скорости клубочковой фильтрации < 90 мл/мин/1,73 м² в течение трех и более месяцев, а повреждение почек было определено как патологическая аномалия или маркеры повреждения в моче, крови или при визуализации [10].

Терминальную хроническую почечную недостаточность (ХПН) диагностировали при СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м², потребности в диализе, дебюте диализа или смерти от почечной недостаточности у пациентов с хроническими заболеваниями почек [10].

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 путем биопсии. Диагноз обструктивной нефропатии устанавливался при наличии гидронефроза и ассоциированной обструкции мочевыводящих путей. Для пациентов с гипо- и дисплазией почек, а также хронической инфекцией мочевыводящих путей были характерны симптомы течения инфекции, значительная бактериурия (> 100000 бактерий/мл), лихорадка $> 38,5$ °С и повышение концентрации С-реактивного белка более 20 мг/л.

За исследуемый период умерло 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 выполнялась 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 ОР от 0 до 1 соответствует снижению риска, более 1 — его увеличению, равное 1 означает отсутствие эффекта. Прогностическую ценность моделей рассчитывали 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). Осуществлялся многофакторный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно было рассчитано отношение рисков и их достоверность по прогрессированию хронической болезни почек у детей в послеоперационном периоде. Всего 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.

Таблица 1

Анализ прогрессирования хронической болезни почек у исследуемых больных

Варианта	<i>n</i>	Отношение рисков	95 % доверительный интервал	Уровень <i>p</i>
Стадия диагностики хронической почечной недостаточности				
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

В табл. 1 представлены наиболее значимые предикторы прогрессирования ХБП в послеоперационном периоде у детей с врожденными пороками мочевых путей на основе проведенного анализа отношения шансов.

Сочетание нескольких признаков ассоциировалось с увеличением риска прогрессирования ХБП. Прежде всего, это было характерно для пациентов с гипоплазией почек, детей 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. Основным признаком, свидетельствующим о высоком риске прогрессирования ХБП, была пониженная скорость клубочковой фильтрации ($OR = 9,40$; $p < 0,001$).

Однако показатель отношения рисков, оценивая степень вероятности прогрессирования хрониче-

ской почечной недостаточности, определяет лишь возможный потенциал конкретного патологического состояния в развитии данного осложнения. Для более достоверной оценки вероятности развития события необходимо учитывать информационную ценность этого события. В связи с этим была осуществлена оценка площади под ROC-кривой для каждого из представленных в табл. 1 признаков. Результаты исследования представлены в таблице 2. Данные таблицы 2 указывают, что площадь под ROC-кривой является наиболее значимой для следующих параметров — скорость клубочковой фильтрации, и артериальная гипертензия. То есть, при наличии данных признаков риск реализации шансов прогрессирования ХБП наиболее высок.

При проведении многофакторного регрессионного анализа установлено, что только сниженная скорость клубочковой фильтрации и артериальная гипертензия имели умеренную связь с прогресси-

Таблица 2

Характеристики ROC-кривых и диагностическая ценность статистически значимых факторов риска прогрессирования хронической болезни почек

Варианта	Площадь под ROC-кривой	95 % доверительный интервал	Уровень	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
Гипоплазия	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 хронической болезни почек

Варианта	Коэффициент детерминации	Стандартная ошибка	Критерий <i>t</i>	Уровень <i>p</i>	Коэффициент корреляции
Возраст (лет)	0,0120	0,0089	1,350	0,178	0,124
СКФ первичная (мл/мин/1,73 м ²)	–0,0044	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

ванием ХБП (табл. 3) и могли служить независимыми предикторами.

Несомненно, что именно скорость клубочковой фильтрации у пациентов с ХБП является предиктором исхода заболевания, в то время как артериальная гипертензия не является облигатным сим-

птомом при пороках развития мочевыделительной системы.

Логистический регрессионный анализ, учитывающий комбинацию этих двух вариантов (скорость клубочковой фильтрации на этапе включения в исследование/первичной госпитализации и артериальная

Таблица 4

Коэффициенты и стандартные ошибки вариант модели логистической регрессии

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

гипертензия), показал 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).

Таким образом, согласно полученным результатам, чрезвычайно актуальным представляется своевременная коррекция артериальной гипертензии и проведение мониторинга скорости клубочковой фильтрации. Представленные в работе данные соответствуют результатам, полученным в исследовании S. Ross, et al., выполненном на популяции детей раннего возраста и данным D. Dupius, et al. при исследовании взрослых [8, 11]. Следует подчеркнуть, что 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 мочевыводящих путей, является сниженная скорость клубочковой фильтрации (ОР = 9,40) и артериальная гипертензия (ОР = 4,40).
2. 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 в сравнении с изолированной прогностической значимостью каждого из этих симптомов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Сердечно-легочная реанимация в педиатрической практике: основы и изменения 2015 года // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 1. – С. 5–15. [Aleksandrovich JuS, Pshenisnov KV. Modern principles of cardiopulmonary resuscitation in pediatric practice. *Pediatr.* 2016;7(1):5-15. (In Russ.)]
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И. Интенсивная терапия критических состояний у детей. – СПб.: изд-во «Н-Л», 2014. [Aleksandrovich JuS,

Pshenisnov KV, Gordeev VI. Intensive care of critical states at children. Saint Petersburg: N-L; 2014. (In Russ.)]

3. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. [Aleksandrovich JuS, Gordeev VI. Rating and prognostic scales in medicine of critical states. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2015. (In Russ.)]
4. Нефрология детского возраста / Под ред. В.А. Таболина, С.В. Бельмера, И.М. Османова. – М.: Медпрактика, 2005. – 712 с. [Nephrology children's age. Ed by V.A. Tabolina, S.V. Belmer, I.M. Osmanov. Moscow: Medpraktika; 2005. (In Russ.)]
5. Паршин Е.В., Александрович Ю. С., Кушнерик Л.А., и др. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 1. – № 2. – С. 62–67. [Parshin EV, Aleksandrovich JuS, Kushnerik LA, et al. Oxygen status parameters as markers of renal dysfunction in neonatal infants with critical status. *Obshhaja reanimatologija.* 2010;1(2):62-67. (In Russ.)]
6. Урология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1071 с. [Urology. The national guidance. Ed by N.A. Lopatkina. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1071 p. (In Russ.)]
7. Chiu HL, Tangri N, Djurdjev O, et al. Perceptions of prognostic risks in chronic kidney disease: a national survey. *Canadian J of Kidney Health And Disease.* 2015;2:53.
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.
9. Heinlen JE, Manatt CS, Bright BC, et al. Operative versus nonoperative management of ureteropelvic junction obstruction in children. *Urology.* 2009;73(3):521e5.
10. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Suppl.* 2013;(1):163.
11. Ross SS, 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. doi: 10.1016/j.jpuro.2011.03.001.

12. Shahinian VB, Hedgeman E, Gillespie BW, et al. Estimating prevalence of CKD stages 3-5 using health system data. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(6):930-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.01.018.

◆ Информация об авторах

Рустэм Закиевич Ахметшин – канд. мед. наук, заведующий кафедрой педиатрии ИДПО. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа. E-mail: rz47@rambler.ru.

Ильдар Ильдусович Лutfарахманов – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа. E-mail: orit@mail333.com.

Петр Иванович Миронов – д-р мед. наук, профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа. E-mail: mironovpi@mail.ru.

◆ Information about the authors

Rustem Z. Ahmetshin – PhD, chief of the Department of Pediatrics IDPO. Bashkortostan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia. E-mail: rz47@rambler.ru.

Ildar I. Lutfarahmanov – D.Med.Sc., Professor, Chief of the Department of Anesthesiology and Intensive Care. Bashkortostan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia. E-mail: orit@mail333.com.

Petr Ivanovich Mironov – D.Med.Sc., Professor of the Department of Pediatric Surgery. Bashkortostan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia. E-mail: mironovpi@mail.ru.