

© О.А. Жданова, Т.Л. Настаушева, Г.А. Батищева, А.П. Савченко, Е.В. Стеньшинская, Т.Г. Звягина, 2020
УДК 612.6 : 616.61-008.6-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-79-89

О.А. Жданова^{1*}, Т.Л. Настаушева², Г.А. Батищева¹, А.П. Савченко^{3,4},
Е.В. Стеньшинская^{3,4}, Т.Г. Звягина^{2,4}

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И ИДИОПАТИЧЕСКИЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

¹Кафедра клинической фармакологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия; ²кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия; ³кафедра педиатрии, Институт дополнительного профессионального образования, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия; ⁴областная детская клиническая больница №1, г. Воронеж, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Изучение физического развития детей с идиопатическим нефротическим синдромом (ИНС) в основном включает оценку длины и массы тела на фоне глюкокортикоидной (ГК) терапии. Недостаточно изучены данные показатели до и после завершения лечения. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** изучить особенности физического развития детей с ИНС в дебюте заболевания, на фоне проведения ГК-терапии и после ее окончания. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен ретроспективный анализ физического развития 89 пациентов с ИНС, госпитализированных в Воронежскую областную детскую клиническую больницу №1 в 1998–2014 гг. методом расчета Z-оценок длины и массы тела в сравнении с региональными нормативами физического развития. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В дебюте ИНС значения длины тела 38,2 % детей и массы тела 41,2% пациентов были меньше значений здоровых детей, $p < 0,001$. У детей со стероидчувствительным ИНС (СЧНС) не выявлено отличий Z-оценок длины тела на фоне проведения ГК-терапии ($0,17 \pm 1,06$) и после ее окончания ($0,28 \pm 1,22$), $p = 0,794$. Длина тела уменьшалась у пациентов со стероидзависимым вариантом (СЗНС) по сравнению с пациентами со СЧНС. Значения Z-оценок массы тела детей со СЧНС увеличивались при приеме максимальных доз ГК ($0,94 \pm 1,59$) и возвращались к предыдущим значениям после окончания преднизолонотерапии ($-0,24 \pm 1,33$), $p = 0,040$. У пациентов с часто рецидивирующим течением СЧНС и СЗНС сохранялся избыток массы тела и ожирение после окончания лечения преднизолоном ($p = 0,009$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Физическое развитие детей с ИНС имеет отличия, связанные с ГК-терапией. Так как длина и масса тела детей с ИНС отличались от нормативных показателей до начала ГК-терапии, возможно влияние генетических факторов, данное предположение требует изучения. Результаты исследования могут использоваться для прогнозирования влияния ГК на физическое развитие у пациентов с ИНС и оценки прогноза заболевания.

Ключевые слова: дети, глюкокортикоидная терапия, нефротический синдром, физическое развитие

О.А. Zhdanova^{1*}, T.L. Nastaushcheva², G.A. Batischeva¹, A.P. Savchenko^{3,4},
E.V. Stenshinskaya^{3,4}, T.G. Zvyagina^{2,4}

PHYSICAL DEVELOPMENT AND IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN

¹Department of Clinical Pharmacology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ²Department of Hospital and Polyclinic Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ³Department of Pediatrics, Institute of Advanced Training, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ⁴Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Study of physical development (PD) of children with idiopathic nephrotic syndrome (INS) includes mainly assessment of body height and weight during corticosteroid (CS) therapy; specifics of these criteria before and after the treatment are not sufficiently studied. **THE AIM:** to study PD of children with INS debut during CS therapy and upon its completion. **PATIENTS AND METHODS.** A retrospective analysis of PD was performed in 89 patients with INS in Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1 during 1998–2014 using method of Z-score of body height and weight in comparison with regional standards. **RESULTS.** At the INS debut body height of 38.2% of the children and body weight of 41.2% accordingly were less than those of healthy children, $p < 0.001$. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) had no difference in body height Z-score during CS therapy (0.17 ± 1.06) and upon its completion (0.28 ± 1.22), $p = 0.794$. Body height was less in steroid-dependent patients (SDNS) compared to SSNS patients. Z-score body weight values in children with SSNS were higher during maximum doses of CS (0.94 ± 1.59) and returned to previous values after the therapy (-0.24 ± 1.33), $p = 0.040$. Patients with a frequent relapsing SSNS and SDNS had overweight and obesity remained after prednisone treatment ($p = 0.009$). **CONCLU-**

*Жданова О.А. 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра клинической фармакологии. Тел.: +7(920)229-30-55; e-mail: olga.vr9@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3917-0395

*O.A. Zhdanova. 394036, Russian Federation, Voronezh, 10 Studencheskaya Street. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Clinical Pharmacology. Phone: +7(920)229-30-55; e-mail: olga.vr9@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3917-0395

SION. Physical development of children with INS has differences associated with CS therapy. Since body height and weight of children with INS were different from the norms before CS therapy, this could be influenced by genetic factors, which to be studied further. The results can be used to prognose CS therapy influence on PD of patients and assess prognosis of INS.

Key words: children, corticosteroid therapy, nephrotic syndrome, physical development

Для цитирования: Жданова О.А., Настаушева Т.Л., Батищева Г.А., Савченко А.П., Стеньшинская Е.В., Звягина Т.Г. Физическое развитие и идиопатический нефротический синдром у детей. *Нефрология* 2020;24(3):79-89. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-79-89

For citation: Zhdanova O.A., Nastaushcheva T.L., Batischeva G.A., Savchenko A.P., E.V. Stenshinskaya E.V., Zvyagina T.G. Physical development and idiopathic nephrotic syndrome in children. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3)79-89. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-79-89

ВВЕДЕНИЕ

Изучение физического развития детей с идиопатическим нефротическим синдромом (ИНС) включает оценку массы тела, которая увеличивается в период дебюта и рецидивов заболевания за счет отеков и на фоне глюкокортикоидной (ГК) терапии [1, 2]. Избыток массы тела и ожирение относятся к известным побочным эффектам терапии ГК, но срокам возникновения и обратного развития глюкокортикостероидного ожирения у детей посвящены единичные исследования [3, 4]. По разным данным частота его возникновения составляет 35–70 % [3, 5]. Снижение дозы преднизолона приводит к уменьшению значений массы тела, но не у всех пациентов с ИНС по окончании ГК-терапии масса тела возвращается к прежним значениям [6]. В.Л. Foster и соавт. (2006) показали связь недавнего и отдаленного приема ГК с высоким риском развития ожирения у детей с ИНС [4].

Длительная терапия глюкокортикостероидами может приводить к уменьшению значений длины тела детей [7, 8]. Изучению роста детей с ИНС посвящено небольшое число исследований, в основном проводилась оценка влияния высоких доз ГК-препаратов на длину тела пациентов в связи с возможным замедлением роста [6, 9]. Так, в исследовании J. Simmonds и соавт. (2010) показано, что применение преднизолона в средней дозе 0,44 мг/кг/сут при лечении стероидзависимого варианта ИНС у детей не оказывало существенного влияния на рост. Только при использовании преднизолона в суточной дозе более 0,75 мг/кг наблюдалось снижение роста [9].

С целью уменьшения отрицательного влияния ГК на организм ребенка используется альтернирующий режим приема препаратов [10]. Он не только вызывает меньшее замедление роста, но и удлиняет ремиссию заболевания [10].

Недостаточное число данных о длительности и дозах ГК, влияющих на массу тела и рост детей, об особенностях изменения показателей физического развития в разные периоды заболевания

послужило поводом к проведению настоящего исследования.

Цель исследования: изучить особенности физического развития детей с ИНС в дебюте заболевания на фоне проведения ГК-терапии и после ее окончания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Изучено физическое развитие детей с ИНС в дебюте заболевания на фоне ГК-терапии в зависимости от варианта течения и в период ремиссии заболевания.

Объекты (участники) исследования

Пациенты с ИНС, госпитализированные в Воронежскую областную детскую клиническую больницу №1 в период с 1998 по 2014 год.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов в соответствии со следующими критериями:

- идиопатический нефротический синдром;
- возраст ребенка от 1 года до 18 лет;
- наличие в истории болезни подписанного родителями или законными представителями пациента информированного согласия на обработку данных, в том числе для научных исследований.

Из исследования исключались:

- пациенты с вторичным нефротическим синдромом (нефрит при системной красной волчанке, болезни Шенлейна–Геноха и других заболеваниях), врожденным нефротическим синдромом, нефротическим синдромом при тяжелой соматической, неврологической или генетической патологии (детский церебральный паралич, синдром Корнелии де Ланге и др.), нефротическим синдромом при гломерулонефрите.

Условия проведения

Пациенты проходили обследование и лечение в Воронежской областной детской клинической больнице №1, которая специализируется на лечении нефрологической патологии у детей г. Воронежа и Воронежской области.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 15 лет – в исследование включены все пациенты с ИНС, госпитализированные в стационар с 1998 по 2014 год.

Описание медицинского вмешательства

Для каждого пациента собирали следующие данные из историй болезни: пол, возраст в период дебюта заболевания, вид получаемой терапии (стандартная ГК-терапия, пульс-терапия метилпреднизолоном, прием цитостатиков), прогноз заболевания, показатели физического развития (длина и масса тела, индекс массы тела, ИМТ). Сравнительная оценка показателей физического развития детей разного пола и возраста проводилась путем вычисления Z-оценок на основе региональных нормативов физического развития детей Воронежской области, разработанных на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко [11].

Диагноз ИНС устанавливали на основании действующих клинических рекомендаций [10, 12]. Терапия заболевания у детей проводилась преднизолоном в суточной дозе 60 мг/м² в 3 приема в течение 6 нед в период дебюта и до трех нормальных анализов мочи при рецидивах заболевания, затем 40 мг/м²/48 ч в альтернирующем режиме в течение 4–6 нед с последующим снижением дозы на 5–10 мг в неделю – до полной отмены. При отсутствии ремиссии заболевания применяли пульс-терапию метилпреднизолоном, включающую 3–6 внутривенных введений метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг через день и последующий переход на альтернирующую терапию преднизолоном в дозе 40 мг/м²/48 ч [10, 11].

В терапии часто рецидивирующего, стероидзависимого и стероидрезистентного нефротического синдрома применяли цитостатические препараты: хлорамбуцил, циклоспорин А, циклофосфамид, микофенолата мофетил в дозах, соответствующих инструкциям по медицинскому применению препаратов и действующим клиническим рекомендациям [10, 11].

Исходы исследования

Основной исход исследования: оценка длины, массы тела и ИМТ детей с ИНС в разные периоды заболевания, на фоне проведения ГК-терапии и после ее окончания.

Дополнительные исходы исследования: представление результатов наблюдений за физическим развитием пациентов с ИНС в разные периоды заболевания.

Анализ в подгруппах

Анализ показателей физического развития

(длина, масса тела, ИМТ) проведен у детей с нефротическим синдромом в дебюте заболевания, у пациентов с разными вариантами течения стероидчувствительного нефротического синдрома (часто рецидивирующим и стероидзависимым) в период проведения ГК-терапии, у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом в период проведения ГК-терапии и после ее окончания.

Методы регистрации исходов

У детей измерялись показатели физического развития – длина тела, масса тела после купирования отека, рассчитывался ИМТ по формуле: масса тела (кг) / длина тела (м²). Сравнительный анализ показателей длины тела, массы тела и ИМТ у детей разного пола и возраста проводился путем расчета Z-оценок (Z-score) с использованием региональных нормативов физического развития детей Воронежской области, разработанных в 2014 году по методике Всемирной организации здравоохранения [13].

При анализе Z-оценок длины тела к возрастной норме относили значения в диапазоне от –2 до +2, низкорослость диагностировали при значениях Z-оценок менее –2, высокий рост – более +2 [14]. К нормальным значениям ИМТ относили показатели, находящиеся в диапазоне от –1 до +1, легкая недостаточность питания диагностировалась при значениях от –1 до –2, недостаточность питания или истощение определяли при величинах Z-оценок ИМТ менее –2, избыток массы тела – от +1 до +2, ожирение – +2 и более [15].

Этическая экспертиза

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, одобрены этическим комитетом Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 26.05.2016 г.). От всех пациентов или их законных представителей получено информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался, в исследование включали всех пациентов, находившихся на лечении с ИНС в период исследования.

Методы статистического анализа данных: а) анализ данных проводился с использованием программ Statistica 6.1 и Biostat (версия 4.03); б) для количественных показателей, имеющих

нормальное распределение, указаны среднее значение (М) и стандартное отклонение (СО). Проверка согласия полученного распределения с нормальным распределением проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилкса. В случаях несоответствия исследуемого распределения нормальному распределению для анализа различий в двух группах применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Такие показатели описаны с использованием медианы и 25, 75 перцентилей. Качественные номинальные и порядковые данные представлены частотой встречаемости, включающей абсолютное (n) и относительное (%) значения; в) количественные показатели в двух группах сравнивали при помощи t-теста Стьюдента для независимых выборок. Для анализа различий качественных показателей применяли критерий χ^2 , в случаях малого размера выборок (число наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы <5) точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса для таблиц 2x2. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 89 пациентов с ИНС, находившихся в стационаре в 1998–2014 годах. Среди детей было 50 мальчиков (56,2%) и 39 девочек (43,8%). Дети поступали в стационар неоднократно. Дебют ИНС в возрасте до 3 лет имели 30 детей (33,7%), от 3 до 10 лет – 40 детей (44,9%), старше 10 лет – 19 детей (21,3%).

Стероидчувствительный нефротический синдром (СЧНС) был диагностирован у 66 детей

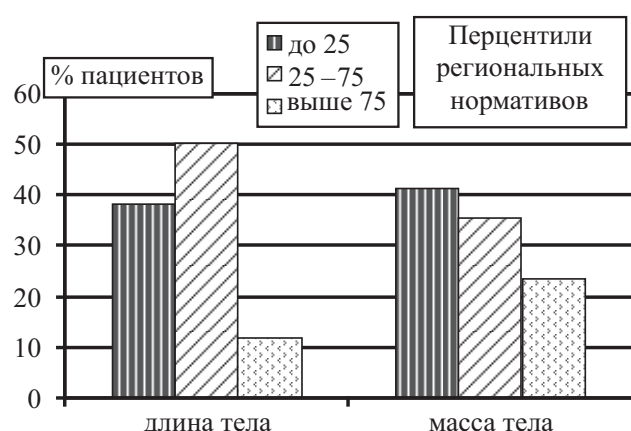


Рисунок 1. Длина и масса тела детей с ИНС в дебюте заболевания в сравнении с региональными нормативами физического развития.

Figure 1. Body height and weight of the children at the INS debut compared to the regional standards of physical development.

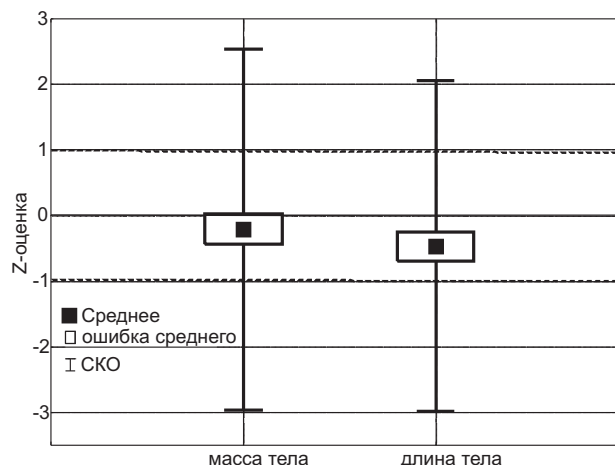


Рисунок 2. Значения показателей физического развития детей в период дебюта нефротического синдрома.

Figure 2. Values of children's physical development indices at the INS debut.

(74,2%), в том числе часто рецидивирующий и стероидзависимый – у 20 пациентов, стероидрезистентный ИНС (СРНС) – у 23 детей (25,8%).

У 35 детей с ИНС физическое развитие оценено в дебюте заболевания до назначения ГК-терапии, у 28 пациентов – в период проведения ГК-терапии (на фоне максимальной дозы преднизолона) и после ее окончания, в период длительной ремиссии заболевания.

Основные результаты исследования

Выполнен анализ длины и массы тела 35 детей с нефротическим синдромом в дебюте заболевания. Среди детей было 23 мальчика (65,7%) и 12 девочек (34,3%). Полученные значения длины и массы тела детей сравнивали с региональными нормативами физического развития (рис. 1).

В группе пациентов с ИНС выявлено увеличение числа детей со значениями длины и массы тела ниже средних величин (до 25 перцентиля) региональных нормативов физического развития. Значения длины тела меньше значений здоровых детей имели 38,2% пациентов, массы тела – 41,2% детей. Выявленные различия статистически достоверны (критерий χ^2 , $p < 0,001$).

Полученные значения Z-оценок исследуемых показателей физического развития у детей в период дебюта нефротического синдрома в сравнении с показателями здоровых детей Воронежской области представлены на рис. 2. Средние значения Z-оценок исследуемых показателей у здоровых детей Воронежской области представлены в виде нулевого среднего значения и стандартного отклонения, равного 1.

Длина тела детей в дебюте ИНС была меньше длины тела здоровых детей Воронежской обла-

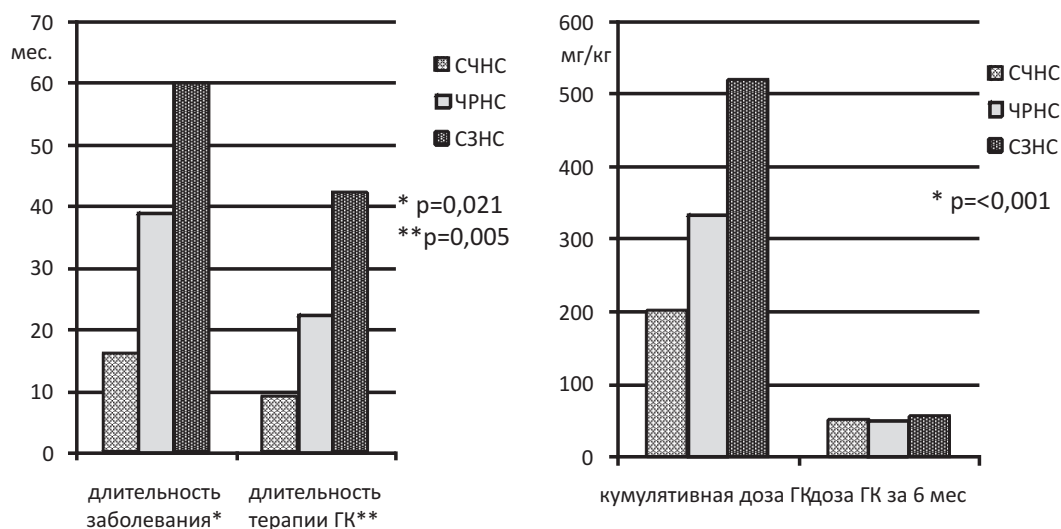


Рисунок 3. Продолжительность терапии и полученные дозы ГК у пациентов с нефротическим синдромом
Figure 3. Duration of the therapy and CS therapy doses received by patients with nephrotic syndrome

сти ($-0,47 \pm 1,26$), $p=0,014$. Показатели массы тела отличались от массы тела, представленной в региональных стандартах физического развития в меньшей степени ($-0,21 \pm 1,38$), $p=0,271$ (см. рис. 2).

Изучено изменение длины тела детей с ИНС в разные периоды заболевания. Из 89 пациентов отобраны 28 детей, которые получали ГК в течение последних 6 мес перед поступлением в стационар.

С нечасто рецидивирующим СЧНС в данной группе было 12 детей (42,9%), часто рецидивирующий вариант течения ИНС (ЧРНС) наблюдался у 6 пациентов (21,4%), стероидзависимый вариант СЧНС (СЗНС) – у 10 детей (35,7%).

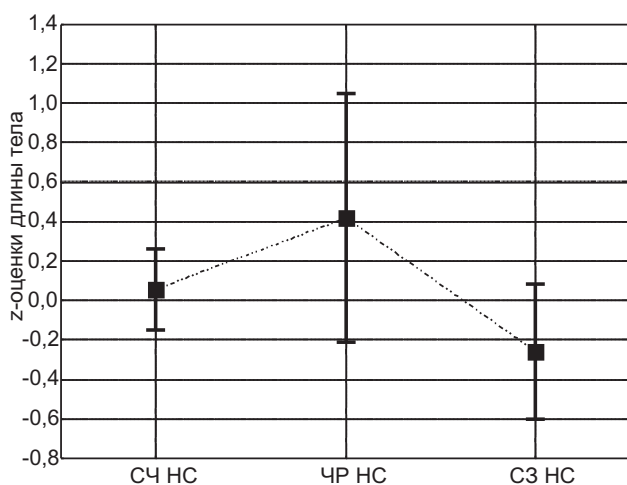


Рисунок 4. Z-оценки длины тела у пациентов с различными вариантами течения нефротического синдрома (средние значения и 95 % доверительный интервал).
Figure 4. Z-scores of body height in patients with different variations of nephrotic syndrome progress (average values and 95% confidence interval).

Группы пациентов не различались по возрасту. Среди пациентов с СЧНС медиана возраста составила 6,0 лет (5,2; 9,6), с ЧРНС – 7,8 (5,3; 8,1), со СЗНС – 8,3 (4,6 – 13,3), $p=0,515$. Но дети различались по длительности заболевания и продолжительности терапии ГК (рис. 3).

Дети с ЧРНС и СЗНС имели достоверно большую длительность болезни, продолжительность терапии глюкокортикостероидами и общую кумулятивную дозу ГКС по сравнению с пациентами с нечасто рецидивирующим нефротическим синдромом. При этом не было выявлено различий между группами пациентов в отношении дозы, полученной детьми в предыдущие 6 мес терапии.

Сравнительная характеристика длины тела пациентов с разным течением НС представлена на рис. 4.

Все пациенты с нефротическим синдромом имели значения длины тела, не выходящие за границы показателей здоровых детей (нулевое среднее значение Z-оценки и стандартное отклонение, равное 1). Средние значения длины тела были ниже в группе пациентов со СЗНС ($-0,26 \pm 1,08$) по сравнению с детьми, имеющими нечасто рецидивирующий СЧНС и часто рецидивирующий вариант СЧНС (ЧРНС) – $0,06 \pm 0,96$ и $0,42 \pm 1,01$ соответственно ($p=0,233$). Оценка влияния принимаемой дозы ГК на рост детей с использованием регрессионного анализа показала, что, начиная с суточной дозы преднизолона 0,5 мг/кг, возникает задержка роста пациентов с нефротическим синдромом относительно здоровых детей [15].

Проведена оценка изменений физического развития детей с нефротическим синдромом как возможных осложнений глюкокортикостероидной

терапии. Выделены две группы пациентов, у которых физическое развитие оценивалось на фоне приема максимальной дозы ГК и в период наиболее длительной ремиссии заболевания.

Проанализированы данные 31 пациента со стероидчувствительным нефротическим синдромом, из них 18 детей получали ГК до госпитализации в стационар (группа 1), 13 пациентов не получали ГК 6 мес и более (группа 2). Возраст детей в 1-й группе составил 5,6 (5,0; 8,0) года, во 2-й – 9,1 (7,0; 12,9) года ($p=0,032$), девочек в 1-й группе было 10 (56,0%), во 2-й – 5 (39,0%). В 1-й группе ЧРНС был у 4 больных, СЗНС – у 3 человек. Дети 2-й группы поступали для планового обследования в период ремиссии заболевания. Длительность ремиссии составила от 11 мес до 13 лет [38 (20; 108) мес].

Средние значения Z-оценок длины тела детей 1-й группы составили $0,17 \pm 1,06$, 2-й – $0,28 \pm 1,22$ ($p=0,794$). На фоне ГК-терапии у одного ребенка были выявлены значения Z-оценки длины тела $-2,11$, что соответствовало низкому росту.

Изучено изменение массы тела детей с ИНС в разные периоды заболевания и с разными вариантами течения нефротического синдрома. На рис. 5 представлены значения Z-оценок массы тела у пациентов с нечасто рецидивирующим СЧНС – 12 детей (42,9%), ЧРНС – 6 пациентов (21,4%) и СЗНС – 10 детей (35,7%).

Средние значения массы тела были выше у пациентов с ЧРНС и СЗНС ($1,26 \pm 1,35$ и $1,42 \pm 1,04$ соответственно) по сравнению с детьми с нечасто рецидивирующим СЧНС ($0,63 \pm 1,56$), $p=0,009$.

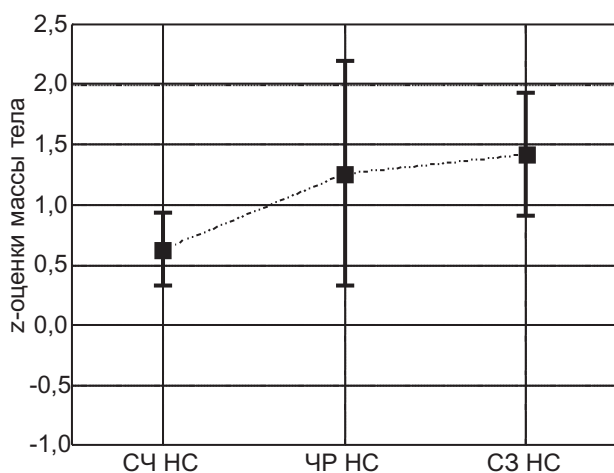


Рисунок 5. Z-оценки массы тела у пациентов с разными вариантами течения нефротического синдрома (средние значения и 95 % доверительный интервал).

Figure 5. Z-scores of body weight in patients with different variations of nephrotic syndrome progress (average values and 95% confidence interval).

Наиболее значимые отличия Z-оценок от средних величин получены в группе детей, имеющих зависимость от стероидов ($p<0,001$). Построение модели зависимости изменений Z-оценок массы тела детей от полученной дозы ГК показало, что, начиная с суточной дозы 15 мг/м^2 ($\approx 0,5 \text{ мг/кг}$), прибавка Z-оценок массы тела детей, получающих ГК, превышала прибавку массы тела здоровых детей соответствующего пола и возраста [16].

Значения массы тела детей оценивались также у 31 пациента со СЧНС на фоне приема максимальной дозы ГК (18 детей, группа 1) и в период наиболее длительной ремиссии заболевания (13 пациентов, группа 2). Средние значения Z-оценок массы тела детей 1-й группы составили $0,94 \pm 1,59$, 2-й – $-0,24 \pm 1,33$.

В период проведения ГК-терапии у большинства детей отмечалось развитие избытка массы тела и ожирения. Получены отличия Z-оценок массы тела у пациентов 1-й группы, получавших ГК, от показателей здоровых детей, представленных нулевым средним значением и стандартным отклонением, равным 1 ($p<0,001$), и Z-оценок детей 2-й группы, не получавших ГК 6 мес и более ($p=0,040$).

На рис. 6 представлена частота встречаемости различных значений ИМТ у детей с ИНС в период приема максимальной дозы гормона и при длительной ремиссии заболевания.

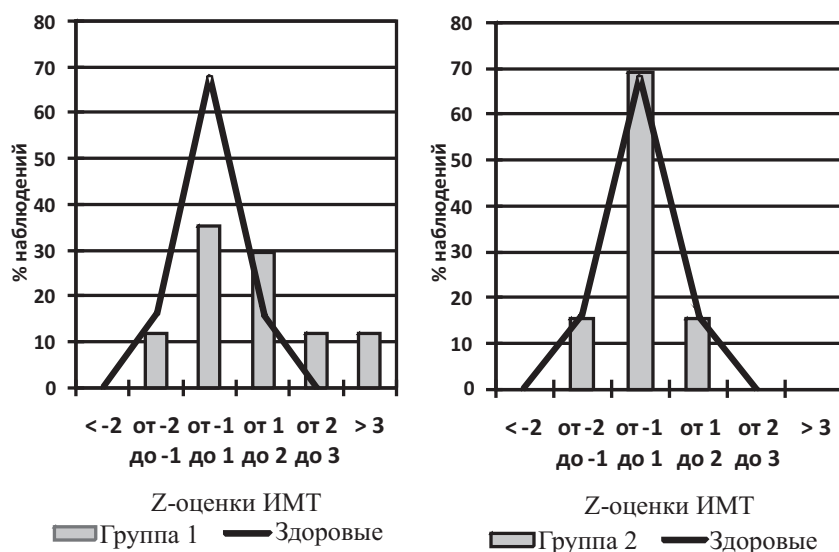
Дети, получающие ГК-терапию, в большинстве случаев имели избыток массы тела и ожирение (52,9% пациентов). После окончания терапии в случаях нечасто рецидивирующего СЧНС масса тела пациентов возвращалась к норме.

Дополнительные результаты исследования

Для отдельных пациентов оценены изменения длины и массы тела в динамике в различные периоды заболевания. Измерения показателей физического развития проводили во время дебюта ИНС до назначения ГК-терапии (наблюдение 1), по окончании 6-недельного курса приема преднизолона в максимальной дозе 60 мг/м^2 в сутки (наблюдение 2), после приема ГК в альтернирующем режиме в дозе 40 мг/м^2 в сутки (наблюдение 3), после полной отмены препарата (наблюдение 4) и при поступлении с рецидивом заболевания (наблюдение 5). Значения показателей длины и массы тела детей отмечены на региональных справочных диаграммах физического развития.

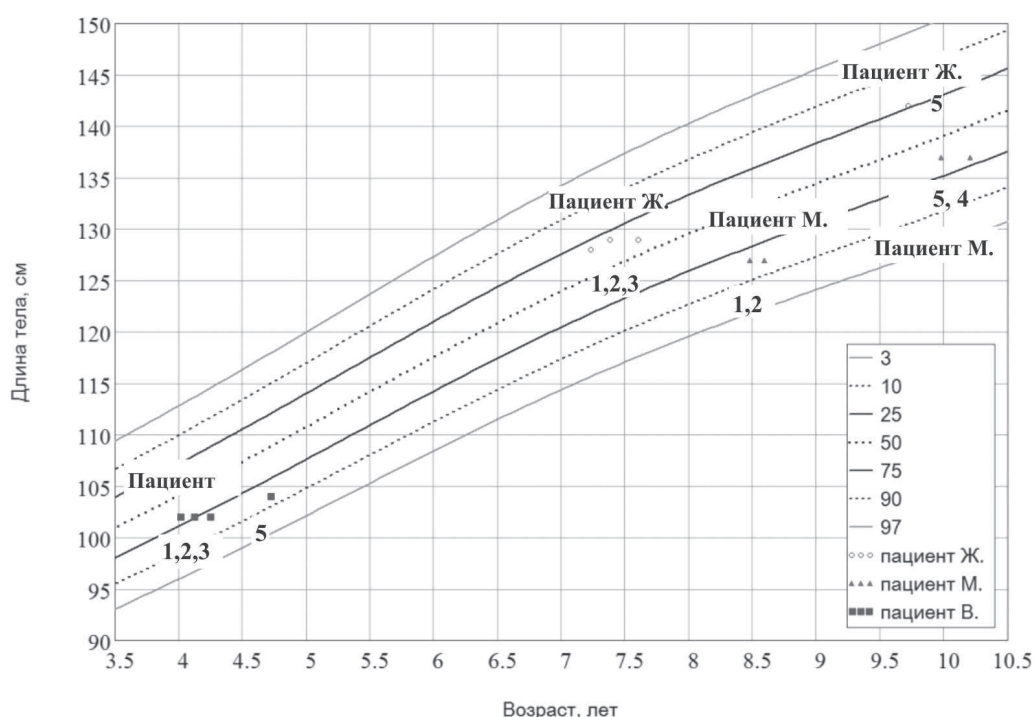
Динамика изменения длины тела детей с нефротическим синдромом представлена на рис. 7.

У пациента В. наблюдалось некоторое замедление процесса роста в период приема макси-



максимальной дозы ГК – значения длины тела сместились из 25 в 10 центильный коридор. Ребенок М. обследован в период дебюта заболевания и через 1,5 лет при наступлении рецидива болезни. Значения длины тела переместились из зоны «низкого роста» (центильный коридор от 10 до 25 перцентилей) в зону средних величин (25–75 перцентилей),

не отмечалось замедления роста ребенка на фоне ГК-терапии. У пациента Ж. значения длины тела в течение всего периода наблюдения в коридоре средних величин (25–75 перцентилей). Применение максимальной дозы ГК приводило к некоторому замедлению процесса роста с последующим восстановлением, и через 2 года от начала наблю-



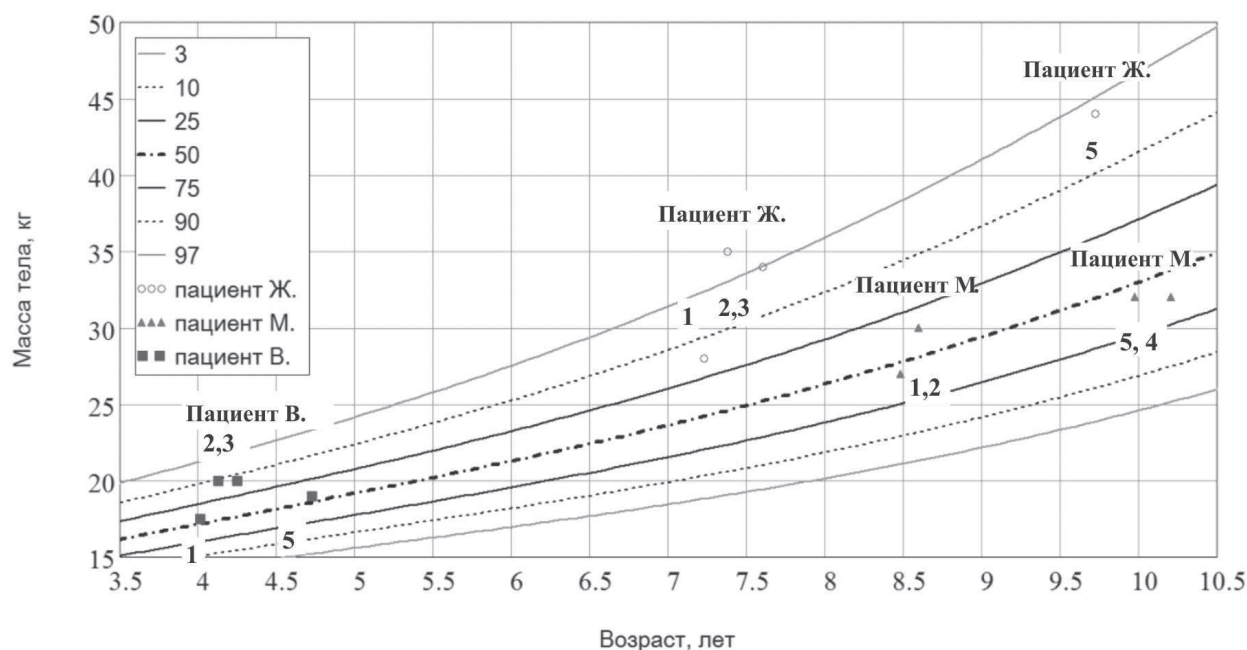


Рисунок 8. Динамика изменений массы тела пациентов с нефротическим синдромом в разные периоды заболевания. Пациент Ж. – наблюдения 1, 2, 3, 5; пациент М. – наблюдения 1, 2, 5, 4; пациент В. – наблюдения 1, 2, 3, 5, где наблюдение 1 – во время дебюта до назначения ГК, наблюдение 2 – после 6 нед получения максимальной дозы ГК, наблюдение 3 – после альтернирующего режима, наблюдение 4 – после отмены препарата и наблюдение 5 – при поступлении с рецидивом заболевания. Figure 8. Dynamics of body weight changes in patients with nephrotic syndrome at different periods of the disease. Patient Ж. – observations 1, 2, 3, 5; patient М. – observations 1, 2, 5, 4; patient В. – observations 1, 2, 3, 5, where observation 1 – during the debut before prescription of CS, observation 2 – after 6 weeks of the therapy with maximum dose of CS, observation 3 – after alternating course, observation 4 – after CS withdrawal and observation 5 – upon admission with a relapse of the disease.

дения и приема ГК не выявлено задержки роста.

Результаты наблюдений за изменением массы тела детей с нефротическим синдромом в разные периоды заболевания представлены на рис. 8.

У пациентов В. и М. до начала проведения преднизолонотерапии масса тела находилась в диапазоне средних величин (25–75 перцентили). Применение преднизолона в рекомендуемых для лечения ИНС дозах приводило к увеличению массы тела и смещению показателей у пациента В. в сторону 75–90 центильного коридора, у пациента М. – в сторону 50–75 центильного коридора. В период отмены ГК значения массы тела возвращались к первоначальным показателям. Мальчик Ж. до начала приема ГКС имел значения массы тела выше средних величин (75–90 центильный коридор). Терапия преднизолоном приводила к значительному увеличению массы тела (выше значений 97 перцентиль). После отмены препарата масса тела у ребенка уменьшилась до уровня 90–97 центильного коридора, но не вернулась к первоначальному уровню.

Нежелательные явления

Нежелательные явления в процессе проведения исследования не отмечены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дети в дебюте ИНС до назначения глюкокортикоидной терапии, имели значения длины и массы тела ниже средних величин региональных нормативов физического развития. У детей со СЧНС не выявлено изменений длины тела на фоне проведения ГК-терапии и в период ремиссии заболевания. Длина тела уменьшалась у пациентов со СЗНС, имевших большую длительность заболевания и получивших более высокую кумулятивную дозу ГК по сравнению с пациентами со СЧНС. Масса тела детей со СЧНС увеличивалась в период приема максимальных доз ГК и возвращалась к предыдущим значениям в период ремиссии. У пациентов с часто рецидивирующим вариантом течения СЧНС и особенно со СЗНС значения массы тела не возвращались к нормальным величинам, сохранялись избыток массы тела или ожирение.

Полученные результаты об изменении длины и массы тела детей в дебюте нефротического синдрома являются новыми и требуют дальнейшего изучения. Выявленные отличия прослеживаются при анализе показателей физического развития детей в сравнении с региональными нормативами, т.е. со здоровыми детьми нашего региона.

Одной из причин возникновения указанных изменений могут быть генетические особенности полиморфизма генов, изучение которых началось в последние годы [17].

Длительный прием ГК может приводить к задержке роста детей [19]. Глюкокортикоиды тормозят синтез белка в элементах соединительной ткани и мышцах, нарушают образование белкового каркаса костей и отложению в них кальция [7]. В отдельных публикациях обсуждается вопрос о допустимых дозах ГКС, не препятствующих нормальному росту ребенка [9, 18]. В нашем исследовании не получено данных о замедлении роста детей в период проведения стандартной терапии дебюта или рецидива СЧНС. Но у пациентов с зависимостью от стероидов, получавших длительно большие дозы ГК, значения длины тела были меньше показателей детей со СЧНС. О. Motoyama, K. Iitaka в 2007 г. только у двух пациентов со СЧНС после 15-летнего наблюдения наблюдали тяжелую задержку роста, у остальных 32 пациентов конечный рост был незначительно изменен [19]. A. Madani и соавт. (2011) не получили статистически значимого замедления роста детей с нефротическим синдромом после терапии преднизолоном в соответствии с клиническими рекомендациями [20]. В работе D. Ribeiro и соавт. (2015) показано, что значения Z-оценки длины тела и минеральной плотности костной ткани были достоверно ниже у пациентов, получавших ГК в суточной дозе более 0,2 мг/кг [18]. Согласно данным O. Marginean и соавт. (2016), скорость роста была ниже у пациентов с ЧРНС и СЗНС по сравнению с нечасто рецидивирующим СЧНС [21].

Риск задержки роста у детей с НС выше в группах пациентов с ранним дебютом НС и у тех, кто в подростковом возрасте продолжает получать ГКС-терапию для лечения рецидивов. Терапия гормоном роста может улучшать абсолютные значения и скорость роста у детей с НС [22].

Увеличение массы тела детей в период приема ГК описано многими авторами [3, 23, 24]. Даже при применении ГКС короткими курсами (до 14 дней) у 21 из 75 детей отмечалось увеличение массы тела [25]. Это самый частый побочный эффект длительной терапии стероидными гормонами, обусловленный влиянием препаратов на обмен веществ, но важным остается вопрос длительности существования глюкокортикоид-индуцированного ожирения у детей.

Согласно нашим данным, у 52,9% пациентов в период получения максимальной дозы ГК отмечались избыток массы тела и ожирение. После от-

мены препарата масса тела возвращалась к норме и среди детей, не получающих ГК в течение 6 мес и более, не выявлено пациентов с избытком массы тела и ожирением.

Наибольшие отличия массы тела от нормальных величин получены у детей с ЧРНС и СЗНС. Эти дети получили более высокую кумулятивную дозу кортикостероидов, чем дети с редкими рецидивами нефротического синдрома. Нет данных о динамике массы тела у пациентов этой группы в течение длительного времени после отмены стероидной терапии, так как они не имели длительных ремиссий заболевания.

По данным разных авторов, перенесенный в детстве стероидчувствительный нефротический синдром приводил к развитию избытка массы тела и ожирения у 8–23% взрослых [6, 23]. Установлено, что 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 [24]. В работе A. Nakamura и соавт. (2010) сохранение избыточной массы тела в период ремиссии нефротического синдрома после прекращения глюкокортикоидной терапии было связано с дозой и длительностью воздействия глюкокортикоидов и ассоциировалось с гиперлипидемией у пациентов [26].

Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с его ретроспективным характером и небольшим объемом выборки. Из большого числа пациентов с ИНС мы смогли отобрать ограниченное число историй болезни, содержащих необходимые для анализа сведения, поэтому анализ изменения длины и массы тела выполнен у 28 пациентов с разными вариантами течения нефротического синдрома и у 31 ребенка в период проведения ГК-терапии и после ее окончания. Проспективное исследование с оценкой антропометрических данных в одинаковые сроки у всех пациентов позволило бы наиболее полно оценить влияние режима приема ГК на физическое развитие детей. Небольшое число пациентов с ЧРНС и СЗНС связано с включением в исследование детей, получавших только стероидную терапию внутрь и не получавших другие виды лечения (пульс-терапия, прием цитостатиков).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физическое развитие детей с нефротическим синдромом имеет отличия, которые связаны не толь-

ко с проводимой ГК-терапией, но и с возможным влиянием других факторов, требующих дальнейшего изучения. Уже в период дебюта заболевания дети с ИНС имели более низкие значения длины и массы тела по сравнению со здоровыми детьми. Длина тела уменьшалась у пациентов со СЗНС, имевших большую длительность заболевания и получивших более высокую кумулятивную дозу ГК по сравнению с пациентами со СЧНС. Масса тела детей со СЧНС увеличивалась в период приема максимальных доз ГК и возвращалась к предыдущим значениям в период ремиссии. У пациентов с ЧРНС и особенно со СЗНС значения массы тела не возвращались к нормальным величинам, сохранялся избыток массы тела или ожирение. Результаты исследования могут быть использованы для прогнозирования влияния ГК на физическое развитие у пациентов с нефротическим синдромом и оценки прогноза заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD001533. doi: 10.1002/14651858.CD001533.pub5
- Приходина ЛС, Папиз СВ, Лебеденкова МВ, Столярев ЕС. Имеются ли ассоциации ожирения с прогрессированием стероид-резистентного нефротического синдрома у детей? *Нефрология* 2017;21(2):56–61. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-56-61
- Prikhodina LS, Papizh SV, Lebedenkova MV, Stolyarevich ES. Is obesity associated with progression of steroid-resistant nephrotic syndrome in children? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(2):56–61. (In Russ.)
- Hjorten R, Anwar Z, Reidy KJ. Long-term Outcomes of Childhood Onset Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2016;4:53. doi: 10.3389/fped.2016.00053
- 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
- Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9(1):30. doi: 10.1186/1710-1492-9-30
- Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2015;30(3):459–468. doi: 10.1007/s00467-014-2955-8
- Ландышев ЮС. Механизмы действия и основные терапевтические эффекты глюкокортикоидов. *Амурский медицинский журнал* 2014;1(5):10–29
- Landyshev YS. Mechanisms of action and therapeutic effects of basic glucocorticoids. *Amur Medical Journal* 2014;1(5):10–29. (In Russ.)
- Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PLoS ONE* 2017;12(1):e0170259. doi:10.1371/journal.pone.0170259
- Simmonds J, Grundy N, Trompeter R, Tullus K. Long-term steroid treatment and growth: a study in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2010;95(2):146–149. doi: 10.1136/adc.2007.129957
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139–274. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.9>
- Минакова ОВ, Жданова ОА, Настаушева ТЛ. Современные изменения региональных справочных показателей длины и массы тела детей и подростков воронежской области. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* 2017;16(1):110–118
- Minakova OV, Zhdanova OA, Nastaushcheva TL. Comparative description of physical development (height and weight) of children 14 years old in Voronezh region. *System analysis and management in biomedical systems* 2017;16(1):110–118. (In Russ.)
- Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с нефротическим синдромом. М., 2016 http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_nefr.pdf
- Clinical recommendations for medical care to children with nephrotic syndrome. М., 2016 (In Russ.)
- Жданова ОА, Настаушева ТЛ, Гурович ОВ. Основные тенденции физического развития детей и подростков Воронежской области. В: *Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием*. Исток, Воронеж, 2017;258–260
- Zhdanova OA, Nastaushcheva TL, Gurovich OV. Main tendencies of physical development of children and adolescents in Voronezh region. In: *Materials of the XXIII Congress of the Physiological society named after I.P. Pavlov with international members*. Istoki, Voronezh, 2017;258–260. (In Russ.)
- WHO child growth standards: training course on child growth assessment. Geneva: WHO, 2008. http://www.who.int/entity/childgrowth/training/module_c_interpreting_indicators_ru.pdf?ua=1
- Жданова ОА, Минакова ОВ, Курипта ОВ. Оценка влияния дозы преднизолона на рост детей с нефротическим синдромом. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* 2017;16(4):884–890
- Zhdanova OA, Minakova OV, Kuripta OV. Assessment of prednisolone dose effect on the growth of children with nephrotic syndrome. *System analysis and management in biomedical systems* 2017;16(4):884–890. (In Russ.)
- Жданова ОА, Минакова ОВ, Курипта ОВ. Моделирование изменений массы тела детей с нефротическим синдромом на фоне глюкокортикоидной терапии. *Вестник новых медицинских технологий* 2018;25(2):48–53. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16018
- Zhdanova OA, Minakova OV, Kuripta OV. Modelling of weight changes in children with nephrotic syndrome during glucocorticoid therapy. *Journal of new medical technologies* 2018;25(2):48–53. (In Russ.)
- Бегларов РО. Гены NPHS1 и NPHS2 у детей с нефротическим синдромом. *Нефрология* 2019;23(5):65–70. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-65-70
- Beglarov RO. NPHS1 and NPHS2 genes in children with nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):65–70. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-65-70
- Ribeiro D, Zawadzinski S, Pittet LF et al. Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 2015;174(7):911–917. doi: 10.1007/s00431-014-2479-z
- Motoyama O, Iitaka K. Final height in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2007;49(5):623–625. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02429.x
- Madani A, Umar SU, Taghaddi R et al. The Effect of Long-term Steroid Therapy on Linear Growth of Nephrotic Children. *Iran J Pediatr* 2011;21(1):21–27
- Marginean O, Constantinescu AR. Growth suppression in children with frequently-relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome (The 17th IPNA Congress, Iguazu, Brazil, September 2016) *Pediatr Nephrol* 2016;31(10):1845. doi: 10.1007/s00467-016-3467-5
- Zhang M, Gao Y, Li YJ et al. The growth in children with nephrotic syndrome on long-term glucocorticoids treatment (The 17th IPNA Congress, Iguazu, Brazil, September 2016)

Pediatr Nephrol 2016;31(10):1866–1667. doi: 10.1007/s00467-016-3467-5

23. Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M et al. Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol* 2014;81(3):166–173. doi: 10.5414/CN108044

24. Настаушева ТЛ, Боева ЕЕ, Звягина ТГ и др. 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

Nastausheva TL, Boeva EE, Zvyagina TG et al. Influence of prednisone therapy on physical development of children with nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):88–95. (In Russ.)

26. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Arch Dis Child* 2016;101:365–370. doi: 10.1136/archdischild-2015-309522

26. Nakamura A, Niimi R, Kurosaki K, Yanagawa Y. Factors influencing cardiovascular risk following termination of glucocorticoid therapy for nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2010;14(5):457–462. doi: 10.1007/s10157-010-0317-9

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

Сведения об авторах:

Доц. Жданова Ольга Александровна, д-р мед. наук
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, кафедра клинической фармакологии. Тел.: +7(473)265-64-42; +7(920)229-30-55; E-mail: olga.vr9@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3917-0395

Проф. Настаушева Татьяна Леонидовна, д-р мед. наук
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(473)237-27-46; E-mail: nastat53@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6096-1784

Проф. Батищева Галина Александровна, д-р мед. наук
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, кафедра клинической фармакологии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(473)265-68-47; E-mail: bat13@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4771-7466

Доц. Савченко Андрей Пантелеевич, канд. мед. наук
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, кафедра педиатрии Института дополнительного профессионального образования. 394024, Россия, Воронеж, ул. Бурденко, д. 1. Воронежская областная детская клиническая больница №1, заместитель главного врача по лечебной работе. Тел.: +7(473)237-27-50; E-mail: nic-sav@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1438-3191

Доц. Стеньшинская Елена Вячеславовна, канд. мед. наук
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, кафедра педиатрии Института дополнительного профессионального образования. Тел.: +7(473)253-92-90; E-mail: st-sav@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2692-6816

Звягина Татьяна Гениевна, канд. мед. наук
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии, ассистент. 394024, г. Воронеж, ул. Бурденко, д. 1. Воронежская областная детская клиническая больница №1, заведующая нефрологическим отделением. Тел.: +7(473)237-27-84; E-mail: tatiana_zvyagina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6301-4723

About the authors:

Olga A. Zhdanova, Associate professor, M.D.
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, 10 Studencheskaya Street. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Clinical Pharmacology. Phone: +7(920)229-30-55; E-mail: olga.vr9@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3917-0395

Professor Tatiana L. Nastausheva, M.D.
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, 10 Studencheskaya Street. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Hospital and Polyclinic Pediatrics, Head of Department. Phone: +7(473)237-27-46; E-mail: nastat53@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6096-1784

Professor Galina A. Batischeva, M.D.
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, 10 Studencheskaya Street. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Clinical Pharmacology, Head of Department. Phone: +7(473)265-68-47; E-mail: bat13@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4771-7466

Andrey P. Savchenko, Associate professor, Ph.D.
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, 10 Studencheskaya Street. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Pediatrics of the Institute of Advanced Training. 394024, Russian Federation, Voronezh, 1, Burdenko Str. Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Deputy Clinical Director. Phone: +7(473)237-27-50; E-mail: nic-sav@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1438-3191

Elena V. Stenshinskaya, Associate professor, Ph.D.
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, 10 Studencheskaya Street. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Pediatrics of the Institute of Advanced Training. Phone: +7(473)253-92-90; E-mail: st-sav@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2692-6816

Tatiana G. Zvyagina, Assistant, Ph.D.
Affiliations: 394036, Russia, Voronezh, 10 Studencheskaya Street. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Hospital and Polyclinic Pediatrics. 394024, Russian Federation, Voronezh, 1, Burdenko Str. Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Head of Nephrology Department. Phone: +7(473)237-27-84; E-mail: tatiana_zvyagina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6301-4723

Поступила в редакцию: 19.01.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 19.01.2020

Accepted for publication: 19.03.2020