

© Т.Л. Настаушева, Е.Е. Боева, Т.Г. Звягина, Е.Н. Кулакова, Н.С. Настаушева, Г.Г. Волосовец, 2019
УДК 616.61-008.6-053.2-08.357 : 612.65

Т.Л. Настаушева^{1,}, Е.Е. Боева³, Т.Г. Звягина², Е.Н. Кулакова¹,
Н.С. Настаушева¹, Г.Г. Волосовец¹*

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРЕДНИЗОЛОНОМ НА ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹Кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия; ²нефрологическое отделение, Воронежская областная детская больница №1, г. Воронеж, Россия; ³детская поликлиника, Липецкая городская больница №3, г. Липецк, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: сравнить параметры физического развития (ФР) у детей с идиопатическим нефротическим синдромом (ИНС) в зависимости от терапии преднизолоном. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** У 60 детей с ИНС в возрасте от 2 до 17 лет было проанализировано влияние терапии преднизолоном на ФР. Дети были разделены на 2 группы: 30 детей, не получавших преднизолон, и 30 детей, получавших его в течение последних 6 мес до исследования (1-я и 2-я группа соответственно). В группах сравнивались анамнестические показатели и ФР детей по длине, массе, индексу массы тела. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При сравнении показателей ФР детей вышеуказанных 2-х групп установлены различия в массе тела и ИМТ. У детей, получавших преднизолон последние 6 мес, были значительно превышены показатели массы тела и ИМТ по сравнению со стандартами ВОЗ и аналогичными больными, не получавшими преднизолон последние 6 мес. Нами установлена достоверная связь Z-критерия ИМТ с кумулятивной дозой преднизолона в последние 6 мес: $r=0,49$, $p<0,05$. При этом достоверных связей массы тела с кумулятивной дозой преднизолона, которую ребенок получал ранее 6 мес, не выявлено. При анализе эффективности различных доз преднизолонотерапии для купирования рецидивов у детей со стероидчувствительным ИНС получено, что время наступления и продолжительность ремиссии значимо не различались при приеме стандартных (60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут) и вдвое меньших (1 мг/кг/сут) доз преднизолона. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлена связь массы тела детей с ИНС и кумулятивной дозы преднизолона в течение последних 6 мес. При лечении рецидивов стероидчувствительного нечасто рецидивирующего ИНС снижение суточной дозы преднизолона с 2 мг/кг/сут до 1 мг/кг/сут возможно у подростков, которые боятся стероидного ожирения или имеющих тяжелые осложнения во время предыдущих курсов преднизолонотерапии.

Ключевые слова: физическое развитие, дети, масса тела, индекс массы тела, идиопатический нефротический синдром, преднизолон

T.L. Nastausheva^{1,}, E.E. Boeva³, T.G. Zvyagina², E.N. Kulakova¹,
N.S. Nastausheva¹, G.G. Volosovets¹*

INFLUENCE OF PREDNISONE THERAPY ON PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

¹Department of Hospital and Polyclinic Paediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Voronezh, Russia; ²Voronezh Regional Children's Hospital №1, Voronezh, Russia; ³Nephrology unit Voronezh Regional Children's Hospital №1, Voronezh, Russia; ³Children's polyclinic, Lipetsk Municipal Hospital №3, Lipetsk, Russia

ABSTRACT

THE AIM: to compare the parameters of physical development (PD) in children with idiopathic nephrotic syndrome (INS), depending on the treatment with prednisone. **PATIENTS AND METHODS.** The effect of treatment with prednisone on PD was analyzed in 60 children with INS aged from 2 to 17 years. The children were divided into 2 groups: 30 children who did not receive prednisone, and 30 children who received it during the last 6 months before the study (1st and 2nd group, respectively). The groups compared the anamnestic parameters and the risk factors of children in terms of length, weight, and body mass index. **RESULTS.** When comparing the characteristics of the risk factors of children of the above 2 groups, differences in body mass and BMI were established. In children who received prednisone for the last 6 months, body weight and BMI were significantly exceeded compared to WHO standards and similar patients who did not receive prednisone for the last 6 months. We have established a reliable association of the Z-BMI criterion with the cumulative dose of prednisone in the last 6 months: $r = 0.49$, $p <0.05$. At the same time, no reliable association of body weight with a cumulative dose of prednisone, which the child received before 6 months, has been identified. When analyzing the effectiveness of different doses of prednisone therapy for stopping relapses in children with steroid-sensitive INS, it was found that the onset and duration of remission did not significantly differ

*Настаушева Т.Л. 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии. Тел.: (473) 2372746, E-mail: nastat53@mail.ru. ORCID 0000-0001-6096-1784

when taking standard ($60\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ or 2 mg/kg/day) and half as much (1mg/kg/day) doses of prednisone. **CONCLUSION.** The relationship of the body mass of children with INS and the cumulative dose of prednisone in the last 6 months has been established. When treating a recurrent steroid-sensitive non-relapsing INS, a decrease in the daily dose of prednisone from 2 mg/kg/day to 1 mg/kg/day is possible in adolescents who are afraid of steroid obesity or who have had severe complications during previous courses of prednisone therapy.

Keywords: physical development, children, body weight, body mass index, idiopathic nephrotic syndrome, prednisone

Для цитирования: Наставшева Т.Л.*., Боева Е.Е., Звягина Т.Г., Кулакова Е.Н., Наставшева Н.С., Волосовец Г.Г. Влияние терапии преднизолоном на физическое развитие детей с нефротическим синдромом. Нефрология 2019; 23 (5): 88–95. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-88-95
For citation: Nastausheva T.L.*., Boeva E.E., Zvyagina T.G., Kulakova E.N., Nastausheva N.S., Volosovets G.G. Influence of prednisone therapy on physical Development of children with nephrotic syndrome. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 88–95 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-88-95

ВВЕДЕНИЕ

Для детей с хронической болезнью почек (ХБП) любой этиологии избыток массы тела и ожирение являются не только плохим фоном, но и фактором риска для ее развития [1, 2]. При гломерулярной этиологии заболевания лечение НС всегда связано с глюкокортикоидами, а именно, с преднизолоном. У больных со стероидзависимым и стероидрезистентным вариантами НС оно бывает длительным и вызывает определенные трудности [3]. У детей с заболеваниями почек ожирение чаще всего связано с преднизолонотерапией [4]. Даже на поздних стадиях ХБП может наблюдаться избыток массы тела относительно возрастных стандартов в связи с глюкокортикоидной терапией [5, 6]. В отдельных работах показано, что дети с гломерулярной этиологией ХБП имели более высокую массу: так, с избытком массы наблюдалось 18 % пациентов, и 27 % детей имели ожирение; в группе больных с негломерулярной этиологией ХБП избыток массы и ожирение выявлены только у 15 % детей [7]. Однако данные о влиянии глюкокортикоидной терапии на ФР детей неоднозначны [7, 8]. Практически отсутствуют исследования, в которых показано, когда теряется связь ожирения у детей с преднизолонотерапией. Установление этого факта, несомненно, важно для уменьшения негативного влияния ожирения на почки при ИНС у детей.

Целью данного исследования явилось сравнение параметров ФР детей с идиопатическим нефротическим синдромом (ИНС) в зависимости от терапии преднизолоном.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились 60 детей с ИНС в возрасте от 2 до 17 лет. У всех детей анализировали влияние терапии преднизолоном на массу тела больных. Диагноз ИНС ставили на основании клинико-лабораторного симптомоком-

плекса: наличия отека, протеинурии $\geq 40\text{ mg/m}^2/\text{ч}$ или $\geq 2,2\text{ g/сут}$, гипоальбуминемии $\leq 25\text{ g/l}$, гипопротеинемии, гиперхолестеринемии. Исследование длины и массы тела у всех детей проводили или в ремиссию нефротического синдрома, или, если больной поступал с обострением и выраженным отечным синдромом, после ликвидации отека (так как отек влиял на показатели массы тела). Если ребенок получал метилпреднизолон, дозу пересчитывали на преднизолон: т.е. 1 табл. метилпреднизолона = 4 мг учитывалась как 5 мг преднизолона. Рассчитывалась общая кумулятивная доза преднизолона в мг; мг/кг массы тела; мг/кг/сут. Так как терапия преднизолоном, несомненно, влияет на показатели ФР детей, мы анализировали параметры длины и массы тела больных в 2 группах: группа 1 – 30 детей, не получавших преднизолон в течение последних 6 мес до исследования; группа 2 – 30 детей, получавших преднизолон последние 6 мес до исследования. В группе 1 дети были в возрасте от 2 до 17 лет, средний возраст составил $9,3 \pm 4,8$ года, девочек и мальчиков было поровну – по 15 (50 %). Дети, проживающие в районах Воронежской области, составили 56,7 % (17), проживающие в г. Воронеже – 43,3 % (13). В группе 2 дети были в возрасте от 3 до 17 лет, средний возраст составил $7,8 \pm 4,0$ года (статистически значимых различий с группой 1 не было, $t=1,33$, $p=0,18$). Девочек было 11 (36,7 %), а мальчиков 19 (63,3 %), статистически значимых различий в соотношениях между группами не наблюдалось ($\chi^2=1,09$, $p=0,29$). Дети, проживающие в районах Воронежской области, составили 73,3 % (22 ребенка), проживающие в г. Воронеже – 26,7 % (8 детей), статистически значимых различий в соотношениях между группами 1 и 2 не было ($\chi^2=1,83$, $p=0,18$), т.е. группы детей, получавших и не получавших преднизолон в течение последних 6 мес до исследования, не различались по возрасту, полу и месту проживания. Социальный статус семей так-

же не различался. В отношении характера и числа беременностей, родов, возраста матери, отца, антропометрических данных при рождении, длительности грудного вскармливания дети 2 групп также значимо не различались. Возраст детей к началу ИНС в 1-й группе составил $60,9 \pm 44,4$ мес, во 2-й группе – $59 \pm 41,9$ мес, длительность ИНС на период исследования – $49,6 \pm 59$ мес в 1-й группе и $36,4 \pm 44,6$ мес во 2-й группе, достоверных различий не определено. Различия имелись в продолжительности последней ремиссии до обследования: в 1-й группе она была дольше – $21,8 \pm 41,4$ мес, во 2-й – короче – $4,1 \pm 6,1$ мес ($p < 0,02$). Все дети 2-й группы к моменту исследования получали преднизолон, в 1-й группе преднизолон пациенты не получали в течение 6 мес, но 19 детей (63,3 %) получали его раньше. Большинство детей были стероидчувствительными: 28 из 1-й группы и 24 из 2-й группы, 2 ребенка из 1-й и 6 детей из 2-й группы были стероидрезистентными.

У 28 и 25 пациентов 1-й и 2-й группы, соответственно, нефробиопсия не поводилась. У 2 детей 1-й группы при проведении биопсии почки установлен фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС); из 5 биопсированных больных 2-й группы у 1 ребенка установлен ФСГС, у 4 – болезнь минимальных изменений.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica Ver. 6.0» («StatSoft, Inc.», США). Средние значения (M) представлены вместе со среднеквадратичным отклонением (СКО). Для выявления значимых различий между двумя независимыми группами использовали двухвыборочный t -тест Стьюдента при выполнении условий – согласия эмпирического распределения выборок с нормальным распределением и равенством дисперсий в группах. Равенство дисперсий в группах проверялось посредством применения F-критерия Фишера. При отклонении гипотезы о нормальном распределении исследуемых показателей для анализа различий в двух группах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U). Для выявления влияния двух факторов и более использовался дисперсионный анализ ANOVA, для установле-

ния связи между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении показателей ФР детей двух групп установлено, что Z-критерий длины тела детей в 1-й и 2-й группах незначительно отличался от стандартов ВОЗ, т.е. он не превышал значений 0,1. Также не было выявлено достоверных различий в длине тела между пациентами 1-й и 2-й групп ($p = 0,9$). Как видно из табл. 1, Z-критерий массы тела больных 1-й группы отличался от стандартов ВОЗ незначительно (среднее значение Z-критерия – 0,37). Средние значения Z-критерия стандартов ВОЗ = 0. Но дети 2-й группы имели массу тела, значительно превышающую стандарты ВОЗ (Z -критерий > 1). Масса тела больных 1-й и 2-й групп достоверно различалась: во 2-й группе детей она была значительно выше (см. табл. 1).

То же касается и ИМТ, который был значительно выше и по сравнению со стандартами ВОЗ (Z -критерий приближался к 2), и по сравнению с детьми 1-й группы ($p = 0,0001$). На рис. 1 графически отражены медиана, 25–75 перцентиль массы тела у обследованных детей с ИНС.

На рис. 2 отображены медиана, 25–75 перцентиль, минимальное и максимальное значения ИМТ обследованных детей.

Как видно из представленных графиков, достоверные различия касались массы тела и ИМТ у больных 1-й и 2-й групп. Установлено, что ожирение, т.е. Z-критерий ИМТ больше 2, имели 3 ребенка (10 %) 1-й группы и 12 детей (40 %) 2-й группы.

При проведении корреляционного анализа показателей ФР детей с дозой получаемого преднизолона нами отмечено следующее: достоверная корреляционная связь выявлена между Z-критерием ИМТ и кумулятивной дозой преднизолона за последние 6 мес, она составила 0,49 ($p < 0,05$). Не установлено достоверных связей ИМТ с общей дозой преднизолона, которую ребенок получал не только последние 6 мес, но и рань-

Таблица 1 / Table 1

Физическое развитие детей с ХБП гломерулярной этиологии Physical development of children with CKD glomerular etiology

Стандарты ВОЗ	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	t Стьюдента	p
Z-критерий массы тела, среднее ± СКО	$0,37 \pm 0,73$	$1,45 \pm 1,36$	-2,12	0,04
Z-критерий длины тела, среднее ± СКО	$0,03 \pm 1,60$	$0,07 \pm 0,90$	-0,11	0,90
Z-критерий ИМТ, среднее ± СКО	$0,04 \pm 1,24$	$1,86 \pm 1,55$	-4,24	0,0001

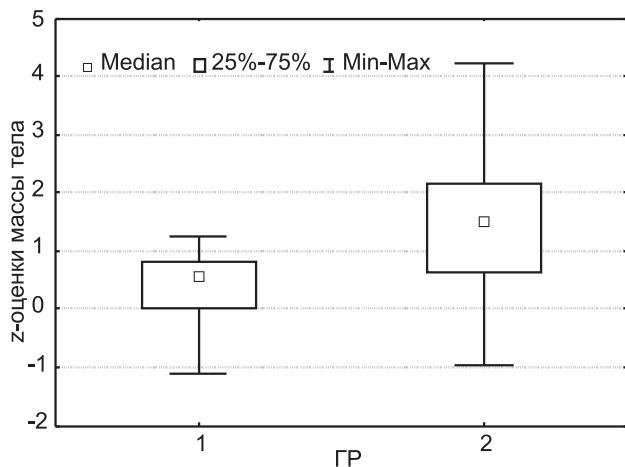


Рис. 1. Масса тела в исследуемых группах пациентов (минимальное и максимальное значения, 25–75-перцентиль и медиана).

Figure 1. Body mass in patients groups (minimal and maximal value, 25–75-percentile and median).

ше, $Rs = 0,01$ ($p > 0,05$). Также не получено достоверной связи ИМТ с продолжительностью приема преднизолона: $Rs = 0,02$ ($p > 0,05$). Не было выявлено корреляционных связей Z-критерия длины тела детей с ИНС с терапией преднизолоном: ни с кумулятивной общей дозой, ни с дозой за последние 6 мес до исследования, ни с продолжительностью глюкокортикоидного лечения. В процессе исследования выявлены достоверные корреляционные связи Z-оценок длины тела больных детей обеих групп с длиной тела при рождении: $Rs=0,33$ ($p<0,05$) в 1-й группе; $Rs=0,53$ ($p < 0,05$) во 2-й группе. Также выявлены достоверные связи длины тела больных с массой при рождении: $Rs=0,38$ ($p<0,05$) в 1-й группе; $Rs =0,45$ ($p < 0,05$) во 2-й группе.

Таким образом, при сравнении показателей длины и массы тела у детей, получавших и не получавших преднизолон в течение последних 6 мес до исследования, установлены различия в массе тела и ИМТ. У детей, получавших преднизолон последние 6 мес, были значительно превышены показатели массы тела и ИМТ по сравнению со стандартами ВОЗ и аналогичными больными, не получавшими преднизолон последние 6 мес. Нами установлены достоверные связи ИМТ с кумулятивной дозой преднизолона в последние 6 мес. При этом достоверных связей массы тела с кумулятивной дозой преднизолона, которую ребенок получал ранее 6 мес, не выявлено. Можно предположить, что связь ожирения с приемом глюкокортикоидов при ИНС у детей теряется через 6 мес после его отмены. Длина тела детей с ИНС в обеих группах значительно не отличалась

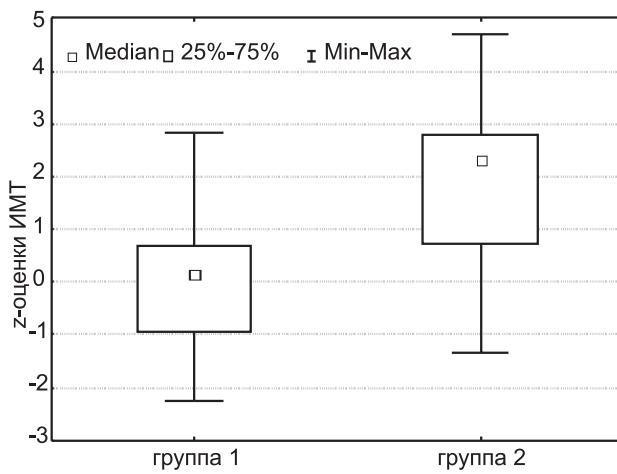


Рис. 2. ИМТ обследованных детей (медиана, 25–75 перцентиль, минимальное и максимальное значения).

Figure 2. BMI in examined children (median, 25–75-percentile, minimal and maximal value).

от показателей ВОЗ и не была связана с преднизолонтерапией, но установлены значимые связи длины тела пациентов обеих групп с антропометрическими данными при рождении.

Далее мы проанализировали возможность уменьшения дозы преднизолона у пациентов с ИНС при лечении рецидивов заболевания. Для этого ретроспективно была проанализирована эффективность терапии преднизолоном у 48 детей с ИНС во время рецидива заболевания. Среди них мы выявили 12 детей с ИНС, которые получали преднизолон для купирования рецидива в уменьшенной дозе, а именно 1 мг/кг/сут до 3 последовательно нормальных анализов мочи. Остальные 36 детей получали преднизолон для купирования рецидивов в стандартной дозе, т.е. 60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут до 3 нормальных анализов мочи. Далее дети обеих групп получали преднизолон 4–6 нед в дозе 40 мг/м²/сут в альтернирующем режиме с постепенным снижением по 5 мг/нед до отмены. Течение заболевания прослежено от дебюта ИНС до 1–12 лет стажа болезни.

Таким образом, были выделены 2 разные группы больных: получивших во время рецидива ИНС стандартную терапию преднизолоном и получивших преднизолон в дозе, в 2 раза меньше стандартной. В табл. 2 представлены характеристики исследуемых групп детей.

Как видно из табл. 2, группы детей не различались по возрасту к началу заболевания, полу, дню достижения ремиссии в дебюте нефротического синдрома и длительности ремиссии до 1 рецидива. Различия касались варианта ИНС. В группе детей, получавших преднизолон в уменьшенной

дозе, у всех, кроме одного больного, наблюдался стероидчувствительный нечасто рецидивирующий вариант болезни, т.е. более благоприятный. Стероидрезистентный вариант НС наблюдался только у 2 больных в группе получавших стандартную терапию преднизолоном для купирования рецидива (табл. 3).

Эффективность преднизолонотерапии оценивали по сроку наступления ремиссии и ее продолжительности до следующего рецидива. В табл. 4 представлены данные эффективности различных доз преднизолона при рецидиве ИНС. Из таблицы видно, что время наступления ремиссии в обеих группах не различалась. В группе 1 при применении преднизолона в дозе 60 мг/кг/сут или 2 мг/кг/сут ремиссия наступила на $8,6 \pm 4,7$ день, в группе 2 (с уменьшенной дозой преднизолона) – на $7,8 \pm 2,8$ день. Продолжительность ремиссии до следующего рецидива была $6,8 \pm 5,0$ мес в группе детей, получавших стандартную терапию, и

$24,5 \pm 20,2$ мес у детей, получавших меньшую дозу преднизолона (см. табл. 4). Продолжительность приема максимальной дозы преднизолона, так же как и преднизолона в альтернирующем режиме, не различалась в обеих группах.

Мы также представили результаты эффективности терапии преднизолоном в исследуемых группах методом Каплан и Мейера (рис. 3).

На рис. 3 наглядно показано, что при применении преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут для купирования рецидива эффективность ничем не уступает эффекту в группе детей, получивших стандартную терапию, где продолжительность последующей ремиссии была даже достоверно короче. Мы получили интересные данные по связи продолжительности ремиссии после дебюта ИНС и длительностью ремиссии после рецидива заболевания в группах детей. Как при применении стандартной терапии преднизолоном, так и в группе с уменьшенной дозой препарата выявлены достоверные

Таблица 2 / Table 2

Характеристика исследуемых групп детей с ИНС Characteristic of investigated children's groups with INS

Группа больных	Доза преднизолона 60 мг/м ² /сут или 2 мг/кг/сут	Доза преднизолона 1 мг/кг/сут	p
Число детей	36	12	
Пол: мальчики / девочки	20(55,6%) / 16(44,4%)	7(58,3%) / 5(41,7%)	>0,05
Возраст дебюта ИНС, лет	$3,8 \pm 2,2$	$5,8 \pm 3,0$	>0,05
День достижения ремиссии в дебюте НС	$10,8 \pm 5,2$	$12,4 \pm 11,9$	>0,05
Длительность ремиссии до 1 рецидива	$8,4 \pm 7,7$	$8,25 \pm 4,7$	>0,05

Таблица 3 / Table 3

Вариант ИНС в группах детей Types of INS in children's groups

Вариант ИНС	Доза преднизолона 60 мг/м ² /сут или 2 мг/кг/сут	Доза преднизолона 1 мг/кг/сут
Стероидчувствительный нечасто рецидивирующий, %	16–44,44	11–91,67
Стероидчувствительный часто рецидивирующий/стериодзависимый, %	–50,0	1–8,33
Стероидрезистентный, %	2–5,56	0,00

Примечание. Различия в частоте встречаемости вариантов НС между группами значимы [$\chi^2(df=3)$, $p=0,01296$ и $Rs=-0,375$, $p=0,008$].

Differences between the groups ($\chi^2(df=3)$, $p=0,01296$ и $Rs=-0,375$, $p=0,008$).

Таблица 4 / Table 4

Эффективность различных доз преднизолона у детей с ИНС Effectiveness different dosage of prednisolone in children with INS

Группы больных	Доза преднизолона 60 мг/м ² /сут или 2 мг/кг/сут	Доза преднизолона 1 мг/кг/сут
Длительность максимальной дозы преднизолона, дней	$13,9 \pm 4,7$	$13,6 \pm 5,3$
	20 детей (55,6 %) 16 детей (44,4 %)	7 детей (50,0 %) 5 детей (41,7 %)
День наступления ремиссии, день	$8,6 \pm 4,7$	$7,8 \pm 2,8$
Ремиссия после рецидива, мес	$6,8 \pm 5,0^*$	$24,5 \pm 20,2^*$

Примечание. Для значений, отмеченных *, получены достоверные различия ($p = 0,005$).
For value noticed* there were significant differences ($p = 0,005$).

связи между продолжительностью этих ремиссий, т.е. продолжительность первой ремиссии была связана с продолжительностью последующих ремиссий. В группе детей при лечении рецидива преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут выявлена обратная взаимосвязь между длительностью ремиссии до рецидива в месяц и длительностью ремиссии после 1 рецидива в месяц ($Rs=-0,65$, $p=0,046$), при приеме преднизолона в дозе преднизолона 60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут данная связь была положительной ($Rs=0,64$, $p=0,015$).

Таким образом, при анализе эффективности различных доз преднизолонотерапии для купирования рецидивов у детей с ИНС

получено, что время наступления ремиссии и ее продолжительность не различались; при применении преднизолона в уменьшенной дозе ремиссия продолжалась даже дольше. Однако следует отметить, что все дети, получавшие преднизолон в уменьшенной дозе, имели благоприятный вариант болезни – стероидчувствительный и нечасто рецидивирующий.

ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке ФР у детей с ИНС мы учитывали, что масса этих детей зависит от преднизолонотерапии [9, 10]. Согласно нашим данным, преднизолон значимо не влиял на рост больных: не выявлено значимых отличий от международных возрастных стандартов [11]. Но в процессе исследования выявлены достоверные корреляционные связи Z-оценок длины тела больных детей обеих групп с длиной тела при рождении. Также выявлены достоверные связи длины тела больных с массой при рождении. В литературе также есть ссылки на данный факт [12, 13]. В отношении массы тела наших пациентов отмечено, что у детей, получавших преднизолон в течение последних 6 мес до обследования, она значительно отличалась от возрастных нормативных показателей ВОЗ [11]. Эти данные неоднократно подтверждались в отечественной и международной печати [7, 8, 14, 15]. Мы выявили, что через 6 мес после прекра-

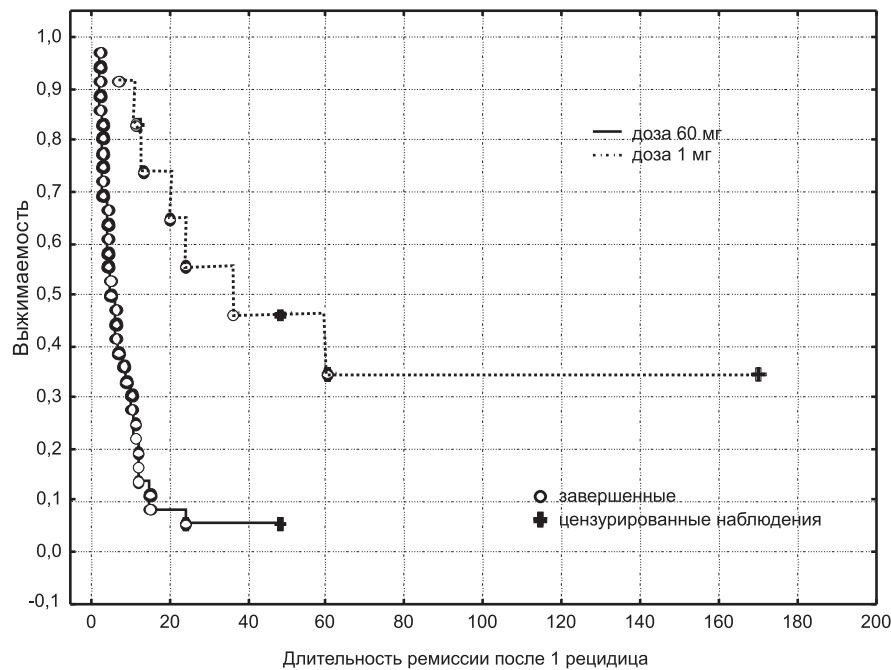


Рис. 3. Длительность последующей ремиссии у каждого больного с учетом дозы преднизолона при рецидиве ИНС (метод Каплана–Майера, $p<0,005$).

Figure 3. Duration of follow remission in each patient taking into account dosage of prednisolone during relapse of INS (Test Kaplan-Mayer, $p<0,005$).

щения терапии преднизолоном масса тела детей с ИНС приближалась к нормативным показателям и значительно отличалась от массы тела пациентов, получавших преднизолон. Мы также предполагаем, что наиболее частый побочный эффект преднизолона – ожирение – значительно уменьшается у детей через 6 мес после отмены препарата. По нашим данным, ожирение имели 40 % детей, получавших преднизолон, и только 10 % детей страдали ожирением через 6 мес после отмены преднизолона. Конечно, при приеме большой дозы преднизолона из-за ожирения страдает качество жизни пациентов и их родителей, а также нередко нарушается комплаенс [16]. В нашей практике были случаи, когда больных подростков, особенно девочек, или родителей пациентов с ИНС приходилось убеждать в необходимости длительной преднизолонотерапии. Особенно это трудно у стероидзависимых больных. Поэтому мы решили для уменьшения частоты и степени ожирения у пациентов с ИНС, которые отказывались от приема большой дозы преднизолона, сравнить срок наступления ремиссии и ее продолжительность при уменьшении дозы преднизолона. Данный анализ мы провели ретроспективно у 12 детей, которые получали преднизолон в уменьшенной дозе (1 мг/кг/сут вместо 60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут) для купирования рецидива ИНС в связи с отказом

или развитием тяжелого ожирения при лечении дебюта заболевания. Группа сравнения (36 детей, в основном со стероидчувствительным ИНС) получала стандартную терапию преднизолоном во время рецидива заболевания. В обеих группах ремиссия получена достаточно быстро – в среднем на 8-й день лечения. Продолжительность ремиссии у детей, получающих меньшую дозу преднизолона, была даже длиннее (достоверно) по сравнению с детьми, получающими преднизолон в стандартной дозировке. Конечно, данное исследование имеет недостатки, так как проведено ретроспективно и охватывает немногих больных. Кроме того, практически все дети имели стероидчувствительный нечасто рецидивирующий вариант ИНС. Но оно показывает, что уменьшение дозы преднизолона возможно в 2 раза при лечении рецидивов ИНС у стероидчувствительных больных и согласуется с мнением некоторых зарубежных авторов [16]. По данным Antonio Gardialo et al. [17], укорочение терапии преднизолоном с 8 до 4 нед, но с одинаковой кумулятивной дозой, имеет одинаковый эффект в отношении продолжительности последующей ремиссии. О том же свидетельствуют и ранее опубликованные данные отечественных авторов [18, 19]. Снижение дозы преднизолона может уменьшить такой побочный эффект глюкокортикоидов, как ожирение, и тем самым улучшить качество жизни как больных, так и их родителей. Однако для более объективного суждения об эффективности уменьшенной дозы преднизолона при лечении рецидивов ИНС необходимы более масштабные исследования в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании выявлены различия в массе тела и ИМТ у детей с ИНС, получавших и не получавших преднизолон в последние 6 мес. У детей, получавших преднизолон, были значительно превышены показатели массы тела и ИМТ по сравнению со стандартами ВОЗ и аналогичными больными, не получавшими преднизолон последние 6 мес, установлена достоверная связь Z-критерия ИМТ с кумулятивной дозой преднизолона в последние 6 мес. При анализе эффективности различных доз преднизолонотерапии для купирования рецидивов у детей со стероидчувствительным ИНС получено, что время наступления ремиссии и ее продолжительность значимо не различались при приеме стандартных (60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут) и вдвое меньших (1 мг/кг/сут) доз преднизолона. Вероятно, что при

лечении рецидивов стероидчувствительного нечасто рецидивирующего ИНС снижение суточной дозы преднизолона с 2 мг/кг/сут до 1 мг/кг/сут возможно у подростков, которые боятся стероидного ожирения, или у детей, имевших тяжелые осложнения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Guata S, Mak R. Is obesity a risk factor for chronic kidney diseases in Children? *Pediatr Nephrol* 2013;28:1949–1956. doi: 10.1007/s00467-012-2353-z
- Ding W, Mak R. Early markers of obesity-related renal injury in childhood. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1–4. doi: 10.1007/s00467-014-2976-3
- Kemper MJ, Velentini L, Husen M. Difficult to treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatr Nephrol* 2018;33:1641–1649. doi: 10.1007/s00467-017-3780-7
- Elbaba Mostafa Overweight and obesity associated with renal problems in children. *Pediatr Nephrol* 2018; 33:1947. doi: https://doi.org/10.1007/s00467-018-4028-x
- Gao T. [et al.] Interpretation of body mass index in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 558–564. doi: 10.2215/CJN.09710911
- Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF [et al.] Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1987–1995. doi: 10.1007/s00467-014-2812-9
- Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 973–980. doi: 10.1007/s00467-006-0100-z
- Simmonds J, Grundy N, Trompeter R. Long-term steroid treatment and growth: a study in steroid-dependent nephritic syndrome. *Arch Dis Child* 2010;95(2):146–149. doi: 10.1136/adc.2007.129957
- KDIGO Clinical Practice for glomerulonephritis. *Kidney international supplements* 2012;2(2):1–164. doi:10.1038/kisup.2012.10
- Lombel R, Gipson D, Hodson E. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013;28:415–426. doi: 10.1007/s00467-012-2310-x
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. *World Health Organization, Geneva*, 2006
- Franke D, Alakan H, Pavićić L. et al. Birth parameters and parental height predict growth outcome in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28:2335–2341. doi: 10.1007/s00467-013-2604-7
- Greenbaum LA, Muñoz A, Schneider MF et al. The association between abnormal birth history and growth in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:14–21. doi: 10.2215/CJN.08481109
- Кранс ВМ. Физическое развитие детей с почечной патологией. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2007; 86(1): 73–79 [Krans VM. Physical development of children with kidney pathology Pediatrics named after GN Speranskiy 2007; 86(1): 73–79]
- Broyer M, Guest D, Gagnadoux M. Growth rate in children receiving alternative-day corticosteroid treatment after kidney transplantation. *J Pediatr* 1992;120:721–725. doi: https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80234-3
- Raja K, Parikh A, Webb H, Hothi D. Use of low-dose prednisolone regime to treat a relapse of steroid – sensitive NS in children. *Pediatr Nephrol* 2017;32:99–105. doi: 10.1007/s00467-016-3458-6
- Antonio Gardiulo, Martin Vivarelli, Carmine Pecoraro et

al. Short versus long courses of prednisolone for the treatment of relapses of steroid sensitive nephrotic syndrome, results of the propine study. *Pediatr Nephrol* 2018;33:1810. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4028-x>

18. Савенкова НД. Стратегия терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2013;17(3):17–25 [Savenkova ND Treatment strategy for initial of relapsing and frequent relapsing steroid sensitive and steroid dependent minimal change nephrotic syndrome in children. *Nephrology* 2013; 17 (3): 17–25. (In Russ.)]

19. Ныркова ПА, Савенкова НД. Исследования эффективности цитостатической терапии часто рецидивирующего, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2015;19(1):30–40 [Nyrkova PA, Savenkova ND. Studies of cytostatic therapy efficiency for frequently relapsing steroid dependent nephrotic syndrome with steroid toxicity in children. *Nephrology* 2015;19(1): 30–40. (In Russ.)]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах:

Authors information

Проф. Наставшева Татьяна Леонидовна, д-р мед. наук 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, профессор, зав.кафедрой. Тел.: (473) 2372746, E-mail: nastat53@mail.ru

Prof. Tatiana L. Nastausheva MD, professor ORCID 0000-0001-6096-1784

Affiliations: 394062 Russia, Voronezh, Studensheskaya st., 10, Voronezh State Medical University named after N.N..Burdenko Chair of Hospital and Polyclinic Paediatrics, chief. Phone (473) 2372746; E-mail: nastat53@mail.ru ORCID 0000-0001-6096-1784

Доц. Кулакова Елена Николаевна, канд. мед. наук 394062, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии. Тел.: (473) 2372746. E-mail:Elena.n.kulakova@mail.ru

Assoc. Prof. Elena N. Kulakova MD ORCID 0000-0001-9880-1188

Affiliations: 394036 Russia, Voronezh, Studensheskaya st., 10, Voronezh State Medical University named after N.N..Burdenko Chair of Hospital and Polyclinic Paediatrics. Phone (473)2372746 E-mail: Elena.n.kulakova@mail.ru ORCID 0000-0001-9880-1188

Волосовец Галина Геннадьевна, канд. мед. наук 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, ассистент. Тел.: (473) 2372746, E-mail: volga-6@mail.ru ORCID – 0000-0003-2862-6411

Galina G. Volosovets – assistant, PhD

Affiliations: 394036 Russia, Voronezh, Studensheskaya st., 10, Voronezh State Medical University named after N.N..Burdenko Chair of Hospital and Polyclinic Paediatrics. Phone (473) 2372746; E-mail: volga-6@mail.ru ORCID – 0000-0003-2862-6411

Звягина Татьяна Гениевна

394024, Россия, г. Воронеж, ул. Бурденко, д. 1. Воронежская областная детская больница №1, заведующая нефрологическим отделением. Тел. (473) 2372784, E-mail: tatiana_zvyagina@mail.ru ORCID 0000-0001-6301-4723

Tatiana G. Zvyagina – Chief of Nephrology Department Voronezh Regional Children’s Hospital №1

Affiliations: 394024 Russia, Voronezh, Burdenko st., 1, Voronezh Regional Children’s Hospital №1 Phone (473) 2372784; E-mail: tatiana_zvyagina@mail.ru ORCID 0000-0001-6301-4723

Боева Екатерина Евгеньевна

398007, Россия, г. Липецк, ул. Ушинского, д. 2. Липецкая городская больница №3, заведующая детской поликлиникой. Тел. (474) 2480203, E-mail: ekat.gorcheva@yandex.ru ORCID 0000-0002-1801-692X

Ekaterina E. Boeva – 398007, Russia, Lipetsk, Ushinskiy str.,2, Lipetsk Municipal Hospital №3, Chief of children’s polyclinic, Phone (474) 2480203, E-mail: ekat.gorcheva@yandex.ru ORCID 0000-0002-1801-692X

Наставшева Наталия Сергеевна, канд. мед. наук

394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Детская больница ВГМУ, врач-педиатр. Тел.: 89155403368, E-mail: vic0512@bk.ru ORCID 0000-0002-9581-4706

Natalia S. Nastausheva – pediatrician, PhD

Affiliations: 394036 Russia, Voronezh, Studensheskaya st., 10, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Children hospital VSMU, pediatrician, PhD Phone +79155403368; E-mail: vic0512@bk.ru ORCID 0000-0002-9581-4706

Поступила в редакцию: 01.07.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 01.07.2019

Accepted for publication: 22.07.2019