

ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

© 2009 Л.И. Мазур, Г.А. Маковецкая, Е.А. Балашова
Самарский государственный медицинский университет
Статья получена 07.10.2009 г.

Проведен комплексный анализ значимости факторов риска формирования анемии при хронической болезни почек (ХБП) у детей по данным областного уронефрологического центра на базе СОКБ им. М.И. Калинина в результате сплошного наблюдения за период с 2006 по 2008 годы. Изучению подлежали все случаи ХБП за указанный период. Факторами риска развития анемии при ХБП являются: диагноз хронический гломерулонефрит (ХГН), особенно вторичный на фоне системной красной волчанки (СКВ) и с изолированным мочевым синдромом, рецидивирующий токсико-аллергический хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН); возраст от 4 до 7 лет; выявление сопутствующей патологии: гинекологической, включая воспалительные заболевания, патологии желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Факторы антириска: диагноз хронический ТИН волнообразное течение смешанный вариант, хронический ПН, особенно первичный и заболевание в состоянии клинико-лабораторной ремиссии (КЛР); мужской пол. Формирование анемии при ХБП, особенно на ранних стадиях болезни, идет скорее не параллельно деградации выделительной функции почек, оцененной по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а под воздействием сопутствующих состояний и коррелирует с клиническими и лабораторными проявлениями болезни: мочевым синдромом, изменениями при ультразвуковом исследовании, снижением минеральной плотности костной ткани, патологией при уретроцистографии. На основании результатов моделирования разработан алгоритм наблюдения за детьми с ХБП в зависимости от уровня риска формирования анемии.

Ключевые слова: факторы риска, нефрогенная анемия, дети

Проведен комплексный анализ значимости факторов риска формирования анемии при ХБП по данным областного уронефрологического центра на базе СОКБ им. М.И. Калинина в результате сплошного наблюдения за период с 2006 по 2008 гг. Изучению подлежали все случаи ХБП за указанный период. Данные анамнеза жизни, анамнеза болезни, результаты клинического, инструментального и лабораторного обследования регистрировались в специально разработанной индивидуальной карте наблюдения. В качестве группы сравнения использованы данные, полученные в результате такого же обследования детей с ХБП без анемии. Сравнение проводили по каждому учитываемому признаку. Для удобства качественного анализа факторов риска и антириска рассчитывался диагностический коэффициент (ДК), который представлял собой десятичный логарифм отношения вероятности, умноженный на коэффициент 10. Такой подход позволял заменить произведение относительных шансов в модели на сложение ДК. Для оценки значимости и информативности значения ДК проводили его сравнение с критическим уровнем, определенным для нашего исследования

как 2. Факторы, имеющие значение ДК менее чем 2 по модулю, не принимали для построения модели.

Несмотря на то, что все хронически протекающие заболевания почек объединены в единую группу – ХБП – мы не можем отрицать влияние этиологии болезни на ее течение, поэтому были определены значения ДК для отдельных нозологий. Наибольший риск развития анемии у детей с ХГН (ДК 4,32), тогда как диагноз хронический ТИН и хронический пиелонефрит (ПН) снижают риск ее развития (ДК соответственно -2,10 и -6,36). В группе детей с основным диагнозом ХГН больший риск развития анемии у детей с его вторичным характером (ДК 6,47). В свою очередь среди вариантов вторичного ХГН наибольшее значение ДК имеет СКВ (ДК 11,12). Среди форм ХГН наиболее значимым фактором риска формирования анемии является ХГН с изолированным мочевым синдромом (8,69). Значение ДК для нефротической и смешанной форм практически одинаковы (4,29 и 4,43 соответственно). Наименьшее значение как фактор риска анемии имеет гематурическая форма ХГН (3,92). Несмотря на то, что в целом диагноз хронический ТИН снижает риск развития анемии, разные его этиопатогенетические варианты имеют разные значения ДК. Смешанная форма ТИН является фактором антириска по развитию анемии (ДК -2,04), а токсико-аллергический вариант значительно повышает риск анемии (ДК 5,68). Вторичный вариант

Мазур Лилия Ильинична, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии

Маковецкая Галина Андреевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии
Балашова Елена Анатольевна ассистент кафедры госпитальной педиатрии. E-mail: mine22@yandex.ru

хронического ПН практически не влияет на развитие анемии (ДК -0,16), тогда как первичный вариант является фактором антириска (ДК -2,01).

Мы оценили характер течения ХБП с точки зрения его влияния на формирование анемии. Особенности течения ХБП только для хронического ТИН имеют значимые значения

ДК: рецидивирующее течение является фактором риска, а волнообразное – фактором антириска (рис. 1). Был изучен период заболевания. Достоверные значения ДК получены только для КЛР, которая является фактором антириска (ДК -6,88), в то время как ни НКЛР, ни обострение не являются значимыми факторами риска или антириска.

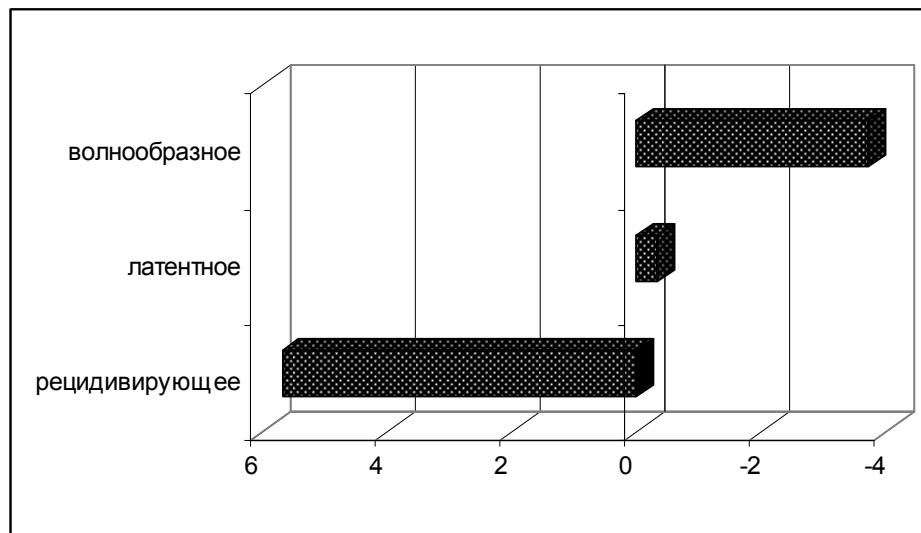


Рис. 1. Влияние течения хронического ТИН на развитие анемии

В качестве демографических факторов, которые могут оказывать существенное воздействие на вероятность развития анемии при ХБП, мы учитывали возраст и пол ребенка. Значение ДК для женского пола (1,73) является недостаточным в соответствии с параметрами, заданными для нашего исследования, для вывода о его влиянии на развитие анемии. В то же время мужской пол достоверно снижает вероятность развития анемии при ХБП (значение ДК – 2,04). Мы оценили влияние воз-

раста детей на формирование анемии. Значение ДК для возраста пациентов до 3 лет не достоверно. Для детей старше 3 лет нам удалось выявить следующие особенности. Наибольшее значение для прогноза по развитию анемии имеет возраст от 4 до 7 лет (ДК 2,39). Для детей старше 7 лет значение ДК прогрессивно уменьшается (значения ДК не значимы). Интересно проследить значения ДК при разных нозологических формах ХБП у детей (рис. 2).

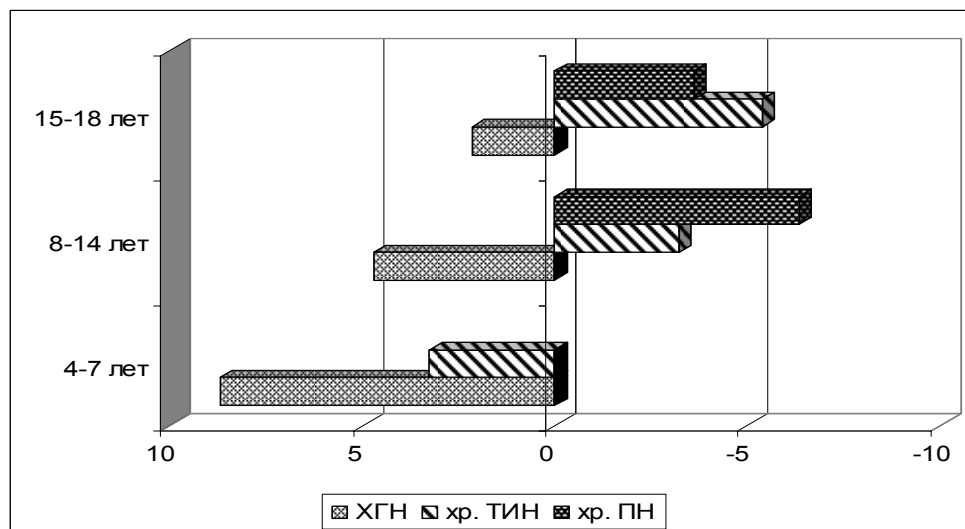


Рис. 2. Влияние возраста на формирование анемии при разных нозологических формах ХБП

Так как диагноз ХГН является фактором риска развития анемии в целом, все возрастные периоды для него имеют значения $DK \geq 2$, однако с увеличением возраста детей отмечается уменьшение ДК в соответствии с динамикой ДК с увеличением возраста в общей популяции. Для хронического ТИН возраст 4-7 лет является фактором риска развития анемии (ДК 3,25), более старший возраст снижает риск анемии. Подобная тенденция со снижением риска анемии по достижении ребенком возраста 14 лет характерна и для хронического ПН.

Были изучены основные проявления ХБП, выявляемые при опросе и клиническом осмотре пациентов. Основными факторами со значимым уровнем ДК являлись: боль в пояснице (-2,85), нарушение общего состояния (-2,13), дизурические явления (3,64), лихорадка (-,96),

выявление жалоб и симптомов, нехарактерных для основного заболевания (2,22).

Более показательным для прогноза развития анемии является анализ клинических проявлений болезни с учетом стадии болезни. Для ранних стадий болезни факторами риска развития анемии являются дизурические явления и выявление нехарактерных для данной нозологии жалоб, тогда как для поздних стадий – головная боль, отеки. Нарушение самочувствия переходит из фактора антириска на ранних стадиях в фактор риска на поздних стадиях (рис. 3). Таким образом, на ранних стадиях ХБП наибольшее значение в прогнозировании формирования анемии имеет сопутствующая патология и острота основного процесса. На поздних стадиях большее значение приобретают такие проявления болезни как нарушение самочувствия и отеки.

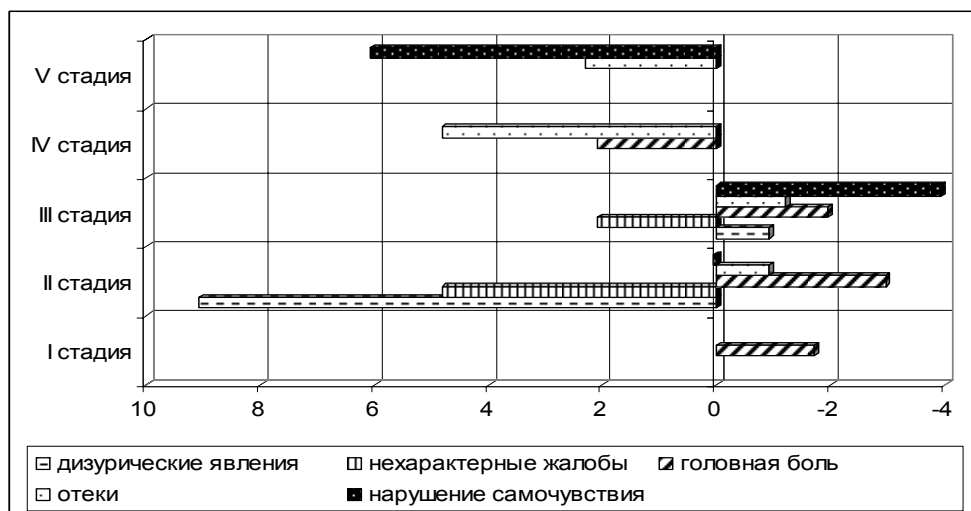


Рис. 3. Значения ДК для клинических проявлений ХБП на разных стадиях болезни

Из всех данных, полученных по результатам УЗИ, только два имели значимый уровень ДК: выявление врожденной патологии и нефроптоза. Оба они относятся к факторам риска анемии с приблизительно одинаковой значимостью (ДК 2,09 и 2,23 соответственно). Поскольку значение ДК для выявленной при УЗИ врожденной патологии оказалось >2 , мы определили ДК для патологии, выявляемой при урографии и уретроцистографии как методов ее верификации. Полученные значения ДК были не значимыми: -1,03 и 1,09 соответственно. Однако при определении этих показателей для различных нозологий выявлено, что патология по данным уретроцистографии при хроническом ПН является фактором риска развития анемии (ДК 2,19).

Так как на развитие анемии может оказать влияние сопутствующая соматическая патология, определены значения ДК для различных ее видов. К факторам риска относятся

гинекологическая патология (5,49), включая воспалительные заболевания (4,03), патология ЖКТ по данным ФГДС (4,31) и патология гепатобилиарной системы по данным УЗИ (6,07). К факторам риска с высоким значением ДК относятся снижение минеральной плотности костной ткани по данным денситометрии: значение ДК для остеопении составляет 4,69, а для остеопороза - 5,10.

Среди лабораторных показателей, характеризующих мочевой синдром при ХБП наибольшее значение ДК имеют лейкоцитурия по данным ОАМ (4,74) и по Нечипоренко (2,76). Значение ДК для гематурии имело неустойчивое значение: гематурия в ОАМ является фактором риска анемии (2,54), однако гематурия в анализе по Нечипоренко имеет ДК только 1,36. Из биохимических показателей только повышение уровня мочевины имело значение $DK \geq 2$. Он равен 4,03 и сохраняет значимый уровень на всех стадиях ХБП кроме I, в то

время как повышение уровня креатинина имело ДК только 1,02 и его значение значимо колебалось на разных стадиях болезни. Состояние выделительной функции почек по данным пробы Реберга не является значимым фактором риска развития анемии: значение ДК для

нарушенной функции почек 0,13. $DK \geq 2$ обнаружено только для V стадии болезни (ДК 3,64). Значения ДК для разных стадий ХБП представлены на рис. 4.

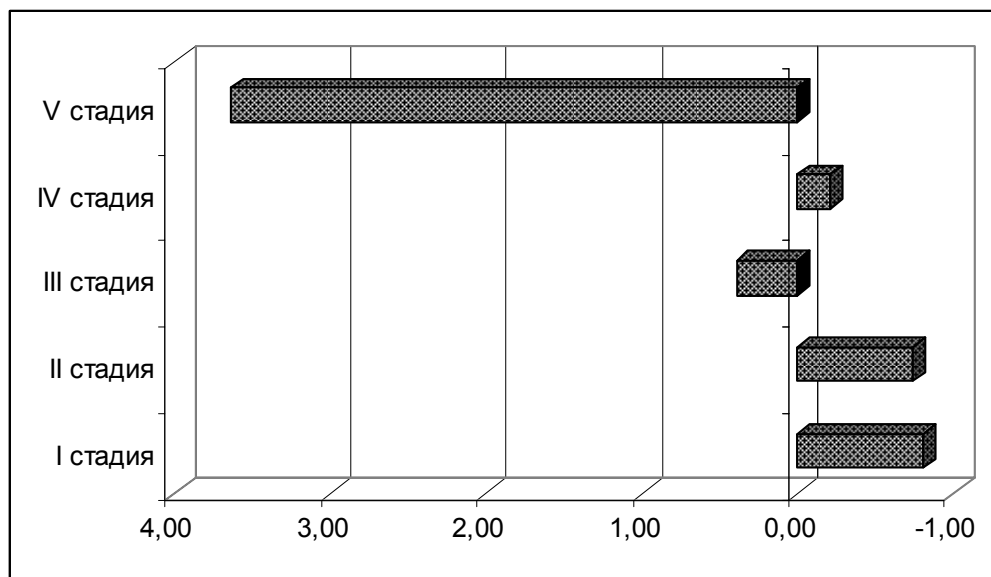


Рис. 4. Значения ДК для разных стадий ХБП

Формирование анемии при ХБП, особенно на ранних стадиях болезни, идет скорее не параллельно деградации выделительной функции почек, оцененной по СКФ, а под воздействием сопутствующих состояний и коррелирует с клиническими и лабораторными проявлениями болезни: мочевым синдромом, изменениями при УЗИ, снижением минеральной плотности костной ткани, патологией при уретроцистографии. В табл. 1 мы представили основные факторы риска и антириска развития анемии со значениями их ДК.

Таблица 1. Показатели прогностической значимости факторов риска и антириска для анемии при ХБП у детей

| Фактор | Значение ДК |
|---------------------------------------|-------------|
| Половозрастные особенности | |
| мужской пол | -2,04 |
| возраст от 4 до 7 лет | 3,07 |
| Этиопатогенетические особенности ХБП | |
| диагноз ХГН | 4,32 |
| диагноз хронический ТИН | -2,10 |
| диагноз хронический ПН | -6,36 |
| состояние КЛР | -6,88 |
| ХГН с изолированным мочевым синдромом | 8,69 |

| | |
|--|-------|
| гормонозависимый вариант ХГН | 5,01 |
| вторичный ХГН на фоне СКВ | 11,12 |
| вторичный ХГН на фоне геморрагического васкулита | 4,71 |
| хронический ТИН, смешанный | -2,04 |
| хронический ТИН, токсико-аллергический | 5,68 |
| первичный хронический ПН | -2,01 |
| Сопутствующие заболевания и состояния | |
| наличие сопутствующей нефрологической патологии | 2,11 |
| гинекологическая патология, воспалительная | 4,03 |
| гинекологическая патология, невоспалительная | 5,49 |
| патология гепатобилиарной системы | 6,07 |
| патология ЖКТ | 4,31 |
| остеопения | 4,69 |
| остеопороз | 5,10 |
| Лабораторные проявления ХБП | |
| лейкоцитурия (ОАМ) | 4,74 |
| лейкоцитурия (по Нечипоренко) | 2,76 |
| повышение уровня мочевины | 4,03 |
| СКФ ≤ 15 мл/мин/1,73м ² | 3,64 |
| нарушение концентрационной функции почек (по Зимницкому) | -4,60 |

На основании результатов моделирования разработан алгоритм наблюдения за детьми с

ХБП в зависимости от уровня риска формирования анемии.

Таблица 2. Алгоритм наблюдения за детьми с ХБП в зависимости от уровня риска формирования анемии

| Определение риска развития анемии в стационаре и при диспансерном наблюдении | | | |
|---|--|---|--------------------------------------|
| низкий риск (меньше 10 баллов) | средний риск (10-20 баллов) | высокий риск (21-30 баллов) | очень высокий риск (31-59 баллов) |
| Коррекция профилактических мероприятий при диспансерном наблюдении (дополнение стандартной схемы наблюдения нефрологического больного) | | | |
| 1. ОАК | | | |
| ОАК 1 раз в 6 месяцев | ОАК 1 раз в 6 месяцев и после интеркуррентных заболеваний, при нарастании мочевого синдрома | ОАК 1 раз в 3 месяца, дополнительный контроль после интеркуррентных заболеваний, при нарастании мочевого синдрома | |
| 2. Контроль состояния обмена железа (сывороточное железо, ферритин) | | | |
| При снижении уровня гемоглобина ниже нормы | | 1 раз в год | |
| При выявлении дефицита железа – ферротерапия в возрастной дозировке | | | |
| 3. Контроль уровня ЭПО | | | |
| - | - | при снижении уровня гемоглобина ниже нормы | 1 раз в год |
| | | при уровне ЭПО ниже 50 перцентилля – решение вопроса о начале заместительной терапии рчЭПО | |
| 4. Контроль СКФ, определение стадии ХБП | | | |
| 1 раз в год | при снижении уровня гемоглобина ниже нормы 1 раз в 6 месяцев и при каждой госпитализации в стационар | | |
| 5. Дополнительное обследование | | | |
| стандартная схема обследования | консультация детского гинеколога | | |
| | консультация окулиста | | |
| | при стадии ХБП I-III активный поиск хронической инфекции (консультация ЛОР-врача, стоматолога, дополнительное обследование на гельминтозы) | | |
| | при IV-V стадии ХБП дополнительный контроль АД | | |
| | при наличии специфических жалоб и симптомов | консультация гастроэнтеролога | |
| 6. Медикаментозная терапия | | | |
| стандартная схема нефропротективной терапии | - | ежеквартальный прием препаратов железа в профилактической дозировке | |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Agnes, B. Fogo* Mechanisms of progression of chronic kidney disease *Pediatr Nephrol.* – 2007. – December; 22(12). – P. 2011-2022.
2. *Areef, Ishani.* Association between number of months below K/DOQI haemoglobin target and risk of hospitalization and death / *I. Areef, A.S. Craig, E.D. Weinhandl* et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2008. – 23(5). – P. 1682-1689.
3. *Warady, B.A.* Chronic kidney disease in children: the global perspective / *B.A. Warady, V. Chadha*// *Pediatr Nephrol.* – 2007. – December; 22(12). – P. 1999-2009.
4. *Caravaca, F.* Progression of renal insufficiency in the pre-end-stage renal disease setting / *F. Caravaca, M. Arrobas, E. Luna* et al. // *Nefrologia.* – 2003. – Nov-Dec; 23(6). – P. 510-519.
5. *Wehl, E.* Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression / *E. Wehl, F. Schaefer* // *Pediatr Nephrol.* – 2008. - May; 23(5). – P. 705-716.
6. *Gouva, C.* Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial / *C. Gouva, P. Nikolopoulos, J. Ionnidis* et al. // *Kidney Int.* – 2004; 66. – P. 753-760.
7. *Rossert, J.* Anemia Management and the Delay of Chronic Renal Failure Progression / *J. Rossert, B. Fouquieray, J.J. Boffa* // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2003. – 14. – P. 173-177.
8. *Rossert J.* Effect of early correction of anemia on the progression of CKD / *J. Rossert, A. Levin, S.D. Roger* et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2006. – 47. – P. 738-750.
9. *Fan, Z.T.* The Association of Low Birthweight and Chronic Renal Failure Among Medicaid Young Adults with Diabetes and/or Hypertension / *Z.J. Fan, D.T. Lackland, S.R. Lipsitz, J.S. Nicholas* // *Public Health Rep.* – 2006. - May-Jun; 121(3). – P. 239-244.

10. *Доброурагов, В.А.* Анемия и преддиализные стадии хронической болезни почек: клиническое значение, распространенность и факторы риска / *В.А. Доброурагов, А.В. Смирнов, А.М. Безруких* и др. // *Нефрология*. – 2006. – Т.10, №3. – С.7-13.
11. *Мартынов, С.А.* Частота выявления анемии на додиализной стадии заболевания почек у больных диабетической нефропатией / *С.А. Мартынов, М.В. Шестакова* // *Нефрология и диализ*. – 2005. – Т.7, №3. – С. 349.
12. *Милованов, Ю.* Особенности лечения анемии у больных хронической почечной недостаточностью при системных заболеваниях соединительной ткани / *Ю. Милованов, Л. Козловская, В. Фомин, Л. Милованова* // *Врач*. – 2005. - №5. – С.37-39.
13. *Милованов, Ю.* Современные подходы к лечению анемии у больных хронической почечной недостаточностью на додиализном этапе / *Ю. Милованов, Л. Козловская, Л. Милованова* // *Врач*. – 2004. - №12. – С. 56-59.
14. *Черкасов, С.Н.* Пути оптимизации модели амбулаторного мониторинга беременных женщин в условиях крупного города: дис. ... д-ра мед. наук / *С.Н. Черкасов*. – Казань, 2002.

PREDICTORS OF RENAL ANEMIA IN CHILDREN

© 2009 L.I. Mazur, G.A. Makovetskaya, E.A. Balashova
Samara State medical university
Article is received 2009/10/07

We conducted a trail of risk factor of renal anemia development in children, based on data of State uronephrology center between 2006 and 2008. All the patients with confirmed chronic kidney disease (CKD) were included in our research. Predictor of renal anemia are: primary chronic glomerulonephritis, chronic glomerulonephritis secondary to systemic lupus erythematosus or with asymptomatic proteinuria and hematuria, chronic recurrent toxic-allergic tubulointerstitial nephritis; age from 4 to 7 years; identified coexistent pathology such as gynecology disease, including inflammatory, disease of gastrointestinal tract and hepatobiliar system. Factor of antirisk: mixed genesis wavelike chronic tubulointerstitial nephritis, chronic pyelonephritis, especially primary and in stage of clinic-laboratory remission, male gender. Renal anemia development, especially on early stages of CKD, is not parallel to degradation of excretory function, estimated by glomerular filtration rate (GFR), but is greatly influenced by coexistent conditions. There is a correlation between renal anemia and clinical and laboratory manifestations of CKD: hematuria, protenuria, abnormality identified during ultrasound, decrease in density of bone tissue, abnormality identified during urethrocytography. Based on the results of the analysis we have developed the monitoring algorithm for children with CKD depending on renal anemia risk level.

Key words: *risk factors, nephrogenic anemia, children*

Liliya Mazur, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Hospital Pediatrics Department
Galina Makovetskaya, Doctor of Medicine, Professor at the Hospital Pediatrics Department
Elena Balashova, Assistant at the Hospital Pediatrics Department. E-mail: mine22@yandex.ru